

Ops.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



INVENTARIO
Nov 1967

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-19210

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO SISTEMA DE LIBERACION CONTROLADA Y METODO PARA FABRICARLO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

99



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[Barcode]

No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Nantharat PEARNCHOB Giessuebelgasse 6, 88400 Bibierach, Alemania 3. Karl Gerhard WAGNER Mozarstrasse 1, 88400 Biberach, Alemania 2. Thomas FRIEDL Hans-Liebherr-Strasse 48/4, 88416 Ochsenhausen, Alemania 4. Florian SOMMER Silcherweg 12, 88353 Kisslegg, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2007/058302</u> Fecha: <u>10 de agosto de 2007</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/022932 A2</u> Fecha: <u>28 de febrero de 2008</u>			
6 Título (54) <u>SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODO PARA FABRICARLO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 009/020</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>25 de agosto de 2006</u>	<u>06017754.0</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>09-3,006 y 09-3,007</u> <u>09-12,639 y 09-12,640</u> <u>09-14,754 y 09-14,814</u>		Fecha: <u>14 de enero de 2009</u> <u>16 de febrero de 2009</u> <u>24 de febrero de 2009</u>

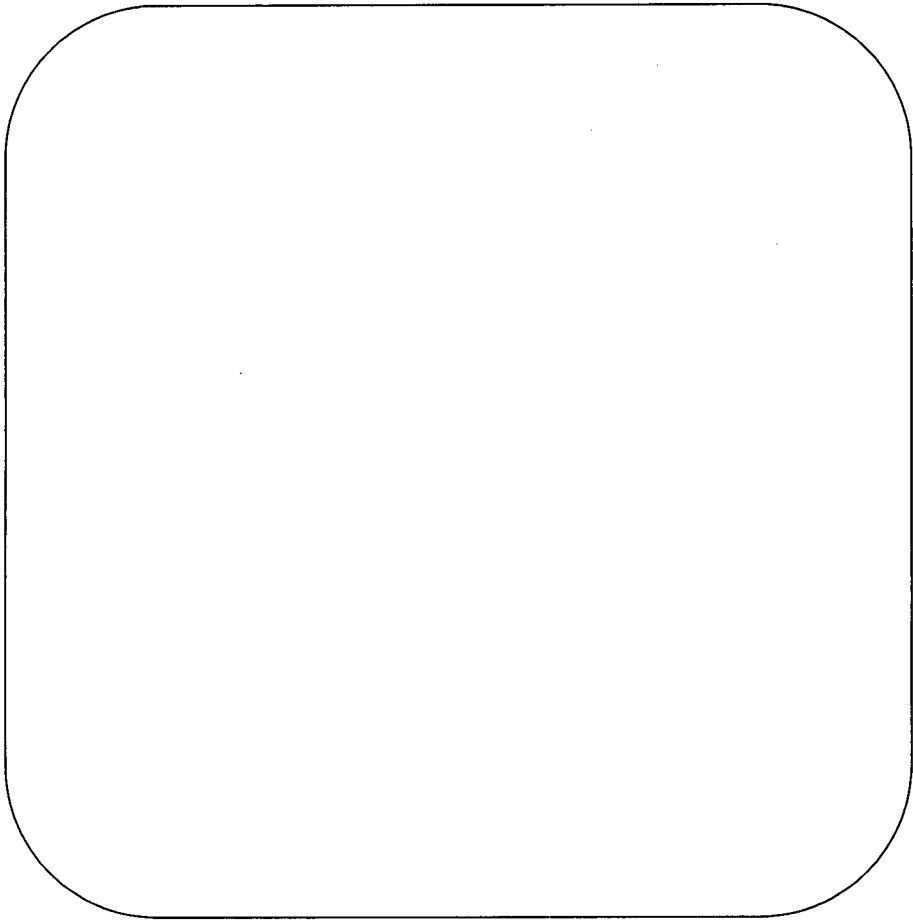
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 25 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$625.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

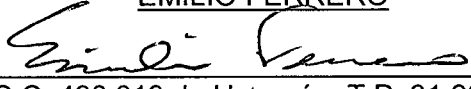
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/022932 A2

Descripción:

Páginas 69 en el idioma original

Páginas 58 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s) 15

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor
Nantharat PEARNCHOB

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER~~

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorga poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



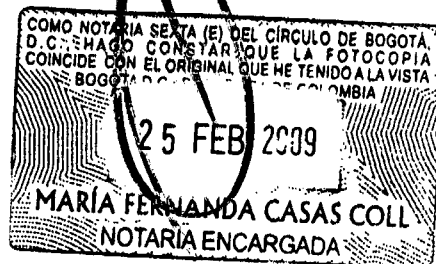
Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-

US \$ 100.-

US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOLETA DE INGRESO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

05:00
05:00

COPIA PARA EL
GOBIERNO DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

19 FEB - 4 A 11:44

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1-0451334027
Asesora No. 37 y 38

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

BOGOTÁ
EDIFICIO SIN
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

5
For patents, utility models, industrial design,
trademarks, commercial names, trade emblem,
slogans.
Para patentes, modelos de utilidad, diseño
industriales, marcas de fábrica, nombre
comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY
925
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o al tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas
comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades
vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso,
cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de
competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u
observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543
of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN
CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO
FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.
23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the
first as principal and the others as alternates, in the order of
their appointment, as our representatives for all industrial
property matters with faculty to receive notifications and to
appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall
replace the principal in case of his absence or of temporal or
definitive impediment. The same rule will apply when the
second alternate representative is to replace the first one, or
when the third is to replace the first or second alternates in their
turn, or both of them, second. In such cases, the principal
representative, or the first or second alternates in their turn, or
both of them, shall state their intention not to act as
representatives through a declaration given before a Notary
Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official
or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the
appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees
were to be definitely absent, the following alternate shall take
his place. When the absence or impediment of the principal
representative, or of the first or second alternate in their turn
ceases, the representation can be taken again in their sequence,
by the principal, the first or second alternate depending on case,
and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the
representation by the first, second or third alternates in their
turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys-at-law so that they may obtain the
protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
administrative contentious and judicial, as well as before
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models and industrial designs;
the registration of trademarks, collective, defensive and service
marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal
varieties and denominations of origin; its renewal, assignment,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the
registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of
unfair competition, protection to the consumer, oppositions or
observations, administrative or Court cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And
that in all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case,
desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
In/en
ppq.

Dr. Dieter Laudien
Signature

Dr. Gerhard
Firma

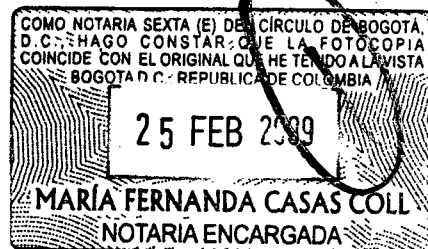
Ingelheim am Rhein, 12 12 1995
COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. SE HA CONSTATADO QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, COLOMBIA
25 FEB 2009
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

die a company which grants...
it is in actual exercise of...
that the persons who execute the...
to do so. To this effect, please...
more the above facts (1), (2).

6
BIBL

UR.Nr. 2659 / 95 V

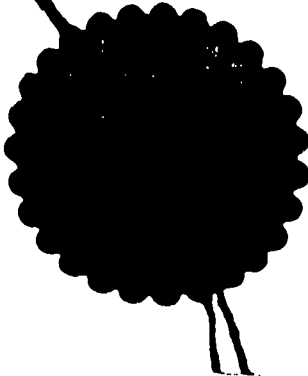
Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz.,
 2. Dr. Gerhard H u h e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregi-
ster des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen
unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huher als
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



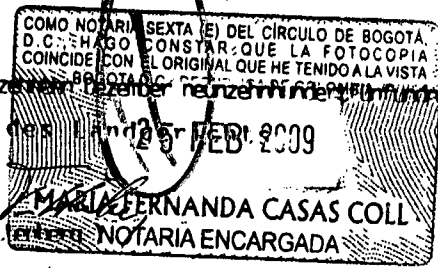
- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bei-
gedrückten Dienst - ~~schreibens~~ - siegels werden hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1967
BGBl. I S. 881
DM 20,-
Mainz, den 13. DEZ 1995
[Signature]
Amtsgericht



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundert
Der Präsident des Landgerichts Mainz
[Signature] Dr. Hans Paul Müller
FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

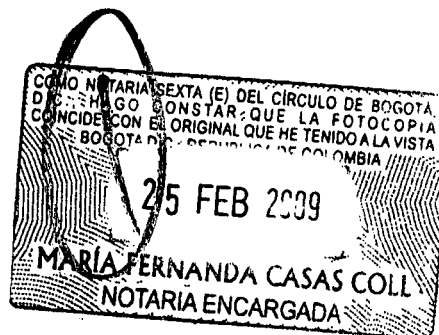
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



TRADUCTORA
RESOLUCIÓN No. 599 Ministros

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

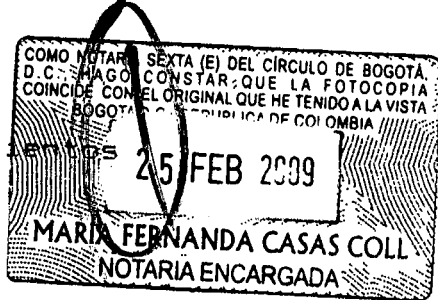
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



Resolución No. 599 Ministrial

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ
30 AÑOS AJ 3NO RATZMO3 OGAH ATOGOM 30
DE NOTARIA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional
(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tötterberg)
C.O. 30
CONCIDE CON LA REGISTRACIÓN AJ NOT 3010M30
EN ESTA NOTARIA
09ENE1996

Costas

- Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
- JVKostO del 26 de julio 1957
- Gacetas Oficial I Pag. 861
- DM 20,--
- Mainz, 13 de diciembre de 1995
- Fdo.: firma ilegible
- Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecorrientes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 11 de 11 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Firma manuscrita]

COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ,
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. SECRETARÍA DE COLOMBIA
25 FEB 2009
MARÍA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTA FE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTA FE DE BOGOTA D.C.



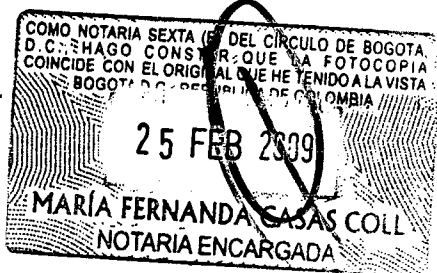
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMADA EN LA
GOBIERNO DE COLOMBIA
LAS ELEGACIONES INDIANAS



TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45470 CAVE CO
72017407375 CAVE LIC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ R, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CARTEL: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

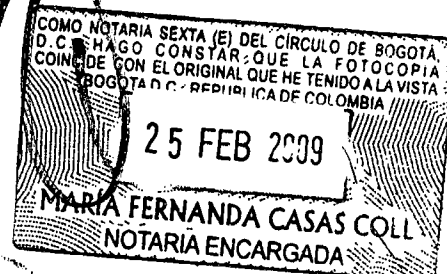
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C.

11 ENE 1996

Ante M^{te}, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ.

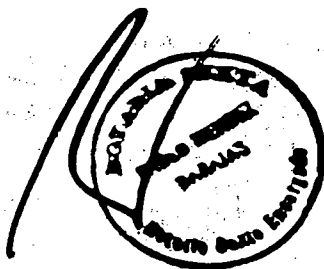
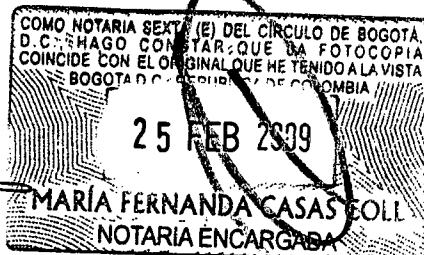
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2008 (28.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/022932 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

Karl Gerhard [DE/DE]; Mozartstr. 1, 88400 Biberach (DE). SOMMER, Florian [DE/DE]; Silcherweg 12, 88353 Kisslegg (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/058302

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim-am Rhein (DE).

(22) International Filing Date: 10 August 2007 (10.08.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06017754.0 25 August 2006 (25.08.2006) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PEARNCOB,
Nantharat [TH/DE]; Birkendorfer Strasse 36, 88400
Biberach (DE). FRIEDL, Thomas [DE/DE]; Hans-Lieb-
herr-Str. 48/4, 88416 Ochsenhausen (DE). WAGNER,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(54) Title: CONTROLLED RELEASE SYSTEM AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

(57) Abstract: The invention is directed to a pharmaceutical controlled release system for administration, particularly oral administration, of active substances with pH- dependent solubilities, comprising a) a core material containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable pH modifiers; b) optionally an insulating layer; c) a first layer containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable water-insoluble polymers; d) a second layer containing or consisting of at least one active substance having a pH-dependent solubility; e) a third layer containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable polymers having anionic or no ionic groups; and f) optionally a fourth layer, preferably in form of an outer coating layer. It is provided a pH-independent release profile of active substances having pH- dependent solubilities in vitro and vivo.

WO 2008/022932 A2

CONTROLLED RELEASE SYSTEM
AND
METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to a controlled release system, particularly for oral administration, of active substances with pH-dependent solubility characteristics and a method for the production thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

As commonly known, controlled release of active substance(s) allows to simplify the patient's administration scheme by reducing the amount of recommended daily intakes, improves patient's compliance, attenuates adverse events, e.g. related to high plasma peaks and improves the bioavailability of the active substance(s). Pharmaceutical controlled release preparations regulate the release of the incorporated active substance(s) over time and comprise formulations e. g. with a prolonged, a sustained, a delayed, a slow or an extended release, so they accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage forms such as solutions or promptly dissolving immediate release dosage forms.

There exists always a need to improve the known release systems in order to improve the effectivity of the contained active substances.

Many oral controlled release dosage forms are designed to deliver the doses of a drug at a regulated rate so as to achieve zero-order release kinetics.

Irrespective of the type of dosage form, drug solubility and hence absorption depends to a large extent upon the constant changing environmental conditions within the gastrointestinal tract. Many drugs are weak acids or weak bases, or

the salts thereof. Therefore, the pH value plays a significant role in the dissolution rate of weakly acidic or weakly basic compounds. It follows therefore that an oral release solid dosage form e. g. containing a weakly basic drug may potentially lead to bioavailability problems. As the drug enters the small intestine, the pH rises to pH 5.5 or higher. In this environment the solubility of a weakly basic drug often decreases greatly and this might translate to a markedly decreased release and absorption in vivo. Therefore, it exists a need to overcome said deficiencies.

In prior art a number of approaches is described which provides a controlled release system. A variety of patent applications relate to pharmaceutical compositions which focus on the fact that the active substance is contained in the core:

For example EP 0 436 370 A1 and US 5 395 628 describe a controlled release pharmaceutical preparation comprising (a) a core containing a pharmaceutically active substance and an organic acid, and (b) a coating film formed on the surface of the core by aqueous coating of a water-insoluble and slightly water-permeable acrylic polymer containing a trimethylammonium-ethyl group.

Furthermore, WO 00/19984 and US 6 878 387 B1 relate to a pharmaceutical preparation consisting of (a) a core containing an active substance, optionally an excipient and common pharmaceutical additives in addition to the salt of an inorganic acid whose proportion in the weight of the core ranges from 2.5 to 97 % by weight and (b) an outer film coating consisting of one or more (meth)acrylate copolymers and optionally common pharmaceutical adjuvants, wherein 40 to 100 % by weight of the (meth)acrylate copolymers consist of 93 to 98 % by weight of radically polymerized C₁- to C₄-alkylesters of acrylic or methacrylic acid and 7 to 2 % by weight of (meth)acrylate monomers with a quaternary ammonium group in the alkyl radical. Preferably the polymers are selected from Eudragit® RS or Eudragit® RL.

However, the systems containing the active substance in the core have disadvantages because the effectivity is not always reliable and the control of dissolving and release of the active substance is not in each and every case sufficient satisfying. Additionally, numerous active substances display a more or less marked tendency to hydrolytic decomposition in the presence of acids and traces of water. In individual cases there may even be a direct chemical reaction between the active substance and organic acids, e.g. ester formation. Therefore, the pharmaceutical preparation does not remain stable when stored.

Furthermore, in prior art controlled release pellets as shown in Fig. 1. are known wherein anions of salts in the core (1) thereof interact via an intermediate layer (2) (modulating layer) with cationic groups of polymers in the outmost coating layer (4) (controlled release layer). Such a composition is described to influence the release of coated pharmaceutical forms during in vitro release. The modulating layer (2) is a neutral polymer layer such as Eudragit® NE. The modulating layer (2) is layered with a drug layer (3) and further coated with controlled release methacrylate polymer having quaternary ammonium ions such as Eudragit® RL/Eudragit® RS as outmost layer (4). According to the supposed release mechanism the ions of core (1) interact with the controlled release layer (4) leading to alterations in hydration of the outmost layer (4) which causes a change in the permeability of said outmost layer (4). In other words using the properties of the ion exchanger Eudragit® RS or RL in the outmost layer (4) allows for the change of the permeability of said outmost layer in order to control the solubility of the drug. Such controlled release pellets are commercially available under the trademark EUDRAMODE™ by Degussa, Pharma Polymers, Darmstadt.

However, the above controlled release pellets are only tested in vitro and the mechanism based on the above-described ionic interactions resulting in a change of the permeability of the outmost layer is very complicated and does not allow a reliable control of the release system. Further the effectivity of an in vivo system is not clarified.

Finally, US 2005/0095293 A1 relates to a pharmaceutical composition with a bioavailability of an active substance which is substantially independent of the gastric pH, for oral administration of active substances with pH-dependent solubilities and a dose number of more than 1 at a pH > 5, comprising a plurality of pellets synthesised in each case from a) a core material, b) an optional insulating layer, c) an active substance layer and d) an optional coating, wherein the core material consists of one or more pharmaceutically acceptable organic acid(s) with a water solubility of more than 1 g/250 ml at 20°C, optionally with the addition of binders or other technological adjuvants.

However, the release characteristics of said system of prior art are not always satisfying.

It is therefore an object of the present invention to provide an improved controlled release pharmaceutical system which avoids the disadvantages of the prior art and which allows for a reliable control of the dissolution and release of the pharmaceutically active substance. Furthermore, it shall be possible to adjust a release profile of the active substance which is virtually independent from the pH values of the environmental medium. Furthermore a method of manufacturing the system shall be provided.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has been found that a specific build-up of a release system makes it possible to readily control and adjust the desired release profile, the formulation principles allow a release profile which is independent from the pH value.

Therefore, the present invention provides a pharmaceutical controlled release system for administration, particularly oral administration, of active substances with pH-dependent solubilities, comprising

- 15
- a) a core material containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable pH modifiers;
 - b) optionally an insulating layer,
 - c) a first layer, particularly for protection of the layer(s) beneath and/or for further controlling of the release of the pH-modifier, containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable water-insoluble polymers;
 - d) a second layer containing or consisting of at least one active substance having a pH-dependent solubility;
 - e) a third layer, which preferably represents a further controlled release layer, containing or consisting of one or more pharmaceutically acceptable polymers having anionic or no ionic groups; and
 - f) optionally a fourth layer, for example in form of a secondary controlled release outer coating, preferably for controlling release in the stomach or a non-functional coating.

It is therefore provided a controlled release system, particularly for oral administration, of one or more active substances with pH-dependent solubility characteristics which guarantees largely pH-independent bioavailability of the active substance.

In the frame of the present invention the term "controlled release" should be understood in contrast to an immediate release, the active ingredient is gradually, continuously liberated over time, sometimes slower or faster, but independent from the pH value. In particular, the term indicates that the system does not release the full dose of the active ingredient immediately after oral dosing and that the formulation allows a reduction of peak plasma concentration and/or in dosage frequency. The controlled release is a pH-controlled release either triggered by the pH of the absorption side and/or the pH-modifier of the core, whichever applies first.

16

A "system" should be understood in its broadest meaning comprising any type of formulation, preparation or pharmaceutical dosage form providing a number of layers as required according to the present invention. The controlled release system may be in form of pellets, tablets, matrix tablet, mini-tablet, micro capsules or granules. The system may be administered directly or filled in another form such as a capsule or compressed into tablets together with suitable fillers.

The structure, composition and build-up of the combination of layers make it possible to provide an improved control of the release system avoiding the disadvantages of prior art.

Since the pH modifier is spatially separated from the active substance in the formulation of the controlled release system of the present invention it remains stable when stored, undesirable interactions between pH modifier and active substance are prevented. Only after the oral administration of the controlled release system of the present invention the pH modifier does dissolve and produces a micro environment in which the active substance can dissolve.

In the following the optional and obligatory layers will be described in detail.

a) core material

The core material contains at least one pH modifier. The pH modifier is not limited according to the present invention but any known chemical substance capable of providing a modified pH value may be used. Usually the pH modifier may be selected from one or more organic acids and/or organic bases and/or buffers or mixtures thereof. The pH modifier is selected to control the solubility of the active substance, i.e. the type(s) of pH modifier selected and the amount of pH modifier adjusted has an impact on or triggers the release of the active substance. Therefore, the choice of the pH modifier strongly depends from the active substance(s) to be used. The pH modifier controls the pH to be adjusted

17

for the active substance(s); in contrast to prior art the pH modifier of the present invention has no influence on the permeability of any outer layer.

The organic acids, bases or buffers are not limited according to the frame of the present invention but any acid, base or buffer usable in pharmaceuticals may be employed. Therefore, the pH modifier is selected from the group consisting of one or more pharmacologically acceptable organic acids, one or more pharmaceutically acceptable bases, one or more pharmaceutically acceptable buffers, derivatives and mixtures thereof.

The term "one or more" or "at least one" as used in the present invention stands for 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 compounds or even more. Preferred embodiments comprise 1, 2 or 3 such compounds. More preferred embodiments comprise 1 or 2 such compounds and even more preferred are embodiments comprising one of such compounds.

The pH modifier may be in solid or liquid form. The pH modifier is not necessarily used in the form of a solid or mixture of solids but it may be employed in form of a liquid or mixtures of liquids, for example, by firstly adhering or coating the pH modifier onto a carrier or carrier particles and then forming the core containing the pH modifier. For instance, the adhering or coating can be carried out by a conventional coating method which is usually used in the preparation of pharmaceutical preparations, such as fluidized bed coating, pan coating, or the like. The inert carrier may include particles of a carrier substance, such as sucrose, lactose, starches, crystalline cellulose, calcium phosphates, silicium dioxide and derivatives thereof, and the like.

The pharmaceutically acceptable organic acids and/or bases to be contained in the core may be preferably selected from the group consisting of acetic acid, adipic acid, ascorbic acid, l-alanine, arginine, asparagines, aspartic acid, benzenesulphonic acid (besylate), benzoic acid, p-bromophenylsulphonic acid, camphorsulphonic acid, carbonic acid, gamma-carboxyglutamic acid, citric acid,

18

cysteine, ethanesulphonic acid, fumaric acid, particularly cis-fumaric acid and/or trans-fumaric acid, gluconic acid, glutamic acid, glutaric acid, l-glutamine, hydrobromic acid, hydrochloric acid, hydroiodic acid, isethionic acid, isoleucine, lactic acid, l-leucine, lysine, maleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulphonic acid (mesylate), methionine, mucinic acid, nitric acid, ornithine, oxalic acid, pantoic acid, pantothenic acid, phosphoric acid, serine, sorbic acid, succinic acid, sulphuric acid, tartaric acid, p-toluenesulphonic acid, tyrosine glutamic acid, valine and derivatives and mixtures thereof. The above listing is not intended to be of limitative character, the skilled person is familiar with further examples.

Particularly preferred organic acids are acetic acid, ascorbic acid, tartaric acid, glutaric acid, malic acid, fumaric acid, citric acid, lactic acid, adipic acid and succinic acid or combinations thereof.

As derivatives e. g. the hydrates or the salts of the acids may be used such as alkali and earth alkali salts or ammonium salts. The preferred type depends on the intended use of the controlled release system. Particularly preferred are salts of weak organic acids such as succinic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, glutaric acid, citric acid, formic acid, acetic acid, adipic acid, ascorbic acid, maleic acid, or lactic acid. Particularly suitable salts are sodium succinate, sodium citrate, and sodium acetate.

The buffer is preferably selected from one or more pharmaceutically acceptable or compatible buffers or buffering agents for example McIlvaine buffers (for example citric acid phosphate buffer, pH 2.2-7.0), ammonia solution, calcium carbonate, tribasic calcium phosphate, citric acid monohydrate, dibasic sodium or potassium phosphate (for example pH 5.0-8.0), diethanolamine, malic acid, monobasic sodium phosphate, monoethanolamine, monosodium glutamate, phosphoric acid, potassium citrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium borate, sodium citrate dihydrate, sodium hydroxide, sodium lactate, triethanolamine and derivatives and mixtures thereof.

The core material used is preferably a pharmaceutically acceptable pH modifier to which 0 to 50% by weight, preferably 0.1 to 25% by weight, more preferably 1 to 10% by weight, even more preferably 2 to 8% by weight, and most preferably 3 to 6% by weight of a suitable binder is optionally added.

The content of the pharmaceutically acceptable pH modifier(s) is usually between 30 and 100% in the core material. However, it is also possible to use pure (100%) pH modifier as the starting material, then it may be advantageous to use a sufficiently narrow range of particle sizes.

It should be noted that the ranges of values given herein expressly include all the numerical values, both whole numbers and fractions, within the ranges as specified. The numerals given are always the percent by weight values. Percent by weight value means the percentage with respect to an individual part of the dosage form like the core or the coating.

As binder, it is possible to use any binder usually employed in pharmaceuticals. Exemplarily mentioned are naturally occurring or partially or totally synthetic polymers selected from among acacia, agar, gum arabic, alginic acid, carbomers, carrageenan, ceratonia, chitosan, confectioner's sugar, copovidone, povidone, cottonseed oil, dextrate, dextrin, dextrose, polydextrose, maltodextrin, maltose, cellulose and derivatives thereof such as microcrystalline cellulose, methylcelluloses, hydroxypropyl methyl celluloses, ethylcelluloses, hydroxyethyl celluloses, hydroxyethyl methylcelluloses, hydroxypropyl celluloses, carboxymethylcelluloses, carmellose sodium, hypromelloses (cellulose hydroxypropyl methylether), cellulose acetate phthalate, starch and derivatives thereof, such as pregelatinized starch, hydroxypropylstarch, corn starch, gelatin, glyceryl behenate, guar gum, hydrogenated vegetable oils, inulin, lactose, glucose, magnesium aluminium silicate, poloxamer, polycarbophils, polyethylene oxide, polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, polymethacrylates, alginates such as sodium alginate, stearic acid, sucrose, sunflower oil, zein as well as derivatives and mixtures thereof.

The term "derivatives" according to the present invention is meant to include any compound derived from the mentioned compounds as basic system, for example by substitution with one or more functional groups. This belongs to the general knowledge of the skilled person.

Particularly preferred binders are gum arabic, hydroxypropyl celluloses, hydroxypropyl methylcelluloses, methylcelluloses, hydroxyethyl celluloses, carboxymethylcelluloses, carmellose sodium, povidone, corn starch, polyvinylpyrrolidone, the copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate, or combinations of these polymers. The above listing is not intended to be of limitative character, the skilled person is familiar with further examples.

As a matter of course also other additives, excipients, carriers, technological adjuvants suitable in pharmaceutical formulations may be present such as lubricants, glidants, agents to improve flowability, granulating agents, anti-caking agents, agglomeration inhibitors, pore formers, anti-adherents, anti-tacking agent, anti-sticking agent, flavors, aromatizers, dyes or colorants, preservatives, plastizers, diluents, wetting agents, sweeteners, disintegrants, tonicity agents, chelating agents, stabilizers, solubilizers, antioxidants, fillers, pigments and the like. These pharmaceutically acceptable formulating agents are e.g. present in order to promote the manufacture, compressibility, appearance and/or taste of the preparation. Other conventional additives known in the art can also be included. The above listing is not intended to be of limitative character, the skilled person is familiar with further examples.

The core material which may be spherical, has preferably an average diameter of 0.1-5 mm, more preferably 0.2-2 mm and most preferably 0.4-1.5 mm. Actually, the core to be coated may be in any suitable form such as crystals, microparticulates, beads, tablets, capsules, pills, pellets, granules, or fine granules.

The core can be manufactured by techniques generally known in the art such as direct pressing, extrusion and followed by forming to preferably rounded shape, moist or dry granulation or direct pelleting, for example on plates or rotor pelletizers, or by binding of powders, such as powder layering on spherules (nonpareils). The core which is free of active substance can be homogeneous or can have a layered structure or any other build-up known by those skilled in the art.

b) optional insulating / mobility decreasing layer

To coat the core material before the application of the further layer(s) with an insulating / mobility decreasing layer based on a water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer may be advantageous for two reasons:

- I) To increase the durability of the finished core product material.
- II) To decrease the mobility of the pH modifier and control interactions between the pH modifier and the following layer (first layer), especially if the first layer contains Eudragit® RS.

Examples of such water-soluble polymers include gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from the alkyl celluloses and derivatives thereof such as methylcelluloses, hydroxyalkyl celluloses and derivatives thereof such as hydroxyethyl celluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxyalkyl alkylcelluloses and derivatives thereof such as the hydroxypropylmethyl celluloses, carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidones, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of said polymers and derivatives and mixtures thereof. Gum arabic or a hydroxyalkyl alkylcellulose such as hydroxypropyl methylcellulose is preferably used. If desired, the coating with the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer may be carried out with the addition of excipients, preferably one or more suitable plasticizers, one or more separating agents and/or one or more pigments.

Exemplarily mentioned plasticizers are citrates such as acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, tributyl citrate, triethyl citrate, benzyl benzoate, castor oil, phthalates such as dibutyl phthalate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, dimeticon, fractionated coconut oil, chlorbutanol, dextrin, sebacate such as dibutyl sebacate, glycerine, glycerine derivatives such as glycerine monostearate, glycerol triacetate (triacetin), acetylated monoglyceride, mannitol, mineral oil, lanolin alcohols, palmitic acid, 2-pyrrolidone, sorbitol, stearic acid, triethanolamin, polyethyleneglycols (all types at different molecular weights of PEGs), and propylene glycol, and derivatives and mixtures thereof. Preferred plasticizers which may be used are acetylated monoglyceride, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylene glycols (all types at different molecular weights of PEGs), and propylene glycol. Particularly preferred are triethyl citrate, tributyl citrate, polyethyleneglycols (all types at different molecular weights of PEGs), and propylene glycol.

Exemplarily mentioned separating agents are talc, silicic acid and glycerol monostearate.

Examples of pigments which are especially useful are titanium dioxide, iron oxide pigments, and some of the aluminium lakes as well as pigment black, pigment white, pigment yellow, sunset yellow, sunset yellow lake, quinoline yellow lake and the like.

Other additives, excipients, carriers, technological adjuvants, if desired, may be present.

The application quantity of the optional (first) insulating layer based on the specific surface area of the starting core is for case I): in the range from 0.05 to 5.0 mg/cm², preferably 0.1 to 3.0 mg/cm², more preferably 0.15 to 2.5 mg/cm², particularly 0.2 to 2.0 mg/cm² and more particularly 0.2 to 1.5 mg/cm², for case II): in the range from 0.1 to 30.0 mg/cm², preferably 0.2 to 20 mg/cm², more

preferably 0.5 to 15 mg/cm², particularly 0.7 to 12 mg/cm² and more particularly 1 to 10 mg/cm².

c) first layer

The first layer is provided directly on the core or on the optional insulating layer or another intermediate layer being applied on the core or the insulating layer and preferably serves as a control layer in order to support the controlled release desired. In addition, the first layer may also serve as a protective layer of the layer(s) beneath, particularly the core material. The first layer is based on a water-insoluble polymer. The water-insoluble polymer is not limited according to the present invention. Any type of pharmaceutically acceptable water-insoluble polymer may be used. The term "water-insoluble" may be understood that the compound has a solubility in water which is below 0.1 mg/ml at room temperature.

Preferably the water-insoluble polymer contained in the first layer is selected from the group consisting of an acrylic and/or methacrylic polymer which may contain a low content of quaternary ammonium groups in the alkyl moiety such as trimethylammonium-groups, alkylcelluloses such as ethylcelluloses, methylcelluloses, cellulose acetate, and polyvinyl acetate and derivatives and mixtures thereof.

Preferably, the water-insoluble polymer may comprise polymers or copolymers of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methacrylic acid, methyl methacrylate, ethyl methacrylate and the like which may contain quaternary ammonium groups such as ammonio (meth)acrylate copolymers. Preferred examples are copolymers of ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride. Such an acrylic polymer is available under the name Eudragit® RS which is a water-insoluble copolymer (poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1, manufactured by Rhöm Pharma, Germany) e.g. in form of

organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof which may be used for coating, for example Eudragit® RS 30D. Another acrylic polymer may be Eudragit® RL which consists of the same components as Eudragit® RS but has a different molar ratio (Eudragit® RL: poly(ethylacrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride; 1:2:0.2) e. g. in form of organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example Eudragit® RL 30D. The presence of quaternary ammonium groups appears to take advantage of ionic interactions for the release of the active substance. This interaction can be additionally altered in an advantageous way exchanging the originally counter cation (chloride) of Eudragit® RS or RL against anions which display a higher attraction towards the quaternary ammonium group than chloride (R. Grützmann, Thesis 2005, University of Tübingen, Germany, "Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge"). This effect can be used in an advantageous way at any step poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride) is used in this invention without being mentioned again. Not being bound by any theory it is assumed that an ion induced transport may occur wherein ionic interactions between solved anions released from the core and the cationic quaternary ammonium ions of the first layer take place. The release rate depends among other things from the anion species and the ratio of anions/cations present.

Also preferably used are, for example, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) 2:1 (Eudragit® NE) e. g. in form of aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example Eudragit® NE 30D, Kollicoat® EMM 30D; and ethylcelluloses e. g. in form of organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example, ethylcellulose N10, N20 or N45, Aquacoat® ECD, and Surelease®.

Furthermore preferably mentioned are cellulose acetate e. g. in form of organic-based polymeric solutions thereof and/or polyvinyl acetate e. g. in form of aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example Kollicoat® SR 30D.

The mentioned polymers may be used alone or in combination of two or more polymers. The selection of the water-insoluble (co-)polymer or mixtures of (co)polymers have an influence on the release of the active substance in order to establish the desired release profile. Although the active substance has a pH-dependent solubility it is possible to adjust a release profile which is independent from the pH value resulting in an improved bioavailability.

Depending on the active substance used and the further structure of the release system the profiles may be further adjusted. For example, if the viscosity of the water-insoluble polymer used is enhanced, the retardation of the release of the active substance may be increased (for example the viscosity is enhanced from ethylcellulose N10 -> N20 -> N40).

Other additives including but not limited to, plasticizers, glidants, anti tacking agents, surfactans, pigments and other coloring agents and/or pore formers may be present in an amount up to 70 % of the entire layer, depending on the polymer used which belongs to the general knowledge of the skilled person. Preferably one or more plasticizers are present, particularly those as already described. Preferably used plasticizers are selected from the group consisting of acetylated monoglyceride, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, castor oil, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, fractionated coconut oil, glycerine, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols (all types at different molecular weights of PEGs), and propylene glycol.

Therefore, the first layer may be obtained using organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric solutions or dispersions to be sprayed onto the starter core, which preferably contain or consist of one or more water-insoluble polymer as above-described and preferably excipients, e. g. with or without plasticizer(s), with or without anti-tacking agent(s), with or without pore-former(s) and/or solvent(s) and/or vehicle(s).

25.

An anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant or agent to improve flowability can be used to improve powder flow properties prior to and during the manufacturing process and to reduce caking. A lubricant and agglomeration inhibitor can be used to enhance release of the dosage form from the apparatus on which it is formed, for example by preventing adherence to the surface of an upper punch ("picking") or lower punch ("sticking"). Among this group of excipients may be exemplarily mentioned boric acid, calcium silicate, cellulose, particularly powdered cellulose, colloidal silicon dioxide (e.g. Aerosil[®], Cab-O-Sil[®]), DL-leucine, magnesium silicate, magnesium trisilicate, talc, silicon dioxide, starch, tribasic calcium phosphate, glyceryl behenate (e.g. Compritol[®] 888), magnesium oxide, mineral oil, poloxamer, polyvinyl alcohol, hydrogenated oils such as hydrogenated vegetable oils (e.g. Sterotex[®]), hydrogenated castor oil, kaolin, (light) mineral oil, canola oil, triglycerides, such as medium-chain triglycerides, myristic acid, palmitic acid, polyethylene glycols (all types at different molecular weights of PEGs), benzoate such as sodium or potassium benzoate, sodium chloride, sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulphate, sodium acetate, sodium benzoate, sodium fumarate, sodium oleate, sodium stearyl fumarate, talc, stearic acid and salts including magnesium, calcium, sodium and zinc stearate, glycerol monostearate, glyceryl palmitostearate, macrogol, like macrogol 400 or 6000, polyoxyl-40-stearate, waxes and the like.

Possible surfactants are lecithin, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, poloxamers, polyethylene glycol, sucrose fatty acid esters, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene fatty acid ester, polyoxyethylene glycol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, alkylbenzene sulfonate, sulfosuccinate ester salts, hydroxypropylcellulose, ammonium lauryl sulfate, and other alkyl sulfate salts, sodium laureth sulfate, cetyl trimethylammonium bromide (CTAB), hexadecyl trimethyl ammonium bromide, and other alkyltrimethylammonium salts, cetyl pyridinium chloride, polyethoxylated tallow amine (POEA) benzalkonium chloride, dodecyl betaine, dodecyl dimethylamine oxide, cocamidopropyl betaine, coco amphoteric glycinate, alkyl polyglucosides, including octyl glucoside and decyl maltoside, cetyl alcohol, oleyl alcohol and cocamide or mixtures thereof.

The application quantity of the of the surfactants based on the whole amount of the first layer is in the range from 0 to 10% by weight, preferably from 0.5 to 5.0% by weight, and more preferably from 1 to 3% by weight.

Possible pore formers are methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, povidone (e.g. Kollidon 17), Eudragit® E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1), alginic acid and salts thereof including calcium, potassium, propylene glycol, and sodium alginate, gelatin, povidone, and polyvinyl alcohol.

The application quantity of the first layer based on the specific surface area of the starting core is in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.5 to 12 mg/cm², more preferably 1.0 to 10 mg/cm², particularly 1.5 to 8.0 mg/cm² and more particularly 2.0 to 6.0 mg/cm².

In a preferred embodiment of the present invention the first layer comprises a polymer selected from the group consisting of Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45) and/or mixtures thereof in an amount of 2.0 to 4.5 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture), a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

It is also possible to control the release of the active substance based on the quantity of the applied layer. For example if the application amount is increased, the retardation effect will be increased. However, increased layer thickness is

not desired due to increasing costs and increasing weight of the application form. Further the ratio active substance/excipients will be unfavourable resulting in a poor compliance of the patient. As a result, it is a better way to control release by the composition and structure of the layers used.

d) second layer

The second layer contains at least one active substance having a pH-dependent solubility. The term "active substance" for the purposes of this invention refers to any pharmacologically effective compound which (as such or in the form of the pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof) having a pH-dependent solubility. That is the solubility of said active substance changes due to a change in the pH value.

For example the active substance may be a weak base which in the range from pH 1 to pH 7.5 exhibits pH-dependent solubility characteristics, i.e. with greater solubility under acidic conditions and lesser solubility under basic conditions. In these active substances, in fact, the bioavailability may be dependent on the pH in the gastrointestinal tract when, for example, administered orally. This dependency is avoided according to the present invention.

The pharmaceuticals used within the meaning of the invention are intended for oral administration in the human or animal body in order to cure, alleviate, prevent or detect diseases, injuries, body damage or pathological conditions; to allow the nature, condition or functions of the body or mental conditions to be discerned; to replace active principles or body fluids generated by the human or animal body; to combat, eliminate or render harmless pathogens, parasites or substances foreign to the body; or to influence the nature, condition or functions of the body, mental conditions or any kind of disorders.

According to the present invention the active substance is not limited, there can be used all active principles that have a pH-dependent solubility.

The pH-dependent solubility characteristics of the active substance may mean that the active substance intended for extended release may be released from the preparation at the low pH value of 1 of the stomach, however, significantly decreases in release at pH values exceeding pH 5.5 in the small intestine due to poor solubility, depending on the dose, when for example administered orally in solid preparations of conventional composition, the active substance is only totally dissolved in the patient's stomach if the liquid present in the stomach has a pH low enough. If the pH in the stomach is elevated (this may be the result of normal physiological variability, illness or co-medication with pharmaceutical compositions that raise the gastric pH), the active substance may not dissolve totally.

The controlled release system of the present invention is preferably useful for such compounds for which the saturation solubility varies by the factor of 5 or more within the pH-range of 1 to 8 (measured in 0.1 n HCl or Mc Ilvaine buffer at room temperature, see Table 1)

Table 1 Composition of citric acid / phosphate / (McIlvaine)-buffer

pH of buffer	citric acid x H ₂ O	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	demineralized H ₂ O ad
pH 2.2	2.076 g	0.043 g	100 ml
pH 3.0	1.687 g	0.701 g	100 ml
pH 4.0	1.303 g	1.353 g	100 ml
pH 5.0	1.029 g	1.816 g	100 ml
pH 6.0	0.786 g	2.229 g	100 ml
pH 7.0	0.399 g	2.884 g	100 ml
pH 7.8	0.097 g	3.396 g	100 ml

Scientific Tables Geigy, Volume Hematology and Human Genetics pg 60 ff, 8th edition, Basle, 1979, 4th reprint 1985

The pharmaceutically active substance to be contained in the second layer includes any medicament which can be administered by oral route. Without being limitative the following illustrative examples are given: agents affecting digestive organs, agents for liver diseases, agents against sexual disorders, analgesics, antiallergics, antiarrhythmics, antibiotics, antipyretics, analgesics and anti-inflammatory agents, antidiabetics, antihistamines, antidotes,

antiepileptics, antihypertensives, antihypotensives, anticoagulants, antimycotics, antiphlogistics, antilipaemics, antithrombotic, antitussive and antiemetic agents, anti-tumor agents, autonomic agents, beta receptor blockers, calcium antagonists and ACE inhibitors, agents for the treatment of CNS disorders, affective disorders, sexual disorders, cardiovascular disorders, broncholytics/antiasthmatics, cardiacs, cardiotonics, chemotherapeutics, cholinergics, corticosteroids (internal), dermatics, diuretics, enzyme inhibitors, enzyme preparations and transport proteins, expectorants, geriatrics, gout remedies, flu medicines, hormones and their inhibitors, hypnotics/sedatives, inhibitors of thrombin, local anesthetics, lipid-lowering drugs, muscle relaxants, nutrients, parathyroid hormones/calcium metabolism regulators, psychopharmaceuticals, psychotropic agents, respiratory stimulants, sex hormones and their inhibitors, spasmolytics, sympatholytics, sympathomimetics, tonics and alternatives, vitamins, vasodilators, wound medications, cytostatics and the like.

Preferred active substances are for example ethyl 3-[(2-{[4-(hexyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenylamino]-methyl}-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl)-pyridin-2-yl-amino]-propionate (WO 98/37075), Lefradafiban ((3S,5S)-5-[[4'-(N-methoxycarbonylamidino)4-biphenyl]-oxymethyl]-3-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-pyrrolidinone; EP 0 483 667), (R)-2-[4-(N-phenylcarbonylamidino)-phenylaminomethyl]-1-methyl-5-[1-(n-propyloxycarbonyl-methylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazole (WO 01/47896), Telmisartan, DTTX 30 SE, Terbogrel, Bromhexine, Amelubant (4-((3-((4-(1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl)phenoxy)methyl)-benzyl)oxy)benzenecarboximid-amid-N-ethylcarboxylate; WO 96/02497), Flibanserin (1-[2-(4-(3-trifluoromethyl-phenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-one; EP-A-526434;), 4-(4-(2-pyrrolylcarbonyl)-1-piperazinyl)-3-trifluoromethyl-benzoylguanidine (WO 00/17176), Pimobendane optionally in form the free base or acid, or in form of one of the pharmacologically acceptable acid addition salts (such as the hydrochlorides, hydrobromides, mesylates,

sulphates and phosphates) and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof.

In a more preferred embodiment of the present invention the active ingredient is flibanserin, optionally in form the free base, the pharmacologically acceptable acid addition salts and/or optionally in form of the hydrates and/or solvates thereof.

The controlled release system containing flibanserin can be used for the treatment of different diseases. The indication of flibanserin may include all known indications thereof, preferably in the treatment of patients suffering from central nervous system disorders, in particular in affective disorders (e.g. depression like major depressive disorder, childhood depression, dysthymia, seasonal affective disorder, dysthymic disorder and minor depressive disorder; bipolar disorders), anxiety (incl. panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia (simple phobia), social phobia (social anxiety disorder), obsessive-compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified), sleep and sexual disorders (e.g. Hyposexual Desire Disorder, sexual aversion disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder, sexual pain disorders like dyspareunia, vaginismus, noncoital sexual pain disorder; sexual dysfunction due to a general medical condition and substance-induced sexual dysfunction), premenstrual disorders like premenstrual dysphoria, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; psychosis, schizophrenia (including the disorganized type, the catatonic type, the paranoid type, the undifferentiated type, the residual type of schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition, substance-induced psychotic disorder, and psychotic disorder not otherwise specified), personality disorders, mental organic disorders, mental disorders in childhood, aggressiveness, age associated memory impairment, for

neuroprotection, the treatment and/or prevention of neurodegenerative diseases as well as cerebral ischaemia of various origins (e.g. epilepsy, hypoglycaemia, hypoxia, anoxia, brain trauma, brain oedema, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, Alzheimer's disease, hypotension, cardiac infarct, brain pressure (elevated intracranial pressure), ischaemic and haemorrhagic stroke (stroke), global cerebral ischaemia during stoppage of the heart, diabetic polyneuropathy, tinnitus, perinatal asphyxia, cardiac hypertrophy (thickening of the heart muscle) and cardiac insufficiency (weakness of the heart muscle); anorexia nervosa (incl. binge-eating/purging type of anorexia nervosa and the restricting type of anorexia nervosa), Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (incl. ADHD predominantly combined type, ADHD predominantly inattentive type, and ADHD predominantly hyperactive-impulsive type), obesity (incl. exogenic obesity, hyperinsulinaemic obesity, hyperplasmic obesity, hyperphyseal adiposity, hypoplasmic obesity, hypothyroid obesity, hypothalamic obesity, symptomatic obesity, infantile obesity, upper body obesity, alimentary obesity, hypogonadal obesity and central obesity), urinary incontinence (incl. overactive bladder syndrome, urgency, urge urinary incontinence, stress urinary incontinence, mixed urinary incontinence), chronic pain (incl. neuropathic pain, diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia (PHN), carpal tunnel syndrome (CTS), HIV neuropathy, phantom limb pain, complex regional pain syndrome (CPRS), trigeminal neuralgia / trigeminus neuralgia / tic douloureux, surgical intervention (e.g. post-operative analgesics), diabetic vasculopathy, capillary resistance or diabetic symptoms associated with insulinitis, pain associated with angina, pain associated with menstruation, pain associated with cancer, dental pain, headache, migraine, trigeminal neuralgia, temporomandibular joint syndrome, myofascial pain muscular injury, fibromyalgia syndrome, bone and joint pain (osteoarthritis), rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis and edema resulting from trauma associated with burns, sprains or fracture bone pain due to osteoarthritis, osteoporosis, bone metastases or unknown reasons, gout, fibrositis, myofascial pain, thoracic outlet syndromes, upper back pain or lower back pain (wherein the back pain results from systematic, regional, or primary spine disease (radiculopathy), pelvic pain, cardiac chest pain, non-cardiac chest

pain, spinal cord injury (SCI)-associated pain, central post-stroke pain, cancer neuropathy, AIDS pain, sickle cell pain and geriatric pain), Valvular Heart Disease (incl. valvular stenosis, valvular regurgitation, atresia of one of the valves, mitral valve prolapse).

Preferably, the controlled release system containing flibanserin can be used for the treatment of sexual disorders (e.g. Hyposexual Desire Disorder, sexual aversion disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder, sexual pain disorders like dyspareunia, vaginismus, noncoital sexual pain disorder; sexual dysfunction due to a general medical condition and substance-induced sexual dysfunction), more preferably Hyposexual Desire Disorder; and premenstrual disorders like premenstrual dysphoria, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.

Flibanserin is contained in an amount suitable for exhibiting the desired pharmacological activities of each medicament, which are known and varies in accordance with the type of medication. Flibanserin is preferably present in a pharmaceutically effective amount (0.01 mg to 200 mg, preferably from 0.1 to 100 mg or 0.1 to 50 mg), which, however, may depend from a number of factors for example the age and body weight of the patient, and the nature and stage of the disease. This is deemed to be within the capabilities of the skilled man, and the existing literature on the components can be consulted in order to arrive at the optimum dose. The dose range applicable per day is between 0.1 to 400, preferably between 1.0 to 300, more preferably between 2 to 200 mg.

The dosage forms are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the formulations of the invention are administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily consecutively over a period of time.

Preferably, the dose is administered to a patient in the morning and the evening, more preferably once in the morning (25 or 50 mg of flibanserin) and once in the

evening (25 or 50 mg of flibanserin), most preferably once in the evening only (50 or 100 mg of flibanserin) consecutively over a period of time.

The pharmaceutically active substance is contained in an amount suitable for exhibiting the desired pharmacological activities of each medicament, which are known and varies in accordance with the kinds of the medicament. The preferred active substance content is, for example, not more than 60%, preferably not more than 50% of the whole controlled release system.

Unless otherwise stated, percentages specified are always percent by weight.

In order to determine the optimum dose of the active substance, various basic conditions have to be taken into consideration such as for example the age and body weight of the patient, the nature and stage of the disease and the potency of the compound. This is deemed to be within the capabilities of the skilled man, and the existing literature on the components can be consulted in order to arrive at the optimum dose.

The active substance layer contains the active substance as well as preferably one or more binders and/or optionally one or more separating agents and/or other excipients. The term "excipients" or "additives" or "adjuvants" as understood in the present invention shall mean any known suitable auxiliary compound which may be used in pharmaceuticals in order to provide one or more functionalities to the controlled release system according to the present invention.

For example suitable binders may be those as described in connection with the core material. Preferably used are cellulose and derivatives thereof such as hydroxypropyl celluloses (e.g. Klucel EF), hydroxypropylmethyl celluloses, methylcelluloses, hydroxyethyl celluloses, carboxymethylcelluloses, cellulose acetate phthalate, polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolidone, gelatin, shellac, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, for example HP 55® or

HP 50[®], polymers and copolymers of acrylic and methacrylic acid and the esters thereof, or combinations of these polymers such as polymethacrylates, starches and derivatives thereof, sugars, vinyl acetate or combinations of these polymers and derivatives thereof. Most preferably used are hydroxypropyl cellulose or copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate.

The addition of suitable separating agents such as e.g. talc, magnesium stearate or silicic acid serves to prevent the particles from aggregating during the manufacturing process.

Beside binding agents and separating agents, the second layer may also incorporate various other conventional additives, excipients, carriers, technological adjuvants such as fillers, diluents, lubricants, glidants, agents to improve flowability, pore formers, anti-adherents, anti-tacking agents, flavors, preservatives, sweetening agents, disintegrants, dyes and the like. The above listing is not intended to be of limitative character, other conventional additives known in the art can also be included.

As further excipients which may be present the following non limitative groups are given

- preservatives, preferably antimicrobial preservatives such as benzalkonium chloride, benzoic acid, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, sodium benzoate, and sorbic acid;
 - sweetening agents such as acesulfame potassium, alitame, aspartame, compressible sugar, confectioner's sugar, dextrose, erythritol, fructose, glycerin, inulin, isomalt, lactitol, liquid glucose, maltitol, maltose, mannitol, neospheridin dihydrochalcone, polydextrose, saccharin, saccharin sodium, sodium cyclamate, sorbitol, sucralose, sucrose, thaumatin, trehalose, xylitol;
- and

- disintegrants such as alginic acid and salts thereof including calcium, sodium, magnesium, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, powdered cellulose, chitosan, colloidal silicon dioxide, crospovidone, croscarmellose sodium, docusate sodium, guar gum, hydroxypropyl cellulose, particularly low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, magnesium aluminum silicate, methylcellulose, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, povidone, sodium starch glycolate, starch, particularly pregelatinized starch, and corn starch.

Suitable fillers may be selected from, for example, lactose, in particular lactose monohydrate, talc, sunflower oil, tragacanth, starches and derivatives such as pregelatinized starch or sterilizable maize, alginate such as ammonium alginate, sodium alginate, sodium chloride, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, calcium sulphate, dicalcium or tricalcium phosphate, magnesium carbonate, magnesium oxide, cellulose and derivatives, such as microcrystalline or silicified microcrystalline cellulose, cellulose acetate, ethylcellulose, sugars and derivatives such as confectioner's sugar, fructose, sucrose, dextrate, dextrin, sulfobutylether β -cyclodextrin, dextrose, polydextrose, trehalose, maltose, maltitol, mannitol, maltodextrin, sorbitol, inulin, xylitol, erythritol, fumaric acid, glyceryl palmitostearate, tablettose, hydrogenated vegetable oils, isomalt, kaolin, lactitol, triglycerides, particularly medium-chain triglycerides, polymethacrylate, and simethicone as well as derivatives or mixtures thereof.

It is a matter of course that an additive may have more than one functionality so that they may be categorized among more than one type of additive. For example corn starch or pregelatinized starch may impart several functions at the same time such as swelling polymer, filler, glidant, and the like. However, the skilled person knows the several functions and is able to select the additive according to the intended use thereof. The selection of additives depends from a variety of factors such as the active substance used, the desired application field, dose form and the like. Such requirements are known by the skilled

person.

The application quantity of the second layer based on the specific surface area of the starting core is in the range from 0.1 to 20 mg/cm², preferably 1.0 to 18 mg/cm², more preferably 5.0 to 15 mg/cm², particularly 7.0 to 13 mg/cm², more particularly 8.0 to 12.0 mg/cm².

According to an alternative embodiment of the present invention it is also possible to provide an optional insulating layer applied on the second layer containing active substance. Said insulating layer may be provided additionally or alternatively to the first insulating layer b) described above. The second insulating layer may have the same structure and composition as already described above for the first insulating layer.

The application quantity of the optional (second) insulating layer based on the specific surface area of the starting core is in the range from 0.05 to 5.0 mg/cm², preferably 0.1 to 3.0 mg/cm², more preferably 0.15 to 2.5 mg/cm², particularly 0.2 to 2.0 mg/cm² and more particularly 0.2 to 1.5 mg/cm².

e) third layer

The third layer which may be a controlled release outer coating layer comprises or consists of one or more polymers having anionic or no ionic groups. This polymer is not limited according to the present invention. Any type of pharmaceutically acceptable polymer having anionic or no ionic groups may be used.

The polymer having anionic or no ionic groups contained in the third layer may be selected from polymers and/or copolymers comprising acrylic and/or methacrylic acids or derivatives thereof (having no cationic groups such as quaternary ammonium groups, particularly no trimethylammonium-ethyl groups),

34

alkylcelluloses and derivatives thereof, such as ethylcelluloses, hydroxyalkyl celluloses and derivatives thereof, hydroxyalkyl alkylcelluloses, like hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Hypromellose E5), and derivatives thereof such as hydroxypropylmethyl cellulose phthalates (e.g. HP 55[®] or HP 50[®]), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetates and derivatives thereof such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, polyvinyl acetates and derivatives thereof such as polyvinyl acetate phthalate, shellac, derivatives and mixtures thereof. Particularly preferred polymers are ethylcelluloses in different grades such as varying ethoxyl content and molecular weight, e.g. in form of organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example, ethylcellulose N10, N20 or N45, Aquacoat[®] ECD, Surelease[®], Chitosan, Shellac, and Zein.

Also preferably used are, for example, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate) 2:1 (Eudragit[®] NE), e. g. in form of aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example Eudragit[®] NE 30D, Kollicoat[®] EMM 30D; poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S); hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof; hydroxypropyl methylcellulose phthalate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof; cellulose acetate trimellitate, for example organic-based polymeric solutions thereof; hydroxypropyl methylcellulose phthalate, for example HP 55[®] or HP 50[®], cellulose acetate phthalate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof such as Aquacoat[®] CPD; polyvinyl acetate phthalate, for example aqueous-based polymeric dispersions thereof such as Sureteric[®] and shellac, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof.

Furthermore preferably mentioned are cellulose acetate and derivatived thereof such as organic-based polymeric solutions thereof and/or polyvinyl acetate and derivatives thereof such as aqueous-based polymeric dispersions thereof, for example Kollicoat[®] SR 30D.

The mentioned polymers may be used alone or in combination of two or more polymers.

Eudragit[®] RS, or Eudragit RL[®] having cationic groups are excluded to be present in the third layer.

According to a preferred embodiment the polymer(s) present in the third layer is(are) identical or different from the polymer(s) present in the first layer. For example the polymer(s) of the first and second layer may be the same.

Preferably one or more plasticizers are present in the third layer. The plasticizers may be selected from the plasticizers already described in connection with the optional insulating layer. More preferably the plasticizer is selected from the group consisting of acetylated monoglyceride, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylene glycols (all types at different molecular weights of PEGs), and propylene glycol.

Preferably one or more pore formers are present in the third layer. Possible pore formers are methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses (e.g. hypromellose E5), hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, Eudragit[®] E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1), alginic acid and salts thereof including calcium, potassium, propylene glycol, and sodium alginate, gelatin, povidone (e.g. Kollidon 17), and polyvinyl alcohol.

Other additives may be used such as lubricants, antiadherents, anticaking agents, fillers and the like.

In a preferred embodiment of the present invention the third layer comprises a polymer selected from the group consisting of Eudragit[®] NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45) Kollicoat[®] EMM 30D; poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S); and/or mixtures thereof in an amount of 0.2 to 3.0 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture), a pore former selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, povidone (e.g. Kollidon 17) and Eudragit[®] E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1) in an amount of 30 to 300 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer), a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and optionally an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

In a further preferred embodiment of the present invention the third layer comprises a polymer selected from the group consisting of Eudragit[®] NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45) Kollicoat[®] EMM 30D; poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S); and/or mixtures thereof in an amount of 0.2 to 3.0 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture), a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate,

dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethyleneglycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and optionally an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

Preferably, the polymers used in the third layer are selected from the group consisting of selected from the group consisting of ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100-55 or Eudragit® L 30D-55); and/or mixtures thereof, more preferably from the group consisting of ethylcellulose and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100-55 or Eudragit® L 30D-55); and/or mixtures thereof.

The application quantity of the third layer based on the specific surface area of the starting core is in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.2 to 12 mg/cm², more preferably 0.5 to 10 mg/cm², particularly 0.7 to 8.0 mg/cm², more particularly 0.8 to 5.0 mg/cm².

f) optional fourth layer

The optional fourth layer may preferably be an outer coating layer. Said optional outermost layer, which may serve to reduce any increased abrasion during packing, e. g. into capsules and/or to increase the shelf life and/or as further diffusion barrier, comprises or consists of one or more pharmaceutically conventional film-forming agents and optionally excipients, particularly preferred are plasticizers and pigments.

Suitable film-forming agents to reduce increased abrasion and/or can serve as further diffusion barrier include for example ammonium alginate, chitosan,

chlorpheniramine maleate, copovidone, phthalate such as dibutyl phthalate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, dibutyl sebacate, ethyl lactate, alkylcelluloses and derivatives thereof such as ethylcelluloses, methylcelluloses, gelatin, hydroxyalkyl celluloses and derivatives thereof such as hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyalkyl alkylcellulose and derivatives thereof such as hypromelloses (hydroxypropyl methylcellulose), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate phthalate, maltodextrin, calcium carbonate, polydextrose, polyethylene glycols (all types at different molecular weights of PEGs), polyethylene oxide, polymers and copolymers of acrylic and methacrylic acid and the esters thereof, or combinations of these polymers such as polymethacrylates, poly(methylvinyl ether/maleic anhydride), polyvinyl acetate phthalate, triethyl citrate, vanillin, shellac, Zein, as well as derivatives and mixtures thereof.

Particularly preferred film-forming agents are hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcelluloses, polymers and copolymers of acrylic and methacrylic acid and the esters thereof, or combinations of these polymers, for example used in form of organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof. Also preferred polymers are poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100-55 or Eudragit® L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit® S); hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof; hydroxypropyl methylcellulose phthalate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof; cellulose acetate trimellitate, for example organic-based polymeric solutions thereof; cellulose acetate phthalate, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof such as Aquacoate® CPD; polyvinyl acetate phthalate, for example aqueous-based polymeric dispersions thereof such as Sureteric® and

shellac, for example organic-based polymeric solutions or aqueous-based polymeric dispersions thereof.

The compounds are partly commercially available in form of organic-based solutions or dispersions or aqueous-based solutions or dispersions. It is also possible to produce such solutions or dispersions. The expressions "organic-based" and "aqueous-based" systems shall be understood to be directed to the solvents or dispergants mainly present in the liquid system to be used. Also mixtures of solvents and/or dispergants may be included.

Suitable plasticizers are already described, preferably are used inter alia triethyl citrate, tributyl citrate, triacetin or polyethyleneglycols. Preferred pigments used may be e.g. titanium dioxide or iron oxide pigments. Also fillers may be contained, possible fillers are described above. Other known additives may be present, if desired.

It is particularly preferred if the optional fourth layer is omitted in the controlled release system according to the present invention. However, the controlled release system of the invention may comprise this fourth layer as a type of non-functional coating in case intended as an abrasion protective layer or a functional coating in case the layer is intended as a diffusion barrier. The term "non-functional" in the present context means having no substantial effect on release properties of the controlled release system, and the coating serves another useful purpose. For example, such a coating can impart a distinctive appearance to the dosage form, provide protection against attrition during packaging and transportation, improve ease of swallowing, and/or have other benefits. A non-functional coating should be applied in an amount sufficient to provide complete coverage of the controlled release system. Typically an amount of about 1% to about 10%, more typically an amount of about 2% to about 5%, by weight of the controlled release system as a whole, is suitable.

In a preferred embodiment of the present invention where the fourth layer is intended to protect the drug product from abrasion the layer comprises a polymer selected from the group consisting of hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcelluloses, Eudragit® E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1); and/or mixtures thereof in an amount of 0.2 to 1.5 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture), a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

In another preferred embodiment of the present invention where the fourth layer is intended as an additional diffusion barrier the layer comprises a polymer selected from the group consisting of Eudragit® NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45), Kollicoat® EMM 30D, poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100-55 or Eudragit® L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit® L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit® S); and/or mixtures thereof in an amount of 0.5 to 2.5 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture). Additionally the fourth layer comprises a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and optionally an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

In a further preferred embodiment of the present invention where the fourth layer is intended as an additional diffusion barrier the layer comprises a polymer selected from the group consisting of Eudragit[®] NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45), Kollicoat[®] EMM 30D; poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S); and/or mixtures thereof in an amount of 1.0 to 5.0 mg/cm² (calculated as dry matter of the polymer or polymer mixture), a pore former selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, povidone (e.g. Kollidon 17) and Eudragit[®] E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1) in an amount of 30 to 300 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer), a plasticizer from the group consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols in an amount 10 to 30 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer) and optionally an anti-tacking agent, anti-sticking agent or glidant from the group consisting of glycerol monostearate, talc or polyethylene glycol in an amount of 0 to 20 % (w/w, based on the dry polymer/polymer-mixture matter of the layer).

Preferably, if the fourth layer is intended as an additional diffusion barrier, the layer comprises a polymer is selected from the group consisting of ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); and/or mixtures thereof, more preferably selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); and/or mixtures thereof and most preferably the polymer is poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55).

45

The application quantity of the fourth layer based on the specific surface area of the starting core is in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.2 to 12 mg/cm², more preferably 0.5 to 10 mg/cm², particularly 0.7 to 8.0 mg/cm², more particularly 0.8 to 5.0 mg/cm².

According to a preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.05 to 5.0 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 0.1 to 20 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm².

According to a more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.1 mg/cm², to 3.0 mg/cm²;
- first layer:

in the range from 0.5 to 12 mg/cm²;

- second layer:

in the range from 1 to 18 mg/cm²;

- third layer:

in the range from 0.2 to 12 mg/cm², and

- optional fourth layer:

in the range from 0.2 to 12 mg/cm².

According to a even more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:

in the range from 0.15 mg/cm², to 2.5 mg/cm²;

- first layer:

in the range from 1 to 10 mg/cm²;

- second layer:

in the range from 5 to 15 mg/cm²;

- third layer:

in the range from 0.5 to 10 mg/cm², and

- optional fourth layer:

in the range from 0.5 to 10 mg/cm².

According to a even more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.2 mg/cm², to 2.0 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 1.5 to 8 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 7 to 13 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.7 to 8 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.7 to 8 mg/cm².

According to a most preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.2 mg/cm², to 1.5 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 2 to 6 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 8 to 12 mg/cm²;

- third layer:
in the range from 0.8 to 5 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.8 to 5 mg/cm².

According to a further preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.05 to 30.0 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 0.1 to 20 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm².

According to a more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:

40

in the range from 0.1 mg/cm², to 20.0 mg/cm²;

- first layer:

in the range from 0.5 to 12 mg/cm²;

- second layer:

in the range from 1 to 18 mg/cm²;

- third layer:

in the range from 0.2 to 12 mg/cm², and

- optional fourth layer:

in the range from 0.2 to 12 mg/cm².

According to a even more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:

in the range from 0.15 mg/cm², to 15 mg/cm²;

- first layer:

in the range from 1 to 10 mg/cm²;

- second layer:

in the range from 5 to 15 mg/cm²;

- third layer:

in the range from 0.5 to 10 mg/cm², and

- optional fourth layer:

in the range from 0.5 to 10 mg/cm².

According to a even more preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.2 mg/cm², to 12 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 1.5 to 8 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 7 to 13 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.7 to 8 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.7 to 8 mg/cm².

According to a most preferred embodiment, the controlled release system of the present invention is characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows:

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.2 mg/cm², to 10 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 2 to 6 mg/cm²;

51

- second layer:
in the range from 8 to 12 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.8 to 5 mg/cm², and
- optional fourth layer:
in the range from 0.8 to 5 mg/cm².

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxylpropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 – 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- third layer: 46 – 48.5 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10), 46 – 48.5 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5) and 3 – 5.5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0,8 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,

- fourth layer: 86 – 88 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0.8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 – 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- second insulating layer: 100 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5), applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,

- third layer: 86 – 88 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0,8 mg/cm² to 5.0 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 – 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- third layer: 46 – 48.5 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10), 46 – 48.5 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5) and 3 – 5.5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0,8 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,
- fourth layer: 70 – 72 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 15 – 20 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5), 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0.8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 - 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second insulating layer: 100 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5), applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,
- third layer: 70 – 72 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 15 – 20 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5), 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0.8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 - 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- third layer: 46 – 48.5 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10), 46 – 48.5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF) and 3 – 5.5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0,8 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,
- fourth layer: 70 – 72 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 15 – 20 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0.8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 48 to 50 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. Pharmacoat 603), 48 to 50 % (w/w) talc and 0.1 to 1.5 % of anti-foaming agent (e.g. Dimeticon 350) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- first layer: 82 to 84 % (w/w) ethylcellulose (e.g. ethylcellulose N10) and 16 to 18 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 - 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second insulating layer: 100 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5), applied in the range from 0.2 mg/cm² to 1.5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core,
- third layer: 70 – 72 % (w/w) Eudragit® L 100-55, 15 – 20 % (w/w) hydroxypropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 8 – 10 % (w/w) talc and 3 – 5 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0.8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

In a further preferred embodiment, the layers of the controlled release systems having the above described application quantities comprises, preferably consists of:

- optional (first) insulating layer: 95 to 100 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose (e.g. hypromellose E5) and 0 to 5 % (w/w) applied in the range from 0.2 mg/cm² to 10.0 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- first layer: 62 to 86 % (w/w) Eudragit RS, 5 to 20 % (w/w) triethyl citrate, 5 to 10 % glycerol monostearate and 4 to 8 % sodium sulphate applied in the range from 2 mg/cm² to 6 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;
- second layer: 13,5 – 15,5 % (w/w) hydroxylpropyl cellulose (e.g. Klucel EF), 72 - 75 % (w/w) active ingredient (e.g. Flibanserin) and 11 - 13 % (w/w) talc applied in the range from 8 mg/cm² to 12 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core;

- third layer: 63 – 72 % (w/w) hydroxypropyl methylcellulose phthalate (e.g. HP 50[®]), 20 – 25 % (w/w) povidone (e.g. Kollidon 17), 4 – 6 % glycerole monostearate and 4 – 6 % (w/w) triethyl citrate applied in the range from 0,8 mg/cm² to 5 mg/cm², based on the specific surface area of the starting core.

The controlled release system of the present invention may be prepared according to conventionally known methods. The controlled release system may be prepared by the following method described hereinafter:

The core material containing the pH modifier may for example comprise crystals of the particular pH modifier(s) used or, more advantageously, roughly spherical particles of the desired size containing a defined amount of pH modifier(s), which can be produced by methods known and established in pharmaceutical technology. The core material may be produced, in particular, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion/spheronisation. Then the core material thus obtained may be divided into fractions of the desired diameter by screening. Suitable core material has preferably an average diameter of 0.4 to 1.5 mm, preferably 0.6 to 0.8 mm.

Subsequently, the optional insulating layer may be applied to the core material. This can be done by conventional methods, e.g. by applying an aqueous solution or dispersion of the water-soluble, pharmaceutically acceptable polymer(s), optionally with the addition of plasticizers, separating agents and/or pigments and/or other suitable additives, in a fluidised bed, in coating pans or in a conventional layer coating apparatus. If necessary the product can then be screened again.

Thereafter, the first layer may be applied. This can be done by conventional methods, e.g. by applying a solution or dispersion (aqueous-based or organic-based) of the water-insoluble pharmaceutically acceptable polymer(s),

optionally with the addition of suitable additives, in a fluidised bed, in a coating pans or in conventional layer coating apparatus. If necessary the product can then be screened again.

Then, the active substance may be applied from a solution or dispersion preferably containing binder and optionally separating agent and/or other additives. The volatile solvent or dispersant is removed during or after the process by drying. The solvents or dispersants used in the process according to the present invention may be for example water, ethanol, isopropanol, acetone or mixtures of these solvents with one another. Emulsifiers or stabilizers may be present such as cetyl alcohol, Nonoxynol 100, oleic acid, polysorbates (polyethylene sorbitan fatty acid esters), sodium hydroxide, sodium lauryl sulphate, sorbic acid and the like.

The application of active substance to the core material may be carried out by established methods known in pharmaceutical technology, e.g. in coating pans, conventional layer coating apparatus or by the fluidised bed method. Then a further screening process may be carried out.

Subsequently a further optional (second) insulation layer may be provided on the second layer. Said insulating layer is composed as already described. This insulating layer may be present additionally or alternatively to the first insulating layer.

Afterwards the third layer can be produced by methods known and established in pharmaceutical technology. This can be done by conventional methods, e.g. by applying a dispersion of the pharmaceutically acceptable polymer(s) having anionic or no ionic groups, optionally with the addition of plasticizers and/or other suitable additives, in a fluidised bed, in coating pans or in a conventional layer coating apparatus. If necessary the product can then be screened again.

To reduce any increased abrasion during transfer into capsules and/or to increase the shelf life or in order to add a further diffusion barrier, the controlled release system may finally be coated with a coating (i.e. the optional fourth layer) preferably of a conventional pharmaceutical film forming agent, plasticizer and optionally pigment. This may be done by conventional methods.

The controlled release system of the present invention can be of any suitable size and shape, for example round, oval, polygonal or pillow-shaped, and optionally bear non-functional surface markings.

When core material with an average diameter of 0.4-1.5 mm is used, the process described above produces for example pellets containing active substance, which can then be packed into capsules. To do this, a number of these units corresponding to the required dosage may be packed into capsules in a standard capsule filling machine. Suitable hard capsules include, for example, hard gelatine capsules or hard capsules of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Alternatively these units may be compressed together with suitable binders into tablets which disintegrate in the stomach releasing the coated pellets.

In case tablets or capsules are provided they may be packed in bottles or blisters well known in the art. Among such blisters are such being made of polyvinylchloride or polyvinylidene chloride. Aluminum-blisters are also possible. Bottles may be made of polypropylene or polyethylene for example. Other conventional packaging materials are possible, too.

The controlled release systems of the invention, for example present in capsules or in another suitable dosage form, can be packaged in a container, accompanied by a package insert providing pertinent information such as, for example, dosage and administration information, contraindications, precautions, drug interactions and adverse reactions.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

In the drawings

- Fig. 1 shows a sectional schematic and enlarged view of a controlled release system of the prior art;
- Fig. 2 shows a sectional schematic and enlarged view of a preferred embodiment of the controlled release system according to the present invention;
- Figs. 3 to 14 represent flow diagrams illustrating a preferred method for the manufacturing of the controlled release system according to the present invention; and
- Fig. 15 shows the results of a in-vitro dissolution profiles of three different modified release formulations according to the invention compared to one non-modified release formulation as more fully described in Example 4

Fig. 1 shows a controlled release system of prior art wherein anions of salts are present in the core 1. Thereon a modulating layer 2 is provided which is composed of a neutral polymer layer such as Eudragit® NE. The modulating layer 2 is layered with a drug layer 3 and further coated with controlled release layer 4 of methacrylate polymer having quaternary ammonium ions such as Eudragit® RL/RS as outmost layer. The release mechanism is based on the ion exchanger Eudragit® RS in the outmost layer 4 which changes the permeability and thus controls the solubility of the drug.

In contrast to prior art as illustrated in Fig. 1 the function of the controlled release system of the present invention is not based on the change of the permeability of the outmost layer but mainly on ionic interactions between the core and, for example, the first layer and third layer. According to the present invention the outmost layer has no cationic groups such as quaternary ammonium groups so that the mechanism of release is totally different.

Furthermore, the controlled release system of the present invention does function in vitro and in vivo.

FIG. 2 shows a sectional schematic and enlarged view of a preferred embodiment of a controlled release system according to the present invention. The preferably bead-shaped/spherical core portion 10 contains or consists of one or more pharmaceutically acceptable organic acids and/or bases and/or buffers and optionally suitable excipients. This is optionally followed by a layer which separates the core 10 from the subsequent layers, the so-called insulating layer 20. The insulating layer 20 in turn, or the core material 10 in the absence of an insulating layer 20, is surrounded by a first layer 30 containing or consisting of one or more water-insoluble polymers and optional excipients, on which is applied the active substance layer 40, which are both preferably also spherical, which itself be surrounded by the third layer 50 containing or consisting of one or more polymers having no cationic groups in the molecules and optional excipients, on which one or more coatings 60 may be provided to increase the abrasion resistance and shelf life of the controlled release system of the present invention or to control the release of the active ingredient at low pH-values (e.g. pH 1).

Further, the release of the controlled release system of the present invention is schematically represented in Fig. 2 by the gastric liquid (pH about 1), for example the fluid penetrates into the formulation (a) dissolving the active substance which for example might be a weak base. The release rate of the active substance is then controlled by the fourth layer (60) Moving into the small intestine the pH raises towards 6, thus for this example the fourth layer would be dissolved. The enteric liquid will penetrate the core hence, the dissolved pH modifier penetrates layer 1 (30) enhancing dissolution of the active substance at controlled pH (B), Finally, the third layer controls drug release.

Figures 3 to 15 will be described in detail in the Examples.

The advantages of the present invention are manifold:

The invention shows well controlled release of the pharmaceutically active substance(s), i. e. the controlled release system according to the present invention exhibit improved bioavailability of the active substance(s) contained therein due to a release profile being almost pH-independent.

Furthermore, the pH modifier(s) in the core is separated from the active substance core which provides a number of advantages:

A desired controlled release system which can inhibit the dissolution and release of the active substance for a predetermined period of time can be obtained and the release of the active substance after the initiation of dissolving can be reliably achieved, the desired level in blood of the active substance for a long period of time can be realized. Undesirable interactions between pH modifier(s) and active substance(s) in spite of the use of pH modifier(s) to improve the solubility may be prevented. The controlled release system of the present invention remains sufficiently stable when stored. Only after the administration of the formulation system does the pH modifier(s) dissolve and produce a micro climate in which the active substance can dissolve.

The invention described will now be illustrated by the Examples which follow various other embodiments and will become apparent to the skilled person from the present specification. However, it is expressly pointed out that the Examples and description are intended solely as an illustration and should not be regarded as restricting the invention.

In the following the invention is exemplified by formulations for pellets. However, the present invention is not limited to pellets, but other dosage forms are possible. The active ingredient for each formulation given is each of the compounds mentioned above. Each of the examples shall be combined with each of the listed compounds. This means each of the examples given below

shall count for each of the compounds listed above. The preferred active substances as defined above, define the preferred formulations.

The information given will allow the skilled person in the art to manufacture the desired dosage form of any of the aforementioned active ingredients with the therapeutically necessary dosage.

Each of the dosage forms may have a total weight of 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg or even more or less.

Examples

Example 1

In the following a preferable process to manufacture the controlled release system of the present invention is exemplarily described. However, the process steps are not intended to be of limitative character at all.

The preparation of the controlled release system of the present invention in the following Example usually takes place over 6 steps:

- step a): preparation of core material containing pH modifier;
- step b): preparation of the first layer;
- step c): preparation of the second layer containing active substance;
- step d): preparation of the third layer;
- step e): preparation of the fourth layer; and
- step f): packing into capsules.

The steps will be described in the following in detail:

Step a)

Preparation of Core Material Containing pH Modifier

a1) 1 part by weight of gum arabic is dissolved with stirring in 4 parts by weight of purified water at 50° C 5 parts by weight of tartaric acid are then dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust and the container is set rotating. At an air inlet temperature of 60° -80° C. The tartaric acid crystals are sprayed with the solution of tartaric acid-gum arabic in intermittent operation and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so as to produce roughly spherical particles.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating container at an air inlet temperature of 60°-80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction of between 0.6 and 0.8 mm is used in subsequent processing.

a2) Isolation of the Core Material Containing Tartaric Acid

0.5 parts of hypromellose are dissolved in 10.1 parts of 96 % ethanol. Further 0.5 parts of talc together with 0.01 parts of polydimethylsiloxane are dispersed into the hypromellose/ethanol solution with stirring. This insulating dispersion is sprayed onto the tartaric acid cores (a1) in a fluidised bed processing plant, 21 parts by weight of tartaric acid-containing core material are sprayed with the hypromellose/talc dispersion at an air entry temperature of 35°-40° C. by the under-bed spraying method. The isolated tartaric acid-containing core material is then dried in the circulating air dryer at 40° C for 8 hours. To remove lumps the dried isolated tartaric acid-containing core material is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material (particle size less than 1 mm) is further processed.

The other steps b) to f) are illustrated in flow diagrams shown in Figures 3 to 7.

65

Step b)
Preparation of the First Layer

As illustrated in Fig. 3 it may be started with a core material prepared as described above, for example a core material containing tartaric acid, the first layer was subsequently prepared as follows:

1. Preparation of the Lake Solution

Isopropyl alcohol (4730.00 g) was charged in a suitable reaction vessel and then triethyl citrate (45.00 g) and ethylcellulose typ N10 (225.00 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the obtained lake solution was sprayed onto 1500 g of tartaric starter pellets (insulated). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 45°C the tartaric pellets were sprayed with the lake solution in continuous operation so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	100 m³/h
spraying rate	2 - 18 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 7 h
product temperature	30 – 40°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.0 mm.

Step c)

Preparation of the Second Layer Containing the Active Substance

1. Preparation of the Lake Solution

As illustrated in Fig. 4 isopropyl alcohol (1360.00 g) was charged in a suitable reaction vessel and then Klucel EF (binder; 50.00 g), an active substance (250.00 g) added in portions and talc (40.00 g) were dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the lake solution was sprayed onto 778 g of the product obtained in step b). To this purpose the product was placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 25°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	100 m ³ /h
spraying rate	1 - 10 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 5 h
product temperature	20 – 25°C

67

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step d)**Preparation of the Third Layer****1. Preparation of the Lake Solution**

As illustrated in Fig. 5 isopropyl alcohol (421.70 g) was charged in a suitable reaction vessel and then purified water (74.42 g), triethyl citrate (1.65 g), ethylcellulose type N10 (16.50 g) and hypromellose (Methocel E5, 16.50 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the lake solution was sprayed onto 1100 g of the product obtained in step c). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 35°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	70 m ³ /h
spraying rate	2 - 6 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 4 h
product temperature	30 – 35°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step e)

Preparation of the Fourth Layer

1. Preparation of the Lake Solution

As illustrated in Fig. 6 isopropyl alcohol (341.36 g) was charged in a suitable reaction vessel and then triethyl citrate (1.25 g), Eudragit® L 100-55 (25.00 g) and purified water (46.550 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then talc (2.50 g) was suspended into the lake solution which was subsequently sprayed onto 1000.0 g of the product obtained in step d). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 35°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	70 m ³ /h
spraying rate	2 - 6 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 3 h
product temperature	30 – 35°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 25°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step f)**Packing into Capsules**

As illustrated in Fig. 7 a quantity of pellets containing active substance was mixed with talc to obtain the final mixture which was subsequently packed into size capsules such as hard gelatine capsules size 0 using a capsule filling machine.

During or after any step usual Internal Process Controls (IPC) were employed.

Example 2

The preparation of the controlled release system of the present invention in the following Example usually takes place over 6 steps:

- step a): preparation of core material containing pH modifier;
- step b): preparation of the first layer;
- step c): preparation of the second layer containing active substance;
- step d): preparation of an insulating layer;
- step e): preparation of the third layer; and
- step f): packing into capsules.

The same process steps a), b) and c) were performed as described above in Example 1. Then the process was continued as follows:

step d)**Insulating layer**

f0

1. Preparation of the Lake Solution

As illustrated in Fig. 8 purified water (466.88 g) was charged in a suitable reaction vessel and then hypromellose (Methocel E5) (22.00 g) at a temperature of 70 to 75°C added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was cooled and stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the lake solution was sprayed onto 1100.0 g of the product obtained in step c). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 40°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	70 m ³ /h
spraying rate	1 - 6 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 3 h
product temperature	30 – 35°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step e)

Preparation of the Third Layer

1. Preparation of the Lake Solution

As illustrated in Fig. 9 isopropyl alcohol (341.36 g) was charged in a suitable reaction vessel and then triethyl citrate (1.25 g), Eudragit® L 100-55 (25.00 g) and purified water (46.55 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then talc (2.50 g) was suspended into the lake solution which was subsequently sprayed onto 1000.0 g of the product obtained in step d). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 35°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	70 m ³ /h
spraying rate	2 - 6 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 3 h
product temperature	30 – 35°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 25°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step f)**Packing into Capsules**

As illustrated in Fig. 10 a quantity of pellets containing active substance was mixed with talc to obtain the final mixture which was subsequently packed into size capsules such as hard gelatine capsules size 0 using a capsule filling machine.

During or after any step usual Internal Process Controls (IPC) were employed.

Example 3

In the following a preferable process to manufacture the controlled release system of the present invention is exemplarily described. However, the process steps are not intended to be of limitative character at all.

The preparation of the controlled release system of the present invention in the following Example usually takes place over 6 steps:

- step a): preparation of core material containing pH modifier;
- step b): preparation of the first layer;
- step c): preparation of the second layer containing active substance;
- step d): preparation of the third layer;
- step e): packing into capsules.

The steps will be described in the following in detail:

Step a)**Preparation of Core Material Containing pH Modifier**

a1) 1 part by weight of gum arabic is dissolved with stirring in 4 parts by weight of purified water at 50° C 5 parts by weight of tartaric acid are then dissolved in this solution with stirring.

8.3 parts by weight of tartaric acid crystals with an average particle size of 0.4 to 0.6 mm are placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust and the container is set rotating. At an air inlet temperature of 60°-80° C. The tartaric acid crystals are sprayed with the solution of tartaric acid-gum arabic in intermittent operation and sprinkled with a total of 6.7 parts by weight of powdered tartaric acid, so as to produce roughly spherical particles.

The spherical tartaric acid core material is then dried in the rotating container at an air inlet temperature of 60°-80° C.

The core material is fractionated using a tumbler screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 0.6 and 0.8 mm. The product fraction of between 0.6 and 0.8 mm is used in subsequent processing.

a2) Isolation of the Core Material Containing Tartaric Acid

1 part of hypromellose is dispersed in 9 parts of water at 90 °C and further dissolved with stirring cooling the dispersion to 20 °C. This insulating solution is sprayed onto the tartaric acid cores (a1) in a fluidised bed processing plant, 1 part by weight of tartaric acid-containing core material is sprayed with the hypromellose solution at an air entry temperature of 45°-49° C by the Wurster spraying method. The isolated tartaric acid-containing core material is then dried in the circulating air dryer at 40° C for 12 hours. To remove lumps the dried isolated tartaric acid-containing core material is screened through a screen with a nominal mesh size of 1.0 mm. The fraction of material (particle size less than 1 mm) is further processed.

The other steps b) to e) are illustrated in flow diagrams shown in Figures 11 to 14.

Step b)

Preparation of the First Layer

As illustrated in Fig. 11 it may be started with a core material prepared as described above, for example a core material containing tartaric acid, the first layer was subsequently prepared as follows:

1. Preparation of the Lake Solution

Purified water (1385.71 g) was charged in a suitable reaction vessel and then triethyl citrate (10.00 g), glycerol monostearate (10.00 g), sodium sulphate (8.83) and Eudragit RS 30 D (666.67 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the obtained lake solution was sprayed onto 1000 g of tartaric starter pellets (insulated). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 40 - 48 °C the tartaric pellets were sprayed with the lake solution in continuous operation so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	90 m ³ /h
spraying rate	2 - 10 g/min
spray pressure	1.2 bar,
nozzle diameter	1.0 mm
spray time	about 7 h
product temperature	30 – 35°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 24 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.0 mm.

75.

Step c)**Preparation of the Second Layer Containing the Active Substance****1. Preparation of the Lake Solution**

As illustrated in Fig. 12 isopropyl alcohol (1360.00 g) was charged in a suitable reaction vessel and then Klucel EF (binder; 50.00 g), an active substance (250.00 g) added in portions and talc (40.00 g) were dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the lake solution was sprayed onto 778 g of the product obtained in step b). To this purpose the product was placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 25°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	100 m ³ /h
spraying rate	1 - 10 g/min
spray pressure	0.6 bar,
micro climate	0.2 bar
nozzle diameter	1.2 mm
spray time	about 5 h
product temperature	20 – 25°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step d)**Preparation of the Third Layer****1. Preparation of the Lake Solution**

As illustrated in Fig. 13 isopropyl alcohol (33.09 g) was charged in a suitable reaction vessel and then purified water (7.79 g), triethyl citrate (0.12 g), glycerol monostearate (0.12 g), HP 50[®] (1.80 g) and Kollidon 17[®] (0.60 g) were added in portions and dispersed in this solution with stirring. The solution was stirred at room temperature overnight. It was obtained a lake solution.

2. Spraying of the obtained lake solution

Then the lake solution was sprayed onto 30 g of the product obtained in step c). To this purpose the pellets were placed in a suitable coating apparatus fitted with an air inlet and exhaust. At an air inlet temperature of about 35°C the product was sprayed with the lake solution in continuous operation and sprinkled so as to produce roughly spherical particles. The following conditions were used:

inlet air quantity	500 mbar
spraying rate	0.3 – 0.5 g/min
spray pressure	0.8 bar,
nozzle diameter	0.3 mm
spray time	about 2 h
product temperature	22 – 28°C

The virtually spherical product obtained was then dried in a suitable drying device at 40°C for 12 hours. The product was fractionated using a suitable screening machine with perforated plates having nominal mesh sizes of 1.25 mm.

Step e)**Packing into Capsules**

As illustrated in Fig. 7 a quantity of pellets containing active substance was mixed with talc to obtain the final mixture which was subsequently packed into size capsules such as hard gelatine capsules size 0 using a capsule filling machine.

During or after any step usual Internal Process Controls (IPC) were employed.

Example 4

Dissolution profiles of modified release formulations of each of examples 1 to 3 were evaluated and compared to an immediate release formulation (flibanserin IR tablet 100 mg) as described e.g. in WO 03-097058 (Example 3).

Dissolution testing was performed in apparatus 2 (USP 30) equipped with a pH-sensor and a titration apparatus. The drug product is placed in a biphasic dissolution medium with a lower phosphate buffered aqueous phase of 550 ml which is covered by an upper lipophilic phase of 100 ml n-octanol facilitating sink conditions in the lipophilic phase throughout the dissolution test. Drug release in the test apparatus is performed at 37°C and 50 rpm for 24 hours in an apparatus 2 dissolution vessel. Quantification of drug release is performed online using a UV-DAD spectrophotometer for each phase. During the dissolution test pH-values are adjusted in 3 stages using a suitable titration system: stage 1 pH 2 (1 h), stage 2 pH 5.5 (2 + 2 h), stage 3 pH 6.8 (19 h). pH adjustment is performed using 5 M sodium hydroxide solution. In order to test the drug products ability to release the active ingredients at pH 5.5 in combination with the incorporated pH modifier, a decreased pH value in stage 2 (pH < 5.5) is readjusted to the initial value after 2 hours. All dissolution profiles display the total drug dissolved in aqueous and organic phase together.

Data are shown in Fig. 15. During the first hour in pH 2 at which the active ingredient displays good solubility, all examples proofed to prevent dose dumping. In contrast the IR tablet released the entire dose within 20 min at the first stage of pH 2 for 1 hour. At the beginning of the second stage (pH 5.5) the absorption of active ingredient dissolved in the aqueous phase at pH 2 (stage 1) into the octanol phase is not completed hence, the dissolved fraction of active ingredient in the aqueous phase is susceptible to precipitate at the pH change from 2 to 5.5. This phenomenon is highly pronounced for the IR tablet in the combined dissolution / absorption test however, is not of in vivo relevance for the IR tablet, for the AUC of the IR tablet is determined by the early drug release at low pH in the stomach. In contrast the advantageous modified release formulations showed various drug release rates controlled by the prototypes especially at pH values (5.5 – 6.8) where the aqueous solubility of the active ingredient is poor.

Claims

1. Pharmaceutical controlled release system for administration, particularly oral administration, of active substances with pH-dependent solubilities, comprising
 - a) a core material comprising one or more pharmaceutically acceptable pH modifiers;
 - b) optionally an insulating layer,
 - c) a first layer comprising one or more pharmaceutically acceptable water-insoluble polymers;
 - d) a second layer comprising at least one active substance having a pH-dependent solubility;
 - e) a third layer comprising one or more pharmaceutically acceptable polymers having anionic or no ionic groups; and
 - f) optionally a fourth layer.
2. Pharmaceutical controlled release system according to claim 1, characterized in that the core material comprises one or more pH modifiers, one or more binders and optionally one or more other excipients.
3. Pharmaceutical controlled release system according to claim 1 or 2, characterized in that the pH modifier(s) being selected from the group consisting of one or more pharmaceutically acceptable organic acids, one or more pharmaceutically acceptable bases, one or more pharmaceutically acceptable buffers and mixtures thereof.
4. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the pH modifier(s) being in solid or liquid form.
5. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the organic acids and/or bases to be contained in the core are selected from the group consisting of acetic acid,

adipic acid, ascorbic acid, l-alanine, arginine, asparagines, aspartic acid, benzenesulphonic acid (besylate), benzoic acid, p-bromophenylsulphonic acid, camphorsulphonic acid, carbonic acid, gamma-carboxyglutamic acid, citric acid, cysteine, ethanesulphonic acid, fumaric acid, particularly cis-fumaric acid and/or trans-fumaric acid, gluconic acid, glutamic acid, glutaric acid, l-glutamine, hydrobromic acid, hydrochloric acid, hydroiodic acid, isethionic acid, isoleucine, lactic acid, l-leucine, lysine, maleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulphonic acid (mesylate), methionine, mucinic acid, nitric acid, omithine, oxalic acid, pantoic acid, pantothenic acid, phosphoric acid, serine, sorbic acid, succinic acid, sulphuric acid, tartaric acid, p-toluenesulphonic acid, tyrosine, glutamic acid, valine and derivatives and mixtures thereof.

6. Pharmaceutical controlled release system according to any one or more of the preceding claims, characterized in that the organic acids are selected from the group consisting of acetic acid, ascorbic acid, tartaric acid, glutaric acid, malic acid, fumaric acid, citric acid, lactic acid, adipic acid and succinic acid or combinations thereof..

7. Pharmaceutical controlled release system according to any one or more of the preceding claims, characterized in that the buffers are selected from the group consisting of McIlvaine buffers (for example citric acid phosphate buffer, pH 2.2-7.0), ammonia solution, calcium carbonate, tribasic calcium phosphate, dibasic sodium or potassium phosphate, citric acid monohydrate, diethanolamine, malic acid, monobasic sodium phosphate, monoethanolamine, monosodium glutamate, phosphoric acid, potassium citrate, sodium acetate, sodium bicarbonate, sodium borate, sodium citrate dihydrate, sodium hydroxide, sodium lactate, triethanolamine and derivatives and mixtures thereof.

8. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims characterized in that the core material has an average particle size of 0.4 to 1.5 mm.

81

9. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the first layer comprises one or more water-insoluble polymers, optionally one or more plastiziers and/or one or more separating agents and/or one or more pigments and/or other excipients.
10. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the water-insoluble polymer(s) contained in the first layer is (are) selected from acrylic and/or methacrylic (co-)polymer(s) which may contain quaternary ammonium groups, alkylcelluloses such as ethylcelluloses, cellulose acetate, polyvinyl acetate and derivatives and mixtures thereof.
11. Pharmaceutical controlled release system according to claim 10, characterized in that the water-insoluble polymer in the first layer is an ethylcellulose.
12. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the third layer comprises one or more polymers having anionic or no ionic groups and one or more plastiziers and optionally one or more separating agents and/or other excipients.
13. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the polymer having anionic or no ionic groups contained in the third layer is selected from polymers and/or copolymers comprising acrylic and/or methacrylic acids or derivatives thereof (having no cationic groups), alkylcelluloses and derivatives thereof such as ethylcellulose, hydroxyalkyl celluloses and derivatives thereof, hydroxyalkyl alkylcelluloses like hydroxypropyl methylcellulose, and derivatives thereof such as hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetates and derivatives thereof such as cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetates and derivatives thereof such as polyvinyl acetate phthalate, shellac and derivatives and mixtures thereof.

82

14. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the polymer having anionic or no ionic groups contained in the third layer is selected from the group consisting of Eudragit[®] NE, ethylcellulose, Kollicoat[®] EMM 30D; poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S); and/or mixtures thereof.

15. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the polymer having anionic or no ionic groups contained in the third layer is selected from the group consisting of ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); and/or mixtures thereof.

16. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims characterized in that the third layer comprises additionally a pore former.

17. Pharmaceutical controlled release system according to claim 16 characterized in that the pore former is selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, povidone (e.g. Kollidon 17) and Eudragit[®] E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1)

18. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the polymer in the first and the third layer may be identical or different.

19. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the second layer comprises one or

83

more active substances having pH-dependent solubility, one or more binders and optionally one or more other excipients.

20. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the insulating layer(s) comprise(s) one or more water-soluble polymers, optionally one or more plasticizers, and/or one or more separating agents and/or one or more pigments and/or other excipients.

21. Pharmaceutical controlled release system according to claim 20, characterized in that said water-soluble polymer of the insulating layer is selected from the group consisting of gum arabic or a partially or totally synthetic polymer selected from among the alkyl celluloses and derivatives thereof such as methylcelluloses, hydroxyalkyl celluloses and derivatives thereof such as hydroxyethyl celluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxyalkyl alkylcelluloses and derivatives thereof such as the hydroxypropylmethyl celluloses, carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcelluloses, polyvinylpyrrolidones, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate or combinations of said polymers and derivatives and mixtures thereof, preferably gum arabic and hydroxyalkyl alkylcelluloses such as hydroxypropyl methylcellulose.

22. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that an insulating layer is provided on the core.

23. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that an insulating layer is provided on the second layer.

24. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the controlled release system comprises a fourth layer.

25. Pharmaceutical controlled release system according to claim 24, characterized in that the fourth layer comprises one or more polymers having anionic or no ionic groups and one or more plastiziers and optionally one or more separating agents and/or other excipients.
26. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the fourth layer comprises one or more polymers selected from the group consisting of Eudragit[®] NE, ethylcellulose (N10, N20 or N45), Kollicoat[®] EMM 30D, poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100); and poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2 (Eudragit[®] S).
27. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the polymer contained in the fourth layer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and poly(methacrylic acid, ethylacrylate) 1:1 (Eudragit[®] L 100-55 or Eudragit[®] L 30D-55); and/or mixtures thereof.
28. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims characterized in that the fourth layer comprises additionally a pore former.
29. Pharmaceutical controlled release system according to claim 27 characterized in that the pore former is selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, povidone (e.g. Kollidon 17) and Eudragit[®] E (Poly(butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1).
30. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims characterized in that the plasticizer is selected from the group

fs

consisting of acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine triacetate (triacetin), tributyl citrate, triethyl citrate, polyethylenen glycols.

31. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the application quantities for the layers present, based on the specific surface area of the starting core, are as follows

- optional (first) insulating layer:
in the range from 0.05 to 5 mg/cm², preferably 0.1 to 3 mg/cm²;
- first layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.5 to 12 mg/cm²;
- second layer:
in the range from 0.1 to 20 mg/cm²; preferably 1 to 18 mg/cm²;
- third layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.2 to 12 mg/cm²; and
- optional fourth layer:
in the range from 0.1 to 15 mg/cm², preferably 0.2 to 12 mg/cm².

32. Pharmaceutical controlled release system according to one or more of the preceding claims, characterized in that the active ingredient is flibanserin.

33. Process for preparing a pharmaceutical controlled release system, particularly for oral administration, containing an active substance with pH-dependent solubility characteristics comprising the steps of:

- step a) producing the core material from one or more pharmaceutically acceptable pH modifiers, optionally with the addition of one or more

binders and/or other excipients, by pan methods, on pelleting plates or by extrusion/spheronisation;

- step b) optionally applying an insulating layer comprising one or more water-soluble pharmaceutically acceptable polymers, optionally with the addition of one or more plasticizers, one or more separating agents and/or one or more pigments, and/or other excipients;
- step c) applying a first layer comprising one or more water-insoluble pharmaceutically acceptable polymers, optionally with the addition of one or more plasticizers and/or one or more separating agents and/or one or more pigments and/or other excipients;
- step d) applying a second layer comprising at least one active substance from a solution or dispersion optionally containing one or more binders and/or one or more separating agents and/or other excipients, and simultaneously or subsequently drying to eliminate the solvent or dispersing agent;
- step e) optionally applying an insulating layer comprising one or more water-soluble pharmaceutically acceptable polymers, optionally with the addition of one or more plasticizers and/or one or more separating agents and/or one or more pigments and/or other excipients;
- step f) applying a third layer comprising one or more pharmaceutically acceptable polymers having anionic or no ionic groups optionally with the addition of one or more plasticizers, one or more separating agents and/or one or more pigments and/or other excipients;
- step g) optionally applying a fourth layer, optionally with addition of one or more plasticizers and/or one or more pigments and/or other excipients; and

step h) optionally packing the controlled release system containing active substance thus obtained into capsules.

34. Process for preparing a pharmaceutical controlled release system according to claim 33, characterized in that the active ingredient is flibanserin.

35. Use of a pharmaceutical controlled release system according to claim 32 for the treatment of central nervous system disorders, affective disorders, anxiety, sleep and sexual disorders (Hyposexual Desire Disorder, sexual aversion disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder, sexual pain disorders like dyspareunia, vaginismus, noncoital sexual pain disorder; sexual dysfunction due to a general medical condition and substance-induced sexual dysfunction), premenstrual disorders like premenstrual dysphoria, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; psychosis, schizophrenia, personality disorders, mental organic disorders, mental disorders in childhood, aggressiveness, age associated memory impairment, neuroprotection, neurodegenerative diseases, cerebral ischaemia of various origins, anorexia nervosa, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), obesity, urinary incontinence, chronic pain and Valvular Heart Disease.

36. Method of treating central nervous system disorders, affective disorders, anxiety, sleep and sexual disorders (Hyposexual Desire Disorder, sexual aversion disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder, sexual pain disorders like dyspareunia, vaginismus, noncoital sexual pain disorder; sexual dysfunction due to a general medical condition and substance-induced sexual dysfunction), premenstrual disorders like premenstrual dysphoria, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder; psychosis, schizophrenia, personality disorders, mental organic disorders, mental disorders in childhood, aggressiveness, age associated memory impairment, neuroprotection, neurodegenerative diseases, cerebral ischaemia of various origins, anorexia nervosa, Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), obesity, urinary

88

incontinence, chronic pain and Valvular Heart Disease, in a mammal, which comprises administering a pharmaceutical controlled release system according to claim 32 to the mammal.

37. Use or method according to claim 35 or 36, characterized in that flibanserin is applied in a dosis range between 0.1 to 400 mg per day.

38. Use or method according to one or more of the claims 35 or 36, characterized in that the pharmaceutical controlled release system is applied once or twice daily consecutively over a period of time.

39. Use according to one or more of the claims 35 or 36 characterized in that the pharmaceutical controlled release system is applied in the morning and the evening, more preferably once in the morning (25 or 50 mg of flibanserin) and once in the evening (25 or 50 mg of flibanserin).

40. Use according to one or more of the claims 35 or 36, characterized in that the pharmaceutical controlled release system is applied once in the evening only (50 or 100 mg of flibanserin) consecutively over a period of time.

89

1

FIG. 1

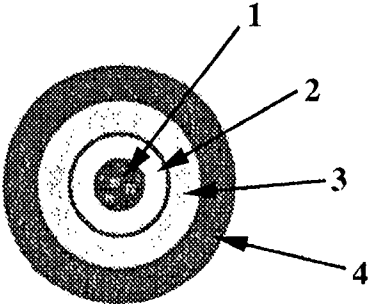


Fig. 2

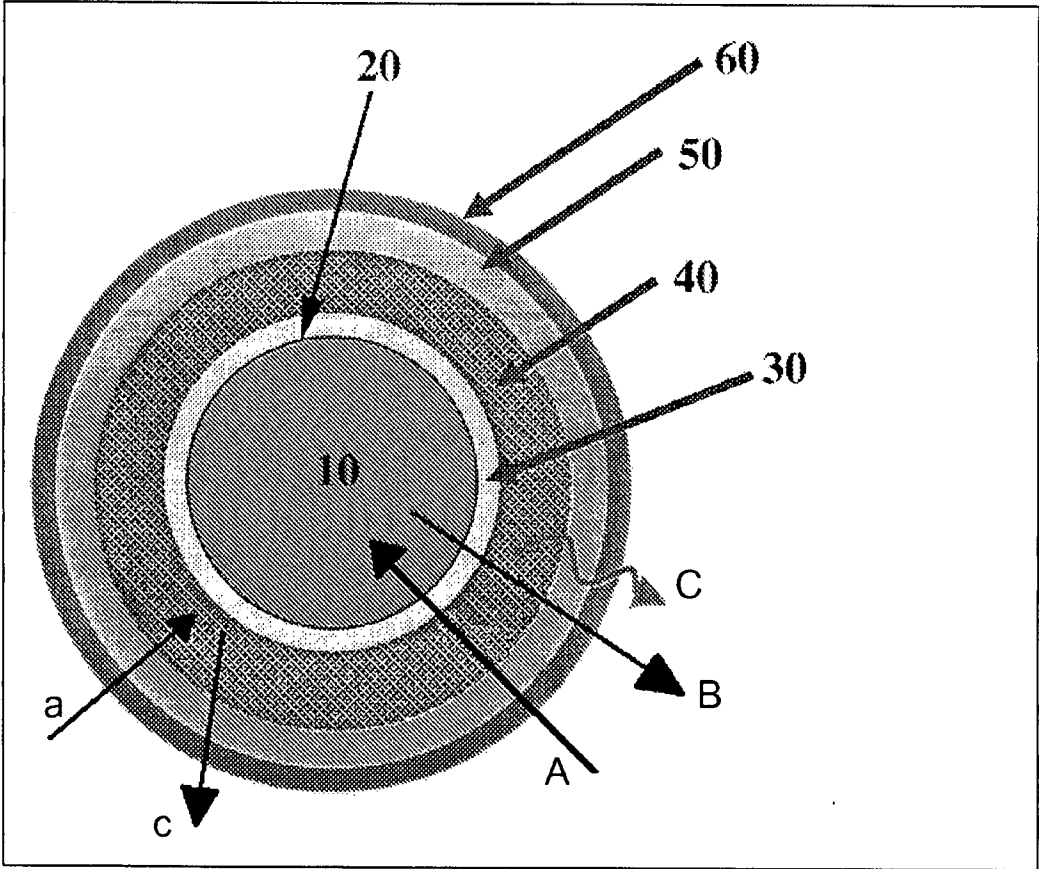


Fig. 3

step b)

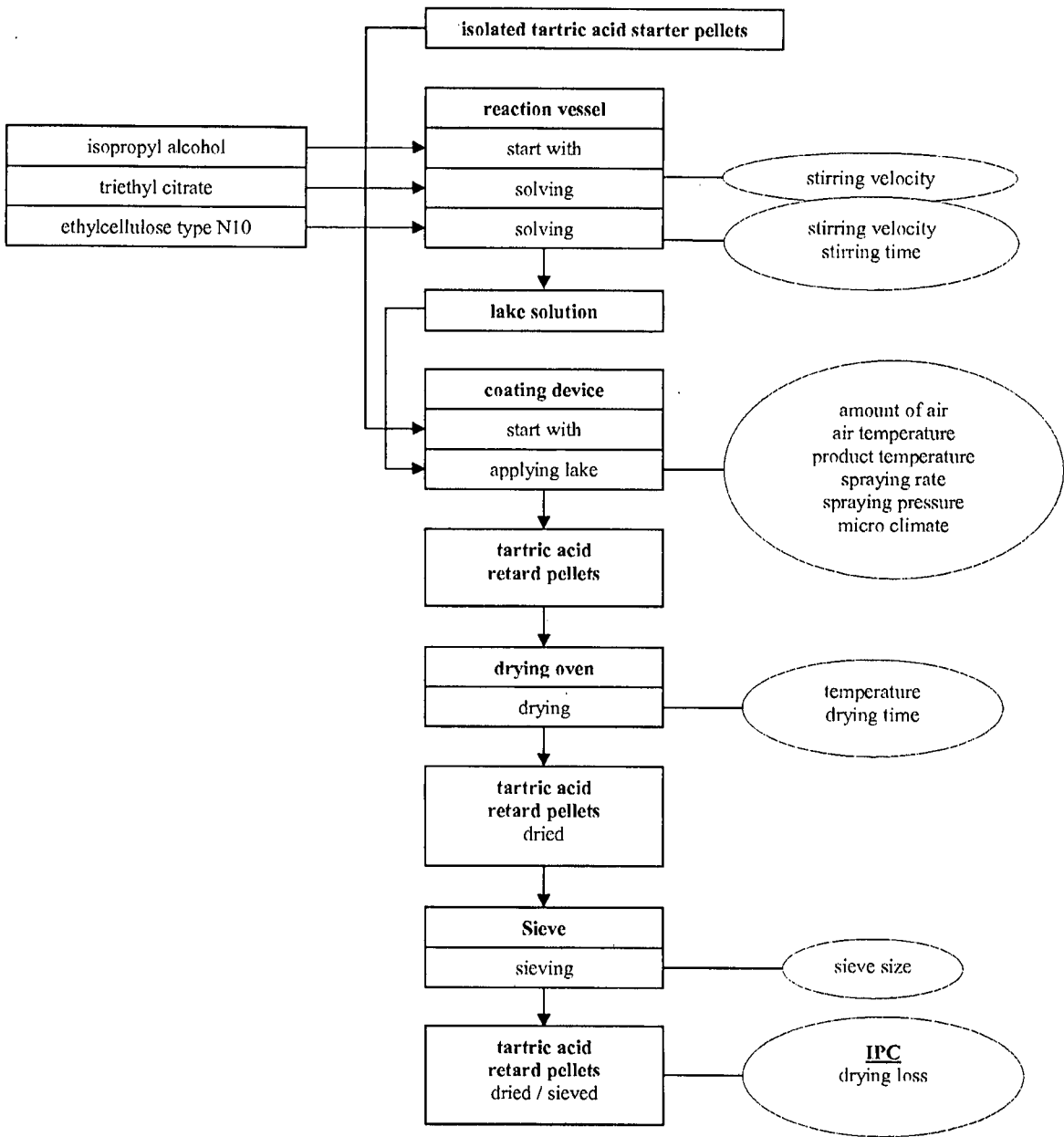
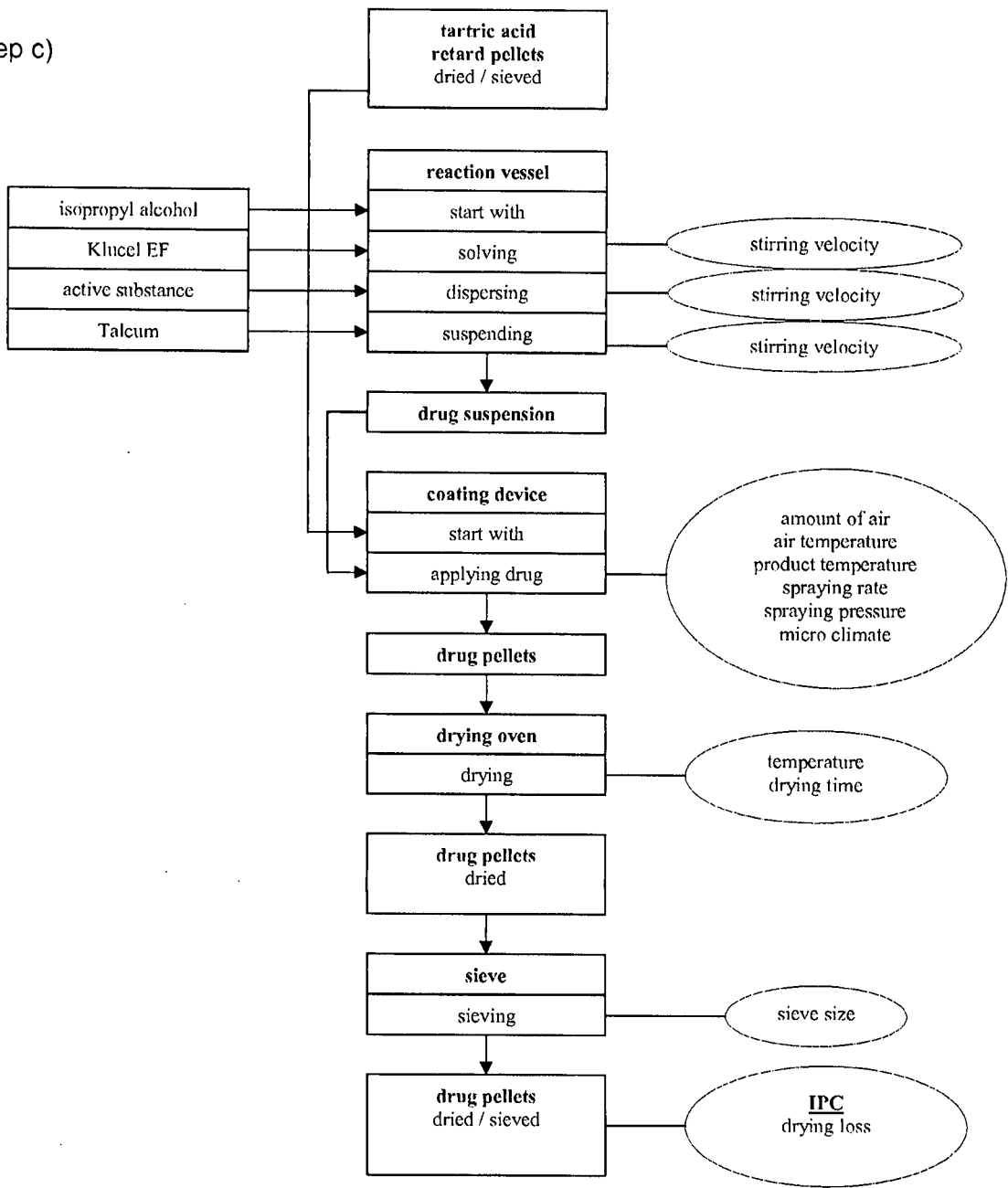


Fig. 4

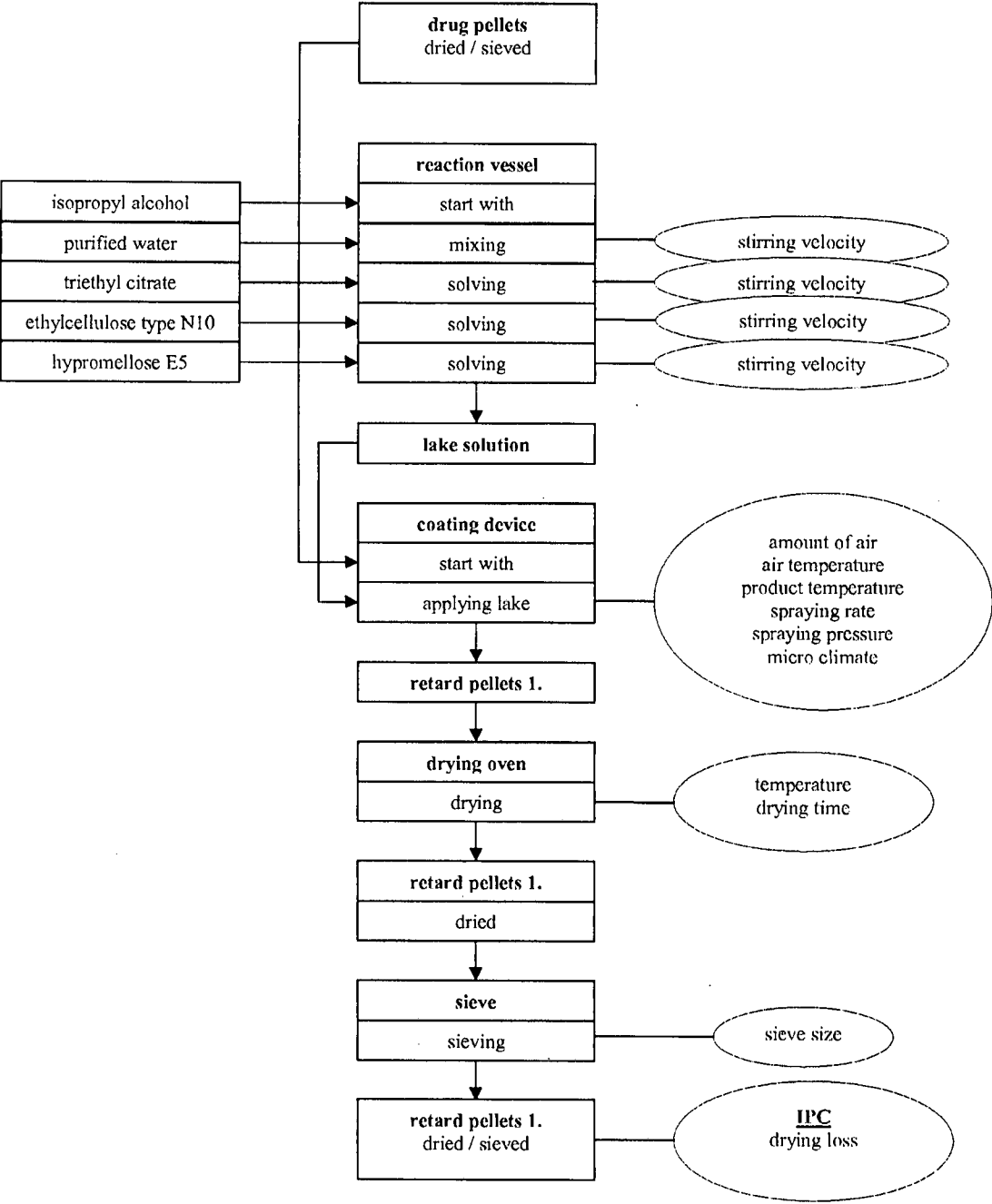
Step c)



92

Fig. 5

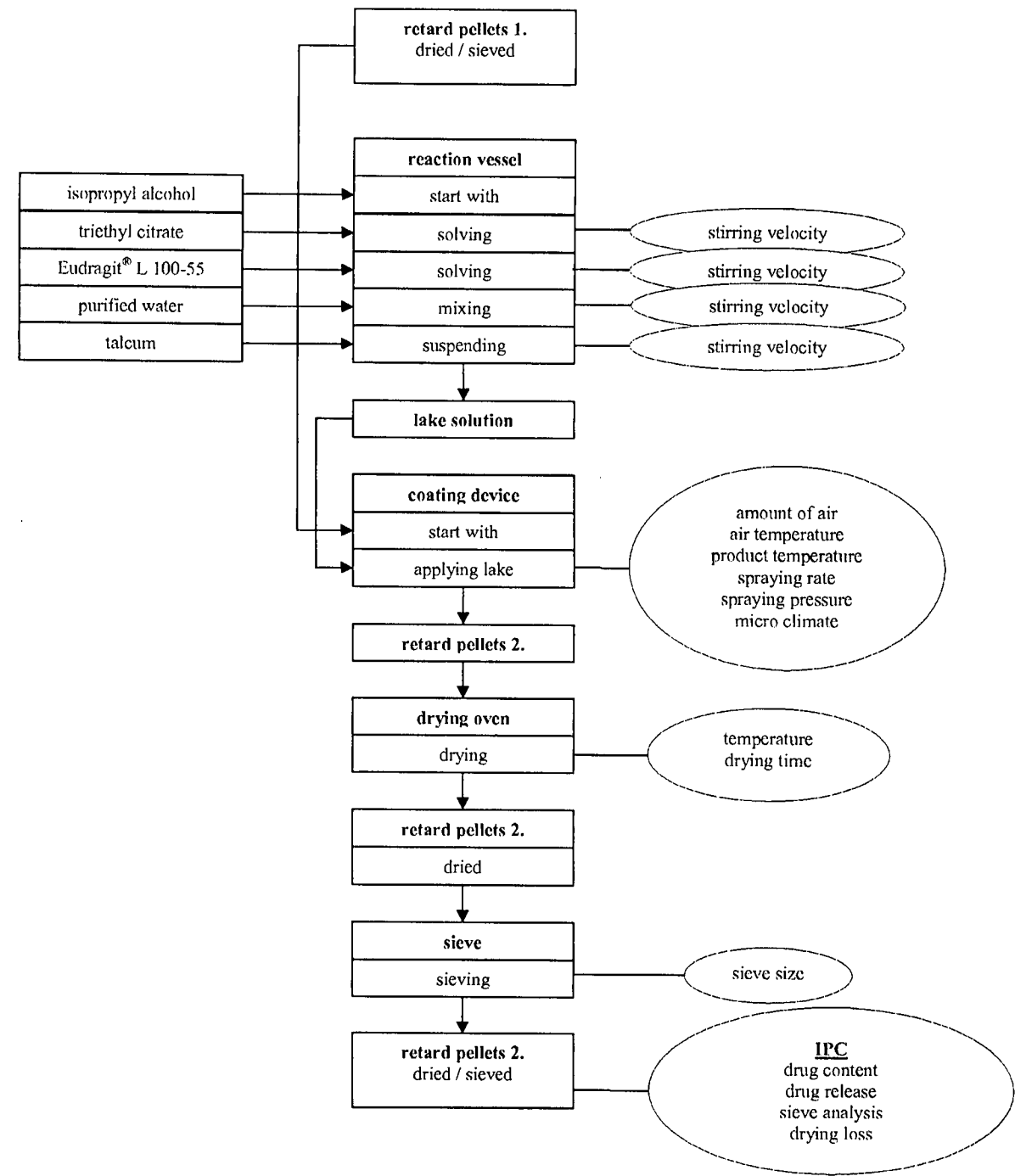
step d)



93

Fig. 6

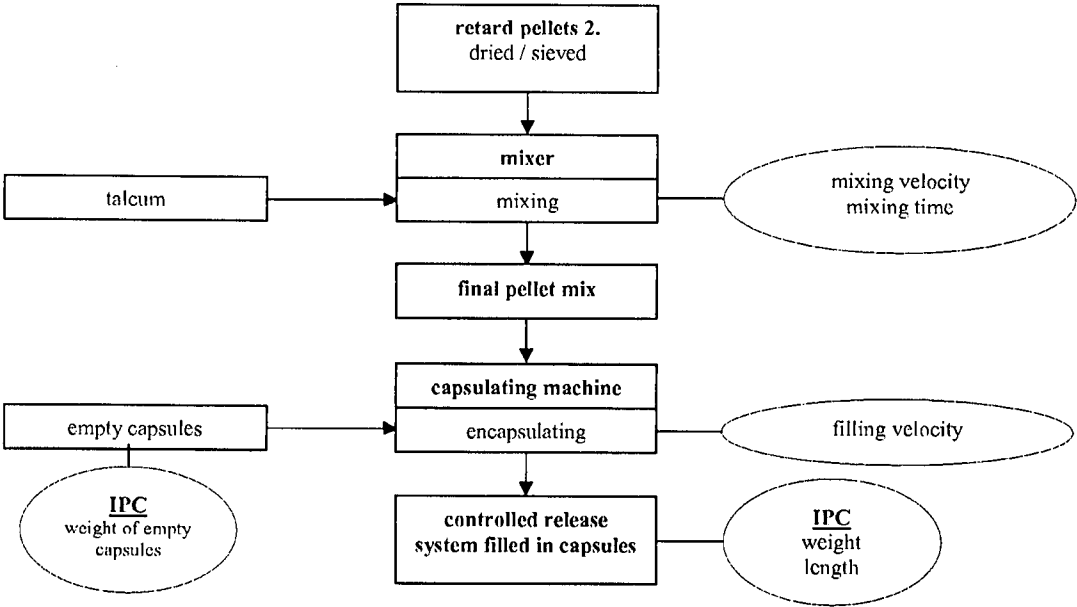
step e)



94

Fig. 7

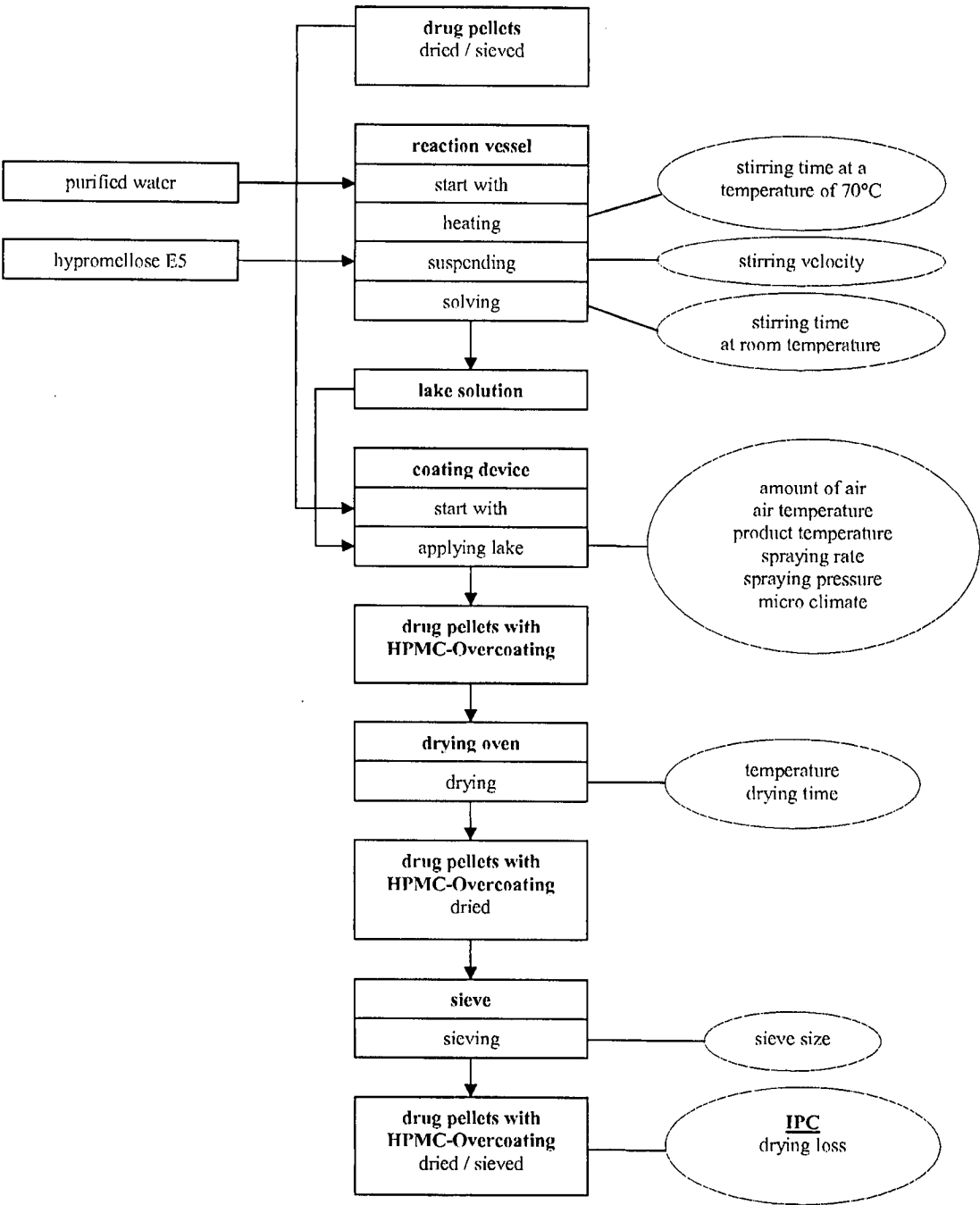
step f)



95

Fig. 8

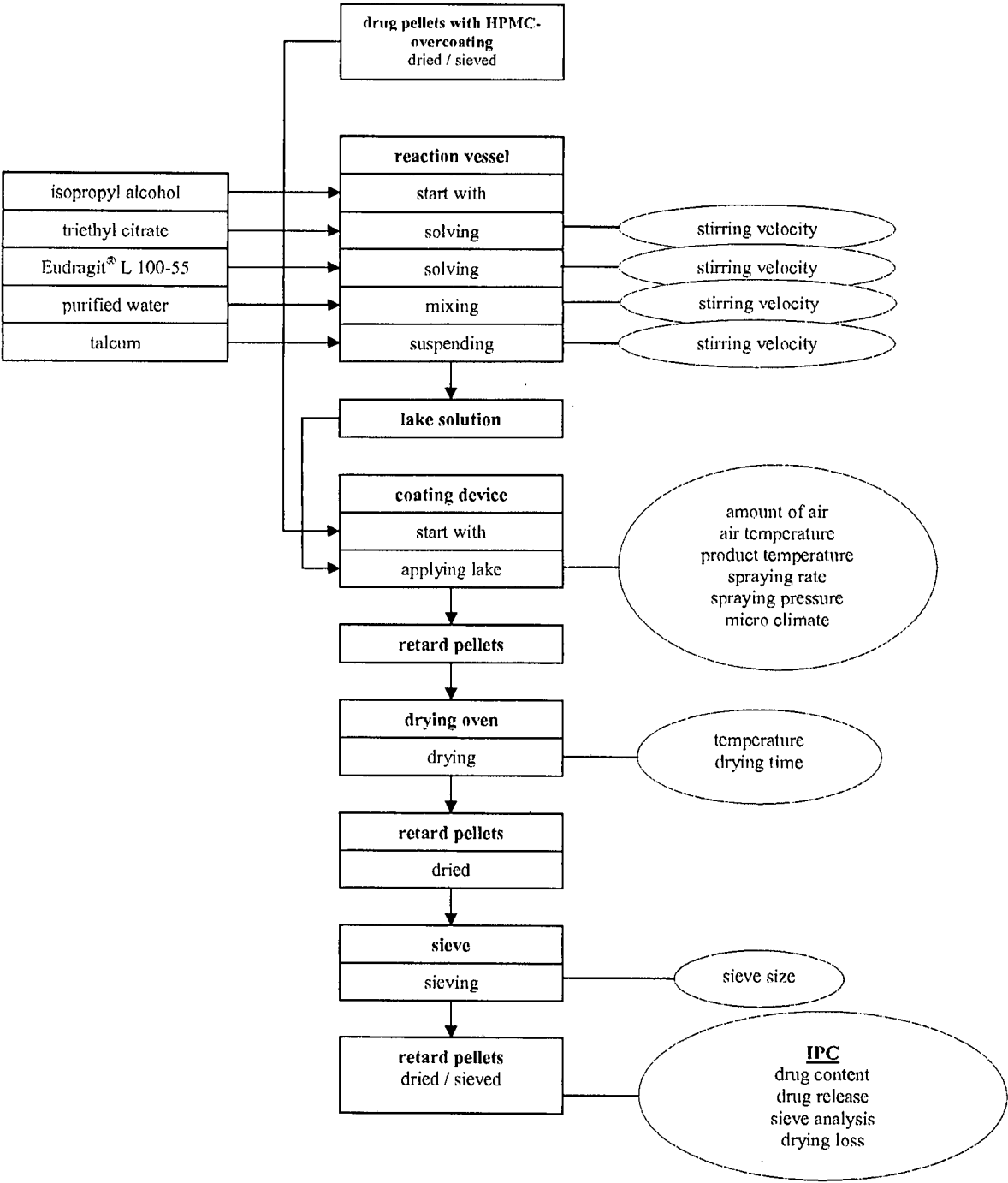
Step d)



96

Fig. 9

step e)



97

Fig. 10

step f)

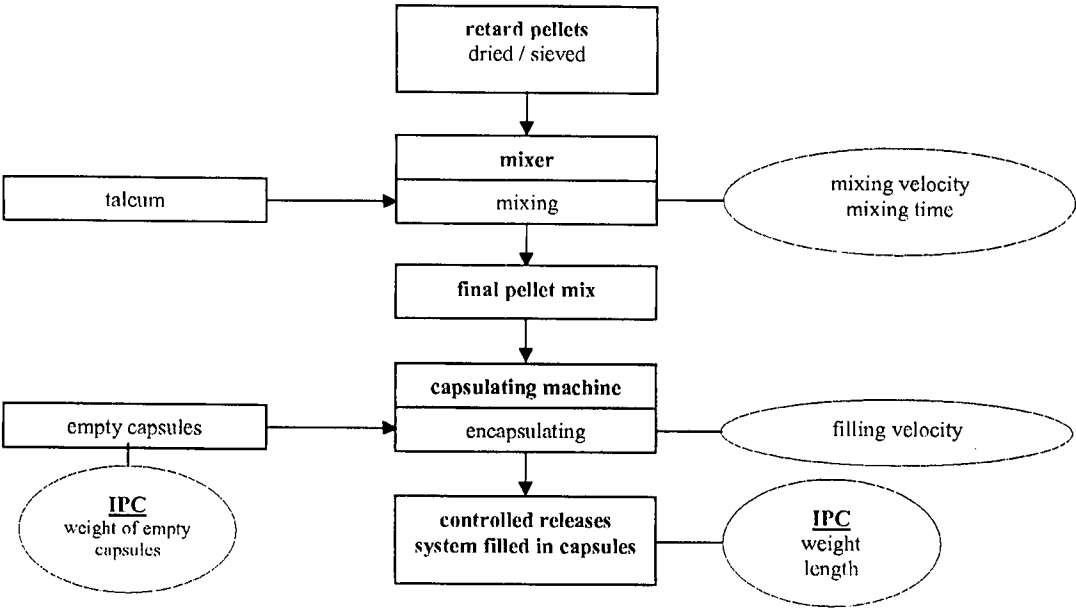


Fig. 11

step b)

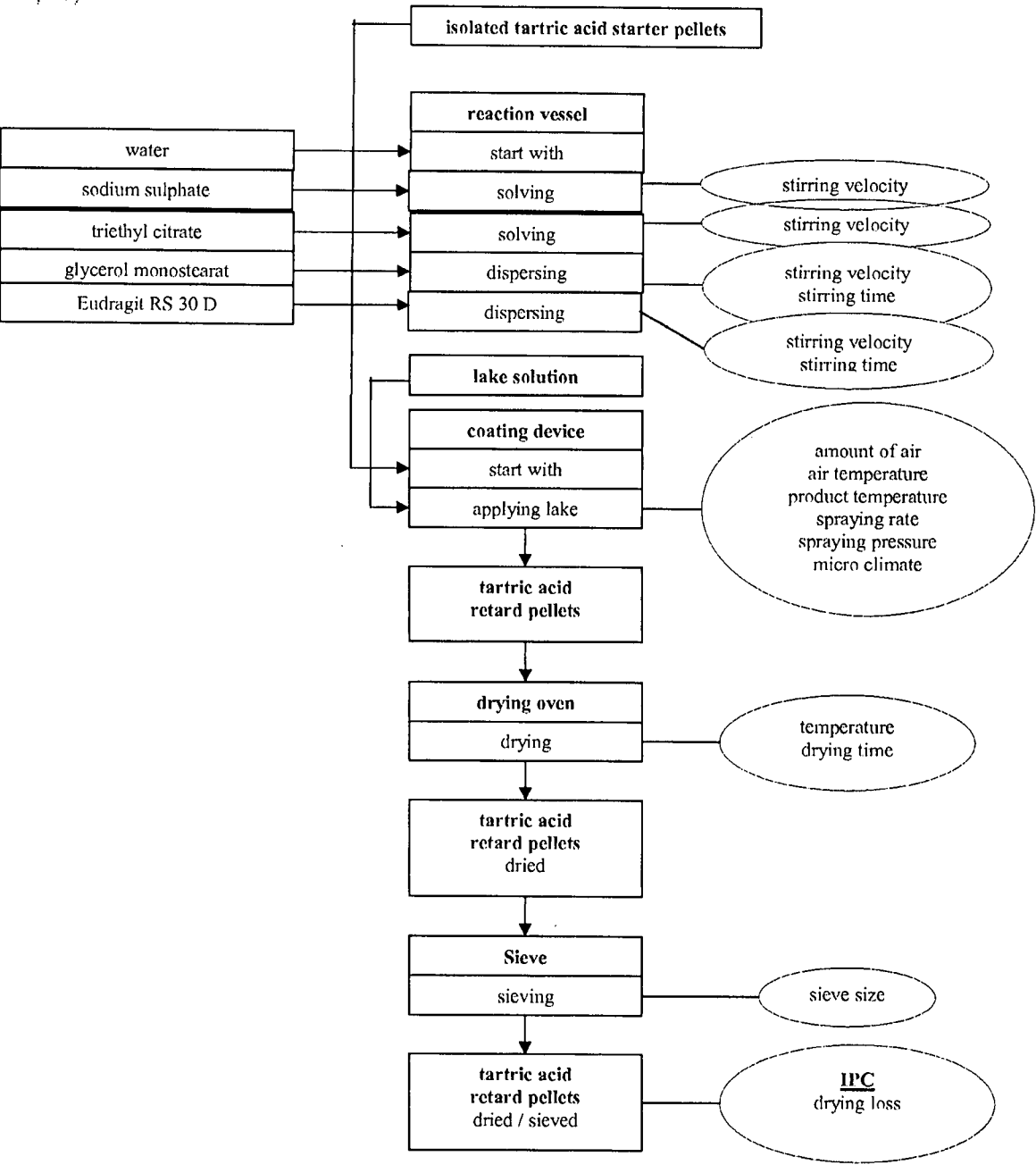


Fig. 12

Step c)

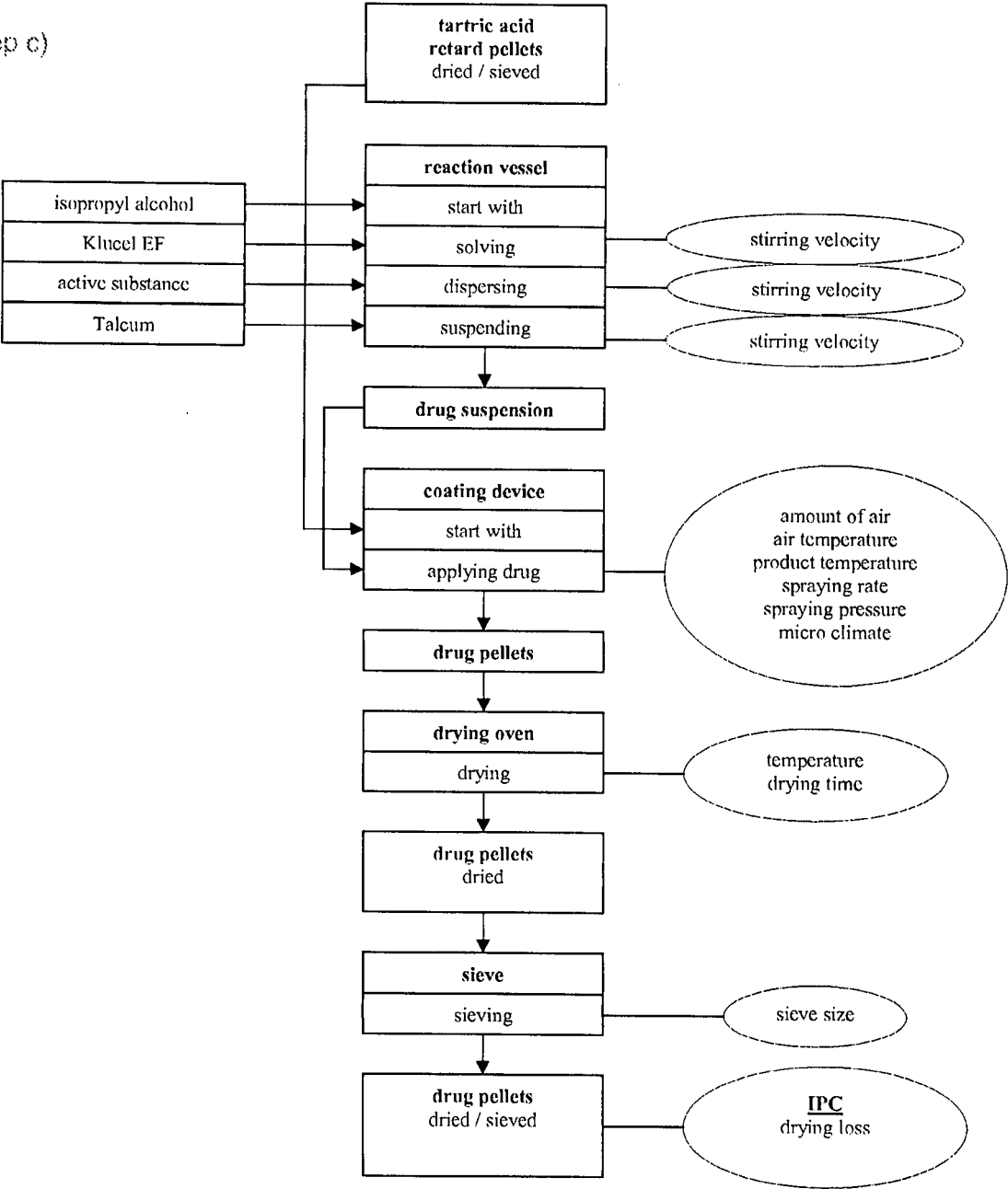
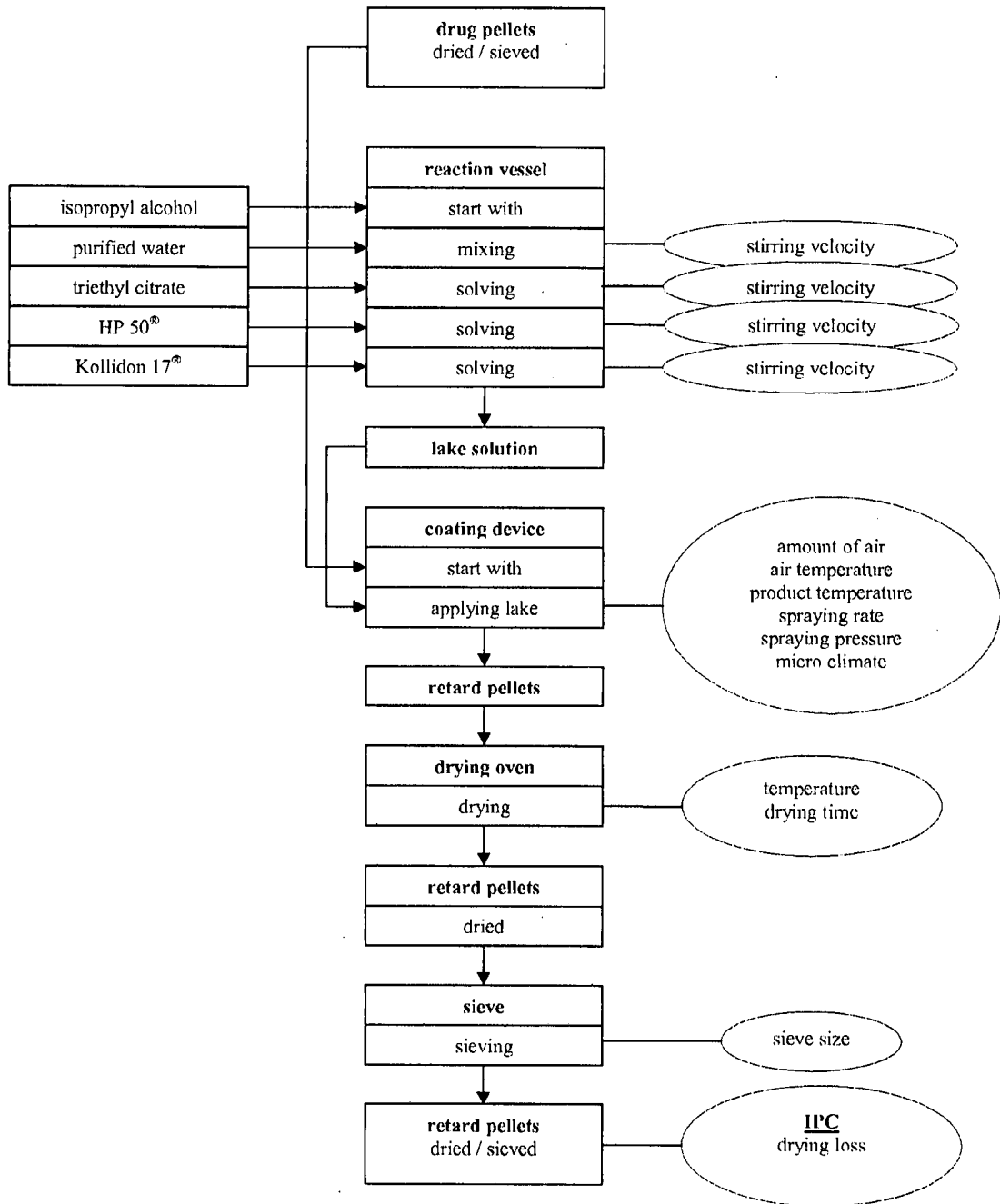


Fig. 13

step d)



101

Fig. 14

step e)

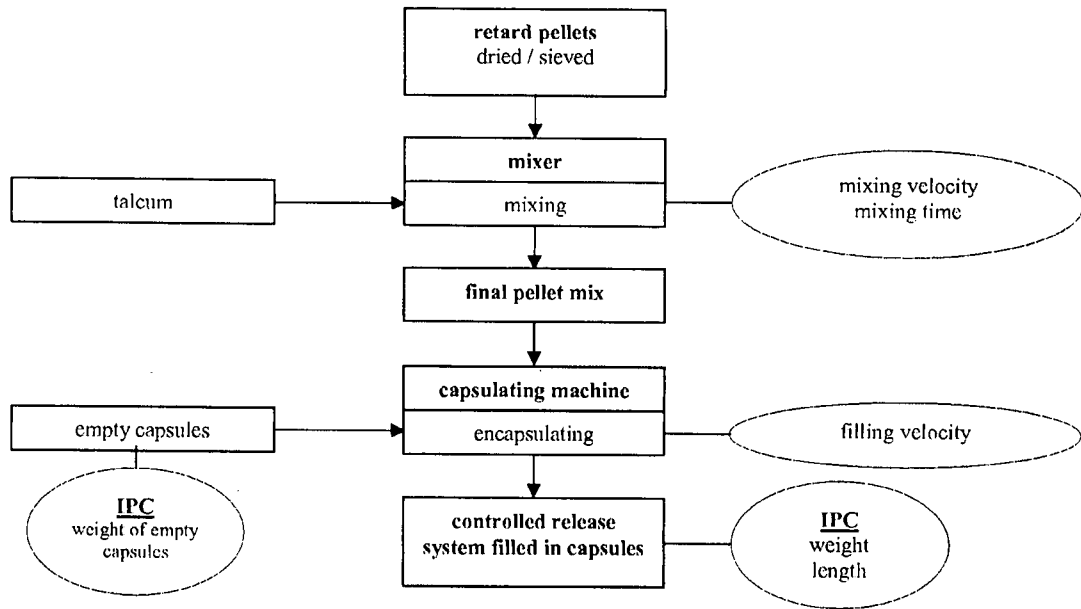
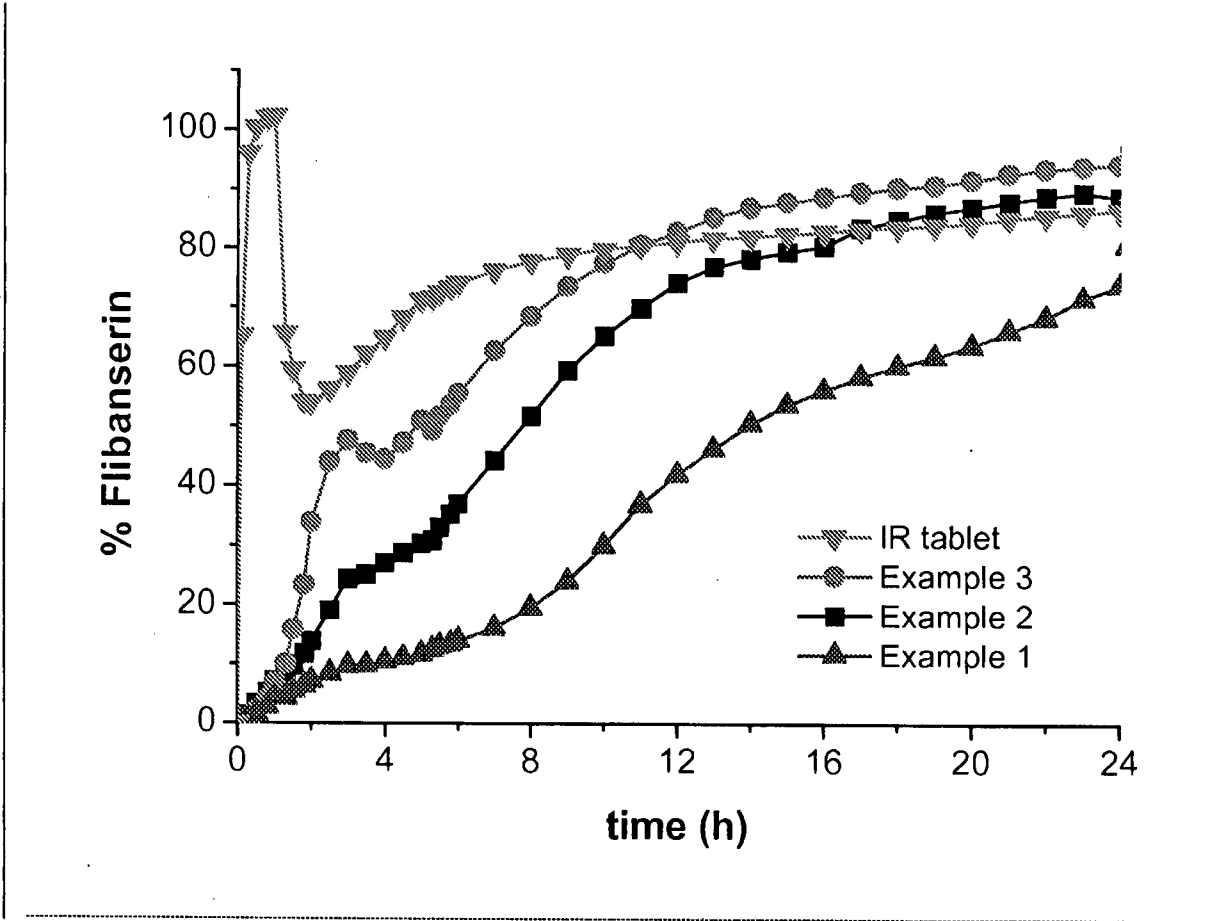


Fig. 15



SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODO PARA FABRICARLO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema de liberación controlada, particularmente para administración oral, de sustancias activas con características de solubilidad dependiente del pH, y a un método para su producción.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Como se conoce habitualmente, la liberación controlada de sustancia(s) activa permite simplificar el programa de administración del paciente, reduciendo la cantidad de tomas diarias recomendadas, mejora el cumplimiento por parte del paciente, atenúa los sucesos adversos, por ejemplo, relacionados con máximos plasmáticos elevados, y mejora la biodisponibilidad de la sustancia(s) activa. Las preparaciones farmacéuticas de liberación modificada regulan la liberación de la sustancia o sustancias activas incorporadas a lo largo del tiempo, y comprenden formulaciones con una liberación prolongada, sostenida, retrasada, lenta o extendida, de modo que consiguen los objetivos terapéuticos o de comodidad que no ofrecen las formas de dosificación convencionales, como disoluciones o formas de dosificación de disolución inmediata.

Existe siempre la necesidad de mejorar los sistemas de liberación conocidos con el fin de mejorar la eficacia de las sustancias activas contenidas.

Muchas formas de liberación controlada para administración oral están diseñadas para administrar las dosis de un fármaco a un índice regulado como para lograr cinéticas de liberación en el orden cero. Independientemente del tipo de forma de administración, la solubilidad del fármaco y, en consecuencia, la absorción, dependen en gran medida de las condiciones cambiantes del entorno dentro del tubo digestivo. Muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles, o sales de éstos. Por lo tanto, el valor de pH cumple una función importante en el índice de disolución de compuestos débilmente ácidos o débilmente básicos. Por lo tanto, una forma sólida de liberación para administración oral que contiene, p. ej., un fármaco débilmente básico puede potencialmente producir problemas de biodisponibilidad. A medida que el fármaco ingresa al intestino delgado, el pH se eleva hasta pH 5,5 o más. En este entorno, la solubilidad de un fármaco débilmente básico a menudo disminuye en gran

medida y esto podría traducirse en una liberación y absorción *in vivo* acentuadamente menores. Por lo tanto, existe la necesidad de superar dichas deficiencias.

En la técnica anterior se describen una serie de planteamientos que proveen un sistema de liberación controlada. Una diversidad de solicitudes de patentes se refieren a composiciones farmacéuticas que se enfocan en el hecho de que la sustancia activa está contenida en el núcleo:

Por ejemplo, los documentos EP 0 436 370 A1 y US 5 395 628 describen una preparación farmacéutica de liberación controlada que comprende (a) un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa y un ácido orgánico, y (b) una película de recubrimiento formada en la superficie del núcleo por recubrimiento acuoso de un polímero acrílico insoluble en agua y apenas permeable en agua que contiene un grupo trimetilamonio-etilo.

Además, los documentos WO 00/19984 y US 6 878 387 B1 se refieren a una preparación farmacéutica que consiste en (a) un núcleo que contiene una sustancia activa, opcionalmente un excipiente y aditivos farmacéuticos comunes además de la sal de un ácido inorgánico cuya proporción en el peso del núcleo está en el intervalo de 2,5 a 97% en peso y (b) un recubrimiento de película externo que consiste en uno o más copolímeros de (met)acrilato y opcionalmente adyuvantes farmacéuticos comunes, en donde 40 a 100% en peso de los copolímeros de (met)acrilato consisten en 93 a 98% en peso de ésteres alquílicos C₁-C₄ radicalmente polimerizados de ácido acrílico o metacrílico y 7 a 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amonio cuaternario en el radical alquilo. Preferiblemente, los polímeros se seleccionan de Eudragit® RS o Eudragit® RL.

No obstante, los sistemas que contienen la sustancia activa en el núcleo poseen desventajas porque la eficacia no es siempre confiable y el control de disolver y liberar la sustancia activa no es en todos los casos lo suficientemente satisfactorio. Adicionalmente, numerosas sustancias activas exhiben una tendencia más o menos marcada a la descomposición hidrolítica en presencia de ácidos e indicios de agua. En casos individuales, puede haber incluso una reacción química directa entre la sustancia activa y los ácidos orgánicos, p. ej., la formación de ésteres. Por consiguiente, la preparación farmacéutica no permanece estable cuando se almacena.

Además, se conocen en los pelets de liberación controlada de la técnica anterior que se muestran en la Fig. 1. en donde los aniones de sales en su núcleo (1) interactúan vía una capa intermedia (2) (capa moduladora) con grupos catiónicos de polímeros en la capa de recubrimiento más externa (4) (capa de liberación controlada).

Se describe que dicha composición influye en la liberación de las formas farmacéuticas recubiertas durante la liberación *in vitro*. La capa moduladora (2) es una capa polimérica neutra tal como Eudragit® NE. La capa moduladora (2) está cubierta con una capa de fármaco (3) y adicionalmente recubierta con un polímero de metacrilato de liberación controlada que tiene iones de amonio cuaternario tale como Eudragit® RL/Eudragit® RS como la capa más externa (4). De acuerdo con el mecanismo de liberación supuesto, los iones del núcleo (1) interactúan con la capa de liberación controlada (4) produciendo alteraciones en la hidratación de la capa más externa (4), lo que causa un cambio en la permeabilidad de dicha capa más externa (4). En otros términos, usando las propiedades del intercambiador iónico Eudragit® RS o RL en la capa más externa (4), se permite el cambio de la permeabilidad de dicha capa más externa con el fin de controlar la solubilidad del fármaco. Dichos pelets de liberación controlada se comercializan en el mercado con el nombre EUDRAMODE™ de Degussa, Pharma Polymers, Darmstadt.

No obstante, los pelets de liberación controlada se ensayan únicamente *in vitro*, y el mecanismo que se basa en las interacciones iónicas anteriormente descritas que producen un cambio en la permeabilidad de la capa más externa es muy complicado y no permite un control confiable del sistema de liberación. Además, no se aclara la eficacia de un sistema *in vivo*.

Finalmente, el documento US 2005/0095293 A1 se refiere a una composición farmacéutica con una biodisponibilidad de una sustancia activa que es sustancialmente independiente del pH gástrico, para administración oral de sustancias activas con solubilidades dependientes de pH y un número de dosificación de más de 1 a un pH > 5, que comprende una pluralidad de pelets sintetizados en cada caso a partir de a) un material de núcleo, b) una capa aislante opcional, c) una capa de sustancia activa y d) un recubrimiento opcional, en donde el material de núcleo consiste en uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con una solubilidad en agua de más de 1 g/250 ml a 20°C, opcionalmente con la adición de aglutinantes u otros adyuvantes tecnológicos.

No obstante, las características de liberación de dicho sistema de la técnica anterior no son siempre satisfactorias.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer un sistema farmacéutico de liberación controlada mejorado, que evite las desventajas de la técnica anterior y permita un control confiable de la disolución y de la liberación de la sustancia farmacéuticamente activa. Además, sería posible ajustar un perfil de

liberación de la sustancia activa que es prácticamente independiente de los valores de pH del entorno. Además, se proporciona un método para fabricar el sistema.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha descubierto que una conformación específica de un sistema de liberación controlada posibilita el fácil control y ajuste del perfil de liberación deseado, los principios de formulación permiten un perfil de liberación que es independiente del valor del pH.

Por lo tanto, la presente invención provee un sistema de liberación farmacéutica controlada para administración, particularmente para administración oral, de sustancias activas con solubilidades dependientes del pH, que comprende

- a) un material de núcleo que contiene o consiste en uno o más modificadores del pH farmacéuticamente aceptables;
- b) opcionalmente una capa aislante,
- c) una primera capa, particularmente para protección de la capa(s) subyacente y/o para controlar más la liberación del modificador de pH, que contiene o consiste en uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables;
- d) una segunda capa que contiene o consiste en por lo menos una sustancia activa que tiene una solubilidad dependiente del pH;
- e) una tercera capa, que preferiblemente representa otra capa de liberación controlada, que contiene o consiste en uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen grupos aniónicos o no iónicos; y
- f) opcionalmente una cuarta capa, por ejemplo en la forma de un recubrimiento externo de liberación controlada secundario, preferiblemente para controlar la liberación en el estómago o un recubrimiento no funcional.

Por lo tanto, se provee un sistema de liberación controlada, particularmente para administración oral, de una o más sustancias activas con características de solubilidad dependiente del pH, que garantiza una biodisponibilidad ampliamente independiente del pH de la sustancia activa.

En el marco de la presente invención, la expresión "liberación controlada" debe entenderse por contraste con una liberación inmediata, el principio activo se libera de modo gradual y continuo a lo largo del tiempo, a veces más lenta o rápidamente, dependiente o independientemente del valor del pH. En particular, la expresión indica

que el sistema no libera la totalidad de la dosis del principio activo inmediatamente después de la administración oral y que la formulación permite una reducción en la concentración en plasma máxima y/o en la frecuencia de administración. La liberación controlada es una liberación controlada por pH bien desencadenada por el pH del lado de la absorción y/o el modificador de pH del núcleo, lo que corresponda primero.

Un "sistema" deberá interpretarse en su sentido más amplio que comprende cualquier tipo de formulación, preparación o forma de administración farmacéutica que proporciona una serie de capas según lo requerido de acuerdo con la presente invención. El sistema de liberación controlada puede tener la forma de pelets, comprimidos, comprimidos de matriz, minicomprimidos, microcápsulas o gránulos. El sistema se puede administrar directamente o rellenarse en otra forma tal como una cápsula o comprimirse en comprimidos junto con cargas adecuadas.

La estructura, composición y conformación de la combinación de capas posibilitan proveer un mejor control del sistema de liberación, evitando las desventajas de la técnica anterior.

Ya que el modificador de pH se separa espacialmente de la sustancia activa en la formulación del sistema de liberación controlada de la presente invención, permanece estable cuando se almacena y se evitan las interacciones no deseadas entre el modificador de pH y la sustancia activa. Solo después de la administración oral del sistema de liberación controlada de la presente invención, se disuelve el modificador de pH y produce un microentorno en el que se puede disolver la sustancia activa.

A continuación, se describirán en detalle las capas opcionales y obligatorias.

a) Material de núcleo

El material de núcleo contiene por lo menos un modificador de pH. El modificador de pH no está limitado según la presente invención sino que se puede usar cualquier sustancia química capaz de proveer un valor de pH modificado. Usualmente, el modificador de pH se puede seleccionar entre uno o más ácidos orgánicos y/o tampones o sus mezclas. El modificador de pH se selecciona para controlar la solubilidad de la sustancia activa, es decir, el tipo(s) de modificador de pH seleccionado y la cantidad de modificador de pH ajustada impacta o desencadena la liberación de la sustancia activa. Por lo tanto, la elección del modificador de pH depende en gran medida de la sustancia(s) activa que se ha de utilizar. El modificador

de pH controla que el pH se ajuste a la sustancia o sustancias activas; en contraste con la técnica anterior, el modificador de pH de la presente invención no tiene influencia sobre la permeabilidad de ninguna capa externa.

Los ácidos orgánicos, bases o tampones no están limitados de acuerdo con el marco de la presente invención sino que se puede emplear cualquier ácido, base o tampón utilizable en productos farmacéuticos. Por lo tanto, el modificador de pH se selecciona entre el grupo que consiste en uno o más ácidos orgánicos farmacológicamente aceptables, una o más bases farmacéuticamente aceptables, uno o más tampones farmacéuticamente aceptables, sus derivados y mezclas.

Las expresiones "uno o más" o "por lo menos uno", tal como se emplean en la presente invención, equivalen a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 compuestos o incluso más. Las realizaciones preferidas comprenden 1, 2 ó 3 de dichos compuestos. Las realizaciones más preferidas comprenden 1 ó 2 de dichos compuestos e incluso las más preferidas son realizaciones que comprenden uno de dichos compuestos.

El modificador de pH puede ser en forma sólida o líquida. El modificador de pH no necesariamente se utiliza en la forma de un sólido o mezcla de sólidos, sino que se puede emplear en la forma de un líquido o mezclas de líquidos, por ejemplo, adhiriendo o recubriendo en primer lugar el modificador de pH a un vehículo o partículas de vehículo y luego formando el núcleo que contiene el modificador de pH. Por ejemplo, la adhesión o el recubrimiento se puede llevar a cabo por el método de recubrimiento convencional que usualmente se utiliza en la fabricación de preparaciones farmacéuticas, como recubrimiento de lecho fluidizado, recubrimiento en plato giratorio o similares. El vehículo inerte puede incluir partículas de una sustancia portadora, como sacarosa, lactosa, almidones, celulosa cristalina, fosfatos de calcio, dióxido de silicio y sus derivados, y similares.

Los ácidos orgánicos y/o bases farmacéuticamente aceptables que estarán contenidos en el núcleo preferiblemente se pueden seleccionar del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, l-alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido gamma-carboxiglutámico, ácido cítrico, cisteína, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, particularmente ácido cis-fumárico y/o ácido trans-fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, l-glutamina, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isetiónico, isoleucina, ácido láctico, l-leucina, lisina, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico (mesilato),

metionina, ácido mucínico, ácido nítrico, omitina, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, serina, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tirosina glutámico, valina y sus derivados y mezclas. La lista anteriormente mencionada no tiene como fin ser de carácter limitativa, la persona con experiencia en la técnica estará familiarizada con otros ejemplos.

Los ácidos orgánicos particularmente preferidos son ácido acético, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido adípico y ácido succínico o sus combinaciones.

Como derivados, se pueden utilizar, p. ej., los hidratos o las sales de los ácidos tales como sales alcalinas y alcalinotérreas o sales de amonio. El tipo preferido depende del uso que se tenga como fin para el sistema de liberación controlada. Se prefieren particularmente las sales de ácidos orgánicos débiles tales como ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido maleico o ácido láctico. Las sales particularmente adecuadas son succinato de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio.

El tampón preferiblemente se selecciona entre uno o más tampones farmacéuticamente aceptables o compatibles o agentes tampones, por ejemplo tampones McIlvaine (por ejemplo, tampón de fosfato y ácido cítrico, pH 2,2-7,0), disolución de amoníaco, carbonato cálcico, fosfato de calcio tribásico, monohidrato de ácido cítrico, fosfato de sodio o potasio dibásico (por ejemplo, pH 5,0-8,0), dietanolamina, ácido málico, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio, lactato de sodio, trietanolamina y sus derivados y mezclas.

El material de núcleo utilizado es preferiblemente un modificador de pH farmacéuticamente aceptable al que se añade opcionalmente 0 a 50% en peso, preferiblemente 0,1 a 25% en peso, más preferiblemente 1 a 10% en peso, incluso más preferiblemente 2 a 8% en peso, y lo más preferiblemente 3 a 6% en peso de un aglutinante adecuado.

El contenido del modificador o modificadores de pH está usualmente comprendido entre 30 y 100% en el material de núcleo. No obstante, también es posible usar un modificador de pH puro (100%) como el material de partida, en ese

caso puede ser ventajoso usar un intervalo lo suficientemente estrecho de los tamaños de partícula.

Se ha de observar que los intervalos de valores expuestos en el presente documento incluyen todos los valores numéricos, tanto números enteros como fracciones, dentro de los intervalos especificados. Las cifras expuestas son siempre los valores de porcentaje en peso. Valor de porcentaje en peso significa el porcentaje con respecto a una parte individual de la forma de administración como el núcleo o el recubrimiento.

Como aglutinante, es posible usar cualquier aglutinante usualmente empleado en productos farmacéuticos. Los ejemplos mencionados son polímeros naturales o parcial o totalmente sintéticos seleccionados entre acacia, agar, goma arábica, ácido alginico, carbómeros, carragenina, ceratonia, quitosano, azúcar impalpable, copovidona, povidona, aceite de semilla de algodón, dextrato, dextrina dextrosa, polidextrosa maltodextrina, maltosa, celulosa y sus derivados tales como celulosa microcristalina, metilcelulosas, hidroxipropil metil celulosas, etilcelulosas, hidroxietil celulosas, hidroxietil metilcelulosas, hidroxipropil celulosas, carboximetilcelulosas, carmelosa sódica, hipromelosas (celulosa hidroxipropil metiléter), celulosa acetato ftalato, almidón y sus derivados, tales como almidón pregelatinizado, hidroxipropilalmidón, almidón de maíz, gelatina, gliceril behenato, goma guar, aceites vegetales hidrogenados, inulina, lactosa, glucosa, silicato de aluminio y magnesio, poloxámero, policarbófilos, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y vinilacetato, polimetacrilatos, alginatos tales como alginato de sodio, ácido esteárico, sacarosa, aceite de semilla de girasol, zeína, como también sus mezclas y derivados.

El término "derivados" de acuerdo con la presente invención tiene como fin incluir cualquier compuesto derivado de los compuestos mencionados como sistema básico, por ejemplo por sustitución con uno o más grupos funcionales. Esto pertenece al conocimiento general del experto en la técnica.

Los aglutinantes particularmente preferidos son goma arábica, hidroxipropil celulosas, hidroxipropil metilcelulosas, metilcelulosas, hidroxietil celulosas, carboximetilcelulosas, carmelosa sódica, povidona, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, los copolímeros de N-vinilpirrolidona y vinilacetato, o combinaciones de estos polímeros. La lista anteriormente mencionada no tiene como fin ser de carácter limitativa, la persona con experiencia en la técnica estará familiarizada con otros ejemplos.

Naturalmente, también pueden estar presentes otros aditivos, excipientes, vehículos, adyuvantes tecnológicos adecuados en formulaciones farmacéuticas tales como lubricantes, deslizantes, agentes para mejorar la facilidad de deslizamiento, agentes de granulación, agentes antitorta, inhibidores de aglomeración, formadores de poros, antiadherentes, agentes antipegajosidad, agentes antiadhesivos, saporíferos, aromatizantes, tintes o colorantes, conservantes, plastificantes, diluyentes, agentes humectantes, edulcorantes, desintegrantes, agentes de tonicidad, agentes quelantes, estabilizadores, solubilizantes, antioxidantes, cargas, pigmentos y similares. Estos agentes de formulación farmacéuticamente aceptables están, p. ej., presentes con el fin de promover la elaboración, compresión, aspecto y/o gusto de la preparación. También pueden incluirse otros aditivos convencionales conocidos en la técnica. La lista anteriormente mencionada no tiene como fin ser de carácter limitativa, la persona con experiencia en la técnica estará familiarizada con otros ejemplos.

El material de núcleo puede ser esférico, preferiblemente tiene un diámetro medio de 0,1-5 mm, más preferiblemente 0,2-2 mm y lo más preferiblemente 0,4-1,5 mm. En realidad, el núcleo que se ha de recubrir puede tener cualquier forma adecuada, como cristales, micropartículas, esferas, comprimidos, cápsulas, píldoras, pelets, gránulos o gránulos finos.

El núcleo se puede fabricar por técnicas en general conocidas en el campo, como prensado directo, extrusión, seguidas de formación preferiblemente a forma redonda, granulación en húmedo o en seco o formación directa de pelets, por ejemplo en granuladores en rotor o placas, o por unión de polvos, como formación de capas de polvo sobre pequeñas esferas. El núcleo que está libre de sustancia activa puede ser homogéneo o puede tener una estructura de capas o cualquier otra conformación conocida por los expertos en la técnica.

b) Capa opcional aislante / de disminución de movilidad

Recubrir el material de núcleo antes de la aplicación de la otra capa(s) con una capa aislante / de disminución de movilidad en base a un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, puede ser ventajoso por dos razones:

- I) Aumentar la durabilidad del material de producto de núcleo terminado.
- II) Disminuir la movilidad del modificador de pH y controlar las interacciones entre el modificador de pH y la capa siguiente (primera capa), especialmente si la primera capa contiene Eudragit® RS.

Los ejemplos de dichos polímeros solubles en agua incluyen goma arábica o un polímero parcial o totalmente sintético seleccionado entre alquil celulosas y sus derivados, tales como metilcelulosas, hidroxialquil celulosas y sus derivados, tales como hidroxietil celulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxialquil alquilcelulosas y sus derivados, tales como hidroxipropilmetil celulosas, carboxialquil celulosas, tales como carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o combinaciones de dichos polímeros y sus derivados y mezclas. Preferiblemente, se utiliza goma arábica o una hidroxialquil alquilcelulosa tal como hidroxipropil metilcelulosa. Si se desea, el recubrimiento con el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable se puede llevar a cabo con la adición de excipientes, preferiblemente uno o más plastificantes adecuados, uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos.

Los plastificantes mencionados a modo ilustrativo son citratos tales como acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, tributil citrato, triethyl citrato, bencil benzoato, aceite de ricino, ftalatos tales como dibutil ftalato, dietil ftalato, dimetil ftalato, dimeticona, aceite de coco fraccionado, clorbutanol, dextrina, sebacato tal como dibutil sebacato, glicerina, derivados de glicerina tales como glicerina monostearato, glicerol triacetato (triacetina), monoglicérido acetilado, manitol, aceite mineral, alcoholes lanolínicos, ácido palmítico, 2-pirrolidona, sorbitol, ácido esteárico, trietanolamina, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG) y propilenglicol, y sus derivados y mezclas. Los plastificantes preferidos que se pueden emplear son monoglicérido acetilado, acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, tributil citrato, triethyl citrato, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG) y propilenglicol. Se prefieren particularmente triethyl citrato, tributil citrato, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG) y propilenglicol.

Los agentes de separación que se mencionan a modo de ejemplo son talco, ácido salicílico y glicerol monostearato.

Los ejemplos de pigmentos especialmente útiles son pigmentos de dióxido de titanio, óxido de hierro y algunas de las lacas de aluminio como pigmento negro, pigmento blanco, pigmento amarillo, amarillo sunset, laca amarillo sunset, laca amarilla quinolina y similares.

Pueden estar presentes otros aditivos, excipientes, vehículos y adyuvantes tecnológicos, según se desee.

La cantidad de aplicación de la capa aislante opcional (primera) basada en el área de superficie específica del núcleo inicial está para el caso I): en el intervalo de 0,05 a 5,0 mg/cm², preferiblemente 0,1 a 3,0 mg/cm², más preferiblemente 0,15 a 2,5 mg/cm², particularmente 0,2 a 2,0 mg/cm² y más particularmente 0,2 a 1,5 mg/cm², para el caso II): en el intervalo de 0,1 a 30,0 mg/cm², preferiblemente 0,2 a 20 mg/cm², más preferiblemente 0,5 a 15 mg/cm², particularmente 0,7 a 12 mg/cm² y más particularmente 1 a 10 mg/cm².

c) Primera capa

La primera capa se provee directamente en el núcleo o en la capa aislante opcional o en otra capa intermedia que se aplique al núcleo o la capa aislante y preferiblemente sirve como una capa de control con el fin de soportar la liberación controlada deseada. Además, la primera capa también sirve como capa protectora de la capa(s) subyacente, particularmente el material de núcleo. La primera capa se basa en un polímero insoluble en agua. El polímero insoluble en agua no está limitado según la presente invención. Se puede usar cualquier tipo de polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. La expresión "insoluble en agua" se puede entender como que el compuesto tiene una solubilidad en agua inferior a 0,1 mg/ml a temperatura ambiente.

Preferiblemente, el polímero insoluble en agua contenido en la primera capa se selecciona del grupo que consiste en un polímero acrílico y/o metacrílico que puede contener un bajo contenido de grupos amonio cuaternario en el resto alquilo, como grupos trimetilamonio, alquilcelulosas tales como etilcelulosas, metilcelulosas, acetato de celulosa y acetato de polivinilo, y sus derivados y mezclas.

Preferiblemente, el polímero insoluble en agua puede comprender polímeros o copolímeros de ácido acrílico, metil acrilato, etil acrilato, ácido metacrílico, metil metacrilato, etil metacrilato y similares, que pueden contener grupos amonio cuaternario tales como copolímeros de amonio (met)acrilato. Los ejemplos preferidos son copolímeros de etil acrilato, metil acrilato y cloruro de trimetilamonioetil metacrilato. Dicho polímero acrílico está disponible con el nombre Eudragit® RS que es un copolímero insoluble en agua (poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0.1, fabricado por Rhöm Pharma, Alemania), p. ej., en la forma de disoluciones poliméricas o sus dispersiones poliméricas acuosas que se pueden utilizar para recubrimiento, por ejemplo Eudragit® RS 30D. Otro polímero

acrílico puede ser Eudragit® RL, que consiste en los mismos componentes que Eudragit® RS pero tiene una relación molar diferente (Eudragit® RL: poli(etilacrilato, metil metacrilato, cloruro de trimetilamonioetil metacrilato; 1:2:0,2) p. ej., en forma de disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo, Eudragit® RL 30D. La presencia de grupos amonio cuaternario parece aprovechar las interacciones iónicas para la liberación de la sustancia activa. Esta interacción puede además alterarse en un modo ventajoso, intercambiando el contracatión original (cloruro) de Eudragit® RS o RL contra aniones que exhiben una atracción mayor hacia el grupo amonio cuaternario que el cloruro (R. Grützmann, Thesis 2005, University of Tübingen, Alemania, "Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge"). Este efecto se puede usar en un modo ventajoso en cualquier etapa en que se use poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimetilamonioetil metacrilato) en esta invención sin mencionarse nuevamente. Sin estar influenciados por ninguna teoría, se asume que puede ocurrir un transporte inducido por iones en el que las interacciones iónicas entre los aniones liberen el núcleo y tengan lugar los iones de amonio cuaternario catiónicos de la primera capa. Este índice de liberación depende, entre otras cosas, de las especies aniónicas y de la relación de aniones/cationes presente.

También se utilizan preferiblemente, por ejemplo, poli(etil acrilato, metil metacrilato) 2:1 (Eudragit® NE), p. ej., en forma de sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo Eudragit® NE 30D, Kollicoat® EMM 30D; y etilcelulosas, p. ej., en forma de disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo, etilcelulosa N10, N20 o N45, Aquacoate® ECD y Surelease®.

Además, se mencionan preferiblemente acetato de celulosa, p. ej., en la forma de sus disoluciones poliméricas orgánicas y/o acetato de polivinilo, p. ej., en la forma de sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo Kollicoat® SR 30D.

Los polímeros mencionados se pueden usar solos o en una combinación de dos o más polímeros. La selección del (co-)polímero insoluble en agua o las mezclas de (co)polímeros tiene una influencia en la liberación de la sustancia activa con el fin de establecer el perfil de liberación deseado. Si bien la sustancia activa tiene una solubilidad dependiente del pH, es posible ajustar un perfil de liberación que es independiente del valor de pH, lo que produce una mejor biodisponibilidad. Dependiendo de la sustancia activa y de la otra estructura del sistema de liberación, los perfiles se pueden ajustar incluso más. Por ejemplo, si se potencia la viscosidad del polímero insoluble en agua utilizado, el retraso de la liberación de la sustancia

activa se puede aumentar (por ejemplo, la viscosidad se potencia a partir de etilcelulosa N10 -> N20 -> N40).

Otros aditivos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, plastificantes, deslizantes, agentes antipegajosidad, tensioactivos, pigmentos y otros agentes colorantes y/o formadores de poros pueden estar presentes en una cantidad hasta 70% de toda la capa, dependiendo del polímero utilizado que pertenece al conocimiento general del experto en la técnica. Preferiblemente, uno o más plastificantes están presentes, particularmente aquellos ya descritos. Preferiblemente, los plastificantes utilizados se seleccionan entre el grupo que consiste en monoglicérido acetilado, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, aceite de ricino, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, aceite de coco fraccionado, glicerina, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG) y propilenglicol.

Por lo tanto, la primera capa se puede obtener usando disoluciones poliméricas orgánicas o disoluciones poliméricas acuosas o dispersiones que se han de pulverizar en el núcleo inicial, que preferiblemente contiene o consiste en uno o más polímeros insolubles en agua como se describió anteriormente y preferiblemente excipientes, p. ej., con o sin plastificante(s), con o sin agente(s) antipegajosidad, con o sin formador(es) de poros y/o disolvente(s) y/o vehículo(s).

El agente antipegajosidad, agente antiadhesivo, deslizante o agente para mejorar la facilidad de deslizamiento se puede usar para mejorar las propiedades de flujo de polvo antes y durante el procedimiento de fabricación y para reducir la formación de tortas. Puede utilizarse un lubricante o inhibidor de aglomeración para potenciar la liberación de la forma de administración del aparato en el que se forma, por ejemplo, evitando la adherencia a la superficie del punzón superior ("expulsión") o del punzón inferior ("adhesividad"). Entre este grupo de excipientes se pueden mencionar, a modo de ejemplo, ácido bórico, silicato de calcio, celulosa, particularmente celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal (p. ej., Aerosil®, Cab-O-Sil®), DL-leucina, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco, dióxido de silicio, almidón, fosfato de calcio tribásico, gliceril behenato (p. ej., Compritol® 888), óxido de magnesio, aceite mineral, poloxámero, (poli)alcohol vinílico, aceites hidrogenados tales como aceites vegetales hidrogenados (p. ej., Sterotex®), aceite de ricino hidrogenado, caolina, aceite mineral (liviano), aceite de canola, triglicéridos, tales como triglicéridos de cadena media, ácido mirístico, ácido palmítico, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG), benzoatos tales como benzoato de sodio o

potasio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, acetato de sodio, benzoato de sodio, fumarato de sodio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, ácido esteárico y sales que incluyen magnesio, calcio, sodio y estearato de zinc, glicerol monostearato, gliceril palmitostearato, macrogol, como macrogol 400 ó 6000, polioxil-40-estearato, ceras y similares.

Los tensioactivos posibles son lecitina, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, poloxámeros, polietilenglicol, ésteres de ácido graso de sacarosa, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, éster de ácido graso de ácido graso de polioxietileno, polioxietilenglicol, éter de ácido graso de polioxietilensorbitano, alquilbencenosulfonato, sales de éster de sulfosuccinato, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de amonio y otras sales de alquilsulfato, lauret sulfato de sodio, bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), bromuro de hexadecil trimetil amonio y otras sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, amina de amina de sebo polietoxilada (POEA) cloruro de benzalconio, dodecil betaína, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropilbetaína, coco anfoglucinato, alquil poliglucósidos, incluyendo octilglucósido y decilmaltósido, alcohol cetílico, alcohol oleílico y cocamida o sus mezclas.

La cantidad de aplicación de los tensioactivos en base a la cantidad total de la primera capa está en el intervalo de 0 a 10% en peso, preferiblemente entre 0,5 y 5,0% en peso, y más preferiblemente entre 1 y 3% en peso.

Los formadores de poros posibles son metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, povidona (p. ej., Kollidon 17), Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1), ácido alginico y sus sales que incluyen calcio, potasio, propilenglicol y alginato de sodio, gelatina, povidona y (poli)alcohol vinílico.

La cantidad de aplicación de la primera capa en base al área de superficie específica del núcleo inicial está en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,5 a 12 mg/cm², más preferiblemente 1,0 a 10 mg/cm², particularmente 1,5 a 8,0 mg/cm² y más particularmente 2,0 a 6,0 mg/cm².

En una realización preferida de la presente invención, la primera capa comprende un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45) y/o sus mezclas en una cantidad de 2,0 a 4,5 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímero), un plastificante del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, glicerina triacetato (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30%

(p/p, en base a la materia del polímero seco/mezcla de polímeros de la capa) y un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monostearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 0 a 20% (p/p, en base a la materia seca del polímero/mezcla de polímeros de la capa).

También es posible controlar la liberación de la sustancia activa en base a la cantidad de la capa aplicada. Por ejemplo, si la cantidad de aplicación aumenta, el efecto de retraso también aumentará. No obstante, no se desea el aumento del espesor de la capa, debido al mayor costo y mayor peso de la forma de aplicación. Además, la relación sustancia activa/excipientes será desfavorable, produciendo un cumplimiento deficiente del paciente. Como consecuencia, es mejor controlar la liberación mediante la composición y estructura de las capas utilizadas.

d) Segunda capa

La segunda capa contiene por lo menos una sustancia activa que tiene una solubilidad dependiente del pH. La expresión "sustancia activa" para los fines de la presente invención se refiere a cualquier compuesto farmacológicamente eficaz que (como tal o en la forma de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables) tiene una solubilidad dependiente del pH. Es decir, la solubilidad de dicha sustancia activa cambia debido a un cambio en el valor del pH.

Por ejemplo, la sustancia activa puede ser una base débil que en el intervalo de pH 1 a pH 7,5 exhibe características de solubilidad dependientes del pH, es decir, mayor solubilidad bajo condiciones ácidas y menor solubilidad bajo condiciones básicas. En estas sustancias activas, de hecho, la biodisponibilidad puede depender del pH en el tubo digestivo, cuando, por ejemplo, se administran oralmente. Esta dependencia se evita según la presente invención.

Los productos farmacéuticos utilizados dentro del significado de la invención están destinados a administración oral en el cuerpo humano o animal para curar, aliviar, prevenir o detectar enfermedades, lesiones, daño corporal o patologías; para poder discernir la naturaleza, condición o funciones de las afecciones corporales o mentales; para reemplazar los principios activos o fluidos corporales generados por el cuerpo humano o animal; para combatir, eliminar o tornar inofensivos patógenos, parásitos o sustancias extrañas al cuerpo; o influenciar la naturaleza, condición o funciones del cuerpo, afecciones mentales o cualquier clase de trastorno.

Según la presente invención, la sustancia activa no está limitada, se pueden usar todos los principios activos que tengan una solubilidad dependiente del pH.

Las características de solubilidad dependientes del pH de la sustancia activa pueden implicar que la sustancia activa destinada a liberación extendida se pueda liberar a partir de la preparación al valor de bajo pH de 1 del estómago, no obstante, la liberación disminuye significativamente a valores de pH que exceden pH 5,5 en el intestino delgado debido a una solubilidad deficiente, dependiendo de la dosis, cuando por ejemplo se administra oralmente en preparaciones sólidas de composición convencional, la sustancia activa solo se disuelve totalmente en el estómago del paciente si el líquido presente en el estómago tienen un pH lo suficientemente bajo. Si el pH en el estómago es elevado (esto puede ser consecuencia de la variabilidad fisiológica normal, enfermedad o co-medicación con composiciones farmacéuticas que elevan el pH gástrico), la sustancia activa puede no disolverse totalmente.

El sistema de liberación controlada de la presente invención es preferiblemente útil para dichos compuestos para los cuales la solubilidad de saturación varía por el factor de 5 o más dentro del intervalo de pH de 1 a 8 (medido en HCl 0,1 n o tampón Mc Ilvaine a temperatura ambiente, véase Tabla 1)

Tabla 1 Composición de ácido cítrico / fosfato / tampón (McIlvaine)

pH del tampón	ácido cítrico x H ₂ O	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	H ₂ O desmineralizada añadida
pH 2,2	2,076 g	0,043 g	100 ml
pH 3,0	1,687 g	0,701 g	100 ml
pH 4,0	1,303 g	1,353 g	100 ml
pH 5,0	1,029 g	1,816 g	100 ml
pH 6,0	0,786 g	2,229 g	100 ml
pH 7,0	0,399 g	2,884 g	100 ml
pH 7,8	0,097 g	3,396 g	100 ml

Scientific Tables Geigy, Volume Hematology and Human Genetics pág 60 ff, 8ª edición, Basle, 1979, 4ª reimpresión 1985

La sustancia farmacéuticamente activa que estará contenida en la segunda capa incluye cualquier medicamento que se pueda administrar por ruta oral. Sin ser limitativos, se exponen los siguientes ejemplos ilustrativos: agentes que afectan los

órganos digestivos, agentes para enfermedades hepáticas, agentes contra trastornos sexuales, analgésicos, antialérgicos, antiarrítmicos, antibióticos, antipiréticos, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antidiabéticos, antihistaminas, antidotos, antiepilépticos, antihipertensores, antihipotensores, anticoagulantes, antimicóticos, antiflogísticos, antilipidémicos, antitrombóticos, agentes antitusivos y antieméticos, agentes antitumorales, agentes autónomos, bloqueantes de los receptores beta, antagonistas del calcio e inhibidores ACE, agentes para el tratamiento de trastornos del SNC, trastornos afectivos, trastornos sexuales, trastornos cardiovasculares, bronquiolíticos/antiasmáticos, agentes cardíacos, cardiotónicos, quimioterapéuticos, colinérgicos, corticosteroides (internos), agentes para el tratamiento de la piel, diuréticos, inhibidores enzimáticos, preparaciones enzimáticas y proteínas de transporte, expectorantes, agentes geriátricos, remedios para gota, medicinas para la angina, hormonas y sus inhibidores, hipnóticos/sedantes, inhibidores de trombina, anestésicos locales, fármacos que reducen lípidos, relajantes musculares, nutrientes, hormonas paratiroides/reguladores del metabolismo de calcio, psicofarmacéuticos, agentes psicotrópicos, estimulantes respiratorios, hormonas sexuales y sus inhibidores, espasmolíticos, simpatolíticos, simpatomiméticos, tónicos y alternativas, vitaminas, vasodilatadores, medicamentos para heridas, citoestáticos y similares.

Las sustancias activas preferidas son, por ejemplo, etil 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato (WO 98/37075), Lefradafiban ((3S,5S)-5-[[4'-(N-metoxicarbonilamidino)4-bifenilil]-oximetil]-3-[(metoxicarbonil)metil]-2-pirrolidinona; EP 0 483 667), (R)-2-[4-(N-fenilcarbonilamidino)-fenilaminometil]-1-metil-5-[1-(n-propil-oxycarbonil-metilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol (WO 01/47896), Telmisartan, DTTX 30 SE, Terbogrel, Bromhexine, Amelubant (4-((3-((4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenoxi)metil)bencil)oxi)bencenocarboximid-amid-N-etilcarboxilato; WO 96/02497), Flibanserina (1-[2-(4-(3-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-2-ona; EP-A-526434;), 4-(4-(2-pirrolilcarbonil)-1-piperazinil)-3-trifluorometil-benzoilguanidina (WO 00/17176), Pimobendane opcionalmente en la forma del ácido o la base libre, o en la forma de una de las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables (tales como hidroclouros, hidrobromuros, mesilatos, sulfatos y fosfatos) y/u opcionalmente en la forma de sus hidratos y/o solvatos.

En una realización más preferida de la presente invención, el ingrediente activo es flibanserina, opcionalmente en la forma de la base libre, las sales de adición de

ácido farmacológicamente aceptables y/u opcionalmente en la forma de sus hidratos y/o solvatos.

El sistema de liberación controlada que contiene flibanserina se puede utilizar para el tratamiento de diferentes enfermedades. La indicación de flibanserina puede incluir todas sus indicaciones conocidas, preferiblemente en el tratamiento de pacientes que sufren de trastornos del sistema nervioso central, en particular trastornos afectivos (p. ej., depresión como trastorno de depresión mayor, depresión infantil, distimia, trastorno afectivo estacional, trastorno distímico y trastorno de depresión menor; trastornos bipolares), ansiedad (que incluye trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica (fobia simple), fobia social (trastorno de ansiedad social), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad no especificada), trastornos del sueño y sexual (p. ej., trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión sexual, trastorno del despertar sexual, trastorno orgásmico, trastornos de dolor sexual como dispareunia, vaginismo, trastorno de dolor sexual sin coito; disfunción sexual debida a una condición médica general y disfunción sexual inducida por sustancias), trastornos premenstruales como disforia premenstrual, síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; psicosis, esquizofrenia (que incluye el tipo desorganizado, el tipo catatónico, el tipo paranoide, el tipo no diferenciado, el tipo residual de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado), trastornos de personalidad, trastornos orgánicos mentales, trastornos mentales de la infancia, agresividad, deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento, para neuroprotección, el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas como también isquemia cerebral de diversos orígenes (p. ej., epilepsia, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, traumatismo cerebral, edema cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, hipotensión, infarto cardíaco, presión cerebral (presión intracraneal elevada), apoplejía isquémica y hemorrágica (apoplejía), isquemia cerebral global durante la detención del corazón, polineuropatía diabética, acúfenos, asfixia perinatal, hipertrofia cardíaca (engrosamiento del músculo cardíaco) e insuficiencia cardíaca (debilidad del músculo cardíaco); anorexia nerviosa (que incluye anorexia nerviosa del tipo trastorno por sobreingesta de alimentos/trastorno

purgativo y anorexia nerviosa del tipo restrictiva), trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD) (que incluye el tipo ADHD predominantemente combinado, el tipo de ADHD predominantemente desatento y el de ADHD predominantemente hiperactivo-impulsivo), obesidad (que incluye obesidad exógena, obesidad hiperinsulinémica, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisiaria, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal y obesidad central), incontinencia urinaria (que incluye síndrome de vejiga hiperactiva, urgencia, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria mixta), dolor crónico (que incluye dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética (PHN), síndrome del túnel carpiano (CTS), neuropatía por VIH, dolor por el síndrome del miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo (CPRS), neuralgia del trigémino / tic doloroso, intervención quirúrgica (p. ej., analgésicos post-operatorios), vasculopatía diabética, resistencia capilar o síntomas diabéticos asociados con insulinitis, dolor asociado con angina, dolor asociado con menstruación, dolor asociado con cáncer, dolor dental, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, síndrome de la articulación temporomandibular, lesión muscular de dolor miofacial, síndrome de fibromialgia, dolor óseo y articular (artrosis), artritis reumatoidea, artritis reumatoidea y edema producido por traumatismo asociado con quemaduras, dolor de esguinces o fracturas óseas debidas a artrosis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas, gota, fibrositis, dolor miofacial, síndrome de abertura inferior del tórax, dolor de la parte superior de la espalda o lumbalgia (donde el dolor proviene de una enfermedad espinal sistémica, regional o primaria (radiculopatía), dolor pélvico, dolor de pecho cardíaco, dolor de pecho no cardíaco, dolor asociado con una lesión de la médula espinal, dolor post-apoplejía central, neuropatía por cáncer, dolor por sida, dolor por drepanocitos y dolor geriátrico), cardiopatía valvular (que incluye estenosis valvular, regurgitación valvular, atresia de una de las válvulas, prolapso de la válvula mitral).

Preferiblemente, el sistema de liberación controlada que contiene flibanserina se puede utilizar para el tratamiento de trastornos sexuales (p. ej., trastorno del deseo hiposexual, trastorno de aversión sexual, trastorno del despertar sexual, trastorno orgásmico, trastornos de dolor sexual como dispareunia, vaginismo, trastorno de dolor sexual sin coito; disfunción sexual debida a una afección médica general y disfunción sexual inducida por sustancias), más preferiblemente, trastorno del deseo hiposexual;

y trastornos premenstruales como disforia premenstrual, síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.

La flibanserina está contenida en una cantidad adecuada para exhibir las actividades farmacológicas deseadas de cada medicamento, que se conocen y varían de acuerdo con el tipo de medicación. La flibanserina está preferiblemente presente en una cantidad farmacéuticamente eficaz (0,01 mg a 200 mg, preferiblemente entre 0,1 y 100 mg o entre 0,1 y 50 mg), que, no obstante, puede depender de una diversidad de factores, por ejemplo la edad y el peso corporal del paciente, y la naturaleza y etapa de la enfermedad. Esto se considera dentro de las capacidades del experto en la técnica, y se puede consultar la bibliografía existente sobre los componentes con el fin de llegar a la dosis óptima. El intervalo de administración aplicable al día está entre 0,1 y 400, preferiblemente entre 1,0 y 300, más preferiblemente entre 2 y 200 mg.

Las formas farmacéuticas se administran al paciente 1, 2, 3 o 4 veces al día. Se prefiere que los compuestos de la invención se administren bien tres o pocas veces más, más preferiblemente una vez o dos veces al día consecutivamente durante un período de tiempo.

Preferiblemente, la dosis se administra a un paciente por la mañana y por la noche, más preferiblemente una vez por la mañana (25 ó 50 mg de flibanserina) y una vez por la noche (25 ó 50 mg de flibanserina), lo más preferiblemente una vez por la noche sólo (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un período de tiempo.

La sustancia farmacéuticamente activa está contenida en una cantidad adecuada para exhibir las actividades farmacológicas deseadas de cada medicamento, que se conocen y varían de acuerdo con el tipo de medicamento. El contenido de sustancia activa preferido no es más de, por ejemplo, 60%, preferiblemente no más de 50% de todo el sistema de liberación controlada.

A menos que se indique de otra forma, los porcentajes especificados son siempre porcentajes en peso.

Con el fin de determinar la dosis óptima de la sustancia activa, se deben tener en cuenta diversas condiciones básicas tales como, por ejemplo, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la etapa de la enfermedad y la potencia del compuesto. Esto se considera dentro de las capacidades del experto en la técnica, y se puede consultar la bibliografía existente sobre los componentes con el fin de llegar a la dosis óptima.

La capa de la sustancia activa contiene la sustancia activa, como también preferiblemente uno o más aglutinantes y/u opcionalmente uno o más agentes de separación y/u otros excipientes. Los términos "excipientes" o "aditivos" o "adyuvantes", como se entienden en la presente invención, significan cualquier compuesto auxiliar adecuado que se puede utilizar en productos farmacéuticos con el fin de proveer una o más funcionalidades al sistema de liberación controlada según la presente invención.

Por ejemplo, los aglutinantes adecuados pueden ser aquellos descritos en relación con el material de núcleo. Preferiblemente se utilizan celulosa y sus derivados, tales como hidroxipropil celulosas (p. ej., Klucel EF), hidroxipropilmetil celulosas, metilcelulosas, hidroxietil celulosas, carboximetilcelulosas, celulosa acetato ftalato, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona, gelatina, goma laca, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, por ejemplo, HP 55® o HP 50®, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico y sus ésteres, o combinaciones de estos polímeros tales como polimetacrilatos, almidones y sus derivados, azúcares, vinilacetato o combinaciones de estos polímeros y sus derivados. Los más preferiblemente utilizados son hidroxipropil celulosa o copolímeros de N-vinilpirrolidona y vinilacetato.

La adición de agentes de separación tales como, p. ej., talco, estearato de magnesio o ácido salicílico sirve para evitar que se agreguen partículas durante el procedimiento de fabricación.

Además de agentes aglutinantes y agentes de separación, la segunda capa puede también incorporar diversos otros aditivos convencionales, excipientes, vehículos, adyuvantes tecnológicos tales como cargas, diluyentes, lubricantes, deslizantes, agentes para mejorar la facilidad de deslizamiento, formadores de poros, antiadherentes, agentes antipegajosidad, saporíferos, conservantes, agentes edulcorantes, desintegrantes, colorantes y similares. La lista anterior no tiene como fin ser de carácter limitativo, se pueden incluir también otros aditivos convencionales conocidos en la técnica.

Como otros aditivos que pueden estar presentes, se exponen los siguientes grupos no limitativos:

- conservantes, preferiblemente conservantes antimicrobianos tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, metilparahidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, benzoato de sodio y ácido sórbico;
- agentes edulcorantes tales como acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, azúcar comprimida, azúcar impalpable, dextrosa, eritritol, fructosa, glicerina, inulina,

isomalta, lactitol, glucosa líquida, maltitol, maltosa, manitol, neohesperidina dihidrocalcona, polidextrosa, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, sorbitol, sucralosa, sacarosa, taumatina, trehalosa, xilitol;;

y

- desintegrantes tales como ácido algínico y sus sales que incluyen calcio, sodio, magnesio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, quitosano, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, croscarmelosa sódica, docusato sódico, goma guar, hidroxipropilcelulosa, particularmente hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropil almidón, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, povidona, almidón glicolato sódico, almidón, particularmente almidón pregelatinizado y almidón de maíz.

Las cargas adecuadas se pueden seleccionar entre, por ejemplo, lactosa, en particular lactosa monohidratada, talco, aceite de girasol, tragacanto, almidones y derivados tales como almidón pregelatinizado o maíz esterilizable, alginatos tales como alginato de amonio, alginato de sodio, cloruro de sodio, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, fosfato de dicalcio o tricalcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, celulosa y derivados tales como celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, etilcelulosa, azúcares y derivados tales como azúcar impalpable, fructosa, sacarosa, dextrato, dextrina, sulfobutiléter β -ciclodextrina, dextrosa, polidextrosa, trehalosa, maltosa, maltitol, manitol, maltodextrina, sorbitol, inulina, xilitol, eritritol, ácido fumárico, gliceril palmitostearato, tablettose, aceite vegetal hidrogenado, isomalta, caolina, lactitol, triglicéridos, particularmente triglicéridos de cadena media, polimetacrilato y simeticona, como también sus derivados o mezclas.

Es natural que un aditivo pueda tener más de una funcionalidad, de modo que éstos se pueden categorizar entre más de un tipo de aditivo. Por ejemplo, el almidón de maíz o el almidón pregelatinizado pueden impartir diversas funciones al mismo tiempo, como polímero expansible, carga, deslizante y similares. No obstante, el experto en la técnica conoce las distintas funciones y es capaz de seleccionar el aditivo de acuerdo con el uso que se tenga como fin. La selección de aditivos depende de una diversidad de factores tales como la sustancia activa utilizada, el campo de aplicación deseado, la forma de administración y similares. Dichos requerimientos se conocen en la técnica.

La cantidad de aplicación de la segunda capa en base al área de superficie específica del núcleo inicial está en el intervalo de 0,1 a 20 mg/cm², preferiblemente 1,0 a 18 mg/cm², más preferiblemente 5,0 a 15 mg/cm², particularmente 7,0 a 13 mg/cm² y más particularmente 8,0 a 12,0 mg/cm².

De acuerdo con una realización alternativa de la presente invención, también es posible proveer una capa aislante opcional aplicada a la segunda capa que contiene la sustancia activa. Dicha capa aislante se puede proveer adicional o alternativamente a la primera capa aislante b) anteriormente descrita. La segunda capa aislante puede tener la misma estructura y composición anteriormente descrita para la primera capa aislante.

La cantidad de aplicación de la capa aislante opcional (segunda) en base al área de superficie específica del núcleo inicial está en el intervalo de 0,05 a 5,0 mg/cm², preferiblemente 0,1 a 3,0 mg/cm², más preferiblemente 0,15 a 2,5 mg/cm², particularmente 0,2 a 2,0 mg/cm² y más particularmente 0,2 a 1,5 mg/cm².

e) Tercera capa

La tercera capa, que puede ser una capa de recubrimiento externo de liberación controlada, comprende o consiste en uno o más polímeros que tienen grupos aniónicos o no iónicos. Este polímero no está limitado según la presente invención. Se puede emplear cualquier tipo de polímero farmacéuticamente aceptable que tenga grupos aniónicos o no iónicos.

El polímero que tiene grupos aniónicos o no iónicos en la tercera capa se puede seleccionar entre polímeros y/o copolímeros que comprenden ácidos acrílicos y/o metacrílicos o sus derivados (que tienen grupos no catiónicos como grupos amonio cuaternario, particularmente grupos no trimetilamonio-etilo), alquilcelulosas y sus derivados, como etilcelulosas, hidroxialquil celulosas y sus derivados, hidroxialquil alquilcelulosas, como hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., Hipromelosa E5) y sus derivados tales como hidroxipropilmetil celulosa ftalatos (p. ej., HP 55® o HP 50®), hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, acetatos de celulosa y sus derivados tales como celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato, polivinilacetatos y sus derivados tales como polivinilacetato ftalato, goma laca, sus derivados y mezclas. Los polímeros particularmente preferidos son etilcelulosas en diferentes grados tales como contenido y peso molecular de etoxilo variable, p. ej. en forma de disoluciones

poliméricas orgánicas o disoluciones poliméricas acuosas, por ejemplo, etilcelulosa N10, N20 o N45, Aquacoat® ECD, Surelease®, quitosano, goma laca y zeína.

También se utilizan preferiblemente, por ejemplo, poli(etil acrilato, metil metacrilato) 2:1 (Eudragit® NE), p. ej., en forma de sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo Eudragit® NE 30D, Kollicoat® EMM 30D; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas; hidroxipropil metilcelulosa ftalato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas; celulosa acetato trimelitato, por ejemplo, sus disoluciones poliméricas orgánicas; hidroxipropil metilcelulosa ftalato, por ejemplo HP 55® o HP 50®, celulosa acetato ftalato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas tales como Aquacoat® CPD; polivinil acetato ftalato, por ejemplo sus dispersiones poliméricas acuosas, tales como Sureteric® y goma laca, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas.

Además, se mencionan preferiblemente acetato de celulosa y sus derivados, tales como sus disoluciones poliméricas orgánicas y/o acetato de polivinilo y sus derivados tales como sus dispersiones poliméricas acuosas, por ejemplo Kollicoat® SR 30D.

Los polímeros mencionados se pueden usar solos o en una combinación de dos o más polímeros.

Eudragit® RS o Eudragit RL® que tienen grupos catiónicos, se excluyen de la tercera capa.

De acuerdo con una realización preferida, el polímero(s) presente en la tercera capa es idéntico o diferente del polímero(s) presente en la primera capa. Por ejemplo, el polímero(s) de la primera y la segunda capa puede ser el mismo.

Preferiblemente, están presentes uno o más plastificantes en la tercera capa. Los plastificantes se pueden seleccionar entre los plastificantes ya descritos en relación con la capa aislante opcional. Más preferiblemente, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en monoglicérido acetilado, acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, tributil citrato, triethyl citrato, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG), y propilenglicol.

Preferiblemente, están presentes uno o más formadores de poros en la tercera capa. Los formadores de poros posibles son metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosas (p. ej., hipromelosa E5), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1), ácido algínico y sus sales que incluyen calcio, potasio, propilenglicol y alginato sódico, gelatina, povidona (p. ej., Kollidon 17) y (poli)alcohol vinílico.

Se pueden usar otros aditivos tales como lubricantes, antiadherentes, agentes antitorta, cargas y similares.

En una realización preferida de la presente invención, la tercera capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45) Kollicoat® EMM 30D; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); y/o sus mezclas en una cantidad de 0,2 a 3,0 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímeros), un formador de poros seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, povidona (p. ej., Kollidon 17) y Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1) en una cantidad de 30 a 300% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa), un plastificante seleccionado del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa) y opcionalmente un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monoestearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 0 a 20% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla polimérica seca de la capa).

En otra realización preferida de la presente invención, la tercera capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45) Kollicoat® EMM 30D; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); y/o sus mezclas en una cantidad de 0,2 a 3,0 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímeros), un plastificante del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato,

polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa) y opcionalmente un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monostearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 0 a 20% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa).

Preferiblemente, los polímeros utilizados en la tercera capa se seleccionan del grupo que consiste en etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato y ácido poli(metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas, más preferiblemente del grupo que consiste en etilcelulosa y poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas.

La cantidad de aplicación de la tercera capa en base al área de superficie específica del núcleo inicial está en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,2 a 12 mg/cm², más preferiblemente 0,5 a 10 mg/cm², particularmente 0,7 a 8,0 mg/cm² y más particularmente 0,8 a 5,0 mg/cm².

f) Cuarta capa opcional

La cuarta capa opcional puede preferiblemente ser una capa de recubrimiento externa. Dicha capa externa opcional, que puede servir para reducir cualquier aumento de abrasión durante el envasado, p. ej., en cápsulas y/o aumentar la semivida y/o como otra barrera de difusión, comprende o consiste en uno o más agentes formadores de película farmacéuticamente convencionales y opcionalmente excipientes, prefiriéndose particularmente los plastificantes y pigmentos.

Los agentes formadores de película adecuados para reducir el aumento de abrasión y/o que pueden servir como otra barrera de difusión incluyen, por ejemplo alginato de amonio, quitosano, maleato de clorfeniramina, copovidona, ftalato tal como dibutil ftalato, dietil ftalato, dimetil ftalato, celulosa acetato ftalato, polivinil acetato ftalato, dibutil sebacato, etil lactato, alquilcelulosas y sus derivados tales como etilcelulosas, metilcelulosas, gelatina, hidroxialquil celulosas y sus derivados tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxialquil alquilcelulosa y sus derivados tales como hipromelosas (hidroxipropil metilcelulosa), hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, celulosa acetato trimelitato, celulosa acetato ftalato, maltodextrina, carbonato de calcio, polidextrosa, polietilenglicoles (todos los tipos en diferentes pesos moleculares de PEG), óxido de polietileno, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico y sus ésteres, o

combinaciones de estos polímeros tales como polimetacrilatos, poli(metilvinil éter/anhídrido maleico), polivinil acetato ftalato, trietil citrato, vainillina, goma laca, zeína, como también sus derivados y mezclas.

Los agentes formadores de película particularmente preferidos son hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico y sus ésteres, o combinaciones de estos polímeros, por ejemplo utilizadas en forma de sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas. Además, los polímeros preferidos son poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas; hidroxipropil metilcelulosa ftalato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas; celulosa acetato trimelitato, por ejemplo, sus disoluciones poliméricas orgánicas; celulosa acetato ftalato, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas tales como Aquacoate® CPD; polivinil acetato ftalato, por ejemplo sus dispersiones poliméricas acuosas, tales como Sureteric® y goma laca, por ejemplo sus disoluciones poliméricas orgánicas o sus dispersiones poliméricas acuosas.

Los compuestos se encuentran parcialmente disponibles en el mercado en la forma de disoluciones o dispersiones orgánicas o de disoluciones o dispersiones acuosas. También es posible producir dichas disoluciones o dispersiones. Las expresiones sistemas "orgánicos" y "acuosos" se refieren a los disolventes o dispersantes principalmente presentes en el sistema líquido que se ha de utilizar. También se pueden incluir mezclas de disolventes y/o dispersantes.

Los plastificantes adecuados ya descritos que preferiblemente se utilizan incluyen, entre otros, trietil citrato, tributil citrato, triacetina o polietilenglicoles. Los pigmentos preferidos utilizados pueden ser, p. ej., pigmentos de óxido de titanio u óxido de hierro. También se pueden contener cargas, las cargas posibles son las anteriormente descritas. Pueden estar presentes otros aditivos conocidos, si se desea.

Se prefiere particularmente que se omita la cuarta capa opcional en el sistema de liberación controlada según la presente invención. No obstante, el sistema de liberación controlada de la invención puede comprender esta cuarta capa como un tipo de recubrimiento no funcional en caso que se destine a ser una capa protectora de abrasión, o un recubrimiento funcional en caso de que la capa se destine a ser una

barrera de difusión. La expresión "no funcional" en el presente contexto significa que no tiene efecto sustancial sobre las propiedades de liberación del sistema de liberación controlada, y el recubrimiento sirve con otro fin útil. Por ejemplo, este recubrimiento puede impartir un aspecto distintivo a la forma de administración, proporcionar protección contra los roces durante el envasado y transporte, mejorar la facilidad de deglución y/o tener otros beneficios. Un recubrimiento no funcional deberá aplicarse en una cantidad suficiente para proveer la cobertura completa del sistema de liberación controlada. De forma típica, una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de forma más típica una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en peso del sistema de liberación controlada, como un todo, resulta adecuada.

En una realización preferida de la presente invención, donde la cuarta capa está destinada a proteger el producto fármaco de la abrasión, la capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1); y/o sus mezclas en una cantidad de 0,2 a 1,5 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímeros), un plastificante del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa) y opcionalmente un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monostearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa).

En otra realización preferida de la presente invención, donde la cuarta capa está destinada como barrera de difusión adicional, la capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45), Kollicoat® EMM 30D, poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); y/o sus mezclas en una cantidad de 0,5 a 2,5 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímeros). Adicionalmente la cuarta capa comprende un plastificante del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de

polímero/mezcla de polímeros seca de la capa) y opcionalmente un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monostearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 0 a 20% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa).

En otra realización preferida de la presente invención, donde la cuarta capa está destinada a barrera de difusión adicional, la capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45), Kollicoat® EMM 30D; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); y/o sus mezclas en una cantidad de 1,0 a 5,0 mg/cm² (calculada como materia seca del polímero o mezcla de polímeros), un formador de poros seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, povidona (p. ej., Kollidon 17) y Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1) en una cantidad de 30 a 300% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa), un plastificante seleccionado del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, triacetato de glicerina (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles en una cantidad de 10 a 30% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla de polímeros seca de la capa) y opcionalmente un agente antipegajosidad, agente antiadhesivo o deslizante del grupo que consiste en glicerol monoestearato, talco o polietilenglicol en una cantidad de 0 a 20% (p/p, en base a la materia de polímero/mezcla polimérica seca de la capa).

Preferiblemente, si la cuarta capa está destinada a una difusión de barrera adicional, la capa comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato y poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas, más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa ftalato y poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas, y más preferiblemente el polímero es poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55);

La cantidad de aplicación de la cuarta capa en base al área de superficie específica del núcleo inicial está en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,2 a 12 mg/cm², más preferiblemente 0,5 a 10 mg/cm², particularmente 0,7 a 8,0 mg/cm² y más particularmente 0,8 a 5,0 mg/cm².

De acuerdo con una realización preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,05 a 5,0 mg/cm²;
- primera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm²;
- segunda capa:
en el intervalo de 0,1 a 20 mg/cm²;
- tercera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm²; y
- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm².

De acuerdo con una realización más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,1 mg/cm² a 3,0 mg/cm²;
- primera capa:
en el intervalo de 0,5 a 12 mg/cm²;
- segunda capa:
en el intervalo de 1 a 18 mg/cm²;
- tercera capa:
en el intervalo de 0,2 a 12 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,2 a 12 mg/cm².

De acuerdo con una realización incluso más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,15 mg/cm² a 2,5 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 1 a 10 mg/cm²;

- segunda capa:
en el intervalo de 5 a 15 mg/cm²;

- tercera capa:
en el intervalo de 0,5 a 10 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,5 a 10 mg/cm².

De acuerdo con una realización incluso más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 2,0 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 1,5 a 8 mg/cm²;

- segunda capa:
en el intervalo de 7 a 13 mg/cm²;

- tercera capa:
en el intervalo de 0,7 a 8 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,7 a 8 mg/cm².

De acuerdo con una realización más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 2 a 6 mg/cm²;

- segunda capa:
en el intervalo de 8 a 12 mg/cm²;

- tercera capa:
en el intervalo de 0,8 a 5 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,8 a 5 mg/cm².

De acuerdo con una realización más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,05 a 30,0 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm²;

- segunda capa:
en el intervalo de 0,1 a 20 mg/cm²;

- tercera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm².

De acuerdo con una realización más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,1 mg/cm² a 20,0 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 0,5 a 12 mg/cm²;

- segunda capa:
en el intervalo de 1 a 18 mg/cm²;

- tercera capa:
en el intervalo de 0,2 a 12 mg/cm²; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,2 a 12 mg/cm².

De acuerdo con una realización incluso más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,15 mg/cm² a 15 mg/cm²;

- primera capa:
en el intervalo de 1 a 10 mg/cm²;
- segunda capa:
en el intervalo de 5 a 15 mg/cm²;
- tercera capa:
en el intervalo de 0,5 a 10 mg/cm²; y
- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,5 a 10 mg/cm².

De acuerdo con una realización incluso más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 12 mg/cm²;
- primera capa:
en el intervalo de 1,5 a 8 mg/cm²;
- segunda capa:
en el intervalo de 7 a 13 mg/cm²;
- tercera capa:
en el intervalo de 0,7 a 8 mg/cm²; y
- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,7 a 8 mg/cm².

De acuerdo con una realización más preferida, el sistema de liberación controlada de la presente invención se caracteriza porque las cantidades de aplicación para las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes:

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de $0,2 \text{ mg/cm}^2$ a 10 mg/cm^2 ;

- primera capa:
en el intervalo de 2 a 6 mg/cm^2 ;

- segunda capa:
en el intervalo de 8 a 12 mg/cm^2 ;

- tercera capa:
en el intervalo de $0,8$ a 5 mg/cm^2 ; y

- cuarta capa opcional:
en el intervalo de $0,8$ a 5 mg/cm^2 .

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de $0,2 \text{ mg/cm}^2$ a $1,5 \text{ mg/cm}^2$, en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm^2 a 6 mg/cm^2 , en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm^2 a 12 mg/cm^2 , en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- tercera capa: 46 – 48,5% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10), 46 – 48,5% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5) y 3 – 5,5% (p/p) trietil citrato

aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial,

- cuarta capa: 86 – 88% (p/p) Eudragit® L 100-55, 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm² a 6 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm² a 12 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa aislante: 100% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5), aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial,

- tercera capa: 86 – 88% (p/p) Eudragit® L 100-55, 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5,0 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm² a 6 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm² a 12 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- tercera capa: 46 – 48,5% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10), 46 – 48,5% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5) y 3 – 5,5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial,

- cuarta capa: 70 – 72% (p/p) Eudragit® L 100-55, 15 – 20% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5), 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm² a 6 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm² a 12 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa aislante: 100% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5), aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial,

- tercera capa: 70 – 72% (p/p) Eudragit® L 100-55, 15 – 20% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5), 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm² a 6 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm² a 12 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- tercera capa: 46 – 48,5% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10), 46 – 48,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF) y 3 – 5,5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- cuarta capa: 70 – 72% (p/p) Eudragit® L 100-55, 15 – 20% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 48 a 50% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej. Pharmacoat 603), 48 a 50% (p/p) talco y 0,1 a 1,5% del agente antiespuma (p. ej., Dimeticon 350) aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- primera capa: 82 a 84% (p/p) etilcelulosa (p. ej., etilcelulosa N10) y 16 a 18% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 2 mg/cm² a 6 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm² a 12 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial;

- segunda capa aislante: 100% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5), aplicados en el intervalo de 0,2 mg/cm² a 1,5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial,

- tercera capa: 70 – 72% (p/p) Eudragit® L 100-55, 15 – 20% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 8 – 10% (p/p) talco y 3 – 5% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de 0,8 mg/cm² a 5 mg/cm², en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

En otra realización preferida, las capas de los sistemas de liberación controlada que tienen las cantidades de aplicación anteriormente descritas comprenden o preferiblemente consisten en:

- (primera) capa aislante opcional: 95 a 100% (p/p) hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., hipromelosa E5) y 0 a 5 (p/p) aplicada en el intervalo de $0,2 \text{ mg/cm}^2$ a $10,0 \text{ mg/cm}^2$, en base al área de superficie específica del núcleo inicial;
- primera capa: 62 a 86% (p/p) Eudragit RS, 5 a 20% (p/p) trietil citrato, 5 a 10% glicerol monostearato y 4 a 8% sulfato de sodio aplicados en el intervalo de 2 mg/cm^2 a 6 mg/cm^2 , en base al área de superficie específica del núcleo inicial;
- segunda capa: 13,5 – 15,5% (p/p) hidroxipropil celulosa (p. ej., Klucel EF), 72 - 75% (p/p) principio activo (p. ej., Flibanserina) y 11 - 13% (p/p) talco aplicados en el intervalo de 8 mg/cm^2 a 12 mg/cm^2 , en base al área de superficie específica del núcleo inicial;
- tercera capa: 63 – 72% (p/p) hidroxipropil metilcelulosa ftalato (p. ej., HP 50®), 20 – 25% (p/p) povidona (p. ej., Kollidon 17), 4 – 6% glicerol monostearato y 4 – 6% (p/p) trietil citrato aplicados en el intervalo de $0,8 \text{ mg/cm}^2$ a 5 mg/cm^2 , en base al área de superficie específica del núcleo inicial.

El sistema de liberación controlada de la presente invención se puede preparar de acuerdo con métodos convencionalmente conocidos. El sistema de liberación controlada se puede preparar por el método descrito a continuación:

El material de núcleo que contiene el modificador de pH puede, por ejemplo, comprender cristales del modificador o modificadores de pH en particular utilizados o, más ventajosamente, partículas apenas esféricas del tamaño deseado que contienen una cantidad definida de modificador o modificadores de pH, que se pueden producir por métodos conocidos y consolidados en la tecnología farmacéutica. El material de núcleo se puede producir, en particular, por métodos de recubrimiento en plato giratorio, en placas de formación de pelets o por extrusión/esferonización. Luego el material de núcleo así obtenido se puede dividir en fracciones del diámetro deseado por tamizaje. El material de núcleo adecuado preferiblemente tiene un diámetro promedio de 0,4 a 1,5 mm, preferiblemente 0,6 a 0,8 mm.

Posteriormente, la capa aislante opcional puede aplicarse al material de núcleo. Esto se puede realizar por métodos convencionales, p. ej., aplicando una disolución o dispersión acuosa del polímero(s) soluble en agua farmacéuticamente aceptable, opcionalmente con la adición de plastificantes, agentes de separación y/o pigmentos y/u otros aditivos adecuados, en un lecho fluidizado, en platos giratorios de

recubrimiento o en un aparato convencional para recubrimiento de capas. Si es necesario, el producto puede luego tamizarse nuevamente.

De allí en más, puede aplicarse la primera capa. Esto se puede realizar por métodos convencionales, p. ej., aplicando una disolución o dispersión (acuosa u orgánica) del polímero(s) insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, opcionalmente con la adición de aditivos adecuados, en un lecho fluidizado, en platos giratorios de recubrimiento o en un aparato convencional para recubrimiento de capas. Si es necesario, el producto puede luego tamizarse nuevamente.

Luego, puede aplicarse la sustancia activa desde una disolución o dispersión que preferiblemente contiene aglutinante y opcionalmente un agente de separación y/u otros aditivos. El disolvente o dispersante volátil se extrae durante o después del procedimiento de secado. Los disolventes o dispersantes utilizados en el procedimiento de acuerdo con la presente invención pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, acetona o mezclas de estos disolventes entre sí. Pueden estar presentes emulsionantes o estabilizadores tales como alcohol cetílico, Nonoxynol 100, ácido oleico, polisorbatos (ésteres de ácido graso polietilen sorbitano), hidróxido de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido sórbico y similares.

La aplicación de la sustancia activa al material de núcleo se puede llevar a cabo por métodos consolidados conocidos en la tecnología farmacéutica, p. ej. en platos giratorios de recubrimiento, aparatos convencionales para recubrimiento de capas o por el método de lecho fluidizado. Luego se puede llevar a cabo otro procedimiento de tamizaje.

Posteriormente, se puede proveer una (segunda) capa aislante opcional en la segunda capa. Dicha capa aislante se compone tal como ya se describió. Esta capa aislante puede estar presente adicional o alternativamente a la primera capa aislante.

De allí en más, la tercera capa se puede producir por métodos conocidos y consolidados en la técnica farmacéutica. Esto se puede realizar por métodos convencionales, p. ej., aplicando una dispersión del polímero(s) farmacéuticamente aceptable, que tiene grupos aniónicos o no iónicos, opcionalmente con la adición de plastificantes y/u otros aditivos adecuados, en un lecho fluidizado, en platos giratorios de recubrimiento o en un aparato convencional para recubrimiento de capas. Si es necesario, el producto puede luego tamizarse nuevamente.

Para reducir cualquier aumento de abrasión durante la transferencia a cápsulas y/o para aumentar la semivida o con el fin de añadir otra barrera de difusión más, el sistema de liberación controlada puede finalmente recubrirse con un recubrimiento (es

decir, la cuarta capa opcional) preferiblemente de un agente formador de película farmacéutica convencional, plastificante y opcionalmente pigmento. Esto se puede hacer por métodos convencionales.

El sistema de liberación extendida de la presente invención puede ser de cualquier tamaño y forma adecuados, por ejemplo, redondo, oval, poligonal o en forma de almohada, y, opcionalmente, tener marcas no funcionales sobre la superficie.

Cuando se use el material de núcleo con un diámetro promedio de 0,4-1,5 mm, el procedimiento anteriormente descrito producirá, por ejemplo, pelets que contienen la sustancia activa, que pueden luego envasarse a cápsulas. Para esto, se puede envasar en cápsulas una serie de estas unidades que correspondan a la dosis requerida en una máquina de relleno de cápsulas convencional. Las cápsulas duras adecuadas incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas duras de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). Alternativamente, estas unidades se pueden comprimir junto con otros aglutinantes en comprimidos que se desintegran en el estómago, liberando los pelets recubiertos.

En el caso de que se provean comprimidos o cápsulas, se pueden envasar en frascos o blísters conocidos en la técnica. Entre dichos blísters se encuentran aquellos fabricados a partir de cloruro de polivinilo o cloruro de polivinilideno. Los blísters de aluminio también son posibles. Los frascos pueden ser de polipropileno o polietileno, por ejemplo. Otros materiales de envasado convencional también son posibles.

Los sistemas de liberación extendida de la invención, por ejemplo presentes en cápsulas o en otras formas de administración adecuadas, se pueden envasar en un recipiente, acompañados de un prospecto que proporciona la información pertinente, tal como por ejemplo, información de la dosificación y administración, contraindicaciones, precauciones, interacciones con fármacos y reacciones adversas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En los dibujos

La Fig. 1 muestra un esquema en corte y una vista ampliada de un sistema de liberación controlada de la técnica anterior;

la Fig. 2 muestra un esquema en corte y una vista ampliada de una realización preferida del sistema de liberación extendida según la presente invención;

las Figs. 3 a 14 representan diagramas de flujo que ilustran un método preferido para la fabricación del sistema de liberación controlada según la presente invención; y

la Fig. 15 muestra los resultados de los perfiles disolución *in vitro* de las tres formulaciones diferentes de liberación modificada según la invención, en comparación con una formulación de liberación no modificada, como se describe en detalle en el Ejemplo 4.

La Fig. 1 muestra un sistema de liberación controlada de la técnica anterior, en donde los aniones de sales están presentes en el núcleo 1. Allí, se provee una capa moduladora 2 que está compuesta por una capa polimérica neutra tal como Eudragit® NE. La capa moduladora 2 está cubierta con una capa de fármaco 3 y adicionalmente recubierta con una capa de liberación controlada 4 de polímero de metacrilato que tiene iones de amonio cuaternario tales como Eudragit® RL/EudragitRS como la capa más externa. El mecanismo de liberación se basa en el intercambiador iónico Eudragit® RS en la capa más externa 4 que cambia la permeabilidad y controla así la solubilidad del fármaco.

En contraste con la técnica anterior que se ilustra en la Fig. 1, la función del sistema de liberación controlada de la presente invención no se basa en el cambio de la permeabilidad de la capa más externa sino principalmente en interacciones iónicas entre el núcleo y, por ejemplo, la primera capa y la tercera capa. Según la presente invención, la capa más externa tiene grupos no catiónicos como grupos amonio cuaternario, de modo que el mecanismo de liberación es totalmente diferente. Además, el sistema de liberación controlada de la presente invención funciona *in vitro* e *in vivo*.

La Fig. 2 muestra un esquema en corte y una vista ampliada de una realización preferida del sistema de liberación controlada según la presente invención; La porción del núcleo preferiblemente con forma de microesfera/esfera 10 contiene o consiste en uno o más ácidos orgánicos y/o bases y/o tampones farmacéuticamente aceptables y opcionalmente excipientes adecuados. A esto le sigue opcionalmente una capa que separa el núcleo 10 de las capas subsiguientes, la llamada capa aislante 20. La capa aislante 20 a su vez, o el material de núcleo 10 en ausencia de una capa aislante 20, está rodeada de una primera capa 30 que contiene o consiste en uno o más polímeros insolubles en agua y excipientes opcionales, a la que se aplica la capa de la sustancia activa 40, ambas preferiblemente también esféricas, que está rodeada por una tercera capa 50 que contiene o consiste en uno o más polímeros que tienen grupos no catiónicos en las moléculas y excipientes opcionales, en la cual se pueden proveer

uno o más recubrimientos 60 para aumentar la resistencia a la abrasión y la semivida del sistema de liberación controlada de la presente invención o controlar la liberación del principio activo a valores de bajo pH (p. ej., pH 1).

Además, la liberación del sistema de liberación controlada de la presente invención se representa esquemáticamente en la Fig. 2 por líquido gástrico (pH aproximadamente 1), por ejemplo el fluido penetra en la formulación (a) disolviendo la sustancia activa que podría, por ejemplo, ser una base débil. El índice de liberación de la sustancia activa es controlado luego por la cuarta capa (60) que se mueve hacia el intestino delgado, el pH se eleva a 6, por lo tanto para este ejemplo la cuarta capa se disolvería. El líquido entérico penetrará entonces en el núcleo, el modificador de pH disuelto penetra la capa 1 (30) potenciando la disolución de la sustancia activa a pH controlado (B). Finalmente, la tercera capa controla la liberación del fármaco.

Las Figuras 3 a 15 se describirán en detalle en los Ejemplos.

Las ventajas de la presente invención son múltiples:

La invención muestra cómo la liberación controlada de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas, es decir, el sistema de liberación controlada según la presente invención exhibe mejor biodisponibilidad de la sustancia o sustancias activas allí contenidas, debido a un perfil de liberación prácticamente independiente del pH.

Además, el modificador o modificadores de pH en el núcleo se separa del núcleo de la sustancia activa, lo que provee una serie de ventajas:

Se puede obtener un sistema de liberación controlada deseado que puede inhibir la disolución y liberación de la sustancia activa durante un período de tiempo predeterminado y se puede lograr confiablemente la liberación de la sustancia activa después del inicio de la disolución, se puede lograr el nivel deseado de sustancia activa en la sangre por un período prolongado de tiempo. Se pueden prevenir las interacciones no deseadas entre el modificador o modificadores y la sustancia o sustancias activas a pesar del uso de un modificador o modificadores de pH para mejorar la solubilidad. El sistema de liberación controlada de la presente invención permanece lo suficientemente estable cuando se almacena. Solamente después de la administración del sistema de formulación se disuelve el modificador o modificadores de pH y produce un microclima en el que puede disolverse la sustancia activa.

La invención descrita se ilustra con los ejemplos a continuación, de los que pueden extraerse diversas otras realizaciones y que serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la presente memoria descriptiva. Sin embargo, se indica

expresamente que se pretende que los ejemplos y la descripción sean sólo una ilustración y no deben considerarse como restricción de la invención.

A continuación, la invención será ejemplificada por las formulaciones para pelets. No obstante, la presente invención no está limitada a pelets, sino que son posibles otras formas de administración. El ingrediente activo para cada formulación expuesto consiste en cada uno de los compuestos anteriormente mencionados. Cada uno de los ejemplos debe combinarse con cada uno de los compuestos mencionados. Esto significa que cada uno de los ejemplos expuestos a continuación contará para cada uno de los compuestos anteriormente mencionados. Las sustancias activas preferidas según lo anteriormente definido, definen las formulaciones preferidas.

La información expuesta permitirá al experto en la técnica fabricar la forma de administración deseada de cualquiera de los ingredientes activos anteriormente mencionados con la dosis terapéuticamente necesaria.

Cada una de las formas de administración podrá tener un peso total de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg o incluso más o menos.

Ejemplos

Ejemplo 1

En el siguiente ejemplo, se describe ilustrativamente un procedimiento preferido para la elaboración del sistema de liberación controlada de la presente invención. No obstante, las etapas del procedimiento no tienen como fin ser de carácter limitativo en absoluto.

La preparación del sistema de liberación controlada de la presente invención en el siguiente Ejemplo usualmente ocurre en 6 etapas:

- etapa a): preparación de un material de núcleo que contiene modificador de pH;
- etapa b): preparación de la primera capa;
- etapa c): preparación de la segunda capa que contiene la sustancia activa;
- etapa d): preparación de la tercera capa;
- etapa e): preparación de la cuarta capa; y
- etapa f): envasado en cápsulas.

Las etapas se describirán en detalle a continuación:

Etapas a)**Preparación de un material de núcleo que contiene modificador de pH**

a1) Se disuelve 1 parte en peso de goma arábica con 4 partes en peso agitadas de agua purificada a 50° C, luego se disuelven con agitación 5 partes en peso de ácido tartárico en esta disolución.

Se disponen 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño de partícula promedio de 0,4 a 0,6 mm en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con una entrada y salida de aire, y el recipiente se fija girando. A una temperatura de entrada de aire de 60° -80° C, los cristales de ácido tartárico se pulverizan con la disolución de ácido tartárico-goma arábica en una operación intermitente y se rocían con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico en polvo, como para producir partículas apenas esféricas.

El material de núcleo de ácido tartárico esférico se seca luego en el recipiente giratorio a una temperatura de entrada de aire de 60°-80° C.

El material de núcleo se fracciona usando una máquina fraccionadora a tambor con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 0,6 y 0,8 mm. La fracción de producto entre 0,6 y 0,8 mm se usa en el procedimiento subsiguiente.

a2) Aislamiento del material de núcleo que contiene ácido tartárico

Se disuelven 0,5 partes de hipromelosa en 10,1 partes de etanol al 96%. Se dispersan agitando otras 0,5 partes de talco junto con 0,01 partes de polidimetilsiloxano en la disolución de hipromelosa/etanol. Esta dispersión aislante se pulveriza en los núcleos de ácido tartárico (a1) en una planta de procesamiento de lecho fluidizado, 21 partes en peso del material de núcleo que contiene ácido tartárico se pulverizan con la dispersión de hipromelosa/talco a una temperatura de entrada de aire de 35°-40° C por el método de pulverización bajo el lecho. El material de núcleo que contiene ácido tartárico aislado se seca luego en una secadora de aire circulante a 40° C durante 8 horas. Para quitar los grumos, el material de núcleo que contiene ácido tartárico aislado seco se tamiza en un tamiz con un tamaño de malla nominal de 1,0 mm. La fracción de material (tamaño de partícula inferior a 1 mm) se procesa adicionalmente.

Las otras etapas b) a f) se ilustran en los diagramas de flujo que se muestran en las Figuras 3 a 7.

Etapla b)**Preparación de la primera capa**

Como se ilustra en la Fig. 3, se puede comenzar con un material de núcleo preparado como se describió anteriormente, por ejemplo, un material de núcleo que contiene ácido tartárico, luego se prepara la primera capa de la siguiente manera:

1. Preparación de la disolución de laca

Se cargó alcohol isopropílico (4730,00 g) a un recipiente de reacción adecuado y se añadieron en porciones trietil citrato (45,00 g) y etilcelulosa tipo N10 (225,00 g), y se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca obtenida se pulverizó en 1500 g de pelets iniciales tartáricos (aislados). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 45°C, los pelets tartáricos se pulverizaron con la disolución de laca en una operación continua como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	100 m ³ /h
índice de pulverización	2 - 18 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	7 h
temperatura del producto	30 – 40°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,0 mm.

Etapla c)

Preparación de la segunda capa que contiene la sustancia activa**1. Preparación de la disolución de laca**

Como se ilustra en la Fig. 4, se cargó alcohol isopropílico (1360,00 g) en un recipiente de reacción adecuado y luego Klucel EF (aglutinante; 50,00 g), sustancia activa (250,00 g) añadidos en porciones y talco (40,00 g) se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca se pulverizó en 778 g del producto obtenido en la etapa b). Con este fin, el producto se dispuso en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 25°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	100 m ³ /h
índice de pulverización	1 - 10 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	5 h
temperatura del producto	20 – 25°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapas d)**Preparación de la tercera capa****1. Preparación de la disolución de laca**

Como se ilustra en la Fig. 5, se cargó alcohol isopropílico (421,70 g) en un recipiente de reacción adecuado y luego se añadieron agua purificada (74,42 g), trietil citrato (1,65 g), etilcelulosa tipo N10 (16,50 g) e hipromelosa (Methocel E5, 16,50 g) en porciones, y se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca se pulverizó en 1100 g del producto obtenido en la etapa c). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 35°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	70 m³/h
índice de pulverización	2 - 6 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	4 h
temperatura del producto	30 – 35°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapas e)

Preparación de la cuarta capa

1. Preparación de la disolución de laca

Cómo se ilustra en la Fig. 6, se cargó alcohol isopropílico (341,36 g) a un recipiente de reacción adecuado y luego se añadieron trietil citrato (1,25 g), Eudragit® L 100-55 (25,00 g) y agua purificada (46,550 g) en porciones, y se dispersaron en esta

disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego se suspendió talco (2,50 g) en la disolución de laca que posteriormente se pulverizó en 1000,0 g del producto obtenido en la etapa d). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 35°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	70 m³/h
índice de pulverización	2 - 6 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	3 h
temperatura del producto	30 – 35°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 25°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapa f)

Envasado en cápsulas.

Como se ilustra en la Fig. 7, se mezcló una cantidad de pelets que contenían la sustancia activa con talco para obtener la mezcla final que posteriormente se envasó en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, usando una máquina de relleno de cápsulas.

Durante o después de cualquier etapa se emplearon los Controles de Procedimiento Internos (Internal Process Controls o IPC).

Ejemplo 2

La preparación del sistema de liberación controlada de la presente invención en el siguiente Ejemplo usualmente ocurre en 6 etapas:

- etapa a): preparación de un material de núcleo que contiene modificador de pH;
- etapa b): preparación de la primera capa;
- etapa c): preparación de la segunda capa que contiene la sustancia activa;
- etapa d): preparación de una capa aislante;
- etapa e): preparación de la tercera capa; y
- etapa f): envasado en cápsulas.

Se realizó el mismo procedimiento que para las etapas a), b) y c) como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. Luego el procedimiento continuó de la siguiente manera:

etapa d)

Capa aislante

- 1. Preparación de la disolución de laca

Como se ilustra en la Fig. 8, se cargó agua purificada (466,88 g) a un recipiente de reacción adecuado y luego se añadió hipromelosa (Methocel E5) (22,00 g) a una temperatura de 70 a 75°C en porciones y se dispersó en esta disolución con agitación. La solución se enfrió y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

- 2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca se pulverizó en 1100,0 g del producto obtenido en la etapa c). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aire de aproximadamente 40°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	70 m³/h
índice de pulverización	1 - 6 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar

diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	3 h
temperatura del producto	30 – 35°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapas e)

Preparación de la tercera capa

1. Preparación de la disolución de laca

Como se ilustra en la Fig. 9, se cargó alcohol isopropílico (341,36 g) a un recipiente de reacción adecuado y luego se añadieron trietil citrato (1,25 g), Eudragit® L 100-55 (25,00 g) y agua purificada (46,55 g) en porciones, y se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego se suspendió talco (2,50 g) en la disolución de laca que posteriormente se pulverizó en 1000,0 g del producto obtenido en la etapa d). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 35°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	70 m³/h
índice de pulverización	2 - 6 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	3 h
temperatura del producto	30 – 35°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 25°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapas f)**Envasado en cápsulas.**

Como se ilustra en la Fig. 10, se mezcló una cantidad de pelets que contenían la sustancia activa con talco para obtener la mezcla final que posteriormente se envasó en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, usando una máquina de relleno de cápsulas.

Durante o después de cualquier etapa se emplearon los Controles de Procedimiento Internos (Internal Process Controls o IPC).

Ejemplo 3

En el siguiente ejemplo, se describe ilustrativamente un procedimiento preferido para la elaboración del sistema de liberación controlada de la presente invención. No obstante, las etapas del procedimiento no tienen como fin ser de carácter limitativo en absoluto.

La preparación del sistema de liberación controlada de la presente invención en el siguiente Ejemplo usualmente ocurre en 6 etapas:

- etapa a): preparación de un material de núcleo que contiene modificador de pH;
- etapa b): preparación de la primera capa;
- etapa c): preparación de la segunda capa que contiene la sustancia activa;
- etapa d): preparación de la tercera capa;
- etapa e): envasado en cápsulas.

Las etapas se describirán en detalle a continuación:

Etapas a)**Preparación de un material de núcleo que contiene modificador de pH**

a1) Se disuelve con agitación 1 parte en peso de goma arábica con 4 partes en peso de agua purificada a 50° C, luego se disuelven con agitación 5 partes en peso de ácido tartárico en esta disolución.

Se disponen 8,3 partes en peso de cristales de ácido tartárico con un tamaño de partícula promedio de 0,4 a 0,6 mm en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con una entrada y salida de aire, y el recipiente se fija girando. A una temperatura de entrada de aire de 60° -80° C, los cristales de ácido tartárico se pulverizan con la disolución de ácido tartárico-goma arábica en una operación intermitente y se rocían con un total de 6,7 partes en peso de ácido tartárico en polvo, como para producir partículas apenas esféricas.

El material de núcleo de ácido tartárico esférico se seca luego en el recipiente giratorio a una temperatura de entrada de aire de 60°-80° C.

El material de núcleo se fracciona usando una máquina fraccionadora a tambor con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 0,6 y 0,8 mm. La fracción de producto entre 0,6 y 0,8 mm se usa en el procedimiento subsiguiente.

a2) Aislamiento del material de núcleo que contiene ácido tartárico

Se dispersa 1 parte de hipromelosa en 9 partes de agua a 90 °C y se disuelve más agitando la dispersión para enfriarla hasta 20 °C. Esta disolución aislante se pulveriza en los núcleos de ácido tartárico (a1) en una planta de procesamiento de lecho fluidizado, 1 parte en peso del material de núcleo que contiene ácido tartárico se pulveriza con la dispersión de hipromelosa a una temperatura de entrada de aire de 45°-49° C por el método de pulverización Wurster. El material de núcleo que contiene ácido tartárico aislado se seca luego en una secadora de aire circulante a 40° C durante 12 horas. Para quitar los grumos, el material de núcleo que contiene ácido tartárico aislado seco se tamiza en un tamiz con un tamaño de malla nominal de 1,0 mm. La fracción de material (tamaño de partícula inferior a 1 mm) se procesa adicionalmente.

Las otras etapas b) a e) se ilustran en los diagramas de flujo que se muestran en las Figuras 11 a 14.

Etapas b)

Preparación de la primera capa

Como se ilustra en la Fig. 11, se puede comenzar con un material de núcleo preparado como se describió anteriormente, por ejemplo, un material de núcleo que contiene ácido tartárico, luego se prepara la primera capa de la siguiente manera:

1. Preparación de la disolución de laca

Se cargó agua purificada (1385,71 g) a un recipiente de reacción adecuado y luego se añadieron trietil citrato (10,00 g), glicerol monostearato (10,00 g), sulfato de sodio (8,83) y Eudragit RS 30 D (666,67 g) en porciones y se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca obtenida se pulverizó en 1000 g de pelets iniciales tartáricos (aislados). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 40-48 °C, los pelets tartáricos se pulverizaron con la disolución de laca en una operación continua como para producir partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	90 m³/h
índice de pulverización	2 - 10 g/min
presión de pulverización	1,2 bar,
diámetro de boquilla	1,0 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	7 h
temperatura del producto	30 – 35°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 24 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,0 mm.

Etapas c)

Preparación de la segunda capa que contiene la sustancia activa

1. Preparación de la disolución de laca

LSJ

Como se ilustra en la Fig. 12, se cargó alcohol isopropílico (1360,00 g) en un recipiente de reacción adecuado y luego Klucel EF (aglutinante; 50,00 g), sustancia activa (250,00 g) añadidos en porciones y talco (40,00 g) se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca se pulverizó en 778 g del producto obtenido en la etapa b). Con este fin, el producto se dispuso en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 25°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	100 m³/h
índice de pulverización	1 - 10 g/min
presión de pulverización	0,6 bar,
microclima	0,2 bar
diámetro de boquilla	1,2 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	5 h
temperatura del producto	20 – 25°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapa d)

Preparación de la tercera capa

1. Preparación de la disolución de laca

Como se ilustra en la Fig. 13, se cargó alcohol isopropílico (33,09 g) en un recipiente de reacción adecuado y luego se añadieron agua purificada (7,79 g), trietil citrato (0,12 g), glicerol monostearato (0,12 g), HP 50® (1,80 g) y Kollidon 17® (0.60 g)

en porciones y se dispersaron en esta disolución con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvo una disolución de laca.

2. Pulverización de la disolución de laca obtenida

Luego la disolución de laca se pulverizó en 30 g del producto obtenido en la etapa c). Con este fin, los pelets se dispusieron en un aparato de recubrimiento adecuado equipado con entrada y salida de aire. A una temperatura de entrada de aproximadamente 35°C, el producto se pulverizó con la disolución de laca en una operación continua y se roció como para producir las partículas apenas esféricas. Se utilizaron las siguientes condiciones:

cantidad de aire de entrada	500 mbar
índice de pulverización	0,3 – 0,5 g/min
presión de pulverización	0,8 bar,
diámetro de boquilla	0,3 mm
tiempo de pulverización aproximadamente	2 h
temperatura del producto	22 – 28°C

El producto prácticamente esférico obtenido se secó luego en un dispositivo de secado adecuado a 40°C durante 12 horas. El producto se fraccionó usando una máquina fraccionadora adecuada con placas perforadas que tienen tamaños de mallas nominales de 1,25 mm.

Etapas e)

Envasado en cápsulas

Como se ilustra en la Fig. 7, se mezcló una cantidad de pelets que contenían la sustancia activa con talco para obtener la mezcla final que posteriormente se envasó en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, usando una máquina de relleno de cápsulas.

Durante o después de cualquier etapa se emplearon los Controles de Procedimiento Internos (Internal Process Controls o IPC).

Ejemplo 4

Los perfiles de disolución de las formulaciones de liberación modificada de cada uno de los ejemplos 1 a 3, se evaluaron y compararon con una formulación de

liberación inmediata (comprimido IR de flibanserina, 100 mg) según lo descrito, p. ej., en el documento WO 03-097058 (Ejemplo 3).

Los ensayos de disolución se realizaron en un aparato 2 (USP 30) equipado con un sensor de pH y un aparato de titulación. El producto del fármaco se dispuso en un medio de disolución bifásico con una fase acuosa tamponada con fosfato inferior a 550 ml que se cubrió con una fase lipófila superior a 100 ml n-octanol, facilitando las condiciones de hundimiento en la fase lipófila en todo el ensayo de disolución. La liberación del fármaco en el aparato de ensayo se realiza a 37°C y 50 rpm durante 24 horas en un recipiente de disolución del aparato 2. La cuantificación de la liberación del fármaco se realiza en línea, usando un espectrofotómetro UV-DAD para cada fase. Durante el ensayo de disolución, los valores de pH se ajustan en 3 etapas, usando un sistema de titulación adecuado: etapa 1 pH 2 (1 h), etapa 2 pH 5,5 (2 + 2 h), etapa 3 pH 6,8 (19 h). El ajuste de pH se realiza usando disolución de hidróxido de sodio 5 M. Con el fin de ensayar la capacidad de los productos del fármaco de liberar los ingredientes activos a pH 5,5 en combinación con el modificador de pH incorporado, un valor de pH disminuido en la etapa 2 ($\text{pH} < 5,5$) se reajusta al valor inicial después de 2 horas. Todos los perfiles de disolución exhiben el fármaco total disuelto en fase acuosa y orgánica juntas.

Los datos se muestran en la Fig. 15. Durante la primera hora en pH 2 en la que el principio activo exhibe buena solubilidad, todos los ejemplos comprobaron prevenir la absorción rápida. En contraste, el comprimido IR liberó toda la dosis dentro de los 20 min en la primera etapa de pH 2 durante 1 hora. Al comienzo de la segunda etapa (pH 5,5), la absorción del principio activo disuelta en la fase acuosa a pH 2 (etapa 1) en la fase de octanol no está completa, por lo tanto, la fracción disuelta de principio activo en la fase acuosa es susceptible a precipitarse en el cambio de pH de 2 a 5,5. Este fenómeno es altamente marcado para el comprimido IR en el ensayo combinado de disolución / absorción, no obstante, no tiene relevancia *in vivo* para el comprimido IR, ya que el AUC del comprimido IR se determina por liberación temprana del fármaco a bajo pH en el estómago. En contraste, las ventajosas formulaciones de liberación modificada demostraron diversos índices de liberación del fármaco controlados por los prototipos especialmente a valores de pH (5,5 – 6,8) en los que la solubilidad acuosa del principio activo es deficiente.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de liberación farmacéutica controlada, particularmente para administración oral, de sustancias activas con solubilidades dependientes del pH, que comprende
 - a) un material de núcleo que comprende uno o más modificadores de pH farmacéuticamente aceptables;
 - b) opcionalmente una capa aislante,
 - c) una primera capa que comprende uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables;
 - d) una segunda capa que comprende por lo menos una sustancia activa que tiene una solubilidad dependiente del pH;
 - e) una tercera capa que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen grupos aniónicos o no iónicos; y
 - f) opcionalmente una cuarta capa.
2. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de núcleo comprende uno o más modificadores de pH, uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más de otros excipientes.
3. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el modificador o modificadores del pH se seleccionan del grupo que consiste en uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, una o más bases farmacéuticamente aceptables, uno o más tampones farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
4. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el modificador o modificadores de pH tienen forma sólida o líquida.
5. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos orgánicos y/o bases contenidos en el núcleo se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, l-alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido

alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido gamma-carboxiglutámico, ácido cítrico, cisteína, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, particularmente ácido cis-fumárico y/o ácido trans-fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, l-glutamina, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isetiónico, isoleucina, ácido láctico, l-leucina, lisina, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico (mesilato), metionina, ácido mucínico, ácido nítrico, omitina, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, serina, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, tirosina, ácido glutámico, valina y sus derivados y mezclas.

6. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos orgánicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido adípico y ácido succínico o sus combinaciones..

7. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los tampones se seleccionan del grupo que consiste en tampones McIlvaine (por ejemplo, tampón de fosfato ácido cítrico, pH 2,2-7,0), disolución de amoníaco, carbonato de calcio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio o sodio dibásico, ácido cítrico monohidratado, dietanolamina, ácido málico, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio, lactato de sodio, trietanolamina y sus derivados y mezclas.

8. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material de núcleo tiene un tamaño de partícula promedio de 0,4 a 1,5 mm.

9. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera capa comprende uno o más polímeros insolubles en agua, opcionalmente uno o más plastificantes y/o uno o más agentes de separación y/o uno más pigmentos y/u otros excipientes.

10. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero(s) insoluble en agua contenido en la primera capa se selecciona entre (co-)polímero(s) acrílico y/o metacrílico que contiene grupos amonio cuaternario, alquilcelulosas tales como etilcelulosas, acetato de celulosa, acetato de polivinilo y sus mezclas y derivados.

11. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 10, caracterizado porque el polímero insoluble en agua en la primera capa es una etilcelulosa.

12. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la tercera capa comprende uno o más polímeros que tienen grupos aniónicos o no iónicos y uno o más plastificantes y opcionalmente uno o más agentes de separación y/u otros excipientes.

13. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero que tiene grupos aniónicos o no iónicos en la tercera capa se selecciona entre polímeros y/o copolímeros que comprenden ácidos acrílicos y/o metacrílicos o sus derivados (que tienen grupos no catiónicos), alquilcelulosas y sus derivados, como etilcelulosas, hidroxialquil celulosas y sus derivados, hidroxialquil alquilcelulosas, como hidroxipropil metilcelulosa y sus derivados tales como hidroxipropilmetil celulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, acetatos de celulosa y sus derivados tales como celulosa acetato trimelitato, celulosa acetato ftalato, polivinilacetatos y sus derivados tales como polivinilacetato ftalato, goma laca y sus derivados y mezclas.

14. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero que tiene grupos aniónicos o no iónicos contenido en la tercera capa se selecciona del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa, Kollicoat® EMM 30D; poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S); y/o sus mezclas.

15. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero que tiene grupos aniónicos o no iónicos contenido en la tercera capa se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, y poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas.
16. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la tercera capa comprende además un formador de poros.
17. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 16, caracterizado porque el formador de poros se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosas, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, povidona (p. ej., Kollidon 17) y Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1)
18. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero en la primera y tercera capas puede ser idéntico o diferente.
19. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la segunda capa comprende una o más sustancias activas que tienen solubilidad dependiente del pH, uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más de otros excipientes.
20. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa o capas aislantes comprenden uno o más polímeros solubles en agua, opcionalmente uno o más plastificantes y/o uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos y/u otros excipientes.
21. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 20, caracterizado porque dicho polímero soluble en agua de la capa aislante se selecciona del grupo que consiste en goma arábica o un polímero parcial o totalmente sintético seleccionado entre alquil celulosas y sus derivados tales como metilcelulosas,

hidroxialquil celulosas y sus derivados tales como hidroxietil celulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxialquil alquilcelulosas y sus derivados tales como hidroxipropilmetil celulosas, carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosas, polivinilpirrolidonas, copolímeros de N-vinilpirrolidona y vinil acetato o combinaciones de dichos polímeros y sus derivados y mezclas, preferiblemente goma arábica e hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxipropil metilcelulosa.

22. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa aislante está provista en el núcleo.

23. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa aislante está provista en la segunda capa.

24. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el sistema de liberación controlada comprende una cuarta capa.

25. Sistema de liberación farmacéutica según la reivindicación 24, caracterizado porque la cuarta capa comprende uno o más polímeros que tienen grupos aniónicos o no iónicos y uno o más plastificantes y opcionalmente uno o más agentes de separación y/u otros excipientes.

26. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cuarta capa comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en Eudragit® NE, etilcelulosa (N10, N20 o N45), Kollicoat® EMM 30D, poli(ácido metacrílico, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100); y poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (Eudragit® S).

27. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero contenido en la cuarta capa se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa ftalato y

poli(ácido metacrílico, etilacrilato, etilacrilato) 1:1 (Eudragit® L 100-55 o Eudragit® L 30D-55); y/o sus mezclas.

28. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cuarta capa comprende además un formador de poros.

29. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 27, caracterizado porque el formador de poros se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosas, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, povidona (p. ej., Kollidon 17) y Eudragit® E (Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1).

30. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el plastificante se selecciona del grupo que consiste en acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, dibutil ftalato, dibutil sebacato, dietil ftalato, dimetil ftalato, glicerina triacetato (triacetina), tributil citrato, trietil citrato, polietilenglicoles.

31. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las cantidades de aplicación de las capas presentes, en base al área de superficie específica del núcleo inicial, son las siguientes

- (primera) capa aislante opcional:
en el intervalo de 0,05 a 5 mg/cm², preferiblemente 0,1 a 3 mg/cm²;
- primera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,5 a 12 mg/cm²;
- segunda capa:
en el intervalo de 0,1 a 20 mg/cm²; preferiblemente 1 a 18 mg/cm²;
- tercera capa:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,2 a 12 mg/cm²; y
- cuarta capa opcional:
en el intervalo de 0,1 a 15 mg/cm², preferiblemente 0,2 a 12 mg/cm².

32. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ingrediente activo es la flibanserina.

33. Procedimiento para preparar un sistema de liberación farmacéutica controlada, particularmente para administración oral, que contiene una sustancia activa con características de solubilidad dependientes del pH, que comprende las etapas de:

etapa a) producir el material de núcleo a partir de uno o más modificadores de pH farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con la adición de uno o más aglutinantes y/u otros excipientes, por métodos en platos giratorios, en placas de formación de pelets o por extrusión/esferonización;

etapa b) opcionalmente aplicar una capa aislante que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables solubles en agua, opcionalmente con la adición de uno o más plastificantes, uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos, y/u otros excipientes;

etapa c) aplicar una primera capa que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables insolubles en agua, opcionalmente con la adición de uno o más plastificantes, y/o uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos y/u otros excipientes;

etapa d) aplicar una segunda capa que comprende por lo menos una sustancia activa a partir de una disolución o dispersión que opcionalmente contiene uno o más aglutinantes y/o uno o más agentes de separación y/u otros excipientes, y simultánea o posteriormente secar para eliminar el disolvente o el agente dispersante;

etapa e) opcionalmente aplicar una capa aislante que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables solubles en agua, opcionalmente con la adición de uno o más plastificantes y/o uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos, y/u otros excipientes;

etapa f) aplicar una tercera capa que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen grupos aniónicos o no iónicos,

opcionalmente con la adición de uno o más plastificantes, uno o más agentes de separación y/o uno o más pigmentos y/u otros excipientes;

etapa g) opcionalmente aplicar una cuarta capa, opcionalmente con la adición de uno o más plastificantes y/o uno o más pigmentos y/u otros excipientes; y

etapa h) opcionalmente envasar el sistema de liberación controlada que contiene la sustancia activa así obtenida en cápsulas.

34. Procedimiento para preparar un sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 33, caracterizado porque el principio activo es la flibanserina.

35. Uso de un sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 32, para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos afectivos, ansiedad, trastornos del sueño y sexuales (trastorno del deseo hiposexual, trastorno de aversión sexual, trastorno del despertar sexual, trastorno orgásmico, trastornos de dolor sexual como dispareunia, vaginismo, trastorno de dolor sexual sin coito; disfunción sexual debida a una condición médica general y disfunción sexual inducida por sustancias), trastornos premenstruales como disforia premenstrual, síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; psicosis, esquizofrenia, trastornos de personalidad, neuroprotección orgánica mental, trastornos mentales en la infancia, agresividad, deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento, neuroprotección, enfermedades neurodegenerativas, isquemia cerebral de diversos orígenes, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD), obesidad, incontinencia urinaria, dolor crónico y cardiopatía valvular.

36. Método para tratar trastornos del sistema nervioso central, trastornos afectivos, ansiedad, trastornos del sueño y sexuales (trastorno del deseo hiposexual, trastorno de aversión sexual, trastorno del despertar sexual, trastorno orgásmico, trastornos de dolor sexual como dispareunia, vaginismo, trastorno de dolor sexual sin coito; disfunción sexual debida a una condición médica general y disfunción sexual inducida por sustancias), trastornos premenstruales como disforia premenstrual, síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual; psicosis, esquizofrenia, trastornos de personalidad, trastornos orgánicos mentales, trastornos mentales en la

infancia, agresividad, deterioro de la memoria asociado con el envejecimiento, neuroprotección, trastornos neurodegenerativos, isquemia cerebral de diversos orígenes, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD), obesidad, incontinencia urinaria, dolor crónico y cardiopatía valvular, en un mamífero, que comprende administrar un sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 32 al mamífero.

37. Uso o método según la reivindicación 35 ó 36, caracterizado porque la flibanserina se aplica en un intervalo de dosis entre 0,1 y 400 mg diarios.

38. Uso o método según una o más de las reivindicaciones 35 ó 36, caracterizado porque el sistema de liberación farmacéutica controlada se aplica una o dos veces al día consecutivamente durante un período de tiempo.

39. Uso según una o más de las reivindicaciones 35 ó 36, caracterizado porque el sistema de liberación farmacéutica controlada se aplica por la mañana y la noche, más preferiblemente una vez por la mañana (25 ó 50 mg de flibanserina) y una vez por la noche (25 ó 50 mg de flibanserina).

40. Uso según una o más de las reivindicaciones 35 ó 36, caracterizado porque el sistema de liberación farmacéutica controlada se aplica una vez por la noche únicamente (50 ó 100 mg de flibanserina) consecutivamente durante un período de tiempo.

Resumen**SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODO PARA FABRICARLO**

La invención se refiere a un sistema de liberación farmacéutica controlada para administración, particularmente para administración oral, de sustancias activas con solubilidades dependientes del pH, que comprende a) un material de núcleo que contiene o consiste en uno o más modificadores del pH farmacéuticamente aceptables; b) opcionalmente una capa aislante, c) una primera capa que contiene o consiste en uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables; d) una segunda capa que contiene o consiste en por lo menos una sustancia activa que tiene una solubilidad dependiente del pH; e) una tercera capa que contiene o consiste en uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen grupos aniónicos o no iónicos; y f) opcionalmente una cuarta capa, preferiblemente en la forma de una capa de recubrimiento externo. Se provee un perfil de liberación independiente del pH de sustancias activas que tienen solubilidades dependientes del pH *in vitro* e *in vivo*.

Fig. 1

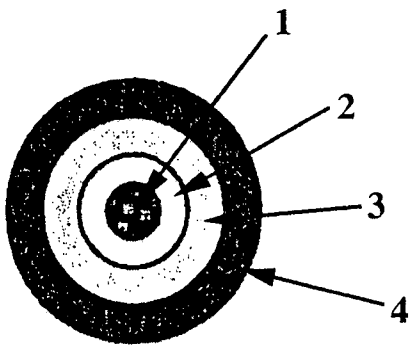


Fig. 2

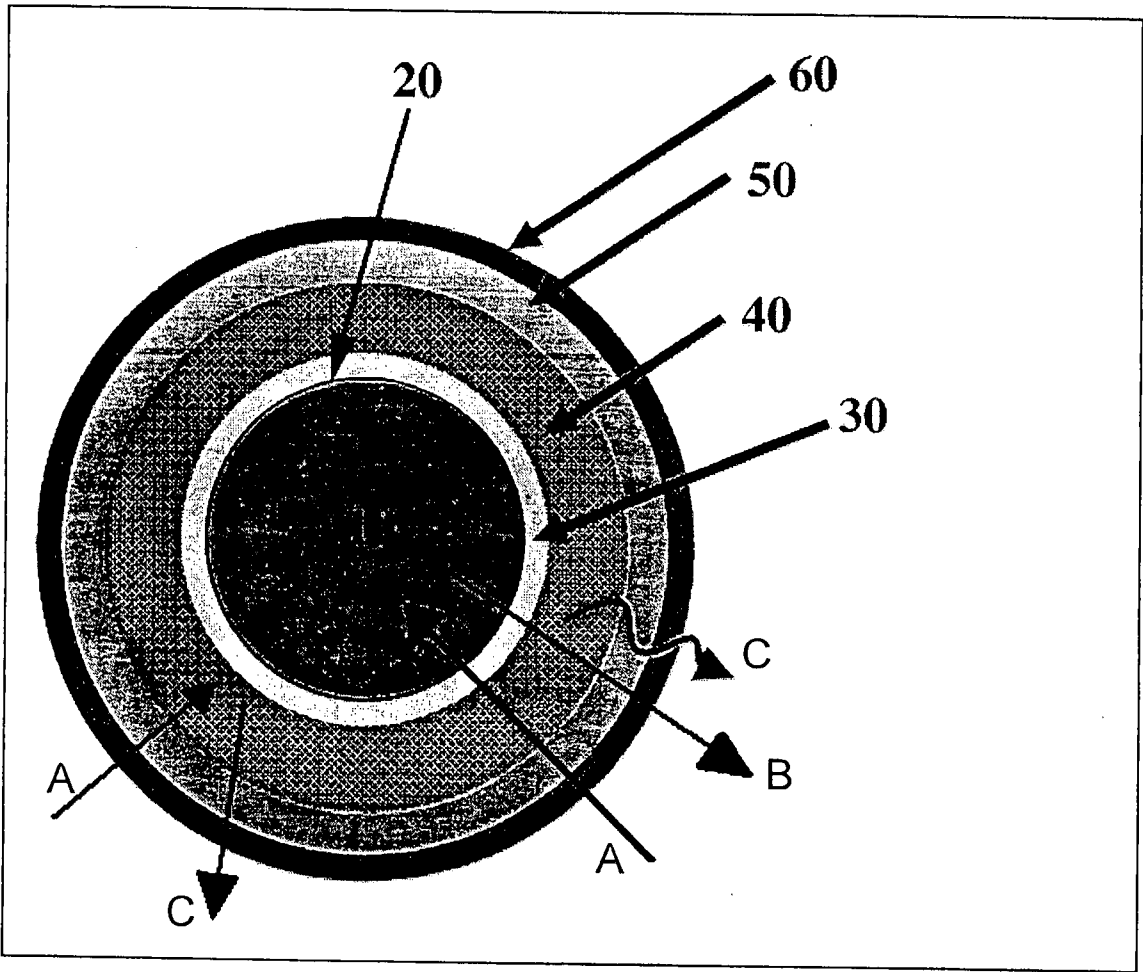


Fig. 3

etapa b)

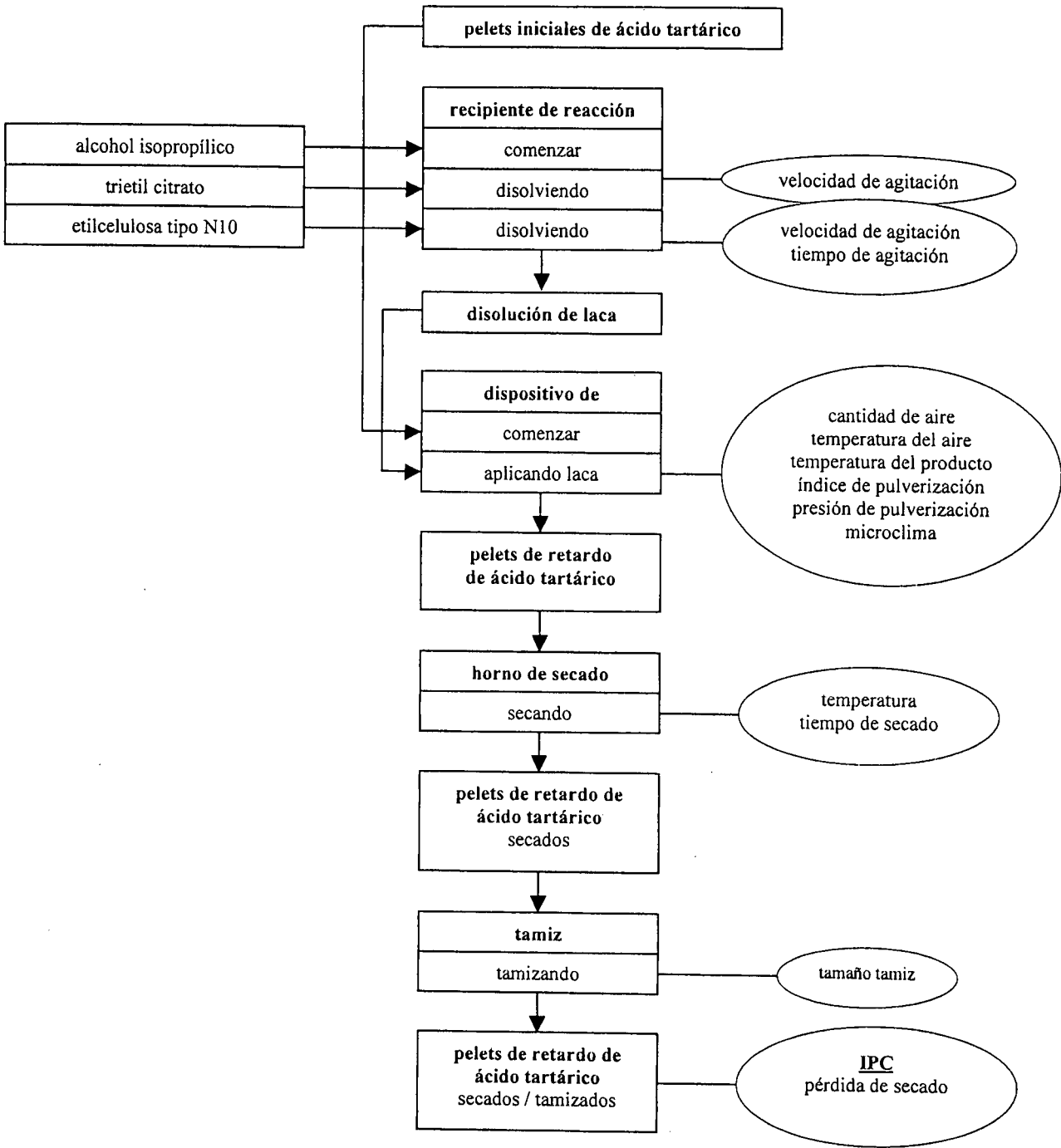
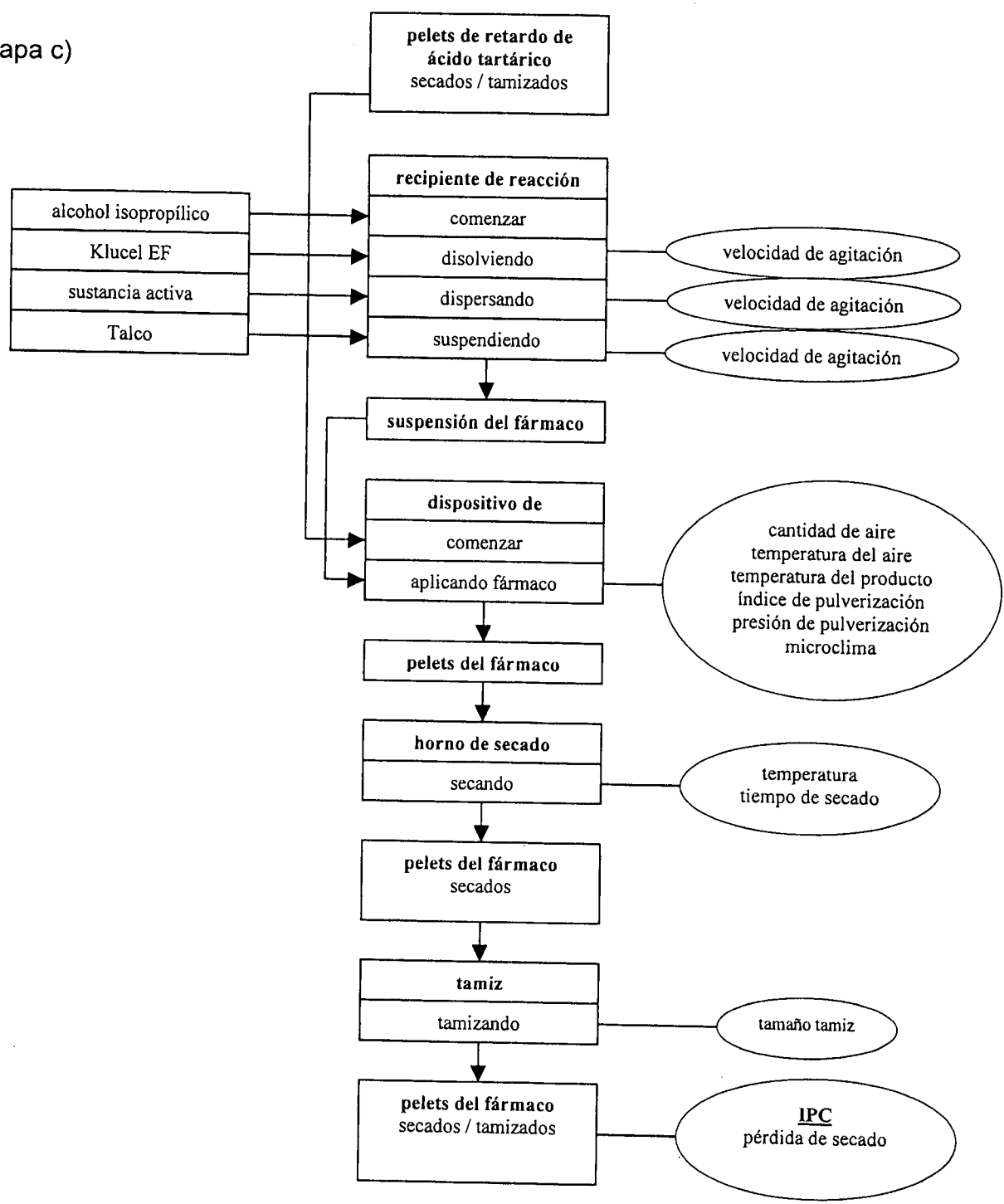


Fig. 4

Etapa c)



12

Fig. 5

etapa d)

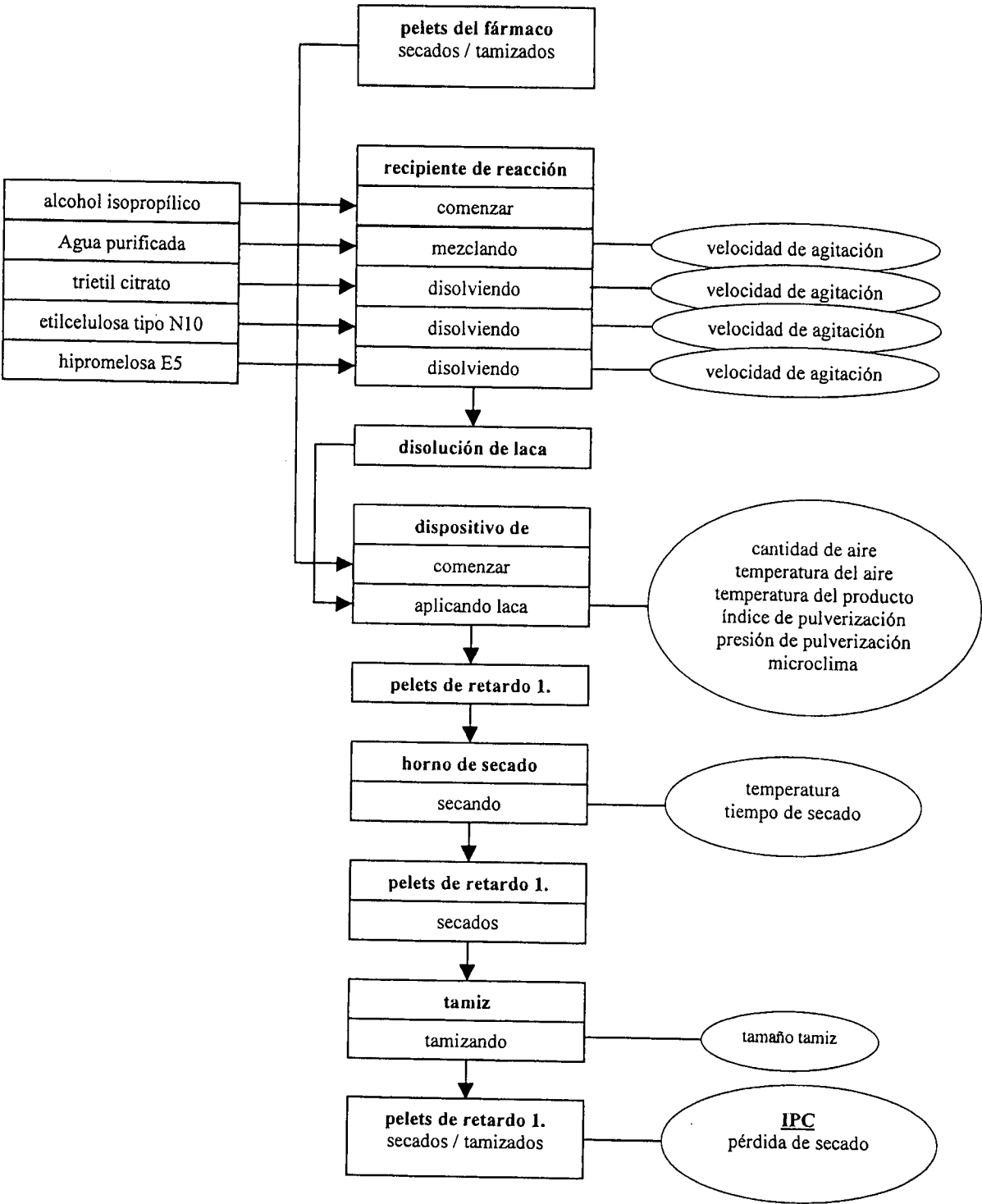


Fig. 6

etapa e)

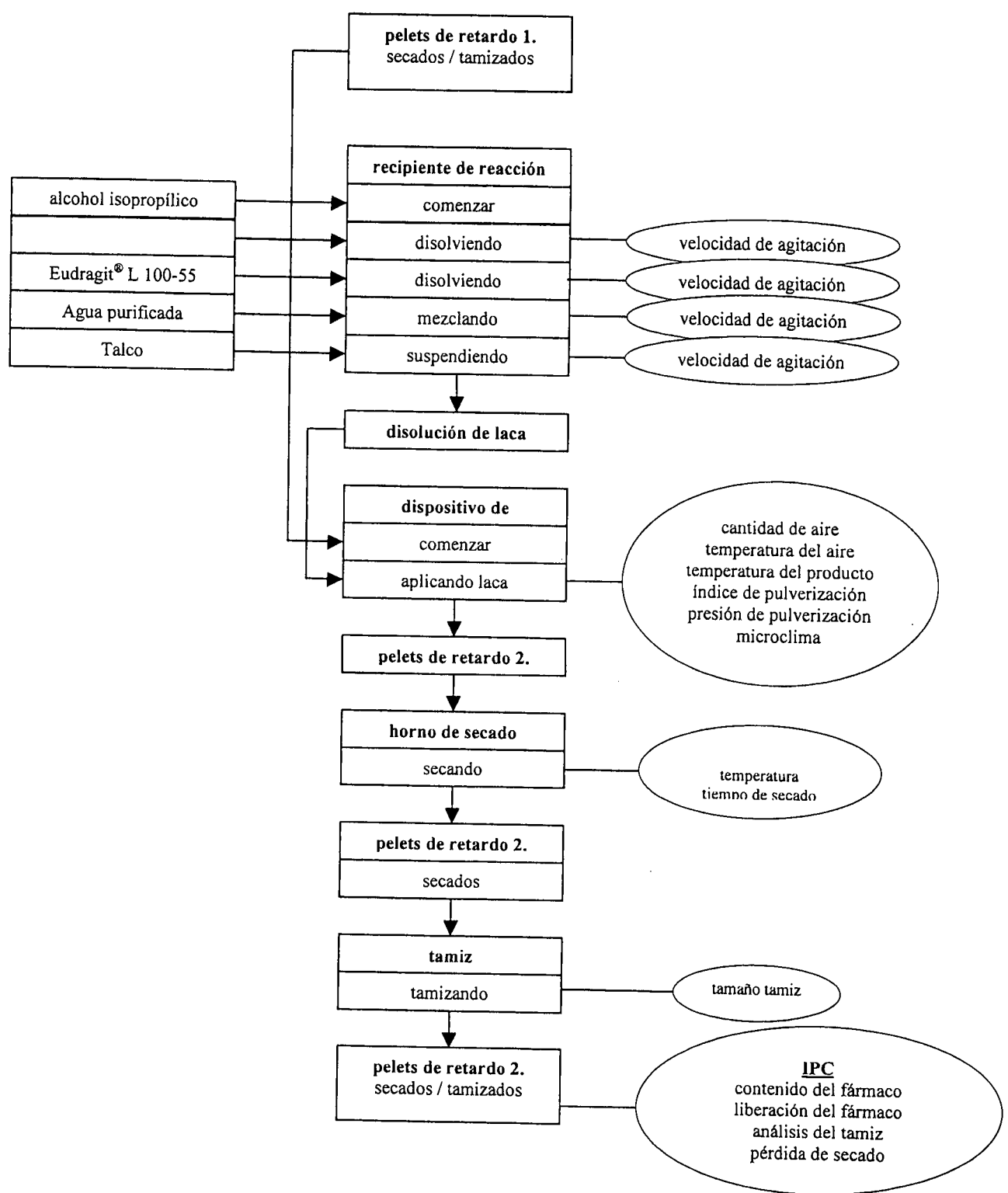


Fig. 7

etapa f)

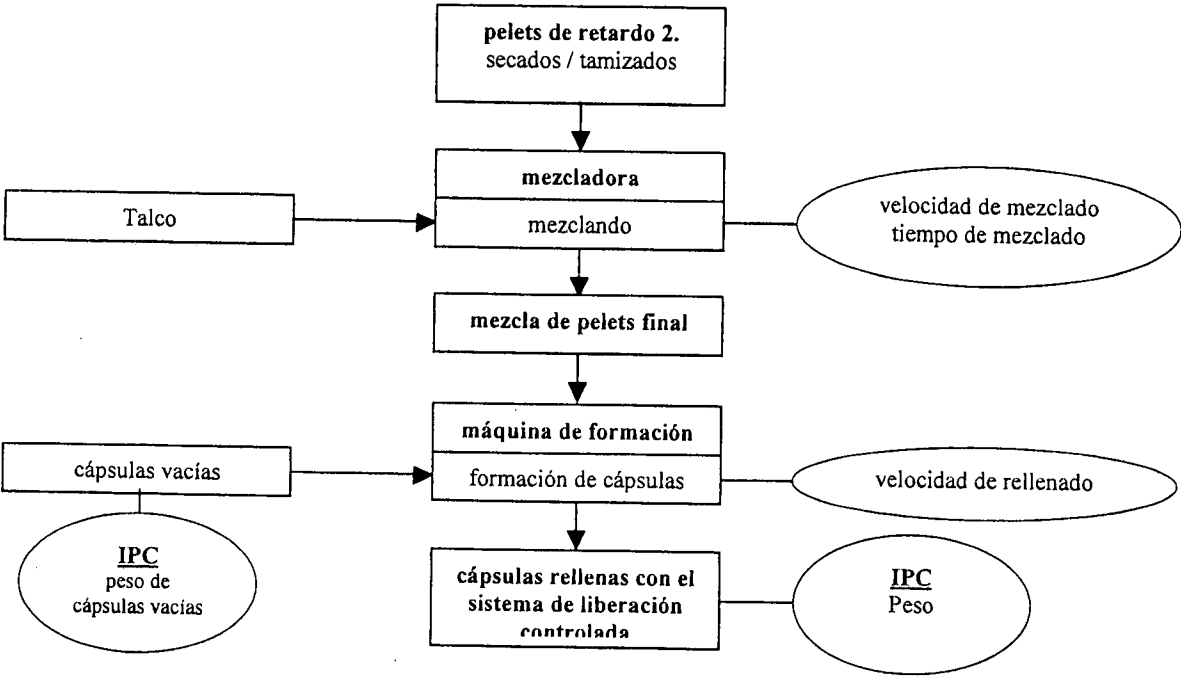


Fig. 8

Etapa d)

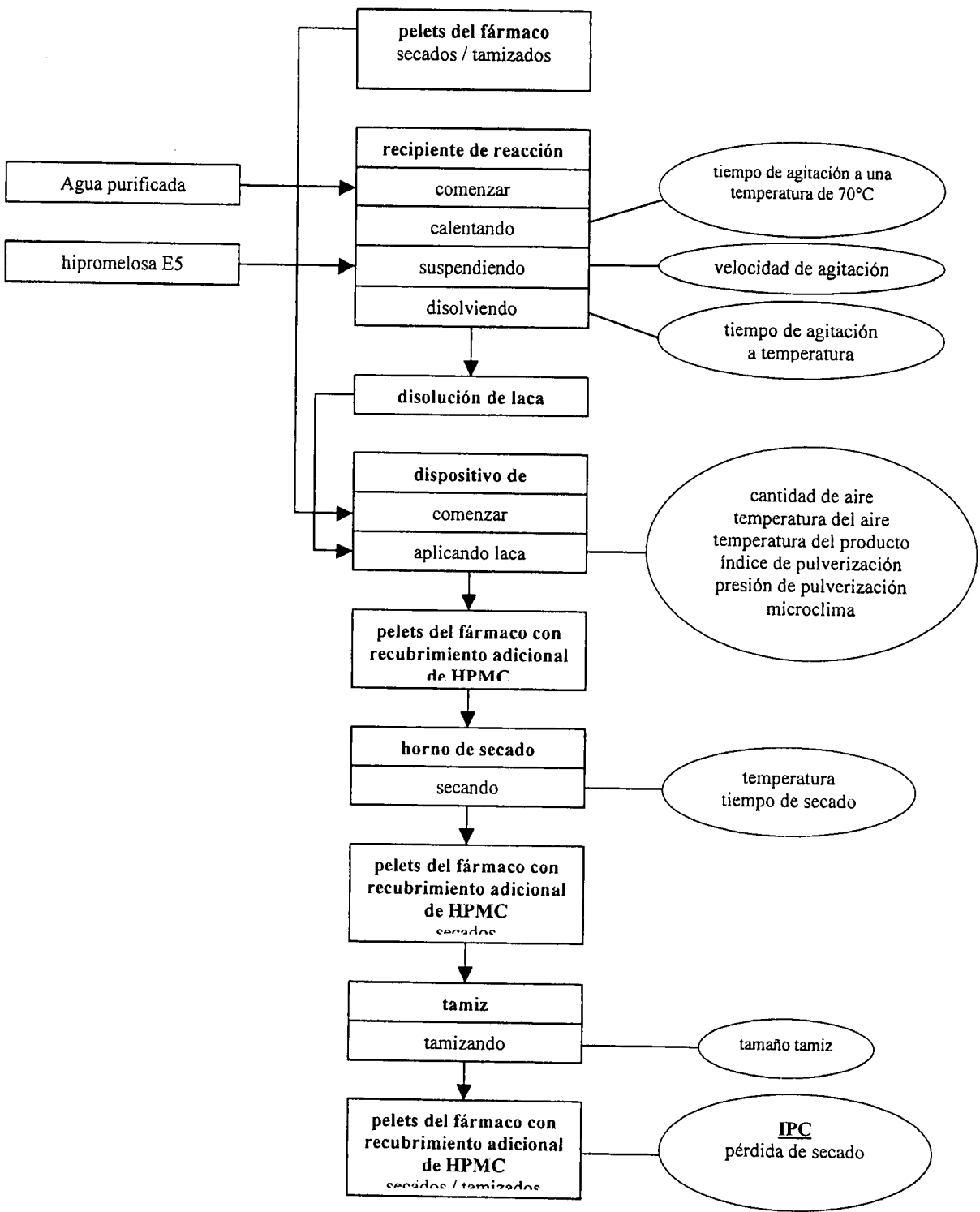


Fig. 9

etapa e)

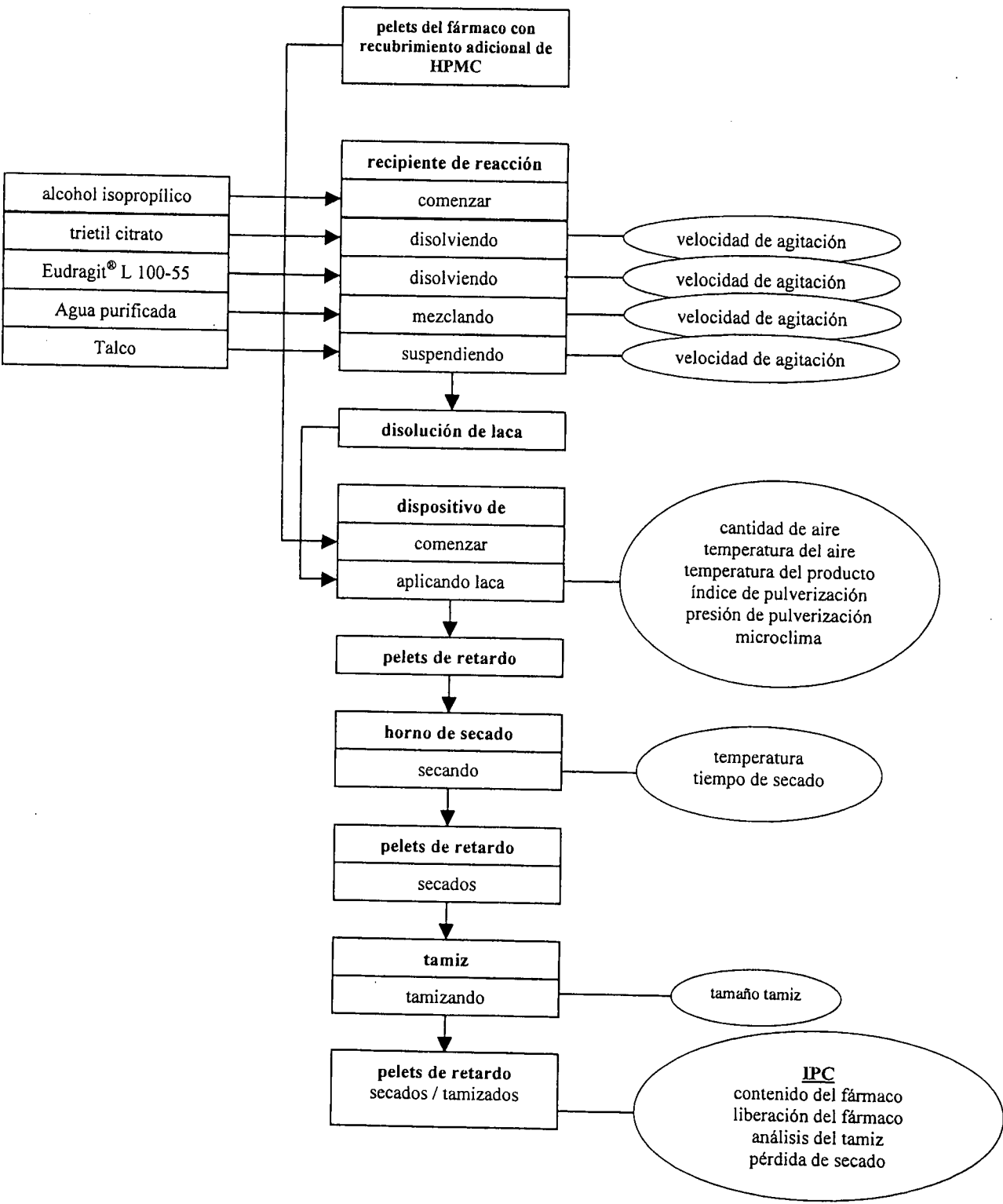


Fig. 10

etapa f)

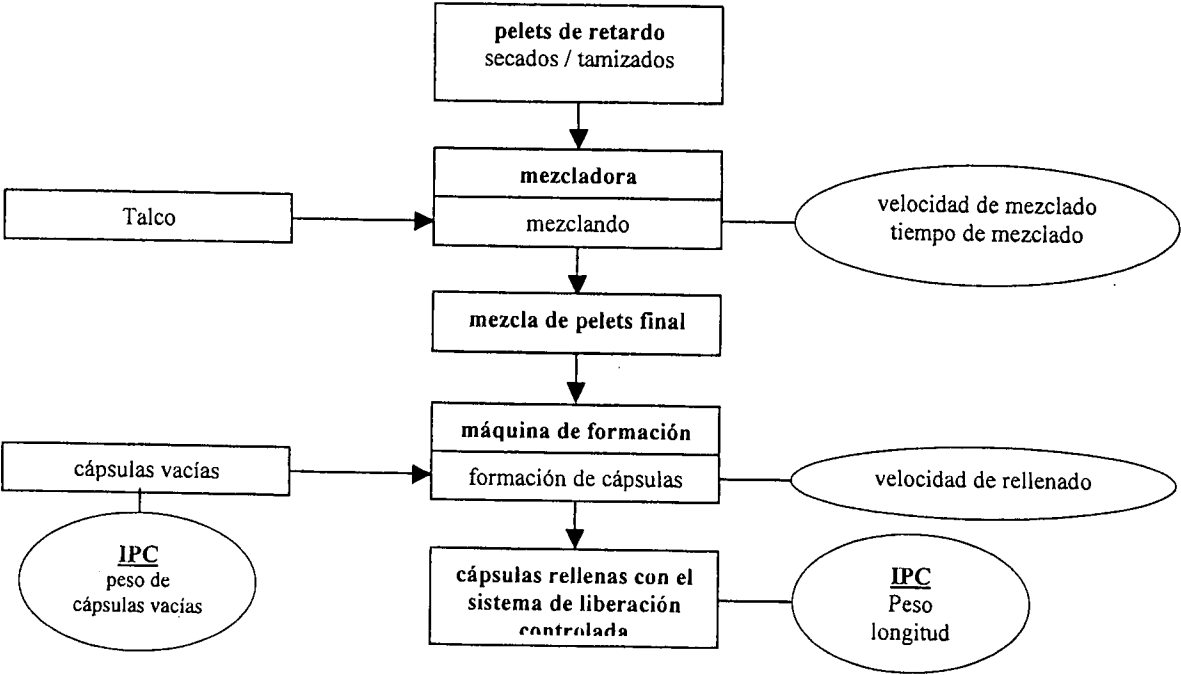


Fig. 11

etapa b)

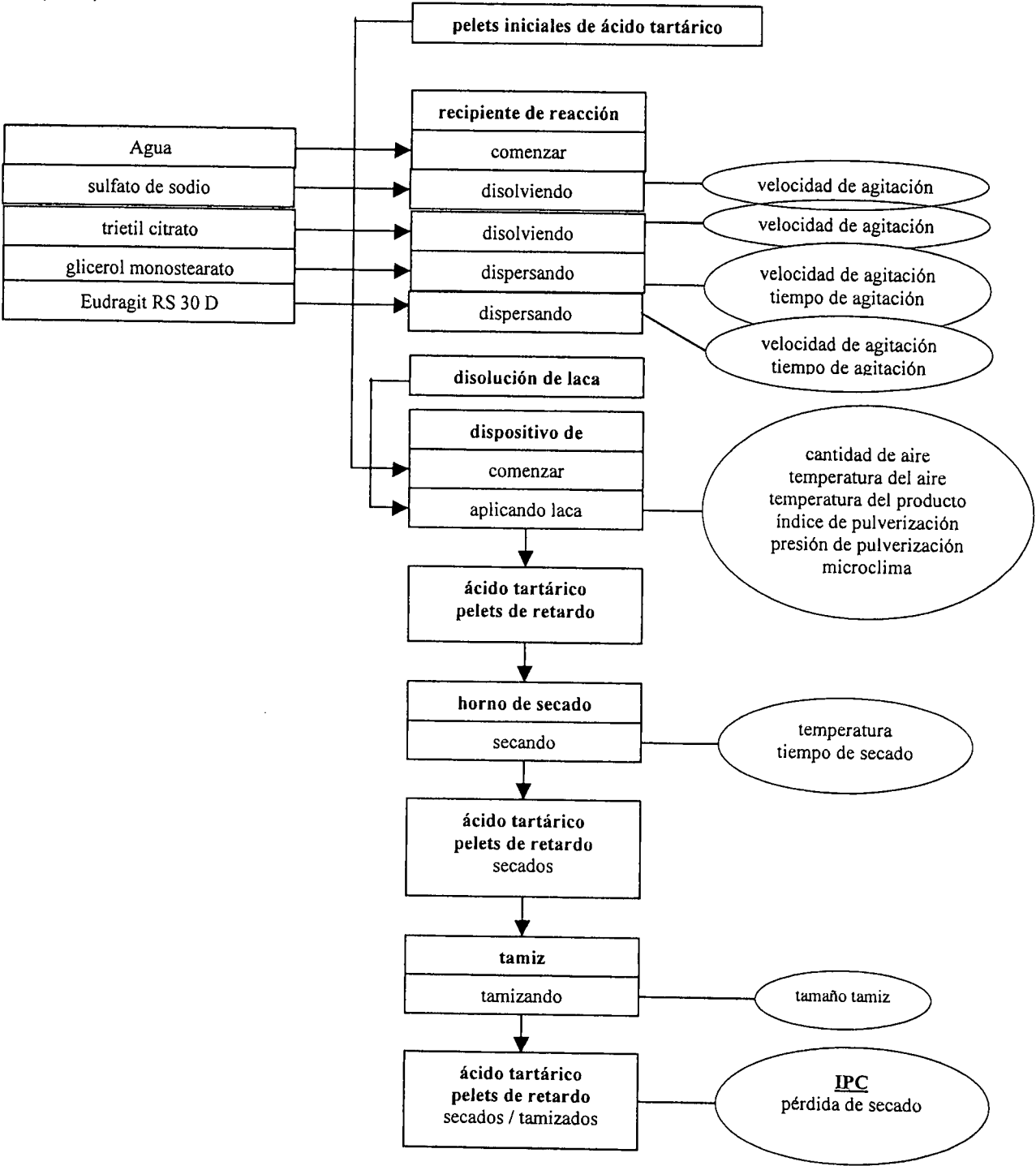


Fig. 12

Etapa c)

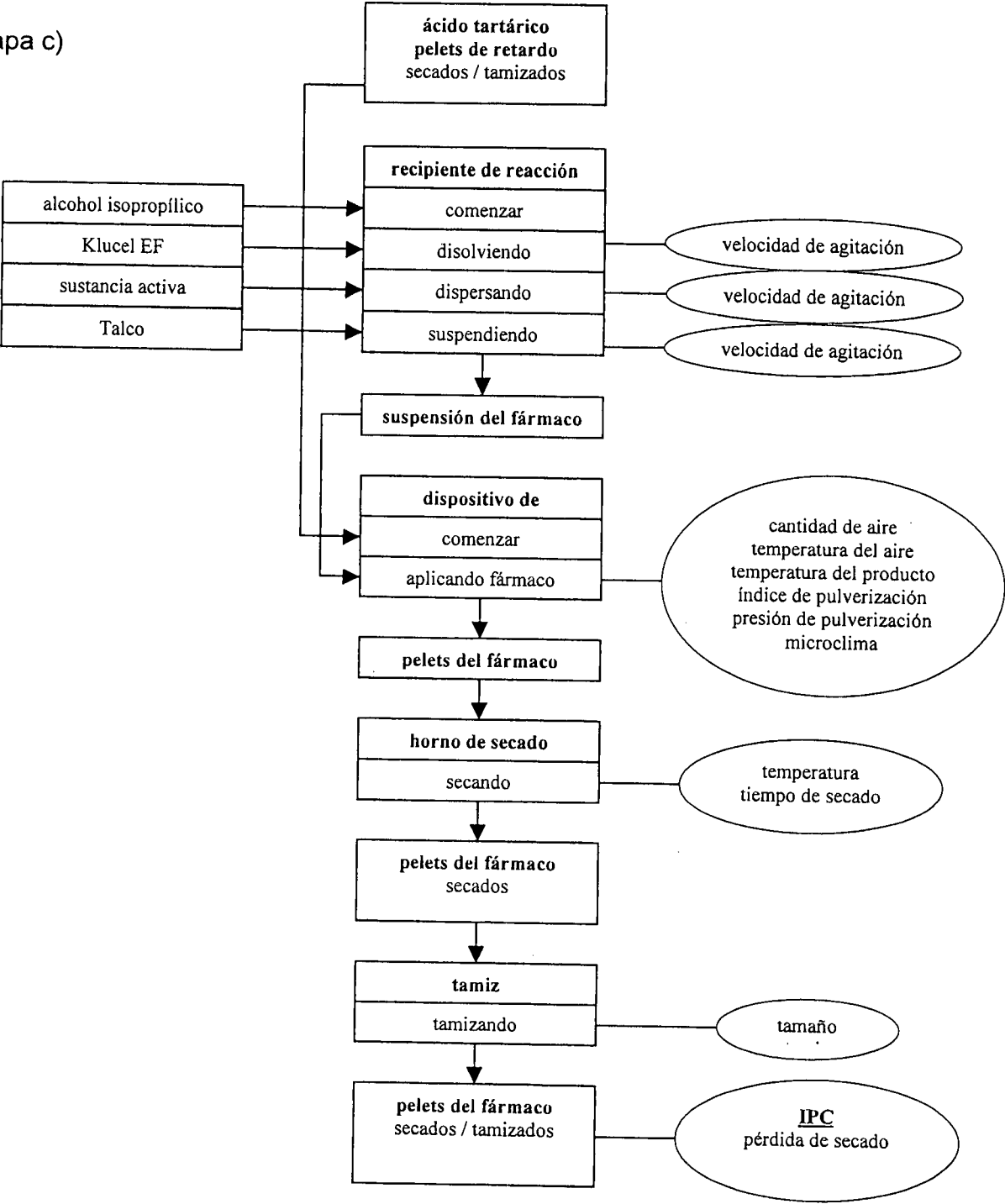


Fig. 13

etapa d)

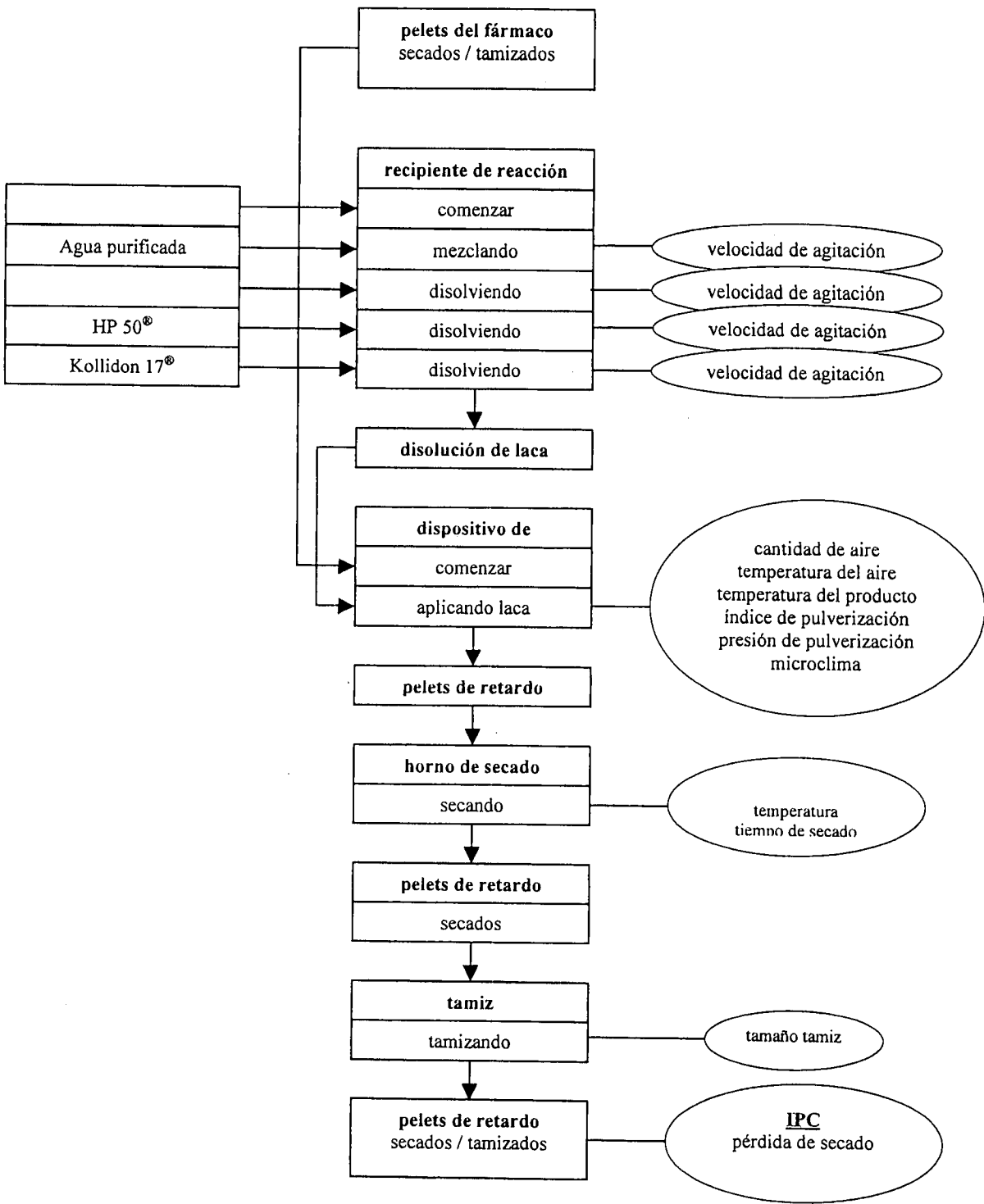


Fig. 14

etapa e)

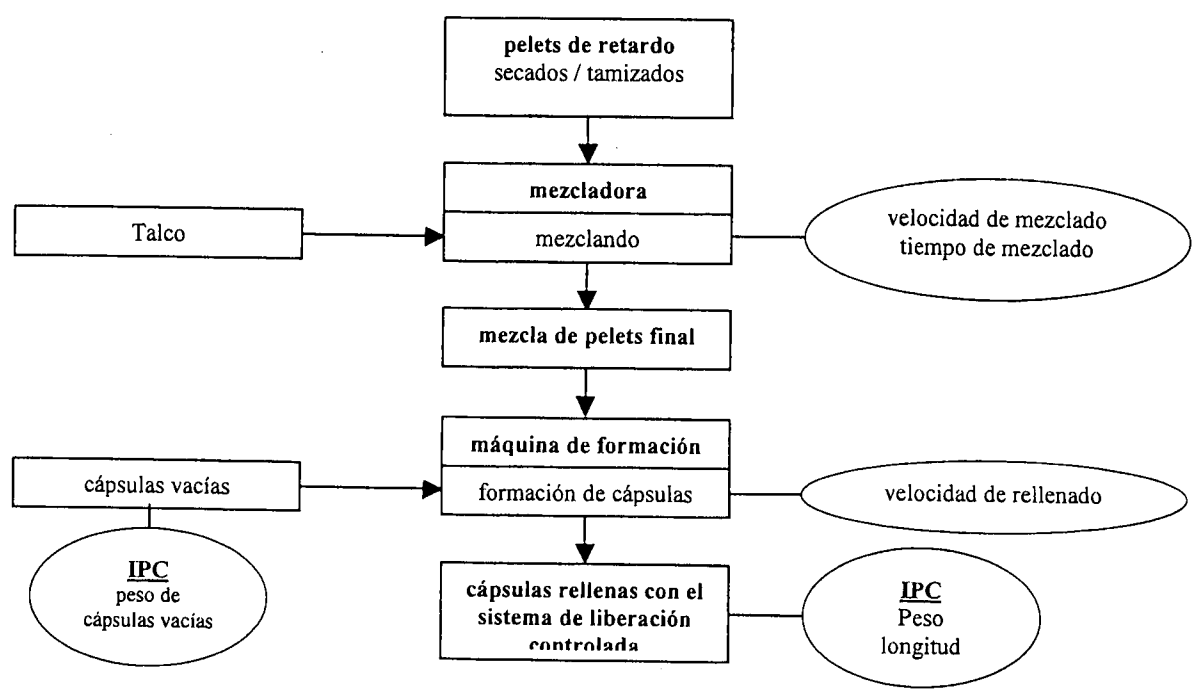
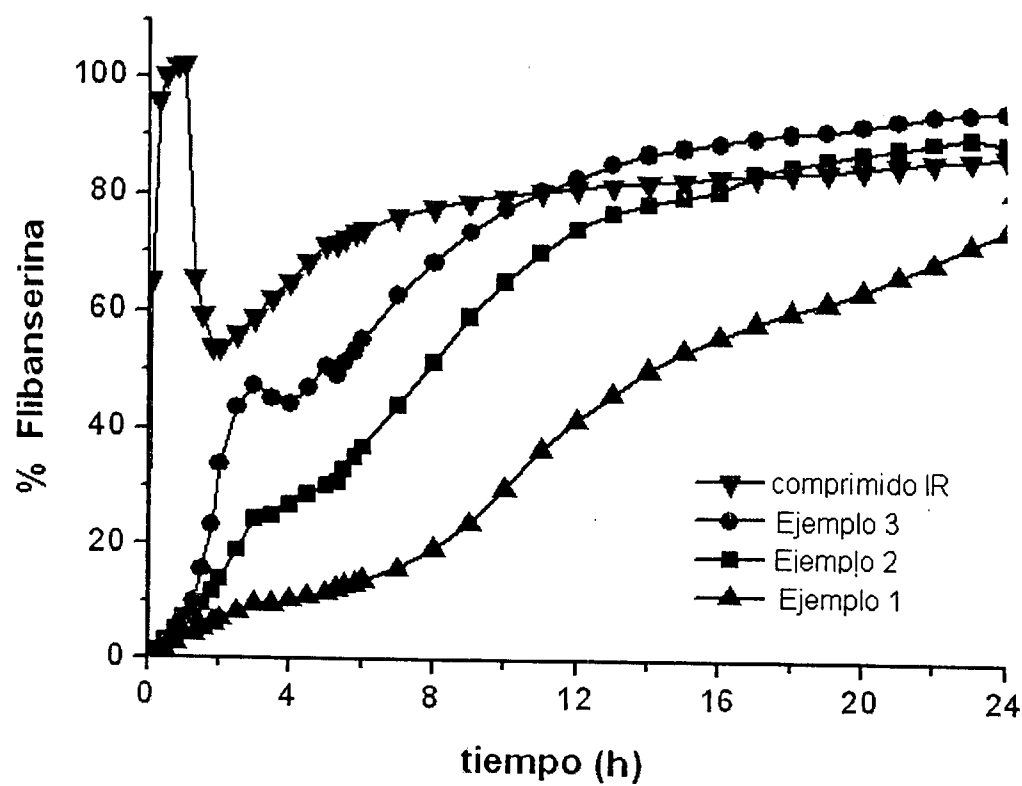


Fig. 15



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2130	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/058302	International filing date (day/month/year) 10/08/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/08/2006
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

This International search report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the International application in the language in which it was filed
☐ a translation of the International application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This International search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/058302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/48 A61K31/496		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/19668 A (SHARMATEK INC [US]; SHARMA VINAY K [US]) 14 May 1998 (1998-05-14) page 3, lines 15-29 page 5, line 9 - page 7, line 21 claims; examples figure 4 ----- -/--	1-4, 7-31
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 May 2008		Date of mailing of the international search report 04/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer van de Wetering, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/058302

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 367 217 A (GRUBER PETER [DE] ET AL) 4 January 1983 (1983-01-04) column 1, lines 14-25 column 2, lines 16-30 column 3, line 64 - column 4, line 26 column 4, lines 42-68 column 5, lines 18-31 example XI	1-6, 8-10, 12-15; 18,19, 30,31, 33,35,38
X	US 2004/258749 A1 (GULDNER PETER [DE] ET AL) 23 December 2004 (2004-12-23) page 1, paragraph 9 page 2, paragraph 23 page 3, paragraph 32-48 examples 2-6,8,9	1-6,8,9, 12-14, 18,19, 23,24, 30,31,33
A	WO 03/074032 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BRAUNS ULRICH [DE]; BRICKL ROLF [DE]) 12 September 2003 (2003-09-12) page 1, lines 3,4,27-29 page 3, line 26 - page 4, line 21 page 5, line 5 - page 6, line 31 page 24, line 14 - page 29, line 16 page 35, lines 1-30 tables 3,4,11 figure 3	1-40
P,X	WO 2007/090091 A (EURAND INC [US]; VENKATESH GOPI M [US]) 9 August 2007 (2007-08-09) page 4, paragraph 8 pages 12-13, paragraph 27 examples 2-6,8-10	1-6, 8-19, 23-30, 33,35-38
P,X	WO 2007/023325 A (EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT [HU]; FEKETE PAL [HU]; BUDAVARI ZOLTAN [HU]; Z) 1 March 2007 (2007-03-01) page 4, last paragraph page 12, paragraph 1 - page 16, last paragraph page 10 page 17, paragraph 1 - page 20, paragraph 1 examples 1-3 figure 1	1-6, 8-10, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/058302

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 35-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the system.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international searching authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/058302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9819668	A	14-05-1998	AT 271379 T 15-08-2004
		AU 5179898 A 29-05-1998	
		DE 69729950 D1 26-08-2004	
		DE 69729950 T2 28-07-2005	
		EP 0941074 A1 15-09-1999	
		NO 992186 A 05-05-1999	
		ZA 9709937 A 18-05-1999	
US 4367217	A	04-01-1983	AR 221983 A1 31-03-1981
		AU 539618 B2 11-10-1984	
		AU 6615681 A 16-07-1981	
		CA 1148084 A1 14-06-1983	
		CS 8100232 A2 18-06-1984	
		DD 156943 A5 06-10-1982	
		DE 3000979 A1 23-07-1981	
		DK 9481 A 13-07-1981	
		EP 0032562 A1 29-07-1981	
		ES 8207428 A1 16-12-1982	
		FI 810058 A 13-07-1981	
		GB 2067073 A 22-07-1981	
		GR 73102 A1 02-02-1984	
		HK 62184 A 17-08-1984	
		HU 184366 B 28-08-1984	
		IE 50807 B1 23-07-1986	
		IL 61887 A 30-09-1984	
		IN 155158 A1 05-01-1985	
		JP 1350517 C 28-11-1986	
		JP 56103111 A 18-08-1981	
		JP 61016368 B 30-04-1986	
		KE 3402 A 08-06-1984	
		MA 19040 A1 01-10-1981	
		MY 55985 A 31-12-1985	
		NO 810061 A 13-07-1981	
		NZ 195994 A 27-04-1984	
		OA 6720 A 30-06-1982	
		PH 17063 A 24-05-1984	
		PL 229157 A1 18-09-1981	
		PT 72330 A 01-02-1981	
		SG 28184 G 15-02-1985	
		YU 3981 A1 30-09-1983	
		ZA 8100161 A 29-09-1982	
US 2004258749	A1	23-12-2004	AU 2002346973 B2 12-10-2006
			CA 2462482 A1 17-04-2003
			CN 1638737 A 13-07-2005
			DE 10149674 A1 24-04-2003
			WO 03030869 A1 17-04-2003
			EP 1435915 A1 14-07-2004
			ES 2299287 A1 16-05-2008
			HR 20040323 A2 31-08-2004
			HU 0401714 A2 28-12-2004
			IS 7192 A 19-03-2004
			JP 2005505589 T 24-02-2005
			KR 20050034589 A 14-04-2005
			MX PA04003132 A 25-01-2005
			UA 75727 C2 15-06-2004
			YU 28104 A 17-08-2006
			ZA 200402437 A 06-09-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/058302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03074032	A	12-09-2003	AU 2003229555 A1
			BR 0308188 A
			DE 10209982 A1
			EP 1499298 A1
			JP 2005526738 T
			US 2005095293 A1
			YU 77904 A
			16-09-2003
			21-12-2004
			25-09-2003
			26-01-2005
			08-09-2005
			05-05-2005
			27-10-2006
WO 2007090091	A	09-08-2007	NONE
WO 2007023325	A	01-03-2007	NONE

190.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim Am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2008 (01.08.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P01-2130	
International application No. PCT/EP2007/058302	International filing date (day/month/year) 10 August 2007 (10.08.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address PEARNCJOB, Nantharat Birkendorfer Strasse 36 88400 Biberach Germany	State of Nationality TH	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address PEARNCJOB, Nantharat Giessuebelgasse 6 88400 Biberach Germany	State of Nationality TH	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	☐ Notifications by e-mail authorized
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Villet Carole e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Form PCT/IIB/306 (July 2008)

17/DQDIE2580

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 06017754.0 25/08/2006 EP		(51) Int Cl: A61K 009/020 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) NANTHARAT PEARNCHOB Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25/03/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/08/2007 No. de solicitud PCT/EP2007/058302		(87) Publicación internacional Fecha: 28/02/2008 N° publicación: WO 2008/022932 A2	
(54) Título: SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y MÉTODO PARA FABRICARLO			

Reivindicación(es):

1. Sistema de liberación farmacéutica controlada, particularmente para administración oral, de sustancias activas con solubilidades dependientes del pH, que comprende
- a) un material de núcleo que comprende uno o más modificadores de pH farmacéuticamente aceptables;
 - b) opcionalmente una capa aislante,
 - c) una primera capa que comprende uno o más polímeros insolubles en agua farmacéuticamente aceptables;
 - d) una segunda capa que comprende por lo menos una sustancia activa que tiene una solubilidad dependiente del pH;
 - e) una tercera capa que comprende uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables que tienen grupos aniónicos o no iónicos; y
 - f) opcionalmente una cuarta capa.
2. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de núcleo comprende uno o más modificadores de pH, uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más de otros excipientes.
3. Sistema de liberación farmacéutica controlada según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el modificador o modificadores del pH se seleccionan del grupo que consiste en uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, una o más bases farmacéuticamente aceptables, uno o más tampones farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
4. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el modificador o modificadores de pH tienen forma sólida o líquida.
5. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos orgánicos y/o bases contenidos en el núcleo se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, l-alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, ácido

- bencenosulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido carbónico, ácido gamma-carboxiglutámico, ácido cítrico, cisteína, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, particularmente ácido cis-fumárico y/o ácido trans-fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, l-glutamina, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isetiónico, isoleucina, ácido láctico, l-leucina, lisina, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico (mesilato), metionina, ácido mucínico, ácido nítrico, omitina, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, serina, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, tirosina, ácido glutámico, valina y sus derivados y mezclas.
6. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los ácidos orgánicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido adípico y ácido succínico o sus combinaciones..
7. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los tampones se seleccionan del grupo que consiste en tampones McIlvaine (por ejemplo, tampón de fosfato ácido cítrico, pH 2,2-7,0), disolución de amoniaco, carbonato de calcio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio o sodio dibásico, ácido cítrico monohidratado, dietanolamina, ácido málico, fosfato de sodio monobásico, monoetanolamina, glutamato monosódico, ácido fosfórico, citrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio, lactato de sodio, trietanolamina y sus derivados y mezclas.
8. Sistema de liberación farmacéutica controlada según una o más de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material de núcleo tiene un tamaño de partícula promedio de 0,4 a 1,5 mm.

192

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,006
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

09-019210-891.123-9

193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,007
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
		13 NOMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR	273,000.00
		TOTAL :	\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

066 09255- 841-123-4

194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 12,639
HA : FEBRERO 16 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 198

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779093	16/02/2009	16,385,000.00

==== CONCEPTO ====

AT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :		\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 09255-891-123-8

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 12,640
HA : FEBRERO 16 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779093	16/02/2009	16,385,000.00

***** CONCEPTO *****

ART.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	UTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :			\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 09255- 891-1234

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,754
FECHA : FEBRERO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION **

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	19779034	23/02/2009	69,870,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cob 09255- 841-123-4

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,814
FECHA : FEBRERO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019210- -00000-0000

Fecha: 2009-02-25 17:03:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	19779034	23/02/2009	69,870,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	8 PROC. DE DEPOSITO DE NOMBRES Y EN	491,000.00
TOTAL :			\$ 491,000.00

SON: CUATROCIENTOS NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 09255-841-123-4

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sando Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Febra - 25 - 9

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

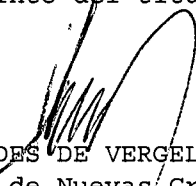
REFERENCIA	Radicación No.	9 19210
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/058302
	Fecha inicio fase nacional	25/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3804

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 MAR. 2009
adpall