

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende una cápsula que comprende un agente terapéutico, en donde la cápsula está recubierta con un primer recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, y un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento que comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (*en general denominada Eudragit L100*).
2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila entre 1,4:1 y 1:1,4.
3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 2, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila entre 1,2:1 y 1:1,2 .
4. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila es de 1:1.
5. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el alcohol polivinílico está parcialmente hidrolizado.
6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el alcohol polivinílico tiene un peso molecular promedio entre 20, 000-35, 000 Da.
7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 6, en donde el alcohol polivinílico tiene un peso molecular promedio entre 26, 300 and 30, 000 Da.
8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo tiene un peso molecular promedio entre 30, 000 and 40, 000 Da.
9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 8, en donde el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 34, 000 Da.
10. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que comprende además un tercer recubrimiento sobre el segundo recubrimiento, en donde el tercer recubrimiento comprende talco.
11. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la cápsula consiste en i) gelatina o ii) HPMC.
12. La forma de dosificación oral de la reivindicación 11, en donde la cápsula consiste en una cápsula de gelatina dura.

13. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el segundo recubrimiento además comprende lauril sulfato de sodio y polisorbato 80.
14. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el segundo recubrimiento no comprende bicarbonato de sodio.
15. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el segundo recubrimiento no comprende dióxido de titanio.
16. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el primer recubrimiento además comprende talco, glicerol monocaprilcaprato tipo 1 y lauril sulfato de sodio.
17. La forma de dosificación oral de la reivindicación 16, en donde el segundo recubrimiento comprende lauril sulfato de sodio y polisorbato 80.
18. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico es un polipéptido.
19. La forma de dosificación oral de la reivindicación 17, en donde el agente terapéutico es un polipéptido
20. La forma de dosificación oral de la reivindicación 18, en donde el polipéptido es terlipresina o un análogo del mismo u octreótido o un análogo del mismo.
21. La forma de dosificación oral de la reivindicación 19, en donde el polipéptido es terlipresina o un análogo del mismo u octreótido o un análogo del mismo.
22. La forma de dosificación oral de la reivindicación 18, en donde el polipéptido es terlipresina o una sal del mismo.
23. La forma de dosificación oral de la reivindicación 18, en donde el polipéptido es octreótido o una sal del mismo.
24. La forma de dosificación oral de la reivindicación 18, en donde la forma de dosificación oral comprende una cápsula de gelatina.
25. La forma de dosificación oral de la reivindicación 24, en donde la forma de dosificación oral comprende una cápsula de gelatina dura.
26. La forma de dosificación oral de la reivindicación 22, en donde la forma de dosificación oral comprende 5-50 mg de terlipresina.

27. La forma de dosificación oral de la reivindicación 23, en donde la forma de dosificación oral comprende 5-50 mg de octreótido.

28. Un método de tratamiento de un sujeto que padece hipotensión, hipertensión portal, hemorragia por varices, síndrome hepatorenal o ascitis o una combinación de los mismos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 22.

29. Un método de tratamiento de un sujeto que padece acromegalia o un tumor neuroendocrino, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 23.

30. Un método de tratamiento de un sujeto que padece síntomas de un tumor neuroendocrino, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 23.

31. El método de la reivindicación 30, en donde los síntomas de un tumor neuroendocrino son episodios de diarrea y/o sofocos.

32. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el primer recubrimiento comprende 40-80 % (% en peso) de alcohol polivinílico, 20-55 % (% en peso) de talco, 1-20 % (% en peso) de monocaprilato de glicerol y 1-5 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y en donde el segundo recubrimiento comprende 80-99,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, 0,1 %-2 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y 0,5- 4 % (% en peso) de polisorbato y además comprende citrato de trietilo.

33. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el primer recubrimiento comprende 50-60 % (% en peso) de alcohol polivinílico, 30-40 % (% en peso) de talco, 4-10 % (% en peso) de monocaprilato de glicerol y 2-4 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y en donde el segundo recubrimiento comprende 90-99,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, 0,3 % - 1 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y 1- 3 % de polisorbato (% en peso) y en donde el segundo recubrimiento además comprende citrato de trietilo.

34. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el primer recubrimiento comprende 57,0 % (% en peso) de alcohol polivinílico, 34,0 % (% en peso) de talco, 6 % (% en peso) de monocaprilato de glicerol y 3 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y en donde el segundo recubrimiento comprende 97,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y

acrilato de etilo, 0,7 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y 2,3 % (% en peso) de polisorbato y en donde el segundo recubrimiento además comprende citrato de trietilo.

35. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde el segundo recubrimiento comprende 5-30 % (% en peso) de citrato de trietilo.

36. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde el segundo recubrimiento comprende 10-20 % (% en peso) de citrato de trietilo.

37. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, que comprende además un tercer recubrimiento.

38. La forma de dosificación oral de la reivindicación 37, en donde el tercer recubrimiento comprende talco.

39. La forma de dosificación oral de la reivindicación 38, en donde el talco está presente en una cantidad de 0,1-3 mg por cápsula.

40. Un método de producción de una cápsula con recubrimiento entérico que comprende un agente terapéutico, en donde el método comprende:

aplicar a la cápsula un primer recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, talco, monocaprilato de glicerol y lauril sulfato de sodio, y

aplicar un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento en donde el segundo recubrimiento comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, lauril sulfato de sodio, polisorbato y citrato de trietilo.

41. El método de la reivindicación 40, que comprende además aplicar un tercer recubrimiento sobre el segundo recubrimiento en donde el tercer recubrimiento comprende talco.

42. El método de la reivindicación 40, en donde el agente terapéutico es un polipéptido,

43. El método de la reivindicación 42, en donde el polipéptido es terlipresina u octreótido.

44. Una forma de dosificación oral que comprende una cápsula, comprimido o sobre que contiene gránulos que comprende un agente terapéutico, en donde los gránulos están recubiertos con un primer recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, y un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento que comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (en general denominada Eudragit L100).

45. La forma de dosificación oral de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es un polipéptido.
46. La forma de dosificación oral de la reivindicación 45, en donde el polipéptido es octreótido o terlipresina.
47. La forma de dosificación oral de la reivindicación 44, en donde los gránulos comprenden una sal de ácidos grasos de cadena media y polivinilpirrolidona (PVP).
48. Una forma de dosificación oral que comprende a capsule, en donde la cápsula comprende una formulación que comprende un agente terapéutico, en donde la cápsula está recubierta con un primer recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o goma laca y un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento que comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.
49. La forma de dosificación oral de la reivindicación 48, en donde el agente terapéutico es un polipéptido.
50. La forma de dosificación oral de la reivindicación 49, en donde el polipéptido es octreótido o terlipresina.
51. La forma de dosificación oral de la reivindicación 48, en donde la formulación comprende una sal de ácidos grasos de cadena media y polivinilpirrolidona (PVP).
52. La forma de dosificación oral de la reivindicación 48, que comprende además un tercer recubrimiento.
53. La forma de dosificación oral de la reivindicación 52, en donde el tercer recubrimiento comprende talco.
54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, que comprende administrar cualquiera de las formas de dosificación oral de las reivindicaciones 1-27, 32-39, o 44-53 al sujeto en donde la dosificación se realiza una, dos o tres veces por día.
55. El método de la reivindicación 54, en donde la administración ocurre al menos 1 hora antes de una comida o al menos 2 horas después de una comida.
56. El método de la reivindicación 54, en donde la administración se produce con el estómago vacío.
57. Una forma de dosificación oral que comprende una cápsula que comprende una suspensión que comprende una mezcla de un medio oleoso hidrófobo y una forma sólida en donde la forma sólida

comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido y al menos una sal de ácidos grasos de cadena media en una cantidad de por lo menos 10 % en peso y polivinilpirrolidona (PVP) en una cantidad de por lo menos 3 % en peso, en donde la cápsula está recubierta con un recubrimiento que comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (*en general denominada Eudragit L100*).

58. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila entre 1,4:1 y 1:1,4.

59. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila entre 1,2:1 y 1:1,2.

60. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde la relación de ácido metacrílico a acrilato de etilo en la dispersión oscila es de 1:1.

61. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo tiene un peso molecular promedio entre 30, 000 and 40, 000 Da.

62. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 34, 000 Da.

63. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, que comprende además otro recubrimiento sobre el recubrimiento que comprende talco.

64. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde la cápsula consiste en i) gelatina o ii) HPMC.

65. La forma de dosificación oral de la reivindicación 64, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

66. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el recubrimiento además comprende lauril sulfato de sodio y polisorbato 80.

67. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el recubrimiento no comprende bicarbonato de sodio.

68. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el recubrimiento no comprende dióxido de titanio.

69. La forma de dosificación oral de la reivindicación 57, en donde el agente terapéutico es un polipéptido

70. La forma de dosificación oral de la reivindicación 66, en donde el agente terapéutico es un polipéptido
71. La forma de dosificación oral de la reivindicación 69, en donde el polipéptido es terlipresina o un análogo del mismo u octreótido o un análogo del mismo.
72. La forma de dosificación oral de la reivindicación 70, en donde el polipéptido es terlipresina o un análogo del mismo u octreótido o un análogo del mismo.
73. La forma de dosificación oral de la reivindicación 72, en donde el polipéptido es terlipresina o una sal del mismo.
74. La forma de dosificación oral de la reivindicación 72, en donde el polipéptido es octreótido o una sal del mismo.
75. La forma de dosificación oral de la reivindicación 66, en donde la forma de dosificación oral comprende una cápsula de gelatina.
76. La forma de dosificación oral de la reivindicación 75, en donde la forma de dosificación oral comprende una cápsula de gelatina dura.
77. La forma de dosificación oral de la reivindicación 72, en donde la forma de dosificación oral comprende 5-50 mg de terlipresina.
78. La forma de dosificación oral de la reivindicación 74, en donde la forma de dosificación oral comprende 5-50 mg de octreótido.
79. Un método de tratamiento de un sujeto que padece hipotensión, hipertensión portal, hemorragia por varices, síndrome hepatorenal o ascitis o una combinación de los mismos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 73.
80. Un método de tratamiento de un sujeto que padece acromegalia o un tumor neuroendocrino, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 74.
81. Un método de tratamiento de un sujeto que padece síntomas de un tumor neuroendocrino como diarrea y/o sofocos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación oral de la reivindicación 74.

82. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 57-78, en donde el recubrimiento comprende 80-99,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, 0,1 %-2 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y 0,5- 4 % (% en peso) de polisorbato y además comprende citrato de trietilo.

83. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 57-78, en donde el recubrimiento comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo que comprende 90-99,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, 0,3 % - 1 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio y 1- 3 % (% en peso) de polisorbato y además comprende citrato de trietilo.

84. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 57-78, en donde el recubrimiento de la cápsula comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo que comprende 97,0 % (% en peso) del copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, 0,7 % (% en peso) de lauril sulfato de sodio. 2,3 % (% en peso) de polisorbato and citrato de trietilo.

85. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el recubrimiento comprende 5-30 % (% en peso) de citrato de trietilo.

86. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el recubrimiento comprende 10-20 % (% en peso) de citrato de trietilo.

87. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el citrato de trietilo está presente en una cantidad de aproximadamente 17 % (% en peso) del recubrimiento.

88. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el recubrimiento comprende 16,9 % (% en peso) de citrato de trietilo.

89. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 82-84, que comprende además un recubrimiento adicional.

90. La forma de dosificación oral de la reivindicación 89, en donde el recubrimiento adicional comprende talco.

91. La forma de dosificación oral de la reivindicación 90, en donde la forma de dosificación oral comprende 0,1 – 3 mg de talco.

92. Un método de producción de una cápsula con recubrimiento entérico que comprende un agente terapéutico, en donde el método comprende:

aplicar a la cápsula un primer recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, talco, monocaprilato de glicerol y lauril sulfato de sodio, y

aplicar un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento, en donde el segundo recubrimiento comprende una dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, lauril sulfato de sodio, polisorbato y citrato de trietilo

93. El método de la reivindicación 92, que comprende además aplicar un recubrimiento adicional sobre el segundo recubrimiento en donde el recubrimiento adicional es talco.

94. El método de la reivindicación 92, en donde el agente terapéutico es un polipéptido.

95. El método de la reivindicación 94, en donde el polipéptido es octreótido o terlipresina.

96. Un método para tratar a un paciente que padece diarrea grave y/o episodios de sofocos asociados con tumores carcinoides metastásicos, que comprende administrar al paciente una forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, 23-25, 27, 32-39, 44-53, 57-70, 74-76, 78, u 82-91 en donde la forma de dosificación oral contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de octreótido.

97. El método de la reivindicación 96, en donde la administración ocurre al menos 1 hora antes de una comida o al menos 2 horas después de una comida.

98. El método de la reivindicación 96, en donde la administración se produce con el estómago vacío.

99 El método de la reivindicación 96, en donde se administran 10-80 mg de octreótido por día.

100. El método de la reivindicación 96, en donde se administran 10, 20, 30 , 40, 50, 60, 70 u 80 mg de octreótido por día.

101. Una forma de dosificación oral producida por el método de la reivindicación 40.

102. Una forma de dosificación oral producida por el método de la reivindicación 92.