



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 038**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06848803 .0**  
96 Fecha de presentación : **20.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1970055**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Comprimido multicapa de liberación combinada triple.**

30 Prioridad: **29.12.2005 US 754972 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73 Titular/es: **OSMOTICA KERESKEDELMI ÉS  
SZOLOLGÁLTATÓ KFT  
Tölgyfa Utca 24 Iv/B  
1027 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Toneguzzo, Fernando, G.;**  
**Meyer, Glenn, A.;**  
**Ricci, Marcelo, A.;**  
**Coppari, Marcelo, A.;**  
**Pastini, Ana, C. y**  
**Fischbein, Gustavo, A.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 038 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a un comprimido multicapa para una liberación combinada triple de agentes activos a un ambiente de uso. Más particularmente, la invención se refiere a un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a una forma de dosificación oral y en lados opuestos de la forma de dosificación oral que proporciona una liberación combinada triple de al menos un agente activo.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Son conocidos los comprimidos multicapa que proporcionan diferentes perfiles de liberación para uno o más fármacos diferentes.

15 La Patente Estadounidense nº 4999226 otorgada a Schock y col. describe un comprimido multicapa que posee dos capas diferentes que contienen fármaco, separadas por una capa que comprende un excipiente farmacéuticamente inerte. La capa inerte proporciona una capa barrera entre las capas de fármaco, con el fin de resolver los problemas asociados a las incompatibilidades físicas y químicas entre los fármacos.

20 La Patente Estadounidense nº 5342627 otorgada a Glaxo Canada Inc. describe un dispositivo para la liberación de al menos una sustancia activa en un medio fluido por disolución, que comprende una cubierta, que es impermeable a la sustancia activa y al fluido, o es hinchable o soluble lentamente en dicho fluido, que posee al menos una abertura y que define una cavidad formada, estando la cavidad rellena con un núcleo formado que comprende la sustancia activa. La composición de la cubierta se comprime sobre el núcleo preformado de la sustancia activa. La configuración geométrica del núcleo cubierto por compresión controla el perfil de liberación de los fármacos. El dispositivo puede estar provisto de una cubierta externo soluble que proporciona un retraso inicial antes que comience la liberación de la sustancia activa, o alternativamente, proporciona una dosis inmediata de la sustancia activa.

25 La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense nº 20020128251 otorgada a GlaxoSmithKline describe una formulación de comprimido en capas que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta. El comprimido en capas puede poseer dos capas, o dos capas más una o varias capas barrera, así como una capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento puede poseer un contenido de material activo, y puede, por ejemplo, ser una capa de liberación inmediata, que se disgrega inmediatamente en contacto con agua o un medio acuoso para liberar su contenido de material activo.

30

La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense nº 20040115265 otorgada a Bristol Meyers Squibb describe un comprimido multicapa que incluye dos capas que contienen fármaco separadas por una capa barrera intermedia para minimizar la interacción de los fármacos.

35 La Patente Estadounidense nº 6660299 otorgada a Beecham Pharmaceuticals Limited describe un comprimido multicapa que consiste en una capa de liberación lenta, una capa de liberación rápida y opcionalmente una capa barrera, que puede estar ubicada entre las respectivas primera y segunda capas, y/o sobre una o más de las superficies externas de la primera y segunda capa, por ejemplo, las caras finales de las capas de un comprimido sustancialmente cilíndrico. El comprimido que consiste en una capa de liberación inmediata y una de liberación lenta puede estar opcionalmente recubierto por una capa de recubrimiento. La capa barrera está diseñada para conservar suficiente integridad física al menos hasta completar o sustancialmente completar la liberación del fármaco.

40

45 SCOLR Pharma, Inc. (Bellevue, Wash.) ha presentado una solicitud a la Oficina de Patentes de los Estados Unidos sobre un Comprimido de Capas Múltiples Asimétrico para Liberación Controlada. Según se informa, la tecnología se diseña para trabajar con uno solo o múltiples ingredientes y/o fármacos, permitiendo que esos ingredientes/fármacos sean programados para la liberación a velocidades preseleccionadas y/o en regiones preseleccionadas dentro del cuerpo.

50 SkyPharma ofrece el comprimido de combinación GEOMATRIX™, que es un comprimido multicapa de liberación bimodal realizada por compresión. El comprimido GEOMATRIX™ comprende dos capas barreras opuestas que modulan la liberación de fármaco desde una capa intermedia para proporcionar una liberación controlada de fármaco desde la capa intermedia (Conte y col., *Pharm. Technol.* 22, No. 3, 174-82, 1998). Esta tecnología se describe con mayor profundidad en la Patente Estadounidense nº 483977 otorgada a Jagotec AG.

55 Las Patentes Estadounidenses nº 5738874; nº 6183778 y nº 6294200 otorgadas a Jagotec AG describen formulaciones de comprimidos multicapa.

- 5 El comprimido de combinación SMARTRIX™ (www.smaratrix.com) es un comprimido multicapa de liberación bimodal que posee una capa de liberación controlada que contiene fármaco, que contiene una primer fármaco, ubicada entre dos capas apiladas que se erosionan rápidamente, de las cuales una o ambas contiene un segundo fármaco diferente. La capa intermedia posee una superficie bicóncava mientras que las capas superior e inferior poseen una capa convexa que se acopla a la capa intermedia y una superficie externa plana. La forma de la(s) superficie(s) entre las capas puede variarse para proporcionar perfiles específicos de liberación de fármaco desde el núcleo.
- 10 La Publicación Internacional nº WO 03/105809 describe un comprimido de dos capas que contiene pioglitazona en forma de liberación inmediata y metformina en forma de liberación prolongada.
- 15 La Publicación Internacional nº WO 03/101431; la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense nº 20030092724, y la Patente Estadounidense nº 6372255 describen un comprimido bicapa que posee una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.
- La Solicitud de Patente Japonesa nº 1989-287048, la Solicitud de Patente Francesa nº 1999-0000625, la Patente Estadounidense nº 5637320, y Omori y col. (*Pharm. Tech. Jpn*, 2001, 17(9), pp. 1429-1432,1435-1441) describen formulaciones de capa que proporcionan liberación inmediata y lenta de fármaco.
- 20 La Solicitud de Patente Europea EP 1260216 describe un comprimido concéntricamente bicapa que comprende una primera porción que posee al menos una capa externa discreta que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo apto para la administración intraoral, y una segunda porción ubicada dentro de dicha primera porción que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo apto para la administración oral y que se puede liberar e ingerir oralmente por un paciente después de que la capa externa se ha disgregado o disuelto intraoralmente. La segunda porción puede proporcionar liberación inmediata o liberación sostenida de un ingrediente farmacéuticamente activo.
- 25 La Solicitud de Patente Japonesa nº 1996-211279 describe un comprimido multicapa que posee una variedad de diferentes capas.
- Las Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidenses nº 20040253311 y nº 20040186184 describen un comprimido multicapa que posee una combinación de un descongestivo y un antihistamínico.
- 30 La Publicación Internacional nº WO 04/064815 describe un comprimido de tres capas que posee una capa de liberación inmediata de famotidina, una capa de liberación inmediata de aspirina y una capa de liberación lenta de famotidina.
- 35 La Patente Estadounidense nº 5093200 describe un comprimido multicapa que posee una capa de liberación rápida, una capa de liberación lenta y una capa de un estearato metálico entre las otras dos capas.
- La Patente Estadounidense nº 5681583 describe un comprimido multicapa que posee una variedad de diferentes capas para liberación rápida, controlada y gradual.
- 40 Las Patentes Estadounidenses nº 5395626 y nº 5474786 describen partículas multicapa que comprenden recubrimientos concéntricos para proporcionar liberación inmediata y sostenida de fármaco.
- La Patente Estadounidense nº 5968554 otorgada a Beiman y col. describe un sistema de liberación que contiene un núcleo que comprende un agente farmacéutico activo, una cubierta entérico sobre el núcleo que comprende un polímero con solubilidad en agua dependiente del pH, un segundo recubrimiento del agente farmacéutico activo, y después una cubierta que es soluble en los jugos gástricos.
- 45 La Patente Estadounidense nº 5162117 otorgada a Schering Corporation describe un comprimido de dos pulsos de flutamida diseñada para proporcionar una dosis de liberación inmediata y una segunda dosis retardada de manera pulsátil en el tracto gastrointestinal. El primer pulso está contenido en una capa de liberación inmediata mientras que el segundo pulso se obtiene desde un núcleo que contiene una dispersión sólida de flutamida en un portador. Los pulsos están separados por una capa de película de una cubierta entérico que representa un 4-15% porcentaje en peso del núcleo.
- 50 Las Patentes Estadounidenses nº 6238699 y nº 6756056 describen un sistema oral de liberación de fármacos antiparkinsonianos que consiste en carbidopa y levodopa en compartimentos de liberación inmediata y sostenida. Una capa externa, que comprende una composición de liberación inmediata que comprende carbidopa y levodopa, está separada por una capa intermedia de excipientes de la capa núcleo que comprende una composición de liberación sostenida que comprende carbidopa y levodopa
- 55

Otras patentes que describen una forma de dosificación de liberación controlada que contiene levodopa y carbidopa, que requiere componentes de liberación controlada y de liberación inmediata, incluyen las Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidenses nº 20030224045, nº 20030228360, nº 20030031707, y nº 20040166159, y la Publicación Internacional nº WO 00/15197.

5 Son conocidos los dispositivos osmóticos multicapa que proporcionan liberación controlada de un fármaco desde un núcleo y una liberación rápida/inmediata de fármaco desde una cubierta externo. Las Patentes Estadounidenses nº 6004582, nº 6521255, nº 6569456, nº 6572890, nº 6599532, nº 6605302, nº 6613357, y las Publicaciones Internacionales nº WO04/056335 y nº WO04/087095 otorgadas a Osmotica Corp. describen varias realizaciones de dispositivos osmóticos multicapa, donde un núcleo osmótico es rodeado por una composición de liberación inmediata o rápida que contiene fármaco.

10 Thombre y col.. (*J. Controlled Release* 94(1), 75-89, 2004) describe un dispositivo osmótico que posee un núcleo monolítico, bicapa o tricapa.

15 La Patente Estadounidense nº 4576604 otorgada a Alza Corporation describe varias realizaciones diferentes de un dispositivo osmótico que posee un fármaco en el núcleo y al menos una lámina alrededor del núcleo.

20 La Patente Estadounidense nº 4801461 otorgada a Alza Corporation describe una forma de dosificación osmótica que comprende pseudoefedrina en el núcleo, una pared semipermeable que rodea al núcleo que comprende cantidades variables de acetato de celulosa o triacetato de celulosa y cantidades variables de hidroxipropilcelulosa, un pasaje en la pared para la liberación del fármaco desde el núcleo y, opcionalmente, una lámina sobre el exterior de la pared que comprende pseudoefedrina.

25 La Patente Estadounidense nº 4810502 otorgada a Alza Corporation describe una forma de dosificación osmótica para la liberación de pseudoefedrina (Ps) y bromfeniramina (Br) que comprende un núcleo que contiene Ps y Br, una pared que rodea al núcleo que comprende acilato de celulosa e hidroxipropilcelulosa, un pasaje en la pared para la liberación del fármaco, y una lámina sobre el exterior de la pared que comprende Ps, Br y al menos uno de hidroxipropilcelulosa o hidroxipropil metilcelulosa, y poli(óxido de etileno) para mejorar la integridad mecánica y la farmacocinética de la pared.

30 Las Patentes Estadounidenses nº 5057321 y nº 5128145 otorgadas a Alza Corporation describen una forma de dosificación que comprende una pared que rodea a un compartimento, la pared que comprende al menos en parte una composición polimérica semipermeable permeable al pasaje de fluido y sustancialmente impermeable al pasaje de fármaco; una capa en el compartimento que comprende una formulación que comprende una cantidad unitaria de dosificación de un fármaco para la ejecución de un programa terapéutico y una maltodextrina; una capa en el compartimento que comprende una formulación osmótica para embeber, y absorber fluido para aumentar en tamaño para empujar la formulación de fármaco-maltodextrina desde la forma de dosificación, y al menos un pasaje en la pared para la liberación del fármaco. En una realización una lámina de liberación inmediata es comprimida o aero pulverizada alrededor de la superficie externa del dispositivo de liberación para producir una cubierta de liberación inmediata.

40 Las Patentes Estadounidenses nº 5190763, nº 5192550, nº 5221536 y nº 6217905 otorgadas a Alza Corporation describen una forma de dosificación que comprende: una pared que rodea a un compartimento, la pared que comprende al menos en parte una composición polimérica semipermeable permeable al paso de fluido y sustancialmente impermeable al paso de un fármaco antiparkinsoniano; una capa en el compartimento que comprende una formulación que comprende una cantidad unitaria de dosificación de un fármaco antiparkinsoniano para la ejecución de un programa terapéutico; una capa en el compartimento que comprende una formulación osmótica para embeber y absorber fluido para empujar la formulación antiparkinsoniana desde la forma de dosificación; y, al menos un pasaje en la pared para la liberación del fármaco antiparkinsoniano. En una realización una lámina de liberación inmediata es comprimida o aero pulverizada alrededor de la superficie externa del dispositivo de liberación para producir una cubierta de liberación inmediata.

50 La Patente Estadounidense nº 5558879 otorgada a Andrx Pharmaceuticals describe un comprimido de liberación controlada para fármacos solubles en agua en las que se forma un pasaje en el ambiente de uso, por ejemplo, el tracto GI de una persona que recibe la formulación. El comprimido de liberación controlada consiste en un núcleo, una cubierta de membrana de capa dual alrededor del núcleo, y una cubierta externo de liberación inmediata que contiene un fármaco y un polímero soluble en agua.

55 La Patente Estadounidense nº 5681584 otorgada a Alza Corporation describe un dispositivo de suministro de fármaco de liberación controlada que comprende un núcleo que contiene un fármaco, un agente osmótico opcional y excipientes opcionales, una camisa de liberación retardada que comprende al menos uno de un aglutinante, un agente osmótico y un lubricante que rodea al núcleo, una membrana semipermeable que rodea a la camisa de liberación retardada y que opcionalmente posee un pasaje, una capa que contiene fármaco ya sea por fuera de la membrana semipermeable o entre la membrana

60

semipermeable y la camisa de liberación retardada, y una cubierta entérico opcional ya sea por fuera de la capa que contiene fármaco, entre la capa que contiene fármaco y la membrana semipermeable, o por fuera de la membrana semipermeable cuando la capa que contiene fármaco está entre la camisa de liberación retardada y la membrana semipermeable.

5 La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense nº 20050025831 otorgada a Alza Corporation describe una forma de dosificación osmótica que comprende un núcleo comprimido longitudinalmente que contiene una pluralidad de capas donde el fármaco está contenido en al menos una capa y al menos una de las otras capas comprende un polímero apropiado expandible en fluido, una  
10 pared semipermeable que rodea a dicho núcleo comprimido longitudinalmente con lo cual se forma un compartimiento que posee un gradiente osmótico para dirigir fluido desde un ambiente fluido externo, que contacta dicha pared semipermeable, hacia dicho compartimiento, y un orificio formado a través de dicha pared semipermeable y hasta dicho núcleo comprimido longitudinalmente para permitir que el fármaco sea liberado desde el interior de dicho compartimiento en dicho ambiente fluido externo. Las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente una dosis de fármaco de liberación inmediata.

15 La Patente Estadounidense nº 6544554 otorgada a Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha describe una formulación que posee un núcleo de fármaco rodeado por una capa de control de liberación para presentar un mecanismo por el que el fármaco contenido en el núcleo se libera rápidamente después de un retraso predeterminado en el tiempo. La formulación también posee una porción de fármaco de liberación rápida proporcionada en el exterior de la capa de control de liberación de manera que el fármaco puede ser liberado más de una vez a intervalos después de una sola dosificación. Además la  
20 invención se relaciona con una formulación que incorpora una pluralidad de fármacos en un núcleo y en una o más capas de liberación de fármaco de manera que diferentes ingredientes activos pueden liberarse a diferentes tiempos.

25 Si bien la técnica anterior describe una amplia variedad de comprimidos orales multicapa, la técnica anterior no describe un comprimido multicapa con liberación combinada triple de agentes activos a un ambiente de uso. Así, existe una necesidad de un sistema de liberación de fármaco que proporcione una liberación combinada triple de al menos un agente activo. Tal sistema podría mejorar la adherencia del paciente a un régimen de tratamiento con fármacos u ofrecer oportunidades de tratamiento que de otra manera no son alcanzables.

### 30 **BREVE EXPOSICIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención pretende proporcionar una mejora en relación con las formas de dosificación conocidas en la técnica.

35 Algunas realizaciones de la invención proporcionan un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a una forma de dosificación oral y sobre lados opuestos de la forma de dosificación oral tal que el comprimido proporciona una liberación combinada triple de al menos un agente activo.

40 Otro aspecto de la invención proporciona un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a un dispositivo osmótico que comprende un núcleo recubierto con una membrana semipermeable que posee al menos un pasaje preformado a través de la misma y sobre lados opuestos del dispositivo osmótico.

45 Un comprimido de liberación combinada que comprende: a) una primera composición comprimida de liberación rápida que contiene fármaco que comprende al menos un fármaco; b) una segunda composición comprimida de liberación prolongada que contiene fármaco que comprende al menos un fármaco y un modificador de la velocidad de liberación; y c) una composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta, que comprende un núcleo que contiene fármaco rodeado por una cubierta; donde la primera composición comprimida y la segunda  
50 composición comprimida se oponen una a la otra, están en contacto directo con la composición intermedia que contiene fármaco, en disposición apilada con respecto a la composición intermedia que contiene fármaco, y dispuestas en caras o superficies opuestas de la composición intermedia que contiene fármaco, por lo que el comprimido proporciona tres perfiles diferentes de liberación de agente activo.

55 La composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta con película, puede ser un dispositivo osmótico que comprende un núcleo rodeado por una membrana que posee un pasaje preformado a través de la misma. La membrana puede ser una membrana semipermeable, una membrana microporosa, o una membrana impermeable. Dependiendo de la manera en la que el dispositivo osmótico es fabricado, el pasaje preformado puede estar o no bloqueado. Cuando el pasaje preformado está bloqueado por la primera o segunda composición comprimida, la liberación inicial de fármaco desde el núcleo se retrasa al menos un período de aproximadamente 10 min.

La composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta con película, puede ser una cápsula que comprende un receptáculo que encierra una composición que contiene fármaco. El receptáculo puede comprender, o no, al menos un pasaje preformado. La pared puede ser erosionable, hinchable, degradable y/o soluble en medio acuoso. La composición que contiene fármaco dentro del receptáculo comprende opcionalmente un modificador de la velocidad de liberación, de lo contrario, el receptáculo es un receptáculo que controla la velocidad de liberación.

La composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta con película puede ser un núcleo recubierto gastrorresistente que comprende una cubierta gastrorresistente que rodea a una composición que contiene fármaco. El núcleo puede comprender un material que controla la velocidad de liberación. Un núcleo recubierto gastrorresistente está destinado a la liberación del fármaco por debajo de la región gástrica tras la administración oral del comprimido a un sujeto. Por ejemplo, el núcleo recubierto gastrorresistente puede estar destinado a la liberación de fármaco en el intestino o colon tras la administración oral del comprimido a un sujeto.

El comprimido multicapa comprende un fármaco, o dos, tres, cuatro o más fármacos diferentes. En cada caso, la identidad del fármaco en una capa es independientemente seleccionada de cualquier fármaco farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cada composición que contiene fármaco puede comprender un fármaco diferente del fármaco en cualquier otra composición presente que contiene fármaco. Alternativamente, dos composiciones que contienen fármaco pueden comprender el mismo fármaco y la tercera composición que contiene fármaco puede comprender un fármaco diferente. En otra realización, un fármaco en la primera composición comprimida es diferente de un fármaco en la segunda composición comprimida, donde opcionalmente, un fármaco en la primera composición comprimida es diferente de un fármaco en el núcleo que contiene fármaco, donde, opcionalmente, un fármaco en la segunda composición comprimida es diferente de un fármaco en el núcleo que contiene fármaco. En otra realización, un fármaco en la primera composición comprimida es el mismo que el fármaco en el núcleo que contiene fármaco. En aún otra realización, la primera composición comprimida comprende dos fármacos diferentes, el núcleo comprende un tercer fármaco diferente, y la segunda composición comprimida comprende una carga de uno cualquiera de los tres fármacos diferentes. Otra realización proporciona la primera composición comprimida que comprende una carga de cada uno de dos fármacos diferentes, el núcleo que comprende una carga del tercer fármaco diferente, y la segunda composición comprimida que comprende una carga adicional de uno cualquiera de los tres fármacos diferentes. En otras realizaciones, dos o tres de las composiciones que contienen fármaco comprenden el mismo fármaco. Cuando dos de las composiciones que contienen fármaco poseen el mismo fármaco, la tercera composición que contiene fármaco tendrá un fármaco que es el mismo o diferente del fármaco en las otras dos composiciones.

Cada composición que contiene fármaco puede comprender independientemente más de un fármaco. Por ejemplo, una primera composición que contiene fármaco puede poseer dos fármacos diferentes, mientras que la segunda composición restante que contiene fármaco puede comprender un tercer fármaco diferente o puede comprender un fármaco que es el mismo que uno de los fármacos en la primera composición que contiene fármaco.

Otro aspecto de la invención proporciona un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a un núcleo recubierto gastrorresistente y sobre lados opuestos del núcleo recubierto gastrorresistente.

Aún otro aspecto de la invención proporciona una forma de dosificación oral que proporciona un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a una cápsula dura y en lados opuestos de la cápsula dura.

En algunas realizaciones de la invención, la primera capa externa que contiene fármaco libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la segunda capa externa que contiene fármaco libera el fármaco en una forma prolongada, y el dispositivo osmótico, núcleo recubierto gastrorresistente o cápsula dura libera el fármaco en una forma prolongada.

En otras realizaciones, la liberación del fármaco desde el núcleo osmótico comenzará después que el pasaje preformado ya no esté bloqueado por la capa externa que contiene fármaco si el pasaje preformado se realiza antes de que se hayan formado las capas externas que contienen fármaco. La ubicación y tamaño del pasaje preformado en el dispositivo osmótico se varía según las necesidades para proporcionar el impacto deseado en la liberación de fármaco. En algunas realizaciones, el pasaje preformado es adyacente a la capa externa de liberación prolongada o a la capa externa de liberación inmediata/rápida. El pasaje preformado puede ser realizado antes o después que la(s) capa(s) externa(s) haya(n) sido formada(s). El período de retraso para la iniciación de la liberación dependerá de si el pasaje preformado es adyacente a la capa de liberación inmediata/rápida o a la capa de liberación prolongada y de si el pasaje preformado ha sido o no formado antes o después de la anexión de la(s) capa(s) externa(s).

Otras realizaciones de la invención incluyen aquellas en donde una de las capas externas que contiene fármaco libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la otra capa externa que contiene fármaco libera el fármaco en una forma prolongada, y el núcleo recubierto gastrorresistente libera el fármaco en una forma retardada y prolongada. En otras realizaciones, una de las capas externas que contiene fármaco libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la otra capa externa que contiene fármaco libera el fármaco en una forma prolongada, y el núcleo recubierto gastrorresistente libera el fármaco en una forma retardada y rápida.

Las capas externas que contienen fármaco pueden ser aplicadas sobre la formulación intermedia que contiene fármaco por compresión.

Las combinaciones de varias de las realizaciones descritas aquí se consideran dentro del alcance de la invención. Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes para aquellos con conocimientos en la técnica a través de las siguientes descripciones y ejemplos que la acompañan.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos son parte de la presente descripción y están incluidos para demostrar ampliamente ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser mejor entendida al hacer referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas aquí presentadas.

La FIG. 1 muestra una vista en corte transversal de un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a una formulación intermedia que contiene fármaco y en lados opuestos de la formulación intermedia que contiene fármaco.

La FIG. 2 muestra una vista en corte transversal de un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a un dispositivo osmótico que comprende un núcleo recubierto con una membrana semipermeable que posee un pasaje preformado a través de la misma, y en lados opuestos del dispositivo osmótico.

La FIG. 3 muestra una vista en corte transversal de un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a un núcleo recubierto gastrorresistente y en lados opuestos del núcleo recubierto gastrorresistente.

La FIG. 4 muestra una vista parcial en corte transversal de un comprimido multicapa que comprende dos capas externas que contienen fármaco en disposición apilada con respecto a una cápsula dura y en lados opuestos de la cápsula dura.

La FIG. 5 muestra el perfil de liberación *in vitro* de amantadina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 1.

La FIG. 6 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 1.

La FIG. 7 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 1.

La FIG. 8 muestra el perfil de liberación *in vitro* de amantadina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 2.

La FIG. 9 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 2.

La FIG. 10 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 2.

La FIG. 11 muestra el perfil de liberación *in vitro* de amantadina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 7.

La FIG. 12 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 7.

La FIG. 13 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 7.

La FIG. 14 muestra el perfil de liberación *in vitro* de venlafaxina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 3.

La FIG. 15 muestra el perfil de liberación *in vitro* de ondansetrón desde el comprimido multicapa del Ejemplo 3.

La FIG. 16 muestra el perfil de liberación *in vitro* de alprazolam desde el comprimido multicapa del Ejemplo 3.

5 La FIG. 17 muestra el perfil de liberación *in vitro* de venlafaxina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 8.

La FIG. 18 muestra el perfil de liberación *in vitro* de ondansetrón desde el comprimido multicapa del Ejemplo 8.

10 La FIG. 19 muestra el perfil de liberación *in vitro* de alprazolam desde el comprimido multicapa del Ejemplo 8.

La FIG. 20 muestra el perfil de liberación *in vitro* de ropinirol desde el comprimido multicapa del Ejemplo 4.

La FIG. 21 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 4.

15 La FIG. 22 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 4.

La FIG. 23 muestra el perfil de liberación *in vitro* de venlafaxina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 5.

20 La FIG. 24 muestra el perfil de liberación *in vitro* de ondansetrón desde el comprimido multicapa del Ejemplo 5.

La FIG. 25 muestra el perfil de liberación *in vitro* de quetiapina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 5.

La FIG. 26 muestra el perfil de liberación *in vitro* de litio desde el comprimido multicapa del Ejemplo 6.

25 La FIG. 27 muestra el perfil de liberación *in vitro* de quetiapina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 6.

La FIG. 28 muestra el perfil de liberación *in vitro* divalproaex sodio desde el comprimido multicapa del Ejemplo 6.

30 La FIG. 29 muestra el perfil de liberación *in vitro* de entacapona desde el comprimido multicapa del Ejemplo 9.

La FIG. 30 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 9.

La FIG. 31 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 9.

35 La FIG. 32 muestra el perfil de liberación *in vitro* de entacapona desde el comprimido multicapa del Ejemplo 10.

La FIG. 33 muestra el perfil de liberación *in vitro* de levodopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 10.

40 La FIG. 34 muestra el perfil de liberación *in vitro* de carbidopa desde el comprimido multicapa del Ejemplo 10.

La FIG. 35 muestra el perfil de liberación *in vitro* de domperidona desde el comprimido multicapa del Ejemplo 11.

La FIG. 36 muestra el perfil de liberación *in vitro* de ergotamina desde el comprimido multicapa del Ejemplo 11.

45 La FIG. 37 muestra el perfil de liberación *in vitro* de naproxeno desde el comprimido multicapa del Ejemplo 11.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona un comprimido multicapa que posee una liberación combinada triple de agentes activos cuando es expuesto a un ambiente de uso.

5 La invención puede ser mejor entendida al hacer referencia a las siguientes definiciones aquí provistas.

10 La frase "formulación intermedia que contiene fármaco" se emplea aquí para referirse a una composición con cubierta pelicular, un dispositivo osmótico, un comprimido con cubierta, un núcleo con cubierta gastrorresistente, una cápsula dura, un comprimido oblongo con cubierta gastrorresistente, y otras formas de dosificación similares o equivalentes conocidas por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

15 El término "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para utilizar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurables con una relación riesgo/beneficio razonable.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es la cantidad de fármaco que es suficiente para producir la respuesta terapéutica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para producir una respuesta biológica apreciable cuando se la administra a un paciente.

20 Se entiende por "liberación inmediata" (LI) una liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de segundos a no más de aproximadamente 30 minutos una vez que la liberación ha comenzado y la liberación comienza en el intervalo de un segundo a no más de aproximadamente 15 minutos después de la exposición a un ambiente acuoso. Una composición de liberación inmediata, que no posee un retraso sustancial en la liberación del fármaco, debe ser considerada como un subconjunto de una composición de liberación rápida. Una composición de liberación inmediata libera fármaco en la cavidad bucal, esófago y/o estómago.

25 Se entiende por "liberación rápida" (LR) una liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de segundos a no más de aproximadamente 59 minutos una vez que la liberación ha comenzado y la liberación puede comenzar en el intervalo de unos pocos segundos o minutos tras la exposición a un ambiente acuoso o tras la finalización de un período de retraso (tiempo de retraso) después de la exposición a un ambiente acuoso. En general, una composición de liberación rápida libera fármaco en el estómago, yeyuno o duodeno después de la administración oral, con tal que la composición no incluya un material de liberación retardada o una cubierta de liberación retardada. En tal caso, la composición de liberación rápida liberaría fármaco en el intestino alto, medio y/o bajo o colon.

30 Se entiende por "liberación prolongada" (LP) una liberación controlada de un agente activo desde una forma de dosificación a un ambiente por (a lo largo de o durante) un período extendido de tiempo, por ejemplo mayor o igual a una hora. Como se utiliza aquí, el término perfil de "liberación prolongada" asume la definición ampliamente reconocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. Una forma de dosificación de liberación prolongada liberará fármaco a una velocidad sustancialmente constante durante un período extendido de tiempo o una cantidad sustancialmente constante de fármaco será liberada incrementalmente durante un período extendido de tiempo. El término "liberación prolongada", en relación a la liberación de fármaco, incluye los términos "liberación controlada", "liberación prolongada", "liberación sostenida", o "liberación lenta", tal como estos términos se utilizan en las ciencias farmacéuticas.

35 Se entiende por "liberación controlada" (LC) una liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Una liberación controlada puede comenzar dentro de unos pocos minutos tras la exposición a un ambiente acuoso o tras la finalización de un período de retraso (tiempo de retraso) después de la exposición a un ambiente acuoso.

40 Se entiende por "liberación sostenida" (LS) una liberación controlada de un agente activo para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o tejido blanco de un sujeto al cual se administra la composición farmacéutica.

45 Como se utiliza aquí, una "forma de dosificación" es una forma de dosificación que contiene la composición farmacéutica de la invención y que es adecuada para la administración oral a un paciente (sujeto).

50 Un perfil de liberación de "orden cero" caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de "pseudo-orden cero" es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero.

Un perfil de liberación de “primer orden” caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un porcentaje constante de una carga inicial de fármaco por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de “pseudo-primer orden” es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden.

5 Una “forma de dosificación de liberación retardada pero prolongada o controlada” es aquella que proporciona una liberación retardada de un fármaco seguida por una liberación prolongada o controlada del fármaco. Se entiende por “liberación retardada” (LRet) cualquier técnica de formulación donde la liberación de la sustancia activa desde la forma de dosificación se modifica para que ocurra un tiempo más tarde que aquella desde un producto de liberación inmediata convencional. En otras palabras, el  
10 comienzo de la liberación controlada del fármaco está retrasado por un período de tiempo inicial. El período de retraso es, por lo general, de aproximadamente 5 minutos a 10 horas, ó 30 minutos a 5 horas, ó 1 hora a 3 horas.

15 Como se utiliza aquí, una “cubierta que controla la velocidad de liberación” se refiere a una cubierta que rodea a un comprimido que controla la velocidad de liberación de fármaco desde una composición asociada tal que el fármaco es liberado sustancialmente de manera continua durante un período extendido de tiempo. Una cubierta que controla la velocidad de liberación no es una cubierta de liberación retardada, dado que una cubierta de liberación retardada no controla la velocidad de liberación de fármaco. Una cubierta de liberación retardada simplemente retrasa la liberación inicial de fármaco desde una composición asociada.

20 La FIG. 1 muestra un comprimido multicapa (1) que comprende dos capas externas que contienen fármaco (3 y 4) en disposición apilada con respecto a una formulación intermedia que contiene fármaco (2) y en lados opuestos de la formulación intermedia que contiene fármaco (2). El comprimido multicapa proporciona una liberación combinada triple de al menos un agente activo. Se entiende por  
25 “liberación combinada triple” que el comprimido multicapa proporciona tres perfiles diferentes de liberación de fármaco para un agente activo. En otras palabras, cada capa del comprimido multicapa tiene su propio perfil de liberación de fármaco, o cada uno de los tres perfiles de liberación de fármaco en un solo comprimido multicapa es diferente de los otros dos. La capa de liberación rápida o inmediata (4) está opuesta y en contacto con la capa de liberación prolongada (3). La formulación intermedia que contiene fármaco es una forma de dosificación de liberación controlada en algunas realizaciones.

30 La formulación intermedia que contiene fármaco puede ser un dispositivo osmótico. La FIG. 2 muestra un comprimido multicapa (5) que comprende dos capas externas que contienen fármaco (10 y 11) en disposición apilada con respecto a un dispositivo osmótico (6) que comprende un núcleo (7) recubierto con una membrana semipermeable (8) que posee un pasaje preformado (9) a través de la misma y en lados opuestos del dispositivo osmótico (6). En una realización, una de las capas externas que contienen fármaco (11) libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la otra capa externa que  
35 contiene fármaco (10) libera el fármaco en una forma prolongada, y el dispositivo osmótico libera el fármaco en una forma controlada, como se describe en los Ejemplos 1, 3, 4, 5 y 6. El pasaje preformado puede ser adyacente a la capa liberación prolongada o a la capa de liberación inmediata/rápida. El pasaje preformado puede ser realizado antes o después de que las capas externas que contienen fármaco hayan sido formadas. La liberación de fármaco desde el núcleo osmótico comenzará después de que la capa externa que contiene fármaco ya no bloquee el pasaje preformado si el pasaje preformado es realizado antes de que las capas externas que contienen fármaco hayan sido formadas. El período de retraso para la iniciación de la liberación dependerá de si el pasaje preformado es adyacente a la capa de liberación inmediata/rápida o a la capa de liberación prolongada y de si el pasaje preformado ha sido o no formado  
40 antes o después del agregado de la(s) capa(s) externa(s).

45 La liberación de fármaco desde el núcleo del dispositivo osmótico es retardada hasta que el pasaje preformado en la membrana semipermeable es destapado o desbloqueado de cualquier material que esté sobre o tapando o bloqueando el pasaje. Cuando el pasaje preformado es adyacente a la capa externa de liberación rápida o inmediata, pero no atraviesa la capa, y el dispositivo osmótico no contiene una composición de liberación retardada, entonces la liberación de fármaco desde el núcleo puede comenzar poco después de que la capa externa se haya disuelto y/o erosionado suficientemente como para destapar el pasaje preformado, por ejemplo 10, 20, ó 30 minutos después de la colocación del dispositivo en el ambiente de uso. Cuando el pasaje preformado es adyacente a la capa externa de liberación prolongada, pero no atraviesa la capa, y el dispositivo osmótico no contiene una composición  
50 de liberación retardada, entonces la liberación de fármaco desde el núcleo puede ser retardada y comenzar poco después de que la externa capa se haya disuelto y/o erosionado suficientemente como para destapar el pasaje preformado, por ejemplo al menos 60 minutos después de la colocación del dispositivo en el ambiente de uso. Cuando el pasaje preformado atraviesa una capa externa que esté sobre o tapando o bloqueando el pasaje, la liberación de fármaco desde el núcleo puede comenzar poco después, por ejemplo 5 minutos después de la colocación del dispositivo en el ambiente de uso.  
55  
60

La FIG. 3 muestra un comprimido multicapa (15) que comprende dos capas externas que contienen fármaco (19 y 20) en disposición apilada con respecto a un núcleo con cubierta

gastroresistente (16) y en lados opuestos del núcleo con cubierta gastroresistente (16). En una realización, una de las capas externas que contiene fármaco (20) libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la otra capa externa que contiene fármaco (19) libera el fármaco en una forma prolongada, y el núcleo con cubierta gastroresistente (16) libera el fármaco en una forma retardada y prolongada, como se describe en los Ejemplos 2, 9 y 10, debido a la cubierta gastroresistente (18) que rodea al núcleo que contiene fármaco (17).

Como se utiliza aquí, un "núcleo con cubierta gastroresistente" se refiere a una composición recubierta, donde, tras la administración oral a un sujeto, la cubierta mantiene su integridad por un período de tiempo suficiente para retrasar la liberación de fármaco desde el núcleo hasta después de que el núcleo ha abandonado la región gástrica. Aquí se describen materiales adecuados para el uso en la elaboración de la cubierta de un núcleo con cubierta gastroresistente.

La FIG. 4 muestra un comprimido multicapa (25) que comprende dos capas externas que contienen fármaco (27 y 28) en disposición apilada con respecto a una cápsula dura (26) y en lados opuestos de la cápsula dura (26). En una realización, una de las capas externas que contiene fármaco (28) libera el fármaco en una forma inmediata/rápida, la otra capa externa que contiene fármaco (27) libera el fármaco en una forma prolongada, y la cápsula dura libera el fármaco en una forma controlada, como se describe en el Ejemplo 8.

Una cápsula comprende una composición que contiene fármaco encerrada dentro de un receptáculo capsular, que puede estar hecho de cualquier material usado típicamente para la elaboración de tal receptáculo. El término "receptáculo", como se usa aquí, significa el receptáculo de una forma de dosificación en cápsula o la cubierta o el material para encapsulación usado para encapsular composiciones de relleno. Cualquier material adecuado para el uso en la formación de un receptáculo de cápsula o en la encapsulación de otra composición puede ser usado según la invención. Una composición acuosa según la invención está rodeada por un material capsular o receptáculo erosionable, soluble, hinchable y/o degradable en agua (o medio acuoso).

Materiales adecuados para la preparación del receptáculo de la cápsula incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, gelatina, hidroxipropil metilcelulosa, almidón, gelatina animal, agar, gelatina de pescado (piscina) o una combinación de los mismos. Otros materiales adecuados incluyen: copolímero de alcohol polivinílico / acetato de polivinilo (Patente Estadounidense nº 3300546); una mezcla de hidroxibutil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa (Patente Estadounidense nº 4765916); acetato de polivinilo (Patentes Estadounidenses nº 2560649 y nº 3346502); gelatina soluble en agua (Patente Estadounidense nº 3525426); alcohol polivinílico (Patentes Estadounidenses nº 3528921, nº 3534851, nº 3556765, nº 3634260, nº 3671439, nº 3706670, nº 3857195, nº 3877928, nº 4367156, nº 4747976, nº 5270054); polímeros derivados de monómeros tales como cloruro de vinilo, alcohol vinílico, vinilpirrolidona, furano, acrilonitrilo, acetato de vinilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, estireno, vinil etil éter, vinil propil éter, acrilamida, etileno, propileno, ácido acrílico, ácido metacrílico, anhídrido maleico, sales de cualquiera de los ácidos mencionados y mezclas de los mismos; cloruro de polivinilo; polipropileno; copolímeros de acrílico/maleico; poliácridato de sodio; polivinil pirrolidona; glucomanano y opcionalmente otro polisacárido natural con un alcohol polihídrico tal como glicerina (Patente Estadounidense nº 4,851,394); plástico y polilactida/poliglicolida (Elanco Animal Health Co.); HPMC (Shionogi Qualicaps Co. Ltd (Nara Japan); SUHEUNG CAPSULES CO. LTD. (KYUNGGI-DO, KOREA) y Capsugel); o una combinación de los mismos. Esencialmente, cualquier material conocido por aquellos con conocimientos comunes en la técnica cuando se lo emplea para la preparación del receptáculo de una cápsula puede ser usado en una cápsula según la invención. Cápsulas de almidón adecuadas se pueden elaborar y usar de acuerdo con Vivalam y col. (*Pharmaceutical Science & Technology Today* (2000), 3 (2), 64-69). Una cápsula de quitosano para liberación colónica se puede elaborar y usar de acuerdo a Yamamoto (*Kobunshi* (1999), 48 (8), 595) o Tozaki y col. (*Drug Delivery System* (1997), 12 (5), 311-320).

Las máquinas comprimidoras útiles para la fabricación de los comprimidos multicapa de la invención tienen dos posiciones de llenado de polvo y un dispositivo que dispensa y centra el núcleo interno, tal como por ejemplo la máquina Fette modelo 4090, tipo Kilian-Centra-Cota o Korsch-Central Core Coater 3C. Estas máquinas pueden tomar dichos núcleos, colocarlos y centrarlos correctamente en la matriz donde se llena el granulado para el recubrimiento parcial de dicho núcleo. El dispensador puede ser destinado a dispensar diferentes formas de dosificación.

Algunas realizaciones de la invención limitan la composición intermedia que contiene fármaco a una composición con cubierta pelicular, por ejemplo un dispositivo osmótico, una cápsula, un núcleo con cubierta, y las dos capas externas que contienen fármaco, aplicadas a la composición con cubierta pelicular, a capas comprimidas. La película de la composición con cubierta pelicular puede ser aplicada recubrimiento por rocío, tal como para un dispositivo osmótico o un núcleo con cubierta, o puede ser preformada, tal como un receptáculo de cápsula.

Los presentes inventores han desarrollado un proceso por el que una composición con cubierta pelicular puede ser recubierta con dos composiciones comprimidas separadas sin romper la película de la composición con cubierta pelicular durante las etapas de compresión. Así, el comprimido multicapa se prepara por un proceso que comprende:

- 5 proporcionar una composición que contiene fármaco de liberación rápida o de liberación prolongada y comprimir dicha composición en una matriz con un punzón convexo para formar una composición comprimida cóncava;
- proporcionar una composición intermedia preformada que contiene fármaco y colocarla sobre la composición comprimida cóncava en la matriz;
- 10 colocar una composición que contiene fármaco de liberación rápida o de liberación prolongada, respectivamente, sobre la composición intermedia que contiene fármaco y comprimirla con un punzón, con lo cual se forma el comprimido multicapa.

- 15 La superficie de compresión del punzón puede ser plana, convexa, cóncava o una combinación de las mismas. Cuando se utiliza una superficie de compresión plana, la composición comprimida resultante tendrá una superficie de acoplamiento plana. Cuando se utiliza una superficie de compresión convexa, la composición comprimida resultante tendrá una superficie de acoplamiento cóncava. Cuando se utiliza una superficie de compresión cóncava, la composición comprimida resultante tendrá una superficie de acoplamiento convexa. El comprimido multicapa de la FIG. 3 se prepara empleando un punzón plano. El comprimido multicapa de la FIG. 2 se prepara empleando un punzón convexo. El comprimido multicapa de las FIGs. 1 y 4 se prepara empleando un punzón que posee una combinación de superficie plana y convexa.
- 20

- 25 En virtud del proceso usado en la elaboración del comprimido multicapa, las capas externas no son concéntricas. En lugar de eso, éstas están en disposición apilada una con respecto a otra y con respecto a la composición intermedia que contiene fármaco, y opuestas una a la otra, lo que significa que están ubicadas en lados, extremos o caras opuestas de la composición intermedia que contiene fármaco. Las capas externas comprimidas pueden (FIGs. 1, 4) o no (FIGs. 2, 3) contactarse entre sí. La invención también incluye realizaciones que son combinaciones de los comprimidos multicapa mostrados en las FIGs. 1-4.

- 30 Las composiciones farmacéuticas comprendidas en el comprimido multicapa de la invención pueden incluir un amplio rango de diferentes excipientes. Los tipos de excipientes adecuados incluyen adsorbentes, antioxidantes, agente acidificante, agente alcalinizante, tampones, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, antiadherentes para comprimidos, aglutinantes para comprimidos, diluyentes para comprimidos, excipientes para compresión directa de comprimidos, disgregantes para comprimidos, deslizantes para comprimidos, lubricantes para comprimidos, opacificantes para comprimidos y/o agentes de pulido para comprimidos. También pueden incluirse en el comprimido multicapa de la invención los excipientes similares usados en las formulaciones de cápsula.
- 35

- 40 Como se utiliza aquí, el término "agente alcalinizante" significa un compuesto utilizado para proporcionar medio alcalino para estabilizar el producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, dietanolamina, base amina orgánica, aminoácidos alcalinos y trolamina y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

- 45 Como se utiliza aquí, el término "agente acidificante" significa un compuesto utilizado para proporcionar un medio ácido para estabilizar el producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido acético, aminoácidos de carácter ácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros ácidos alfa hidroxilados, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido nítrico y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

- 50 Como se utiliza aquí, el término "adsorbente" significa un agente capaz de mantener otras moléculas sobre su superficie por medios físicos o químicos (quimisorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, carbón en polvo y carbón activado y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

- 55 Como se utiliza aquí, el término "antioxidante" significa un agente que inhibe la oxidación y de esta manera se utiliza para prevenir el deterioro de preparaciones por el proceso oxidativo. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sodio formaldehído sulfoxilato, y metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

- 5 Como se utiliza aquí, el término "tampón" significa un compuesto utilizado para resistir al cambio de pH cuando hay dilución o adición de ácidos o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y citrato de sodio anhidro y dihidrato y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 10 Como se utiliza aquí, el término "agente endulzante" significa un compuesto utilizado para impartir sabor dulce a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 15 Como se utiliza aquí, el término "antiadherente" significa un agente que previene la adhesión de los ingredientes de la formulación del comprimido a los punzones y matrices en una máquina comprimidora durante la producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicol (PEG), aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 20 Como se utiliza aquí, el término "aglutinante" significa una sustancia utilizada para causar la adhesión de las partículas de polvo en granulaciones. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcar compresible (por ejemplo NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 25 Otros ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, ácidos alginicos y sales de los mismos, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, polaxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, celulosicos en solventes no acuosos, combinaciones de los mismos y similares. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilenosorbitano, óxido de polietileno, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 30 Como se utiliza aquí, el término "diluyente" o "carga" significa sustancias inertes empleadas como carga para crear el volumen, las propiedades de fluidez y las características de compresión deseadas en la preparación de comprimidos y cápsulas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, y almidón y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 35 Como se utiliza aquí, el término "excipiente para compresión directa" significa un compuesto utilizado en la compresión directa de formulaciones de comprimidos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio (por ejemplo Datab) y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 40 Como se utiliza aquí, el término "deslizante" significa un agente empleado en las formulaciones de comprimidos y cápsulas para promover la fluidez de la granulación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 45 Como se utiliza aquí, el término "lubricante" significa una sustancia que se emplea en las presentes formulaciones para reducir la fricción durante la compresión u otros procesos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 50 Como se utiliza aquí, el término "opacificante" significa un compuesto empleado para brindar una cubierta opaca a una cápsula o un comprimido. Puede ser empleado aisladamente o en combinación con un colorante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- 55 Como se utiliza aquí, el término "agente de pulido" significa un compuesto empleado para dotar con un brillo atractivo a los comprimidos recubiertos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, cera blanca, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.
- Como se utiliza aquí, el término "disgregante" significa un compuesto empleado en formas de dosificación sólidas para promover la disgregación de la masa sólida en partículas más pequeñas que son

más fácilmente dispersables o disueltas. Ejemplos de disgregantes incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, almidones como el almidón de maíz, el almidón de papa, almidones pre-gelatinizados y modificados de los mismos, endulzantes, arcillas como bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa poliacrilina de potasio (por ejemplo Amberlite), alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto; crospovidona y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

Como se utiliza aquí, el término "colorante" significa un compuesto empleado para dar color a las composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, FD&C Rojo nº 3, FD&C Rojo nº 20, FD&C Amarillo nº 6, FD&C Azul nº 2, D&C Verde nº 5, D&C Naranja nº 5, D&C Rojo nº 8, caramelo, y óxido férrico rojo, otros colorantes FD&C y otros colorantes naturales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, bijol, carmín, cúrcuma, páprika, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica. La cantidad de agente colorante empleada variará según se desee.

Como se utiliza aquí, el término "saborizante" significa un compuesto empleado para dar un sabor y, frecuentemente, un aroma agradable a una preparación farmacéutica. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen aceites saborizantes sintéticos y saborizantes aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etcétera y combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceites cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de fruta, incluyendo manzana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco, etcétera. Sabores que han sido considerados por ser particularmente útiles incluyen los sabores comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y chicle y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en la cantidad deseada por aquellos con conocimientos comunes en la técnica. Los sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza y los sabores de cítricos como la naranja.

El presente comprimido multicapa también puede emplear uno o más surfactantes comúnmente conocidos o cosolventes que mejoran la humectación o la disgregación del núcleo o las capas del comprimido.

Plastificantes también pueden ser incluidos en el comprimido multicapa de la invención para modificar las propiedades y características de los polímeros empleados en los recubrimientos o núcleo de los comprimidos. Como se utiliza aquí, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o ablandar un polímero o aglutinante utilizado en la invención. El plastificante debería ser capaz de disminuir la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura de punto de ablandamiento) del polímero o aglutinante. Los plastificantes, como el PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio de un polímero en cual están incluidos, reduciendo, por lo tanto, su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Generalmente, los plastificantes también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante confiera ciertas propiedades físicas particularmente ventajosas al dispositivo osmótico de la invención.

Plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular que poseen hidroxilos alifáticos, plastificantes tipo éster, éteres de glicol, polipropilenglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes del tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden también incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, y otros compuestos de polietilenglicol, monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutylsebacato, acetiltributylcitrato, trietil citrato, acetil trietil citrato, tributyl citrato y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están comercialmente disponibles en proveedores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También está contemplado y dentro del alcance de la invención, que una combinación de plastificantes pueda ser utilizada en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos a través de una variedad de métodos, tales como se describe en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), la descripción que se incorpora aquí como referencia.

Los comprimidos multicapa de la invención también pueden incluir aceites, por ejemplo, aceites no volátiles, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos acetilados de ácidos grasos. También pueden ser mezclados con alcoholes, tales como etanol, isopropanol, hexadecil alcohol, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol, tales

como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol; con éteres, tales como polietilenglicol 450, con hidrocarburos del petróleo, tales como aceite mineral y vaselina; con agua o con mezclas de los mismos; con o sin el agregado de un surfactante, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente adecuado.

5 Jabones y detergentes sintéticos pueden ser empleados como surfactantes y como vehículos para composiciones detergentes. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfocinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de grasas aminadas, ácidos grasos alcanolamidas y copolímeros de polioxilileno-bloque-polipropileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo,  $\beta$ -aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolino; y mezclas de los mismos.

15 Varios otros componentes, no listados anteriormente, pueden ser agregados al comprimido multicapa de la invención para la optimización de un perfil de liberación deseado de agente activo incluyendo, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, gliceril monoestearato, nylon, butirato de acetato de celulosa, ácido d,l-poliláctico, 1,6-hexanodiamina, dietilenetriamina, almidones, derivados de almidones, monoglicéridos acetilados, coacervados de gelatina, copolímero de poli(estireno-ácido maleico), glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-butilenglicoldimetacrilato, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilato.

25 Debe ser entendido que los compuestos empleados en la técnica de una formulación farmacéutica generalmente sirven a una variedad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto citado aquí es mencionado sólo una vez o es utilizado aquí para definir más de un término, su propósito o función no debería interpretarse como estando limitado(a) solamente al(los) propósito(s) o función(es) citados(as).

Las formas de dosificación de la invención pueden incluir marcas en la superficie, cortes, surcos, letras y/o números con propósitos de decoración, identificación y/u otros propósitos.

30 El comprimido multicapa puede incluir una cubierta final, como se hace comúnmente en la técnica, para proporcionar el brillo, color, sabor y otras características estéticas deseadas. Los materiales adecuados para preparar el recubrimiento final son bien conocidos en la técnica y se encuentran en las descripciones de muchas de las referencias aquí citadas e incorporadas como referencia

35 Los materiales apropiados para utilizar en una cubierta de liberación inmediata o liberación rápida incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, gomas polisacáridas solubles en agua tales como carragenano, fucoidano, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina, y xantano; sales de gomas polisacáridas solubles en agua tales como alginato de sodio, tragacanto sódico, y goma ghattato de sodio; hidroxialquilcelulosa soluble en agua donde el grupo alquilo es lineal o ramificado de 1 a 7 carbonos tal como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; formadores de lámina basados en celulosa sintética de bajo peso molecular y soluble en agua tal como metilcelulosa y su hidroxialquil metilcelulosa derivadas de celulosa, tales como un miembro seleccionado del grupo consistente de hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, e hidroxibutil metilcelulosa; croscarmelosa sódica; otros polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica; y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica. Otros materiales incluyen polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo. El artesano con conocimientos comunes reconocerá que los materiales mencionados anteriormente incluyen polímeros formadores de película que no son materiales de control de la velocidad de liberación aunque pueden incluir la misma funcionalidad química de éstos. Esto se debe a que los polímeros formadores de película que no controlan la velocidad de liberación tienen, generalmente, peso molecular más bajo que otros polímeros formadores de película similares que tienen mayor peso molecular.

55 El recubrimiento de liberación inmediata o liberación rápida también puede incluir un material soluble y/o erosionable en agua, inerte y no tóxico que es al menos parcialmente, y de manera opcional sustancialmente completamente, soluble o erosionable en el ambiente de uso. Materiales de ejemplo se describen en las Patentes Estadounidenses n° 4576604 otorgada a Guittard y col. y n° 4673405 otorgada a Guittard y col., y n° 6004582 otorgada a Faour y col. y en el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2<sup>nd</sup> Edition*. (A. Lieberman ed. 1989, Marcel Dekker, Inc.), las descripciones relevantes de los cuales se incorporan aquí como referencia.

60 Un "recubrimiento gastrorresistente" o material de liberación retardada (recubrimiento) utilizado en el comprimido multicapa de la invención poseerá una solubilidad o erosionabilidad limitada o será insoluble o no erosionable en un primer fluido externo, mientras que será soluble y/o erosionable en un segundo fluido externo. Por ejemplo, el material de liberación retardada puede ser insoluble en el fluido de

un primer ambiente de uso, tal como jugos gástricos, fluidos ácidos o líquidos polares, y soluble o erosionable en el fluido de un segundo ambiente de uso, tal como jugos intestinales, fluidos de pH sustancialmente neutro o básico, o líquidos apolares. Una amplia variedad de otros materiales poliméricos son conocidos por poseer estas diversas propiedades de solubilidad y pueden ser utilizados.

5 materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ftalato acetato de celulosa (CAP), trimeletato acetato de celulosa (CAT), ftalato de poli(acetato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), copolímero de poli(metacrilato etilacrilato) (1:1) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:2), EUDRAGIT™ L-30-D (MA-EA, 1:1), EUDRAGIT™ L-100-55 (MA-EA, 1:1), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), COATERIC™ (PVAP), AQUATERIC™ (CAP), AQOAT™ (HPMCAS) y combinaciones de los mismos.

Un material polimérico opcional para el material/recubrimiento de liberación retardada es un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, tal como el material provisto por BASF bajo su marca registrada KOLLIDON VA64. Este puede estar mezclado con otros excipientes tales como estearato de magnesio, povidona, que es provista por BASF bajo su marca registrada KOLLIDON K 30, e hidroxipropil metilcelulosa, que es provista por Dow bajo su marca registrada METHOCEL E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones con diferentes concentraciones de polímero según la viscosidad deseada de la solución. Por ejemplo, una solución acuosa de 10% p/v de KOLLIDON™ K 30 tiene una viscosidad de aproximadamente 5.5-8.5 cps a 20° C, y una solución acuosa de 2% p/v de METHOCEL™ E-15 tiene una viscosidad de aproximadamente 13-18 cps a 20° C.

La composición de liberación retardada también puede comprender otros materiales apropiados que son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y los cuales promoverán la liberación entérica. Estos materiales no se disuelven, disgregan o cambian su estructura en el estómago y durante el período de tiempo que la forma de dosificación reside en el estómago. Materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo que consiste en (a) queratina, queratina sandárica-tolu, salol (salicilato de fenilo), salol beta-naftilbenzoato y acetotano, salol con bálsamo de Perú, salol con tolu, salol con goma mastic, salol y ácido esteárico, y salol y goma laca; (b) un miembro seleccionado del grupo que consiste en proteína formalizada, gelatina formalizada y gelatina entrecruzada formalizada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido mirístico-aceite de castor hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-sebo de oveja, ácido esteárico-bálsamo de tolu y ácido esteárico-aceite de castor; (d) un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma laca, goma laca amoniada, goma laca amoniada-salol, goma laca-grasa de lana, goma laca-acetil alcohol, goma laca-ácido esteárico-bálsamo de tolu y goma laca estarato de n-butilo; (e) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido abiético, abietato de metilo, benzoína, bálsamo de tolu, sandárica, mastic con tolu y mastic con acetil alcohol; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizadas a partir de metacrilato ácido y éster metílico del ácido metacrílico, resinas acrílicas copoliméricas de ácido metacrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alquilacrílico y ésteres alquílicos del ácido alquilacrílico, resinas acrílicas tales como el copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato de butilo-metacrilato de metilo de 150.000 de peso molecular, copolímero 50:50 de ácido metacrílico-metacrilato de metilo de 135.000 de PM, copolímero 30:70 de ácido metacrílico-metacrilato de metilo de 135.000 de PM, ácido metacrílico-metacrilato de dimetilaminoetilo-acrilato de etilo de 750.000 de PM, ácido metacrílico-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 1.000.000 de peso molecular y acrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 550.000 de PM; y (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetil ftalato de celulosa, diacetil ftalato de celulosa, triacetil ftalato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa sódica, éster ftalato de celulosa, éter ftalato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, éster-éter ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, sales alcalinas de ftalato acetato de celulosa, sales alcalino térreas de ftalato acetato de celulosa, sal de calcio de ftalato acetato de celulosa, sal de amonio de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo (tal como SURETERIC™ de Colorcon), dietilftalato de ftalato acetato de polivinilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dialquilo donde el grupo alquilo comprende de 1 a 7 grupos alquilo lineales y ramificados, ftalatos de arilo y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica.

Se entiende por "material que controla la velocidad de liberación" o "modificador de la velocidad de liberación" un compuesto o combinación de compuestos que regulan o controlan la liberación de un agente activo desde una composición o capa de liberación prolongada. El material que controla la velocidad de liberación puede estar incluido dentro de la matriz de una composición de liberación prolongada y/o puede estar incluido en una película (recubrimiento) que rodea a una composición de liberación prolongada. Por ejemplo, una composición o capa de liberación prolongada puede comprender una película de control de la velocidad de liberación y/o un material que controla la velocidad de liberación inmerso dentro de su matriz. El material que controla la velocidad de liberación ayudará a proporcionar la liberación prolongada del agente terapéutico y puede cooperar con otros componentes de la formulación para proporcionar una liberación del agente activo ya sea retardada, sostenida, sincronizada, dependiente del pH, dirigida, o controlada. Se entenderá que algunos de los aglutinantes mencionados aquí también pueden ser considerados como modificadores de la velocidad de liberación. Ejemplos de

compuestos adecuados para ser utilizados como material que controla la velocidad de liberación incluyen, sin ser limitantes, HPMC (hidroxipropil metilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), PEO (poli(óxido de etileno)), butirato acetato de celulosa, propionato acetato de celulosa, propionato de celulosa, carragenano, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, acetato de polivinilo, dispersiones de látex, acacia, tragacanto, goma guar, gelatina, cera, y combinaciones de los mismos.

Otros polímeros adecuados son excipientes ampliamente conocidos, comúnmente empleados en el campo de las formulaciones farmacéuticas y se incluyen en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition*, Alfonso R. Gennaro (editor), (Mack y Arthur Commarata, *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3rd edition* (Lea & Febinger, Philadelphia, PA, 1983, pp. 592-638); A.T. Florence y D. Altwood, *Physicochemical Principles of Pharmacy, 2nd Edition* (MacMillan Press, London, 1988, pp. 281-334). La descripción íntegra de las referencias aquí citadas se incorporan como referencias. Aún otros polímeros apropiados incluyen polímeros naturales solubles en agua, polímeros semisintéticos solubles en agua (tales como los derivados de la celulosa solubles en agua) y polímeros sintéticos solubles en agua. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos tales como inulina, pectina, derivados del ácido algínico (por ejemplo alginato de sodio) y agar, y polipéptidos tales como caseína y gelatina. Los polímeros semi-sintéticos incluyen derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; sus éteres mixtos tales como hidroxipropil metilcelulosa y otros éteres mixtos tales como hidroxietil etilcelulosa e hidroxipropil etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato y carboximetilcelulosa y sus sales, especialmente carboximetilcelulosa sódica. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados del polivinilo (alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y sulfonato de poliestireno) y varios copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo carbomer). Asimismo, se consideran dentro del ámbito de la presente invención otros polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos no citados aquí que reúnen los criterios de solubilidad en agua, aceptabilidad farmacéutica e inactividad farmacológica.

Se pueden agregar solutos al comprimido. Estos solutos pueden ayudar en la suspensión o disolución del fármaco. Ejemplos de solutos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa, combinaciones de los mismos y otros materiales similares o equivalentes ampliamente conocidos en la técnica.

En ensayos de disolución estándar, los valores pueden variar dependiendo de las condiciones empleadas. Además, los valores pueden tener una desviación estándar absoluta (STD) de  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  ó  $\pm 3\%$  en cada punto de tiempo dado.

La amantadina puede ser administrada a pacientes parkinsonianos en estadios avanzados como terapia complementaria (sumada o en combinación) a la levodopa para el tratamiento de discinesias. Por ejemplo, la Publicación Internacional PCT nº WO04/087116 de Vergez y col. describe un estudio controlado de fase II, doble ciego, llevado a cabo para evaluar el impacto de la combinación de amantadina y citalopram en la escala UPDRS de pacientes que sufren fluctuaciones motoras. El estudio mostró claras evidencias de que la amantadina sumada al tratamiento con levodopa produce una mejora significativa en todas las escalas relacionadas con fluctuaciones motoras (UPDRS y AIMS) en pacientes fluctuantes.

El Ejemplo 1 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona amantadina LP, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

Las FIGs. 5, 6 y 7 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 1. El ensayo *in vitro* fue llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas) en 900 ml de HCl 0,1 N mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ$  C. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El perfil de liberación de amantadina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 1 se describe como sigue y se describe en la FIG. 5. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
1	7	7,5	0	20
2,5	35	9,0	16	50

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
4	62	10,2	43	78
6	80	8,2	56	94
8	86	5,6	70	101
10	89	4,2	75	102

El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 1 se describe en la FIG. 6 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
0,5	52	10,0	30	65
1	65	6,0	44	77
2	80	4,0	55	88
3	87	5,5	65	102
4	95	3,5	85	101

5

El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 1 se describe en la FIG. 7 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	40	5,9	20	55
20	70	7,4	50	89
30	90	6,6	70	98
45	99	4,8	85	103

10 El Ejemplo 2 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene amantadina LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y en lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente.

15 Las FIGs. 8, 9 y 10 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 2. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), primero en 700 ml de HCl 0,1 N mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , durante 1 hora, y luego en 900 ml de solución buffer fosfato pH 6 con 0.5-1% Tween 80 o lauril sulfato de sodio. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El perfil de liberación de amantadina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 2 se describe como sigue y se describe en la FIG. 8. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

20

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
1	18	6,3	5	35
2	35	5,7	15	58
4	62	4,7	40	83
6	81	6,2	62	96
8	86	7,3	70	101

5 El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 2 se describe en la FIG. 9 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
0,5	20	5,6	5	35
1	52	7,3	47	57
1,5	65	6,4	53	75
2	70	7,2	60	88
3	86	7,5	70	102
4	95	4,6	75	101

El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 2 se describe en la FIG. 10 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	45	4,9	22	65
20	73	6,8	48	92
30	91	8,7	68	99
45	98	5,4	80	101

10

El Ejemplo 7 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo matricial que proporciona amantadina LP, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo matricial y en lados opuestos del núcleo matricial.

15

Las FIGs. 11, 12 y 13 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 7. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N, a 50 rpm, mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ . El perfil de liberación de amantadina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 7 se describe en la FIG. 11 y se

describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	36	5,0	15	55
4	67	4,6	40	82
6	81	2,3	56	94
8	87	4,7	73	101

5 El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 7 se describe en la FIG. 12 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
0,5	51	12,5	31	66
1	66	7,9	43	75
2	81	6,6	56	89
4	94	6,4	85	102

10 El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 7 se describe en la FIG. 13 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	41	6,4	21	56
20	72	8,5	49	88
30	92	7,4	71	97
45	98	7,1	86	101

15 Las medicaciones con mayor evidencia de eficacia en el trastorno de ansiedad generalizado (TAG) son las benzodiazepinas, incluyendo la nueva formulación de alprazolam de acción prolongada. Estos fármacos tienen baja incidencia de efectos colaterales pero pueden causar dependencia física, retraimiento, y sedación. Los antidepresivos también son eficaces en TAG pero actúan con menor rapidez que las benzodiazepinas (Rickels y col., *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 14:9-16). La combinación de venlafaxina y alprazolam puede conducir a un aumento en la mejora de pacientes que no responden a una única propuesta de tratamiento; y la adición de ondansetrón a la combinación puede ayudar a evitar la discontinuación el tratamiento debido a la náusea comúnmente causada por la venlafaxina.

20 El Ejemplo 3 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR y una capa externa que contiene alprazolam LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

5 Las FIGs. 14, 15 y 16 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 3. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N con 0.1% Tween, mantenido a una temperatura de 37±0.5° C. El perfil de liberación de venlafaxina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 3 se describe en la FIG. 14 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	18	15,9	6	30
4	40	8,6	15	65
8	59	11,5	30	88
12	73	4,9	50	95
20	87	6,5	70	100
24	89	6,4	78	101

10 El perfil de liberación de ondansetrón de los comprimidos multicapa del Ejemplo 3 se describe en la FIG. 15 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	45	4,9	23	60
20	72	6,8	47	91
30	85	8,7	57	98
45	99	5,4	70	101

El perfil de liberación de alprazolam de los comprimidos multicapa del Ejemplo 3 se describe en la FIG. 16 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	18	6,3	5	35
4	39	5,7	15	68
8	68	4,7	40	95
12	85	6,2	62	96

15 El Ejemplo 8 describe un comprimido multicapa que comprende una cápsula que contiene comprimidos microosmóticos de venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR y una capa externa que contiene alprazolam LP en disposición apilada con respecto a la cápsula y en lados opuestos de la cápsula.

20 Las FIGs. 17, 18 y 19 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 8. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con en un aparato de disolución USP Tipo II

(paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N con 0.1% Tween, a 50 rpm, mantenido a una temperatura de  $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ . El perfil de liberación de venlafaxina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 8 se describe en la FIG. 17 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
4	40	8,7	15	68
8	59	11,5	30	87
15	78	10,4	57	97
20	87	8,9	70	100
24	89	7,8	75	101

5

El perfil de liberación de ondansetrón de los comprimidos multicapa del Ejemplo 8 se describe en la FIG. 18 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	46	5,6	22	64
20	71	6,7	42	92
30	86	8,4	58	97
45	97	5,1	72	102

10

El perfil de liberación de alprazolam de los comprimidos multicapa del Ejemplo 8 se describe en la FIG. 19 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	17	5,8	6	36
4	39	6,7	16	67
8	67	6,4	39	95
12	86	2,3	61	99

15

La coadministración de levodopa y carbidopa puede ser empleada para tratar la enfermedad de Parkinson. Ejemplos de agentes activos adicionales que pueden funcionar para aumentar o mejorar el tratamiento o condiciones asociadas con la enfermedad de Parkinson incluyen selegilina, inhibidores COMT como entacapona o tolcapona, agonistas de la dopamina como bromocriptina, ropinirol, pergolida, rotigotina, o pramipexol, y moduladores de la motilidad estomacal como mosaprida o domperidona. Estos agentes activos pueden emplearse solos o en combinaciones de dos, tres, cuatro o más agentes activos.

20

El Ejemplo 4 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona ropinirol LC, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

5 Las FIGs. 20, 21 y 22 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 4. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N a 50 rpm mantenido a una temperatura de 37±0,5° C. El perfil de liberación de ropinirol de los comprimidos multicapa del Ejemplo 4 se describe en la FIG. 20 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
1	7	7,5	0	20
2,5	35	9,0	16	50
4	62	10,2	43	78
6	80	8,2	56	94
8	86	5,6	70	101
12	89	4,2	75	102

10 El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 4 se describe en la FIG. 21 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
0,5	53	11,0	30	64
1	64	6,5	45	78
2	78	4,6	54	89
3	88	6,0	66	101
4	94	4,5	82	102

15 El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 4 se describe en la FIG. 22 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	41	5,8	19	56
20	72	7,3	52	88
30	92	6,0	69	99
45	98	8,0	84	102

La combinación de un antipsicótico atípico con un inhibidor de la reabsorción de serotonina para el tratamiento de psicosis con trastorno depresivo grave, puede ayudar a hallar un mayor alivio que empleando solamente un agente antipsicótico atípico. La combinación de venlafaxina y quetiapina puede

conducir a un aumento en la mejora de pacientes que no responden a una única propuesta de tratamiento; y la adición de ondansetrón a la combinación puede ayudar a evitar la discontinuación del tratamiento debido a la náusea causada comúnmente por la venlafaxina.

5 El Ejemplo 5 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR y una capa externa que contiene quetiapina LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

10 Las FIGs. 23, 24 y 25 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 5. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N a 50 rpm mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$  C. El perfil de liberación de venlafaxina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 5 se describe en la FIG. 23 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	17	16,9	7	32
4	39	9,4	14	67
8	61	11,5	31	89
12	72	5,5	48	94
20	87	6,4	69	100
24	91	5,8	77	101

15 El perfil de liberación de ondansetrón de los comprimidos multicapa del Ejemplo 5 se describe en la FIG. 24 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	46	4,7	22	61
20	74	7,8	47	91
30	85	7,9	56	98
45	98	8,2	71	102

20 El perfil de liberación de quetiapina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 5 se describe en la FIG. 25 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	20	6,4	10	40
4	44	6,2	22	69
8	70	5,7	50	90
12	85	6,8	65	101

5 La quetiapina es empleada para el tratamiento de episodios maníacos agudos asociados al desorden bipolar I, sea monoterapia o terapia complementaria a los estabilizadores del estado de ánimo litio o divalproex. La combinación de quetiapina y ambos, litio y divalproex, puede proporcionar una propuesta más efectiva para el tratamiento de los episodios maníacos agudos.

10 El Ejemplo 6 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona litio LP, y una capa externa que contiene quetiapina LI o LR y una capa externa que contiene divalproex sodio LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

15 Las FIGs. 26, 27 y 28 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 6. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N a 50 rpm, mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$  C. El perfil de liberación del litio de los comprimidos multicapa del Ejemplo 6 se describe en la FIG. 26 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	35	16,9	15	68
4	68	9,4	45	87
8	91	5,8	73	101

20 El perfil de liberación de quetiapina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 6 se describe en la FIG. 27 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	37	5,4	21	57
20	65	8,6	43	87
30	82	6,4	54	99
45	95	6,7	70	104

25 El perfil de liberación de divalproex sodio de los comprimidos multicapa del Ejemplo 6 se describe en la FIG. 28 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	21	7,4	10	43
4	47	5,6	27	67
8	75	5,9	50	90
12	81	4,8	64	100

5 El Ejemplo 9 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene entacapona LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y en lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente.

10 Las FIGs. 29, 30 y 31 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 9. El perfil de liberación de entacapona de los comprimidos multicapa del Ejemplo 9 se describe como sigue y se describe en la FIG. 29. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo III, en 250 ml de buffer fosfato USP pH 6,8 con 1% de Tween. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
1	37	7,8	20	53
2	70	6,9	48	85
3	88	6,8	65	98
4	95	7,8	78	100

15 El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 9 se describe como sigue y se describe en la FIG. 30. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), primero en 900 ml de HCl 0,1 N mantenido a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  durante 1 hora, y luego el medio es ajustado a pH 6 con 1% de Tween. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

20

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
0,5	0	15,0	0	2
1	0	18,0	0	4
1,5	50	15,4	30	75
2,5	87	7,5	65	101
4	95	5,3	75	102

El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 9 se describe como sigue y se describe en la FIG. 31. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máy
0	0	0	0	0
10	41	5,4	21	54
20	71	6,5	49	90
30	89	6,9	69	99
45	98	5,4	84	102

5 El Ejemplo 10 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene entacapona LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y en lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente.

10 Las FIGs. 32, 33 y 34 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 10. El perfil de liberación de entacapona de los comprimidos multicapa del Ejemplo 10 se describe como sigue y se describe en la FIG. 32. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo III, en 250 ml de buffer fosfato USP pH 6,8 con 1% de Tween. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máy
0	0	0	0	0
1	38	8,4	19	54
2	71	6,5	49	87
3	87	5,7	68	101
4	96	8,5	77	102

20 El perfil de liberación de levodopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 10 se describe como sigue y se describe en la FIG. 33. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), primero en 900 ml de HCl 0,1 N mantenido a una temperatura de 37±0,5° C durante 1 hora, y luego el medio es ajustado a pH 6 con 1% de Tween. Las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta presión. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máy
0	0	0	0	0
0,5	23	6,5	9	38
1	51	7,2	44	56
1,5	66	6,6	54	76
2	71	7,1	61	88
3	87	7,4	71	101
4	96	5,4	74	101

El perfil de liberación de carbidopa de los comprimidos multicapa del Ejemplo 10 se describe como sigue y se describe en la FIG. 34. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	44	4,2	21	66
20	74	6,7	47	93
30	90	8,9	69	97
45	97	5,5	81	101

5 El naproxeno es un ácido arilacético con propiedades analgésicas y antipiréticas, miembro del grupo de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa. La ergotamina es un agente bloqueante alfa adrenérgico con un efecto estimulante sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos periféricos y craneales, produciendo depresión de los centros vasomotores centrales. La domperidona es un agente bloqueante de los receptores de dopamina que no atraviesa la barrera hematoencefálica y su acción en la zona quimio-receptora a gatillo produce un efecto antiemético. La combinación de naproxeno, ergotamina y domperidona proporcionaría un tratamiento sintomático para el ataque agudo de migraña, basado en una dosis consistente de un analgésico, tal como el naproxeno, cuyo efecto que será realzado por las propiedades vasoconstrictoras de un alcaloide del ergot, tal como la ergotamina. La coadministración de un fármaco antiemético, tal como la domperidona, que también incrementa la motilidad gástrica, es probable que facilite la absorción de los otros fármacos y que, a su vez, disminuya los síntomas asociados de la migraña, tales como las náuseas y los vómitos, ayudando a aliviar el ataque.

20 El Ejemplo 11 describe un comprimido multicapa que comprende un núcleo osmótico que proporciona domperidona LP, y una capa externa que contiene ergotamina LI o LR y una capa externa que contiene naproxeno LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico.

25 Las FIGs. 35, 36 y 37 muestran el perfil de liberación para las formulaciones preparadas como se describe en el Ejemplo 11. El ensayo *in vitro* es llevado a cabo con un aparato de disolución USP Tipo II (paletas), en 900 ml de HCl 0,1 N a 50 rpm, mantenido a una temperatura de 37±0,5° C. El perfil de liberación de domperidona de los comprimidos multicapa del Ejemplo 11 se describe en la FIG. 35 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
1	7	7,3	0	19
2,5	35	9,1	18	52
4	62	9,9	42	78
6	80	8,5	54	92
8	86	5,4	71	100
12	89	4,0	76	101

30 El perfil de liberación de ergotamina de los comprimidos multicapa del Ejemplo 11 se describe en la FIG. 36 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (min)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
10	40	4,5	21	60
20	73	7,6	47	90
30	85	7,8	56	97
45	99	8,0	70	102

5 El perfil de liberación de naproxeno de los comprimidos multicapa del Ejemplo 11 se describe en la FIG. 37 y se describe como sigue. El tiempo es medido desde el instante en que el comprimido es inicialmente colocado en un ambiente acuoso.

Tiempo (hrs)	Promedio Liberado (%)	DS	Mín	Máx
0	0	0	0	0
2	20	7,0	11	43
4	46	5,4	26	65
8	77	5,8	49	91
12	82	4,5	64	99

Los siguientes ejemplos no deben ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de sólo algunas de las muchas realizaciones contempladas en la presente invención. Los métodos aquí descritos pueden seguirse para preparar comprimidos según la invención.

10

#### EJEMPLO 1

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo osmótico (composición intermedia que contiene fármaco) que proporciona amantadina LP, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y en lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

15

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Clorhidrato de amantadina	160
Diluyente 1	10,0-50,0
Aglutinante	5,0-15,0
Deslizante	0,15-3,0
Lubricante	0,5-5,0
Agente osmótico	0-75
Diluyente 2	5,0-30,0
<b>Membrana semipermeable</b>	

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Ester de celulosa 1	0-30,0
Ester de celulosa 2	0-30,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Levodopa	100,0
Carbidopa	50,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Levodopa	100,0
Polímero LP	1,0-10,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

5 El clorhidrato de amantadina, el diluyente 1, el diluyente 2 y un aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego son mezclados con el agente osmótico previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es tamizado en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego es secado en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla de un deslizante y un lubricante, previamente tamizada a través de una malla de 60, y es mezclado por aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 7-10 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos.

15 Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa 1, el éster de celulosa 2 y un plastificante de bajo peso molecular son mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El rango del peso de la membrana semipermeable está entre 8 y 20 mg aproximadamente. Luego los núcleos recubiertos son perforados con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0.2-0.8 mm de diámetro.

20 La composición LI/LR (capa A) es preparada como sigue: la levodopa, la carbidopa, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un

molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo se seca en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LI/LR.

La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LP, primero son primer tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego son mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y una sal inorgánica previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, se agregan el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y se mezclan por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición de la capa LP.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 200-850 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 150-800 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 2

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente (composición de ejemplo intermedia que contiene fármaco) que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene amantadina LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y sobre lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Núcleo con cubierta gastrorresistente</b>	
<b>Núcleo (LP)</b>	
Levodopa	100,0
Diluyente	5,0-100,0
Polímero LC	1,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Recubrimiento entérico (LRet)</b>	
Polímero de película entérica	5,0-200,0
Plastificante (opcional)	0,1-20,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Levodopa	100,0
Carbidopa	50,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Amantadina	160,0
Polímero LC	1,0-10,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

5 La composición del núcleo LP es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LC, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con  
10 una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos. La mezcla final es comprimida para proporcionar los núcleos.

15 La composición del recubrimiento entérico es preparada como sigue: el polímero de la película entérica y el plastificante son mezclados en agua purificada para formar una suspensión polimérica. Esta suspensión es rociada sobre los núcleos en una paila perforada para obtener los núcleos recubiertos gastrorresistentes.

20 La composición LI/LR (capa A) es preparada como sigue: la levodopa, la carbidopa, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante,  
25 previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LI/LR.

30 La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: la amantadina y el polímero LC, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica previamente molida utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una

mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición de la capa LP.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos recubiertos gastroresistentes secos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 200-830 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo con cubierta gastroresistente es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 200-860 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

### EJEMPLO 3

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo osmótico que proporciona venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR, y una capa externa que contiene alprazolam LP en disposición apilada con respecto a y sobre lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Clorhidrato de venlafaxina	169,72
Diluyente	30,0-100,0
Sal osmótica	10,0-80,0
Aglutinante	10,0-30,0
Plastificante 1	1,0-5,0
Deslizante	2,0-10,0
Plastificante 2	20,0-50,0
Lubricante	2,0-15,00
<b>Membrana semipermeable</b>	
Ester de celulosa	1,0-100,0
Plastificante	2,0-10,0
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Ondansetrón HCl,2H <sub>2</sub> O	5,0
Diluyente 1	50,0-200,0
Diluyente 2	50,0-200,0
Aglutinante	4,0-40,0
Disgregante	3,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Capa B (LP)</b>	
Alprazolam	1,0
Polímero LP	1,0-10,0
Diluyente 1	50,0-200,0
Diluyente 2	50,0-200,0
Plastificante	10,0-70,0
Sal inorgánica	1,0-40,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-10,0

5 El clorhidrato de venlafaxina, el diluyente y el aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 1000 rpm, y luego son mezclados con la sal osmótica, previamente molida utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020–0069 a menos  
10 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 25 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición de una solución que contiene un plastificante de bajo peso molecular y un plastificante de mayor peso molecular en agua purificada para gránulos. El granulado húmedo es tamizado a través de un Quadro Comil a una velocidad inferior a 1000 rpm, y luego es secado en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los  
15 gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla del deslizante y el lubricante, previamente tamizada a través de una malla de 100, y es mezclada por aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 8,0 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos.

15 Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa y el plastificante de bajo peso molecular son mezclados en una mezcla de solventes. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. Luego, los núcleos recubiertos son perforados con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm de diámetro.

20 La composición de liberación inmediata o rápida (capa A) es preparada como sigue: el ondansetrón, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con  
25 mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

30 La composición de la capa de liberación prolongada (capa B) es preparada como sigue: el alprazolam y el polímero LP, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación fue iniciado por la  
35 adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente  
40 tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 100-500 mg de

composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 100-540 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 4

- 5 El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo osmótico que proporciona ropinirol LC, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y sobre lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Ropinirol	3,0
Diluyente 1	10,0-50,0
Aglutinante	5,0-15,0
Deslizante	0,15-3,0
Lubricante	0,5-5,0
Agente osmótico	0-75
Diluyente 2	5,0-30,0
<b>Membrana semipermeable</b>	
Ester de celulosa 1	0-30,0
Ester de celulosa 2	0-30,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Levodopa	100,0
Carbidopa	50,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Levodopa	100,0
Polímero LP	1,0-10,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

El ropinirol, el diluyente 1, el diluyente 2 y el aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego son mezclados con el agente osmótico, previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020–0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es tamizado en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego se seca en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991 $\mu$  a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla del deslizante y el lubricante, previamente tamizada a través de una malla de 60, y es mezclado por aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 7-10 mm de diámetro para formar núcleos no recubiertos.

Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa 1, el éster de celulosa 2 y el plastificante de bajo peso molecular son mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El rango de peso de la membrana semipermeable está entre 8 y 20 mg aproximadamente. Luego, el recubrimiento de membrana de cada núcleo es perforado con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm de diámetro a través del recubrimiento semipermeable.

La composición de liberación inmediata o rápida (capa A) es preparada como sigue: la levodopa, la carbidopa, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu$ m, y luego son mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu$ m a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

La composición de la capa de liberación prolongada (capa B) es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LP, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu$ m, y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu$ m a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 200-830 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 150-800 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 5

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo osmótico que proporciona venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR, y una capa externa que contiene quetiapina LP en disposición apilada con respecto al núcleo

osmótico y sobre lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Clorhidrato de venlafaxina	169,72
Diluyente	30,0-100,0
Agente osmótico	10,0-80,0
Aglutinante	10,0-30,0
Plastificante 1	1,0-5,0
Deslizante	2,0-10,0
Plastificante 2	20,0-50,0
Lubricante	2,0-15,00
<b>Membrana semipermeable</b>	
Ester de celulosa	1,0-100,0
Plastificante	2,0-10,0
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Ondansetrón HCl,2H <sub>2</sub> O	5,0
Diluyente 1	50,0-200,0
Diluyente 2	50,0-200,0
Aglutinante	4,0-40,0
Disgregante	3,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Quetiapina	100,0
Polímero LP	1,0-10,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

- 5 El clorhidrato de venlafaxina, un diluyente y un aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 1000 rpm, y luego son mezclados con un agente osmótico, previamente molido utilizando un Fitz Mill con una malla de 0020-

0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 25 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición de una solución que contiene un plastificante de bajo peso molecular y un plastificante de mayor peso molecular en agua purificada para granulación. El granulado húmedo es tamizado en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 1000 rpm, y luego es secado en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla de un deslizante y un lubricante, previamente tamizada a través de una malla de 100, y es mezclado por aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 8,0 mm de diámetro para formar núcleos no recubiertos.

Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa y un plastificante de bajo peso molecular son mezclados en una mezcla de solventes. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. Los núcleos recubiertos son luego perforados con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm de diámetro.

La composición de liberación inmediata o rápida (capa A) es preparada como sigue: el ondansetrón, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego son mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

La composición de la capa de liberación prolongada (capa B) es preparada como sigue: la quetiapina y el polímero LP, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 100-500 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 150-800 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 6

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo que proporciona litio LP, y una capa externa que contiene quetiapina LI o LR, y una capa externa que contiene divalproex sodio LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y sobre lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Litio	300
Diluyente 1	20-100
Aglutinante	10-30
Deslizante	0,2-5
Lubricante	1-7
Cloruro de sodio	0-150
Diluyente 2	10-60
<b>Membrana semipermeable</b>	
Ester de celulosa 1	0-30,0
Ester de celulosa 2	0-30,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Quetiapina	100,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Divalproex sodio	250,0
Polímero LP	2,5-50,0
Diluyente 1	50,0-200,0
Diluyente 2	50,0-200,0
Plastificante	25,0-100,0
Sal inorgánica	2,5-50,0
Deslizante	0,5-12,5
Lubricante	2,5-12,5

5

El litio, el diluyente 1, el diluyente 2 y un aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego son mezclados con cloruro de sodio, previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a

5 gránulos. El granulado húmedo es tamizado en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego es secado en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla de un deslizante y un lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 60, y es mezclado por aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 7-10 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos.

10 Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa 1, el éster de celulosa 2 y el plastificante de bajo peso molecular son mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El rango del peso de la membrana semipermeable está entre 8 y 20 mg aproximadamente. Luego, el recubrimiento de membrana de cada núcleo es perforado con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm de diámetro a través del recubrimiento semipermeable.

15 La composición de liberación inmediata o rápida (capa A) es preparada como sigue: la quetiapina, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

25 La composición de la capa de liberación prolongada (capa B) es preparada como sigue: el divalproex sodio y el polímero LP, son primer tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

40 Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 150-800 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 350-880 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

**EJEMPLO 7**

45 El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un núcleo matricial (composición intermedia de ejemplo que contiene fármaco) que proporciona amantadina LP, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene levodopa LP en disposición apilada con respecto al núcleo matricial y sobre lados opuestos del núcleo matricial. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Núcleo matricial</b>	
Clorhidrato de amantadina	160
Diluyente	50,0-150,0
Polímero LC	1,0-20,0
Deslizante	0,2-1,0
Lubricante	0,2-1,0

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
Agente hidrofílico	5,0-25,0
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Levodopa	100,0
Carbidopa	50,0
Diluyente	30,0-150,0
Aglutinante	5,0-25,0
Disgregante	5,0-15,0
Deslizante	0,5-2,5
Lubricante	0,5-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Levodopa	100,0
Polímero LP	1,0-15,0
Diluyente	50,0-150,0
Plastificante	5,0-40,0
Deslizante	0,1-5,0
Lubricante	0,5-5,0

5 El clorhidrato de amantadina, el diluyente y polímero LC, son primero tamizados en una granuladora de alto corte por hasta 6-8 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es tamizado a través de una malla número 10, y luego es secado en un lecho fluido a 50° C durante 30-40 minutos para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un molino cónico con una malla 040G para reducción de tamaño. Luego, una mezcla del deslizante, el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 60, y el agente hidrofílico es agregada y mezclada por 10 aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una prensa de comprimidos rotatoria con punzones de 7-8 mm de diámetro para formar los núcleos matriciales.

15 La composición LI/LR (capa A) es preparada como sigue: la levodopa, la carbidopa, el diluyente, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LI/LR.

25 La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LP, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados con el diluyente en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición de la capa LP.

- 5 Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LP es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LI/LR es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos matriciales son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 150-320 mg de composición LP, y luego el núcleo matricial es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 190-350 mg de la composición LI/LR y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 8

- 10 El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende una cápsula (composición intermedia de ejemplo que contiene fármaco) que contiene comprimidos microosmóticos de venlafaxina LC, y una capa externa que contiene ondansetrón LI o LR y una capa externa que contiene alprazolam LP en disposición apilada con respecto a la cápsula y sobre lados opuestos de la cápsula. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Cápsula dura de gelatina</b>	<b>7 comprimidos microosmóticos por cápsula</b>
<b>Comprimido microosmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Clorhidrato de venlafaxina	24,25
Agente osmótico	3,0-14,0
Aglutinante	1,5-5,0
Plastificante	0,7-1,4
Deslizante	0,1-0,8
Lubricante	0,2-0,8
<b>Membrana</b>	
Ester de celulosa	4,0-9,0
Plastificante	0,3-0,9
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Ondansetrón HCl,2H <sub>2</sub> O	5,0
Diluyente	50,0-200,0
Aglutinante	5,0-30,0
Disgregante	2,0-10,0
Deslizante	0,5-3,0
Lubricante	0,5-4,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Alprazolam	1,0
Polímero LP	5,0-20,0
Diluyente 1	20,0-100,0
Diluyente 2	20,0-150,0
Plastificante	10,0-30,0

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
Sal inorgánica	2,0-20,0
Deslizante	0,1-5,0
Lubricante	1,0-5,0

5 El clorhidrato de venlafaxina, el agente osmótico y el aglutinante son mezclados en una mezcladora de granulación para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición de una solución del plastificante en agua purificada a la mezcla en polvo. El granulado húmedo es luego secado a 40-50° C por 3 horas. Después, los gránulos secos son molidos y luego mezclados con el deslizante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 100. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 3,0-4,0 mm de diámetro para obtener micro-comprimidos de 34-50 mg cada uno.

10 Una composición de la membrana es preparada como sigue: el éster de celulosa y el plastificante son mezclados en una mezcla de solventes. La mezcla es rociada sobre los micro-comprimidos para obtener los comprimidos microosmóticos. Las cápsulas duras de gelatina son llenadas con 7 comprimidos microosmóticos por cápsula.

15 La composición de liberación inmediata o liberación rápida (capa A) es preparada como sigue: el ondansetrón, el diluyente, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos empleando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

25 La composición de la capa de liberación prolongada (capa B) es preparada como sigue: el alprazolam y el polímero LP, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos empleando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación fue iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos.

35 Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva (primera posición de llenado) de la máquina comprimidora, la composición LP es cargada en la segunda tolva (segunda posición de llenado) de la máquina comprimidora, y las cápsulas duras de gelatina son colocadas en el dispensador interno. La matriz es primero llenada con 60-225 mg de composición LI/LR y luego la cápsula dura de gelatina es dispensada sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 60-350 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

#### EJEMPLO 9

45 El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene carbidopa LI o LR y una capa externa que contiene entacapona LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y sobre lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
Núcleo con cubierta gastrorresistente	
Núcleo (LP)	

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Levodopa	200,0
Diluyente	10,0-200,0
Polímero LC	2,0-40,0
Deslizante	0,4-10
Lubricante	2,0-10,0
<b>Recubrimiento entérico (LRet)</b>	
Polímero de película entérica	5,0-200,0
Plastificante (opcional)	0,1-20,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Carbidopa	50,0
Diluyente 1	20,0-150,0
Diluyente 2	20,0-150,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Entacapona	200,0
Polímero LC	1,0-15,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

5 La composición del núcleo LP es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LC, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos. La mezcla final es comprimida para proporcionar los núcleos.

La composición del recubrimiento entérico es preparada como sigue: el polímero de película entérica y el plastificante son mezclados en agua purificada para formar una suspensión polimérica. Esta suspensión es rociada sobre los núcleos en una paila de recubrimiento para obtener los núcleos recubiertos gastrorresistentes.

5 La composición LI/LR (capa A) es preparada como sigue: la carbidopa, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los  
10 ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición  
15 LI/LR.

La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: la entacapona y el polímero LC, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una  
20 mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son  
25 agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LP.

Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva (primera posición de llenado) de la máquina comprimidora, la composición LP es cargada en la segunda tolva (segunda posición de llenado) de la máquina comprimidora, y los núcleos recubiertos gastrorresistentes secos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero  
30 llenada con 100-430 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo con cubierta gastrorresistente es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 250-900 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

### 35 EJEMPLO 10

El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un núcleo con cubierta gastrorresistente que proporciona una liberación retardada y prolongada de levodopa, y una capa externa que contiene levodopa/carbidopa LI o LR, y una capa externa que contiene entacapona LP en disposición apilada con respecto al núcleo con cubierta gastrorresistente y sobre lados opuestos del núcleo con cubierta gastrorresistente. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.  
40

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Núcleo con cubierta gastrorresistente</b>	
<b>Núcleo (LP)</b>	
Levodopa	100,0
Diluyente	5,0-100,0
Polímero LC	1,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Recubrimiento entérico (LRet)</b>	
Polímero de película entérica	5,0-200,0
Plastificante (opcional)	0,1-20,0

<b>Ingredientes/categoría funcional</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Levodopa	100,0
Carbidopa	50,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Aglutinante	5,0-50,0
Disgregante	5,0-20,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Entacapona	200,0
Polímero LC	1,0-15,0
Diluyente 1	20,0-300,0
Diluyente 2	20,0-300,0
Plastificante	10,0-50,0
Sal inorgánica	1,0-30,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0

5 La composición del núcleo LP es preparada como sigue: la levodopa y el polímero LC, primero son tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizador y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos. La mezcla final es comprimida para proporcionar los núcleos.

15 La composición del recubrimiento entérico es preparada como sigue: el polímero de película entérica y el plastificante son mezclados en agua purificada para formar una suspensión polimérica. Esta suspensión es rociada sobre los núcleos en una paila de recubrimiento para obtener los núcleos recubiertos gastrorresistentes.

20 La composición LI/LR (capa A) es preparada como sigue: la levodopa, la carbidopa, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizador, el lubricante y la otra mitad del disgregante,

previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LI/LR.

5 La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: la entacapona y el polímero LC, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991  $\mu\text{m}$ , y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el plastificante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LP.

15 Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva (primera posición de llenado) de la máquina comprimidora, la composición LP es cargada en la segunda tolva (segunda posición de llenado) de la máquina comprimidora, y los núcleos recubiertos gastrorresistentes secos se colocan en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 200-830 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo con cubierta gastrorresistente es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 250-900 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa.

**EJEMPLO 11**

25 El siguiente procedimiento es utilizado para preparar un comprimido multicapa que comprende un dispositivo osmótico (composición intermedia que contiene fármaco) que proporciona domperidona LP, y una capa externa que contiene ergotamina LI o LR, y una capa externa que contiene naproxeno LP en disposición apilada con respecto al núcleo osmótico y sobre lados opuestos del núcleo osmótico. Un ejemplo de formulación se describe a continuación.

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
<b>Dispositivo osmótico</b>	
<b>Núcleo</b>	
Domperidona	10
Diluyente 1	50,0 – 200,0
Aglutinante	5,0 – 20,0
Deslizante	0,15 – 3,0
Lubricante	0,5 – 5,0
Agente osmótico	0 – 70
Diluyente 2	50,0 – 150,0
<b>Membrana semipermeable</b>	
Ester de celulosa 1	0-20,0
Ester de celulosa 2	0-20,0
Plastificante	0,3-1,5
<b>Recubrimiento seco</b>	
<b>Capa A (LI/LR)</b>	
Ergotamina	1,0
Diluyente 1	50,0 - 350,0
Diluyente 2	50,0 – 200,0

Ingredientes/categoría funcional	Cantidad (mg)
Aglutinante	5,0 – 30,0
Disgregante	5,0 – 25,0
Deslizante	0,2-5,0
Lubricante	1,0-5,0
<b>Capa B (LP)</b>	
Naproxeno	500,0
Polímero LP	1,0 – 150,0
Diluyente 1	50,0 – 350,0
Diluyente 2	50,0 – 200,0
Sal inorgánica	1,0 – 30,0
Deslizante	0,2 – 5,0
Lubricante	1,0 – 5,0

5 La domperidona, el diluyente 1, el diluyente 2 y un aglutinante, son primero tamizados individualmente a un tamaño uniforme utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego son mezclados con un agente osmótico, previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación por hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es tamizado en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego es secado en un lecho estático a 50° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Luego, es agregada una mezcla de un deslizante y un lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 60, y es mezclado por aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante es comprimida en una comprimidora con punzones de 6-10 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos.

15 Una composición de la membrana semipermeable es preparada como sigue: el éster de celulosa 1, el éster de celulosa 2 y el plastificante de bajo peso molecular son mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla es rociada sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El rango del peso de la membrana semipermeable está entre 10 y 40 mg aproximadamente. Luego, el recubrimiento de membrana de cada núcleo es perforado con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm de diámetro a través del recubrimiento semipermeable.

25 La composición de liberación inmediata o rápida (capa A) es preparada como sigue: la ergotamina, el diluyente 1, el diluyente 2, el aglutinante y la mitad del disgregante, son primero tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con una malla de 1575 µm a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante, el lubricante y la otra mitad del disgregante, previamente tamizados a través de una malla de 30, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición LI/LR.

35 La composición de la capa LP (capa B) es preparada como sigue: el naproxeno y el polímero LP, son primer tamizados individualmente en un molino rotatorio con una malla de 991 µm, y luego mezclados con el diluyente 1, el diluyente 2 y la sal inorgánica, previamente molidos utilizando un molino de martillo con una malla 0020, en una mezcladora de granulación por hasta 10 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación es iniciado por la adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo es secado en un lecho estático a 50-70° C o en un lecho fluido a 40-60° C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos son molidos usando un molino rotatorio con

una malla de 1575  $\mu\text{m}$  a menos de 1200 rpm para reducción de tamaño. Luego, son agregados el deslizante y el lubricante, previamente tamizados a través de una malla de 60, y son mezclados por aproximadamente 5 minutos para obtener la composición de la capa LP.

5 Los comprimidos multicapa son fabricados como sigue: la composición LI/LR es cargada en la primera tolva de la máquina comprimidora (primera posición de llenado), la composición LP es cargada en la segunda tolva de la máquina comprimidora (segunda posición de llenado), y los núcleos osmóticos son colocados en el dispensador interno de núcleos. La matriz es primero llenada con 150-550 mg de composición LI/LR, y luego el núcleo osmótico es dispensado sobre la primera composición. Después, la matriz es llenada con 150-900 mg de la composición LP y finalmente todos los componentes son comprimidos para obtener los comprimidos multicapa. Lo que antecede es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. Será apreciado que, si bien realizaciones específicas de la invención han sido aquí descritas con propósito de ilustración, se pueden realizar numerosos cambios sin alejarse del concepto y del alcance de esta invención. De acuerdo con ello, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones anexas. Todas las realizaciones aquí descritas y reivindicadas pueden ser llevadas a cabo y ejecutadas sin necesidad de excesiva experimentación y bajo la luz de las descripciones aquí presentadas.

10

15

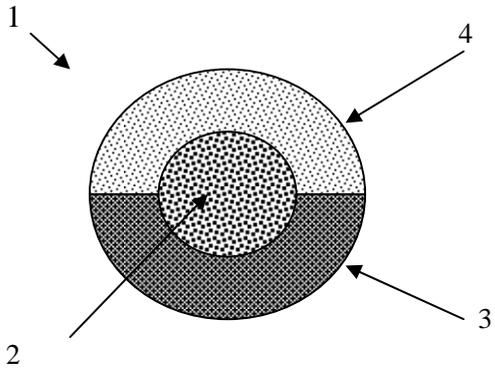
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido de liberación combinada que comprende: a) una primera composición comprimida de liberación rápida que contiene fármaco que comprende al menos un fármaco; b) una segunda composición comprimida de liberación prolongada que contiene fármaco que comprende al menos un fármaco y un modificador de la velocidad de liberación; y c) una composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta, que comprende un núcleo que contiene fármaco rodeado por una cubierta; donde la primera composición comprimida y la segunda composición comprimida se oponen una a la otra, están en contacto directo con la composición intermedia que contiene fármaco, en disposición apilada con respecto a la composición intermedia que contiene fármaco, y dispuestas en caras o superficies opuestas de la composición intermedia que contiene fármaco, por lo que el comprimido proporciona tres perfiles diferentes de liberación de agente activo.
- 10 2. El comprimido de la reivindicación 1, donde la composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta es un dispositivo osmótico que comprende un núcleo rodeado por una membrana que posee un pasaje preformado a través de la misma.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 2, donde la membrana es una membrana semipermeable, una membrana microporosa o una membrana impermeable y, preferentemente,
- (i) donde el pasaje preformado no está bloqueado, o
- (ii) donde el pasaje preformado está bloqueado por la primera o segunda composición comprimida y la liberación inicial del fármaco desde el núcleo es retardada.
- 20 4. El comprimido de la reivindicación 1, donde la composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta es una cápsula que comprende un armazón que encierra una composición que contiene fármaco y, preferentemente,
- (i) donde el receptáculo comprende al menos un pasaje preformado, preferentemente, donde el receptáculo es erosionable, hinchable, degradable y/o soluble en un medio acuoso, más preferentemente donde el receptáculo es erosionable, hinchable, degradable y/o soluble en medio acuoso y la composición que contiene fármaco además comprende un modificador de la velocidad de liberación,
- 25 (ii) donde el receptáculo es un receptáculo que controla la velocidad de liberación, o
- (iii) donde el receptáculo no es un receptáculo que controla la velocidad de liberación y la composición que contiene fármaco dentro del receptáculo comprende un material que controla la
- 30 velocidad de liberación.
5. El comprimido de la reivindicación 1, donde la composición intermedia de liberación prolongada que contiene fármaco, preformada y recubierta es un núcleo con cubierta gastrorresistente que comprende una cubierta gastrorresistente que rodea una composición que contiene fármaco, preferentemente donde el núcleo con cubierta gastrorresistente comprende un material que controla la
- 35 velocidad de liberación, más preferentemente donde el núcleo con cubierta gastrorresistente está destinado a una liberación de fármaco por debajo de la región gástrica tras la administración oral del comprimido a un sujeto, más preferentemente donde el núcleo con cubierta gastrorresistente está destinado a la liberación de fármaco en el intestino o en el colon tras la administración del comprimido a un sujeto.
- 40 6. El comprimido de la reivindicación 1, donde el comprimido comprende tres fármacos diferentes, preferentemente,
- (i) donde un fármaco en la primera composición comprimida es diferente de un fármaco en la segunda composición comprimida, más preferentemente,
- 45 (i-1) donde un fármaco en la primera composición comprimida es diferente de un fármaco en el núcleo que contiene fármaco, o
- (i-2) donde el fármaco en la segunda composición comprimida es diferente del fármaco en el núcleo que contiene fármaco,
- (ii) donde el fármaco en la primera composición comprimida es el mismo que el fármaco en el núcleo que contiene fármaco,
- 50 (iii) donde la primera composición comprimida comprende dos fármacos diferentes, el núcleo comprende el tercer fármaco diferente, y la segunda composición comprimida comprende una carga de cualquiera de los tres fármacos diferentes,

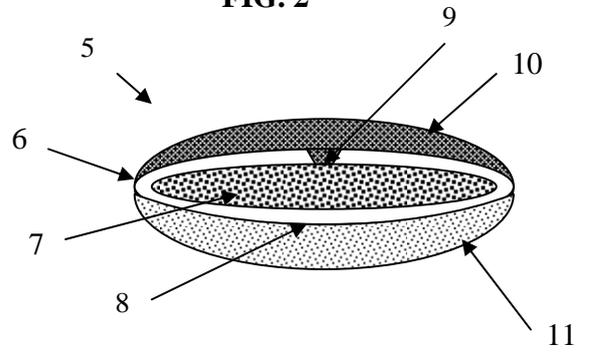
- (iv) donde la primera composición comprimida comprende una carga de cada uno de dos fármacos diferentes, el núcleo comprende una carga del tercer fármaco diferente, y la segunda composición comprimida comprende una carga adicional de cualquiera de los tres fármacos diferentes, o
- 5 (v) donde el fármaco en la primera composición comprimida es el mismo que el fármaco en la segunda composición comprimida, más preferentemente,
- (v-1) donde el fármaco en la primera composición comprimida es el mismo que el fármaco en el núcleo que contiene fármaco, o
- 10 (v-2) donde el fármaco en la segunda composición comprimida es diferente del fármaco en el núcleo que contiene fármaco.
7. El comprimido de acuerdo a cualquiera de la reivindicación 2, donde
- (i) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende carbidopa y opcionalmente levodopa;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende levodopa; y
- 15 la composición intermedia que contiene fármaco comprende amantadine,
- (ii) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende ondansetron;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende alprazolam; y
- la composición intermedia que contiene fármaco comprende venlafaxina,
- (iii) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende carbidopa y opcionalmente levodopa;
- 20 la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende levodopa; y
- la composición intermedia que contiene fármaco comprende ropinirole,
- (iv) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende ondansetron;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende quetiapina; y
- 25 la composición intermedia que contiene fármaco comprende venlafaxina,
- (v) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende quetiapina;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende divalproex sódico; y
- la composición intermedia que contiene fármaco comprende litio, o
- (vi) la primera composición comprimida de liberación rápida comprende ergotamina;
- 30 la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende naproxeno; y
- la composición intermedia que contiene fármaco comprende domperidona.
8. El comprimido de acuerdo a cualquiera de la reivindicación 4, donde
- la primera composición comprimida de liberación rápida comprende ondansetron;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende alprazolam; y
- 35 la composición intermedia que contiene fármaco comprende venlafaxina.
9. El comprimido de la reivindicación 5, donde
- la primera composición comprimida de liberación rápida comprende carbidopa y opcionalmente levodopa;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende amantadina; y
- la composición intermedia que contiene fármaco comprende levodopa; o
- 40 la primera composición comprimida de liberación rápida comprende carbidopa y opcionalmente levodopa;
- la segunda composición comprimida de liberación prolongada comprende entacapona; y

la composición intermedia que contiene fármaco comprende levodopa.

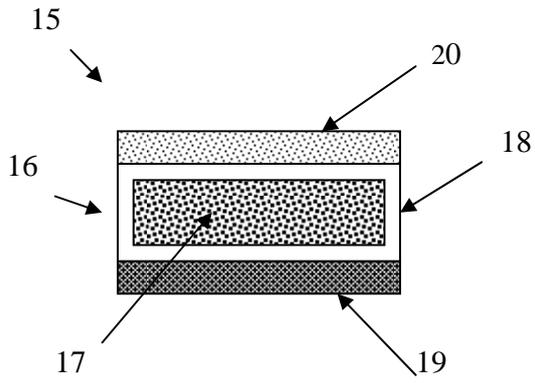
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

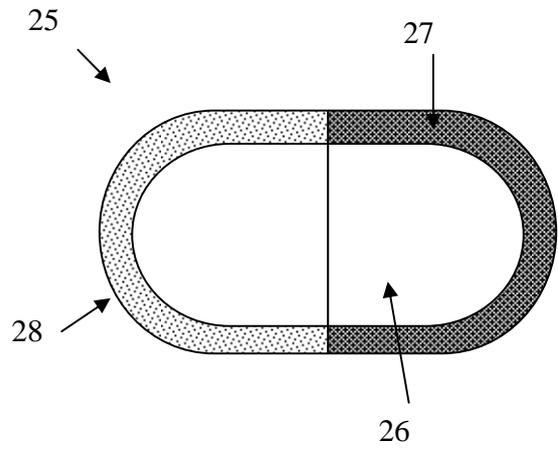


FIG. 5

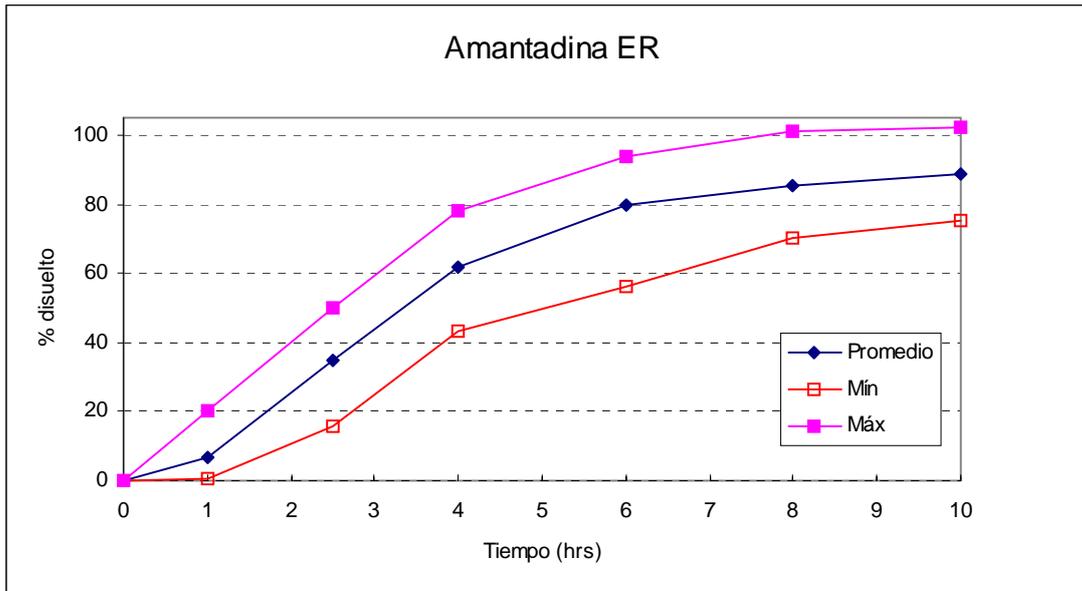


FIG. 6

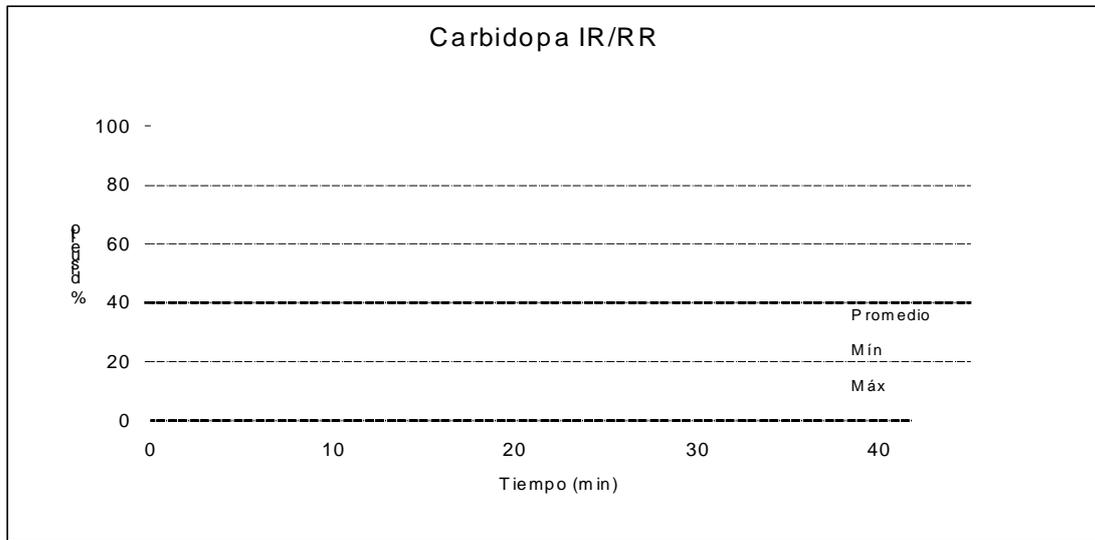


FIG. 7

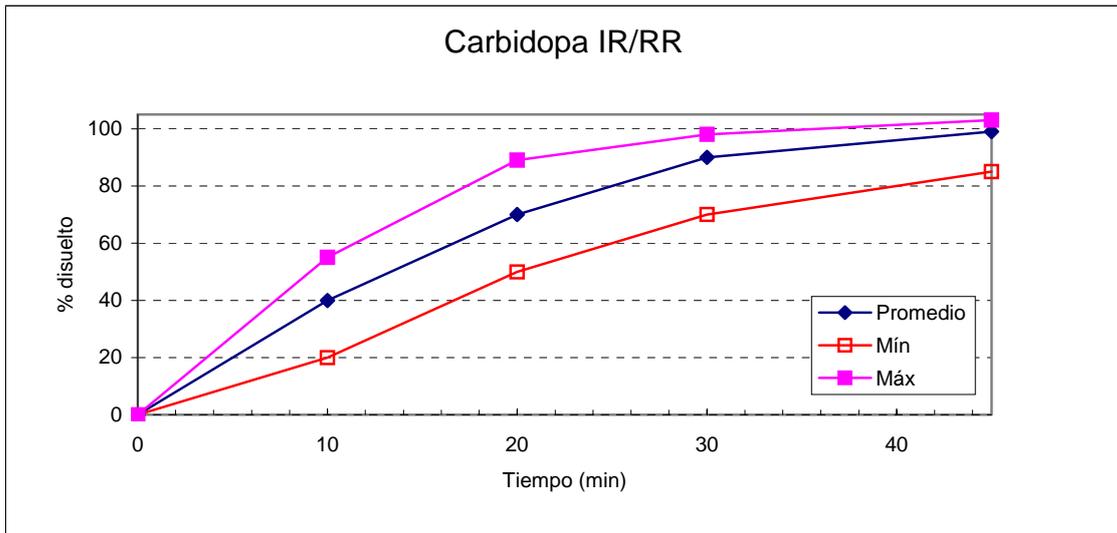


FIG. 8

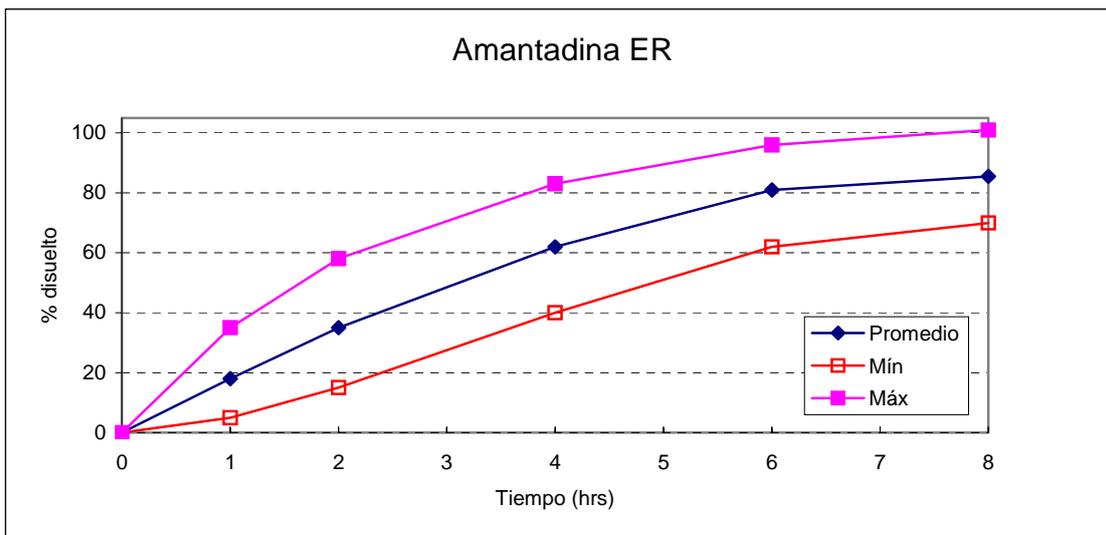


FIG. 9

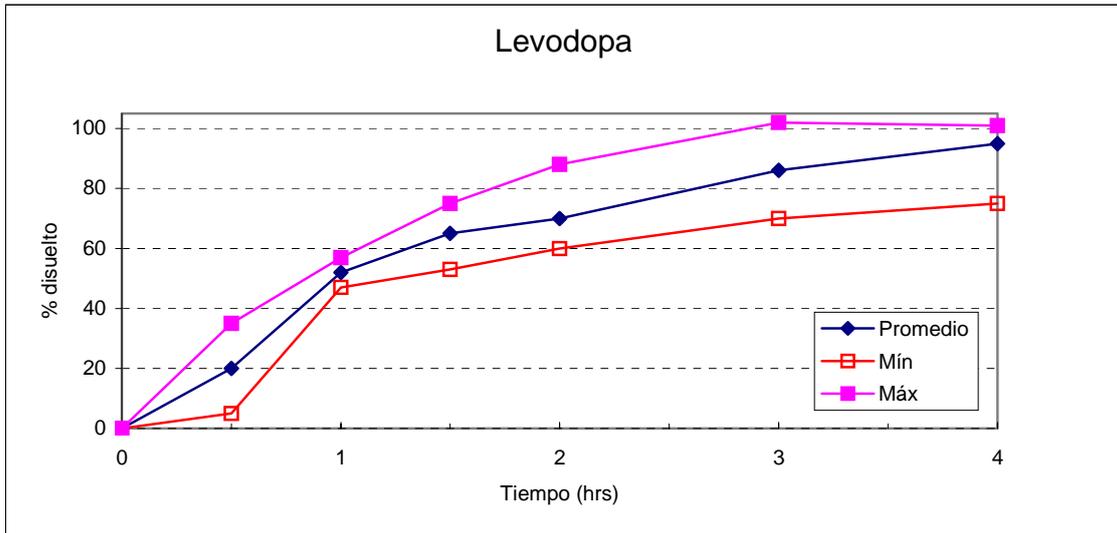


FIG. 10

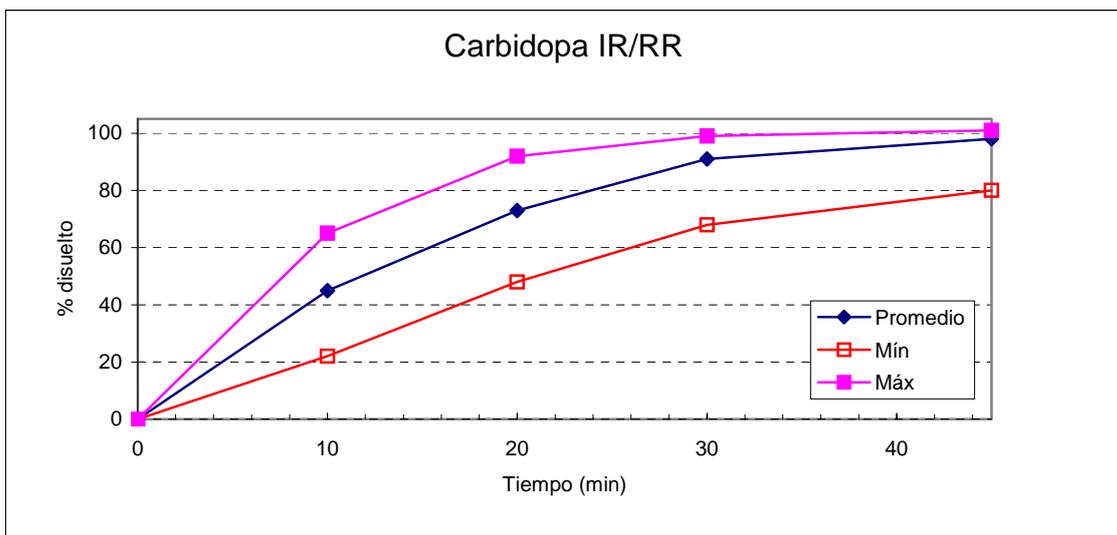


FIG. 11

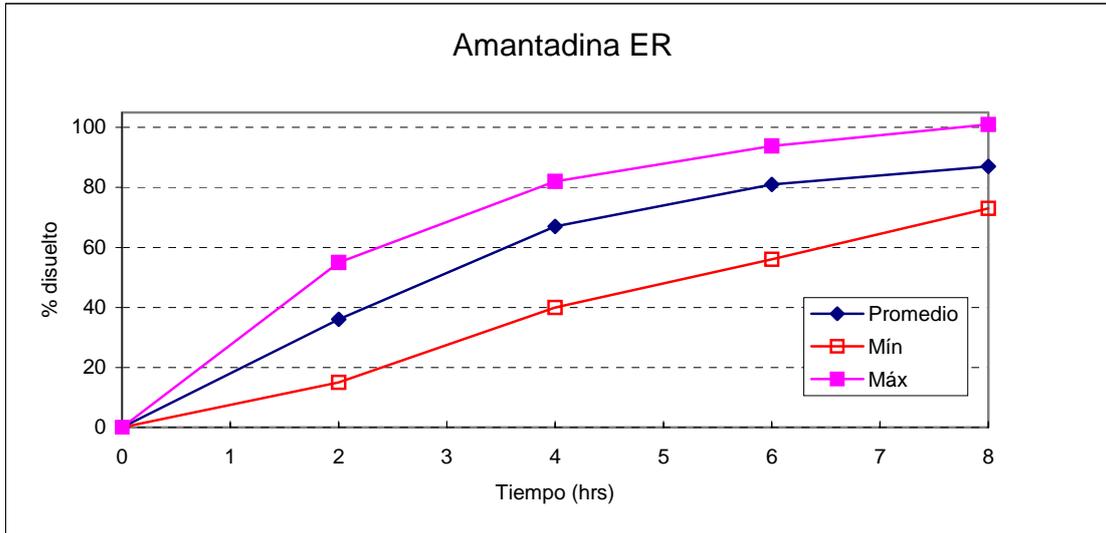


FIG. 12

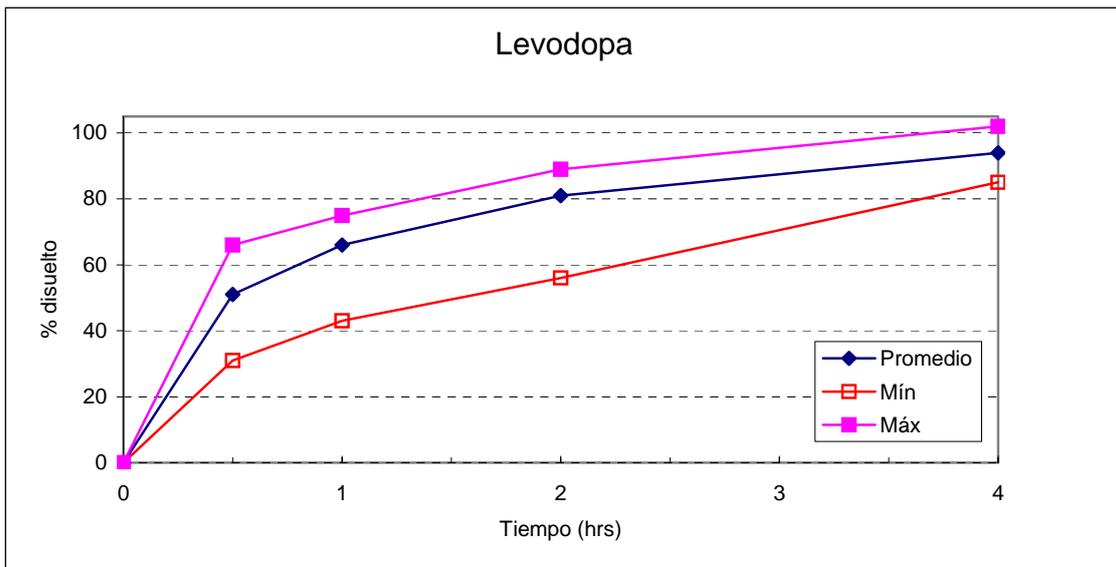


FIG. 13

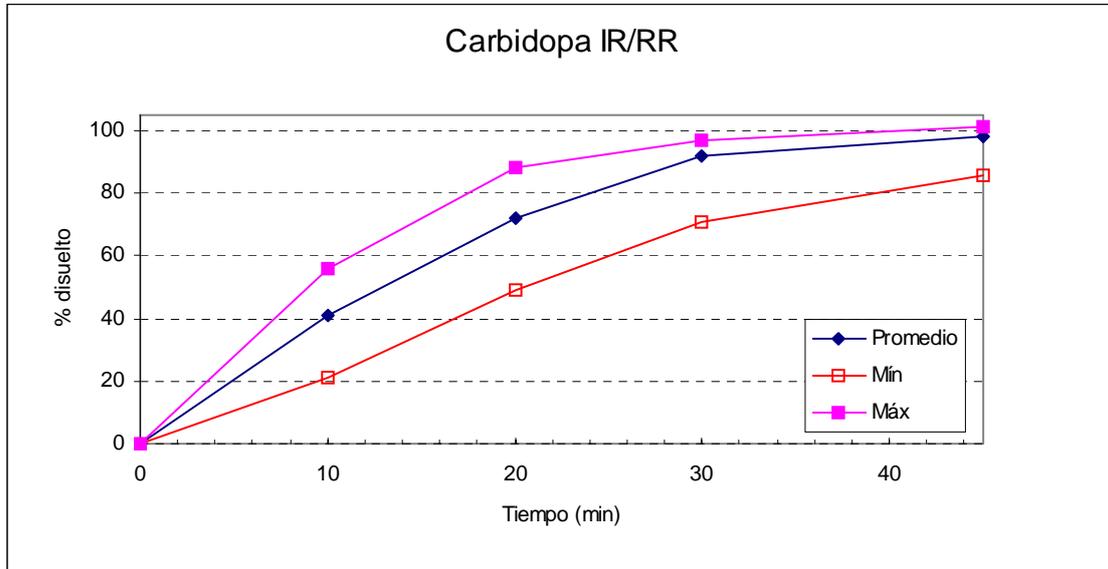


FIG. 14

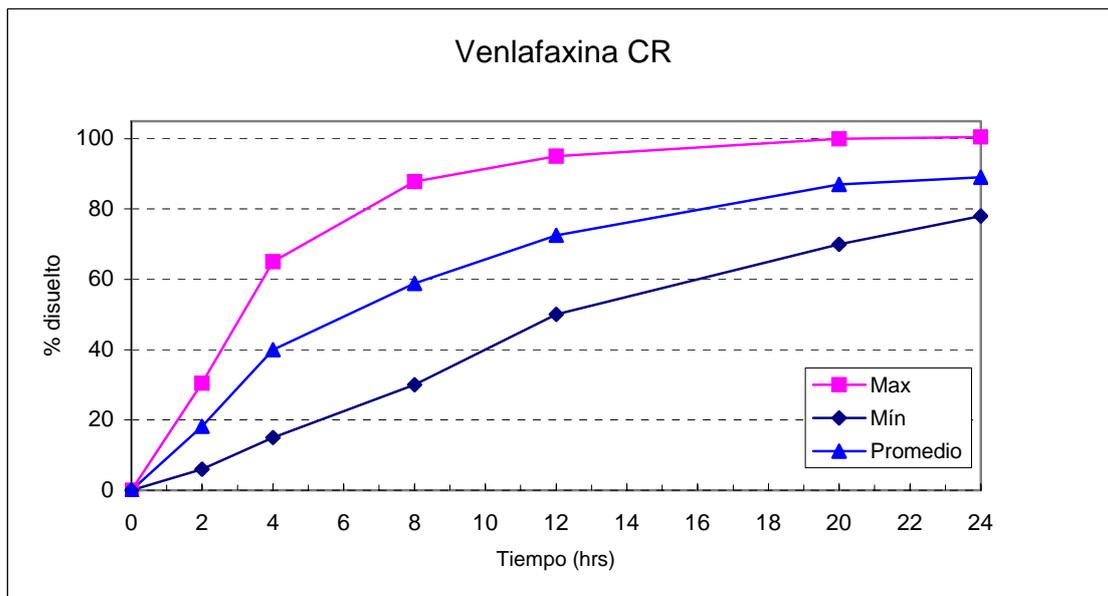


FIG. 15

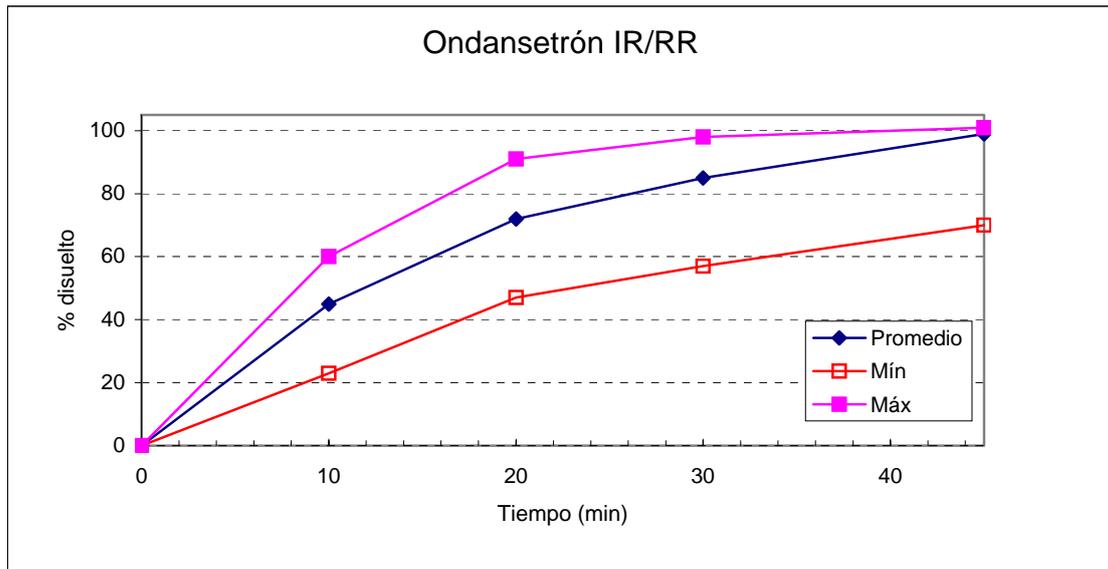


FIG. 16

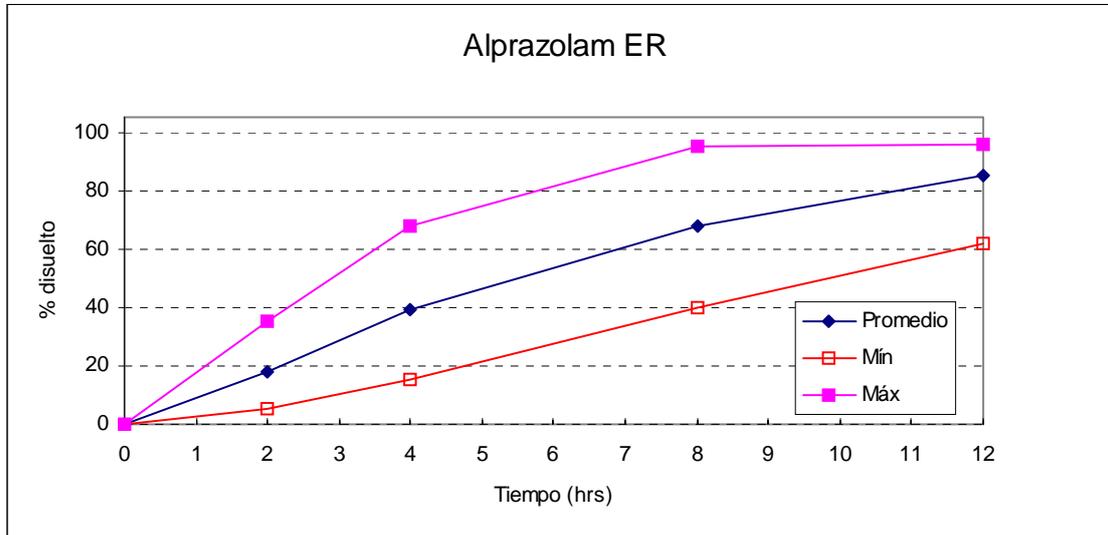


FIG. 17

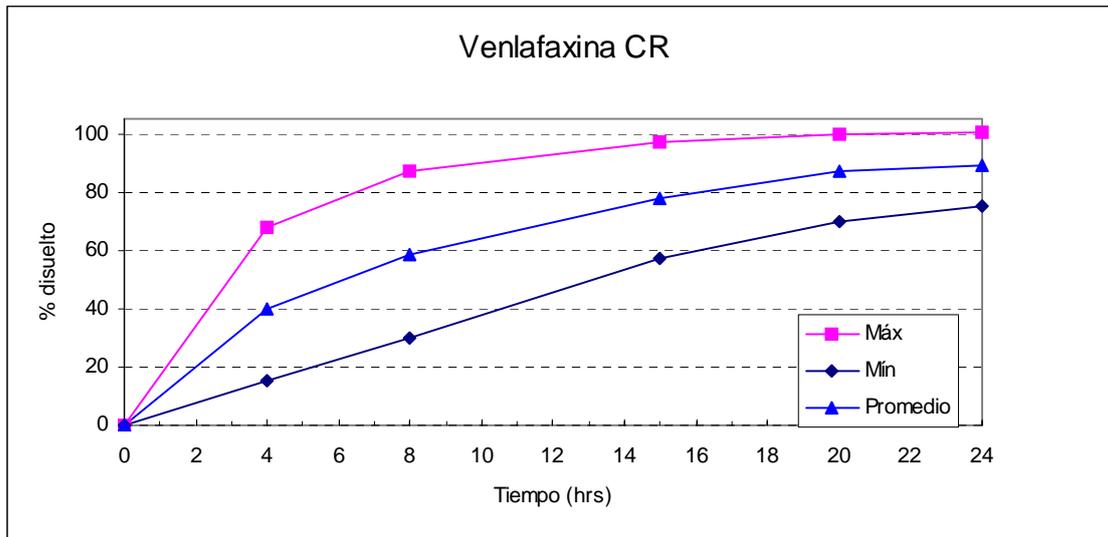


FIG. 18

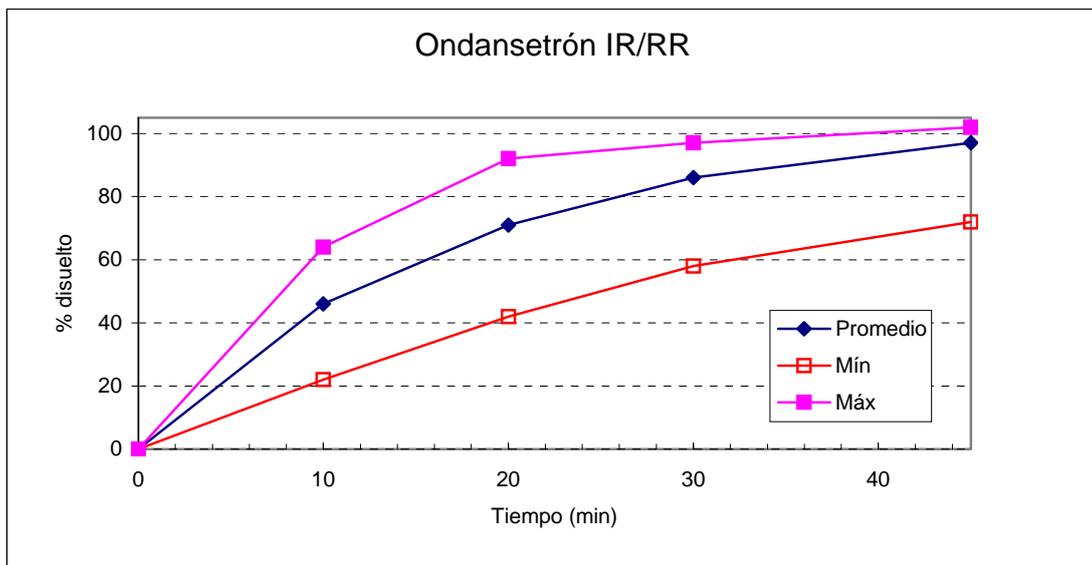


FIG. 19

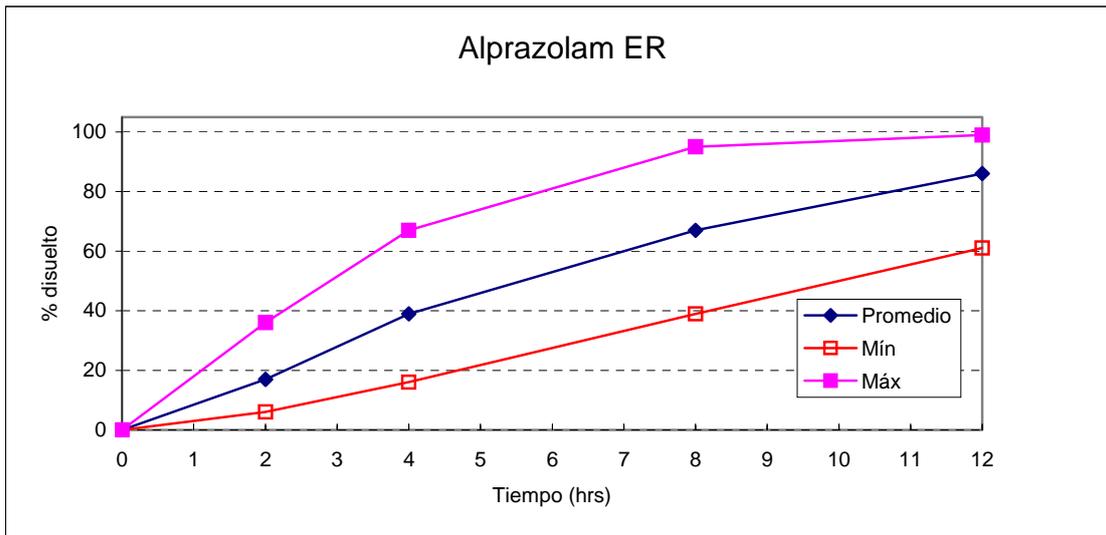


FIG. 20

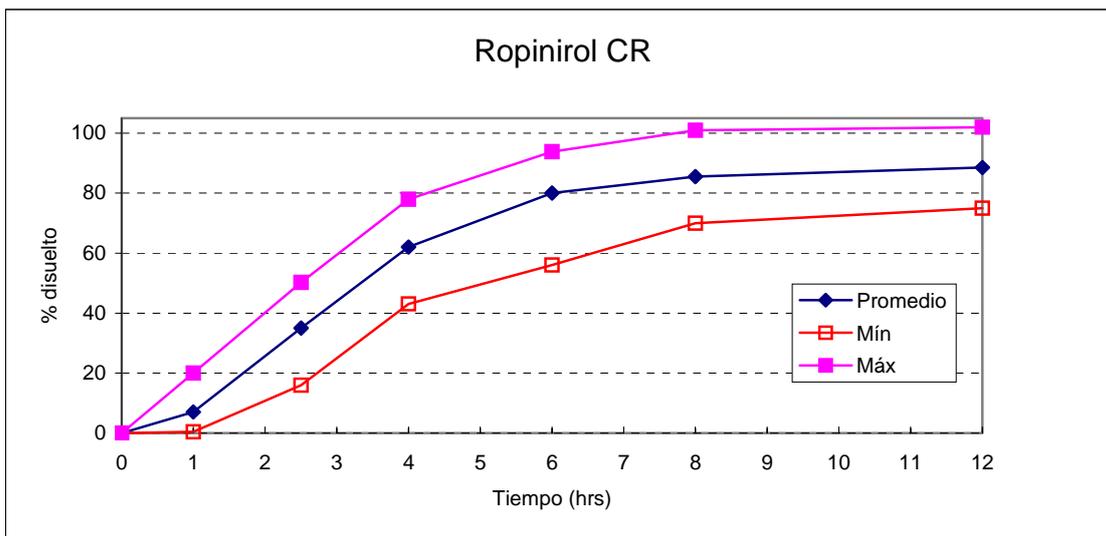


FIG. 21

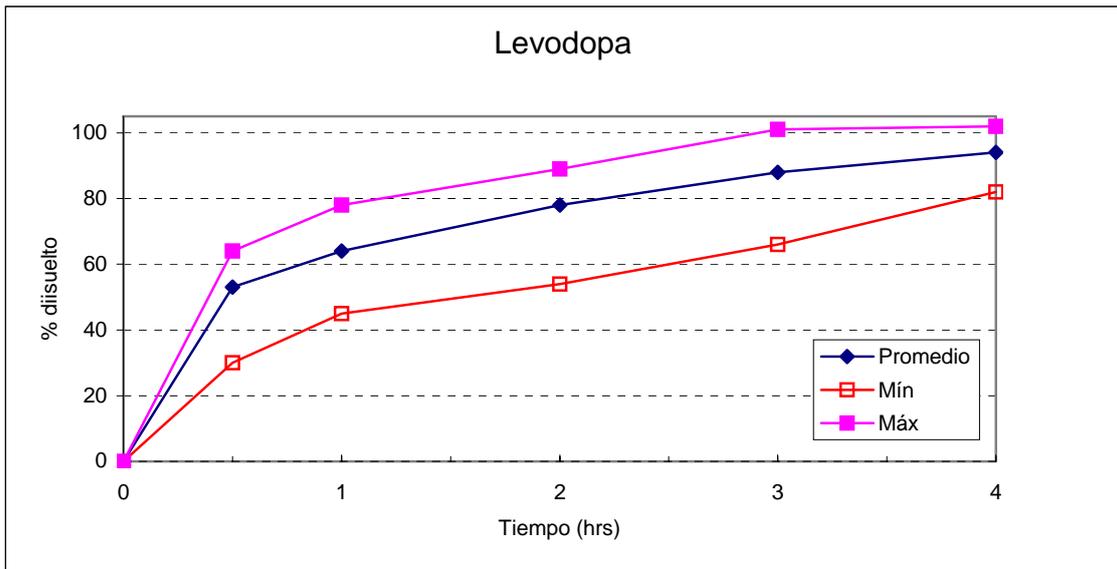


FIG. 22

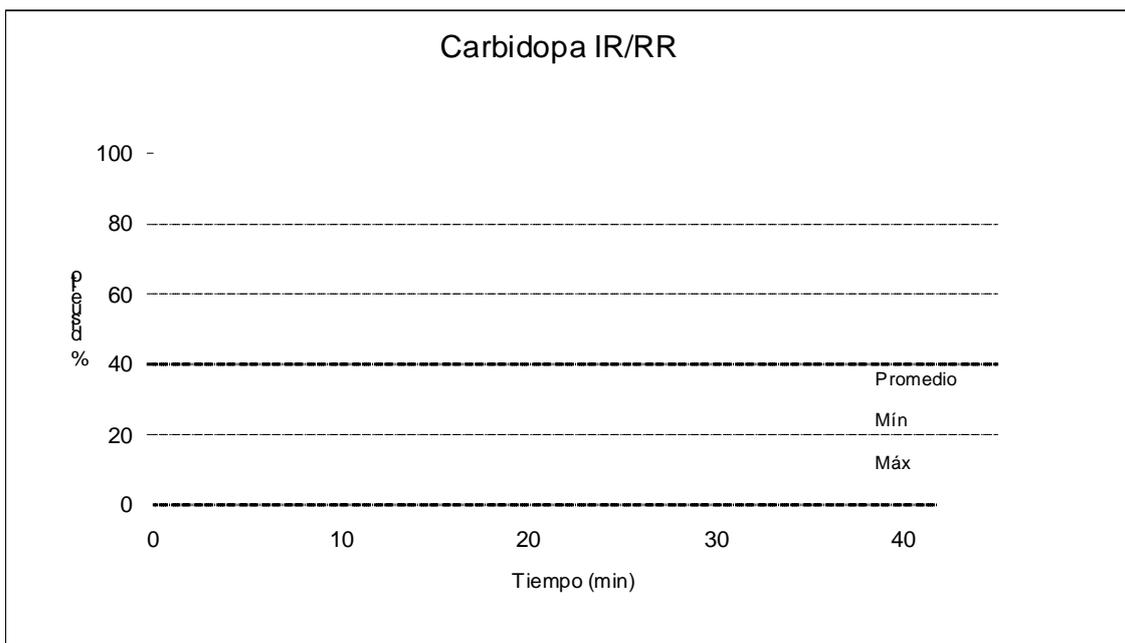


FIG. 23

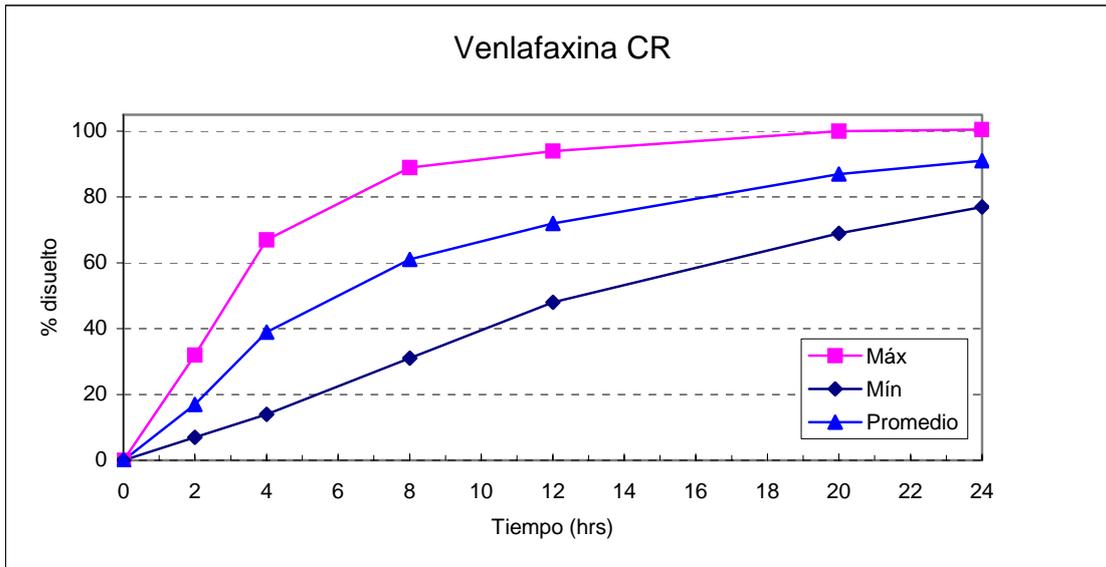


FIG. 24

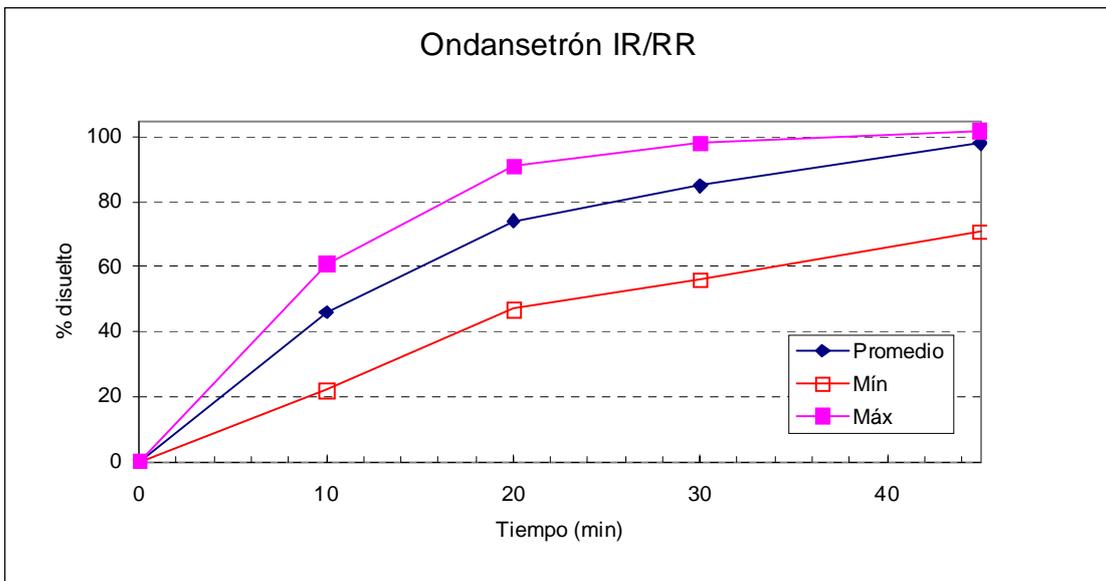


FIG. 25

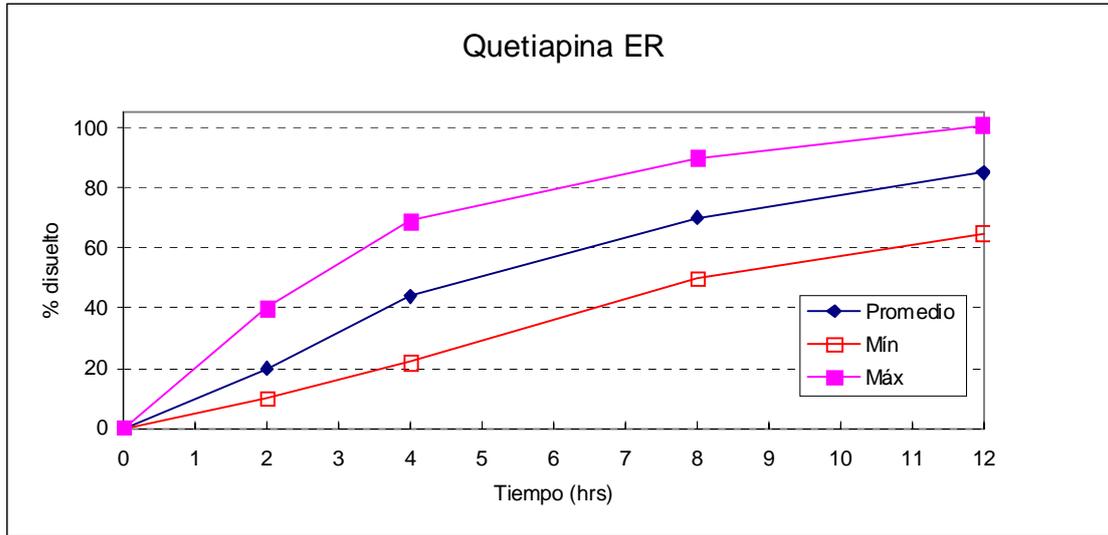


FIG. 26

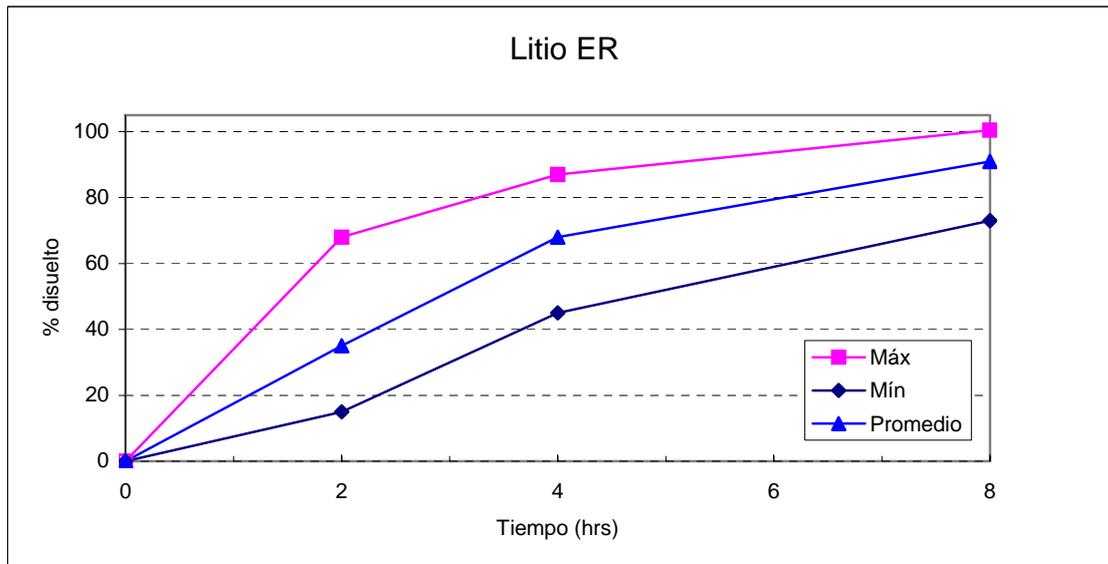


FIG. 27

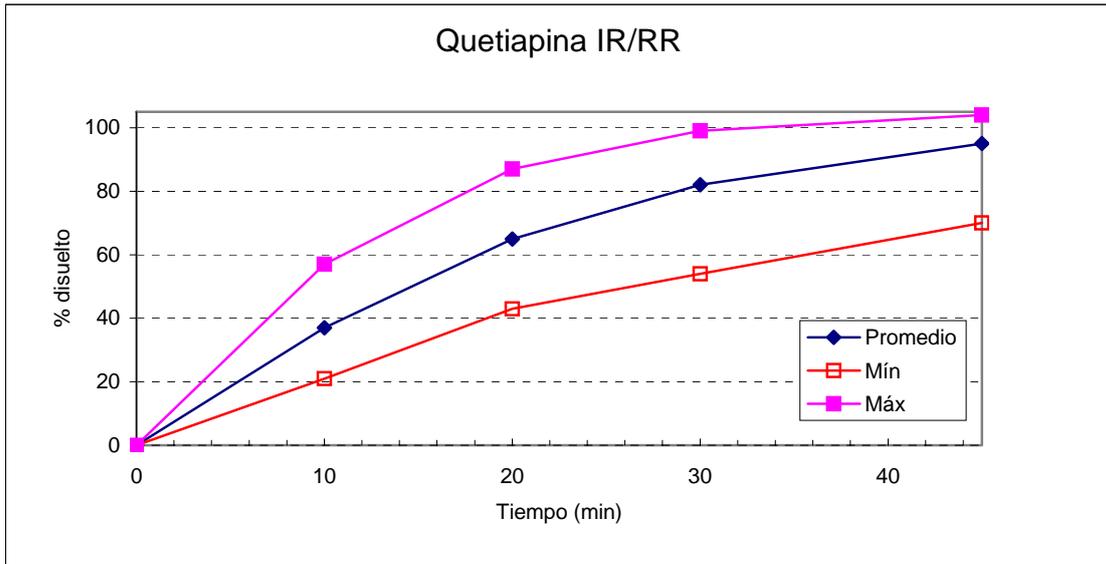


FIG. 28

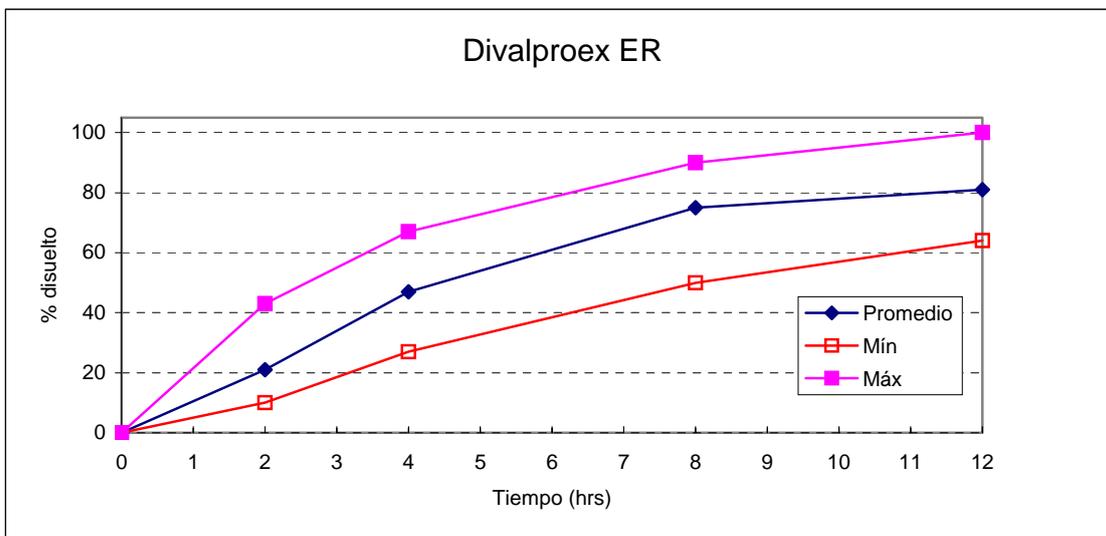


FIG. 29

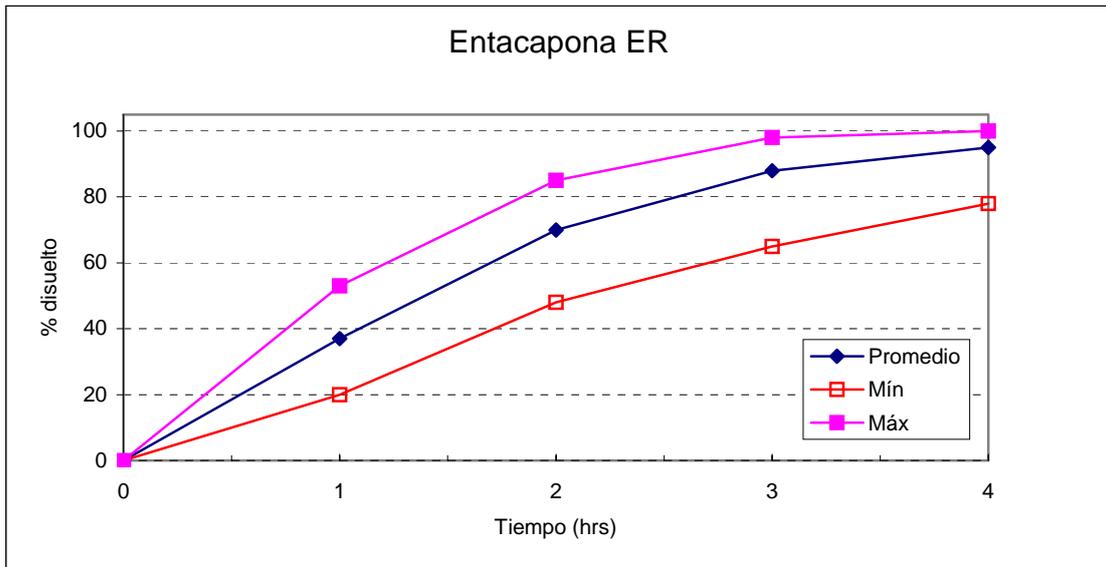


FIG. 30

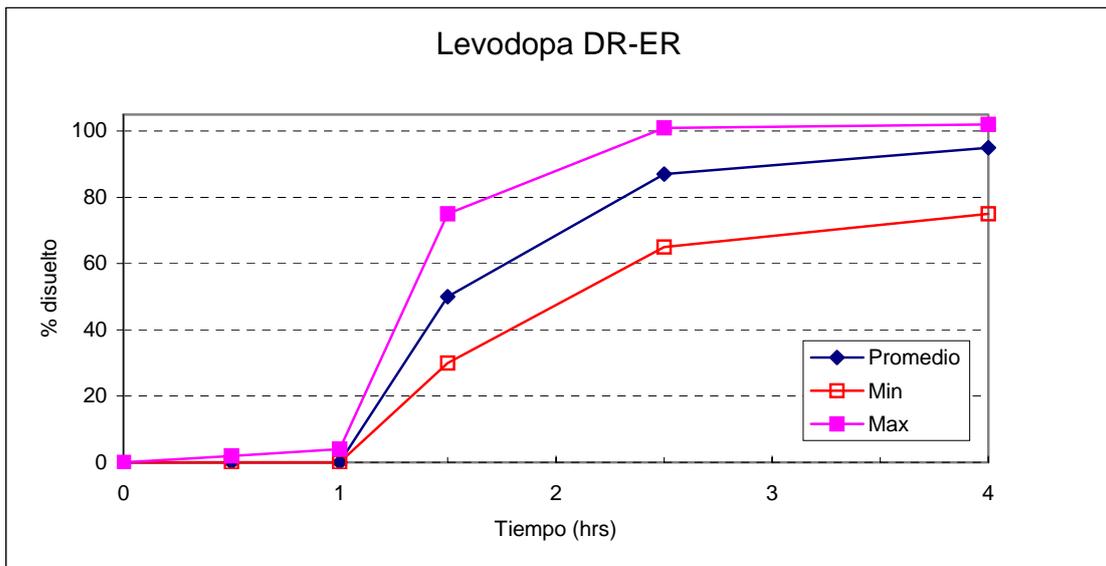


FIG. 31

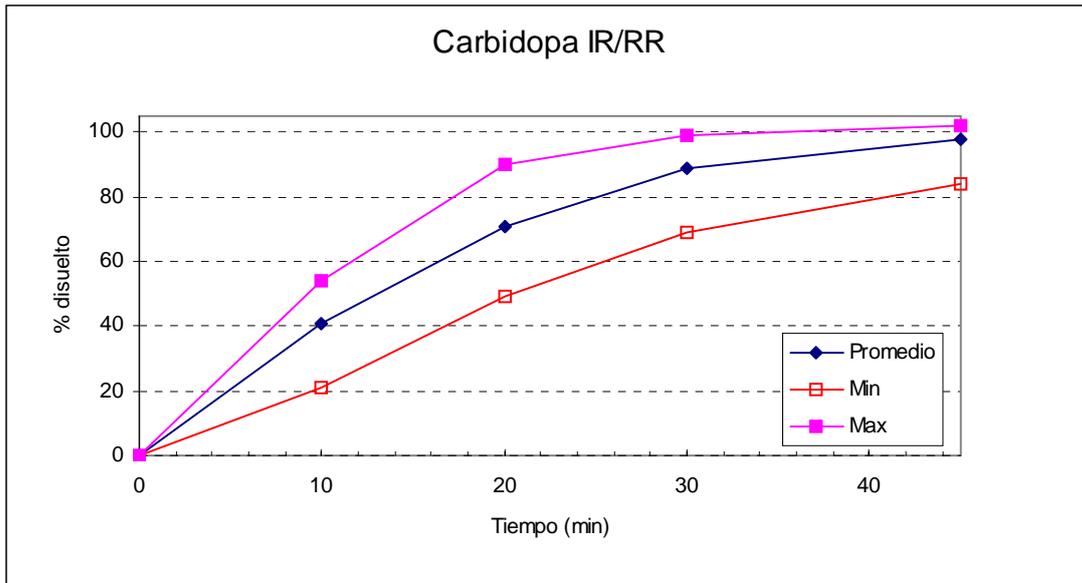


FIG. 32

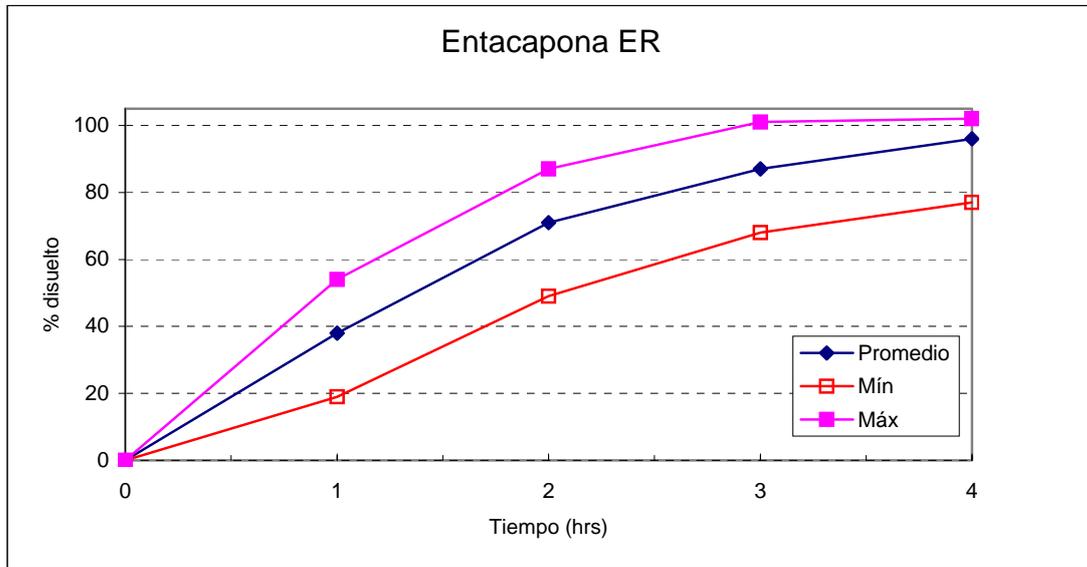


FIG. 33

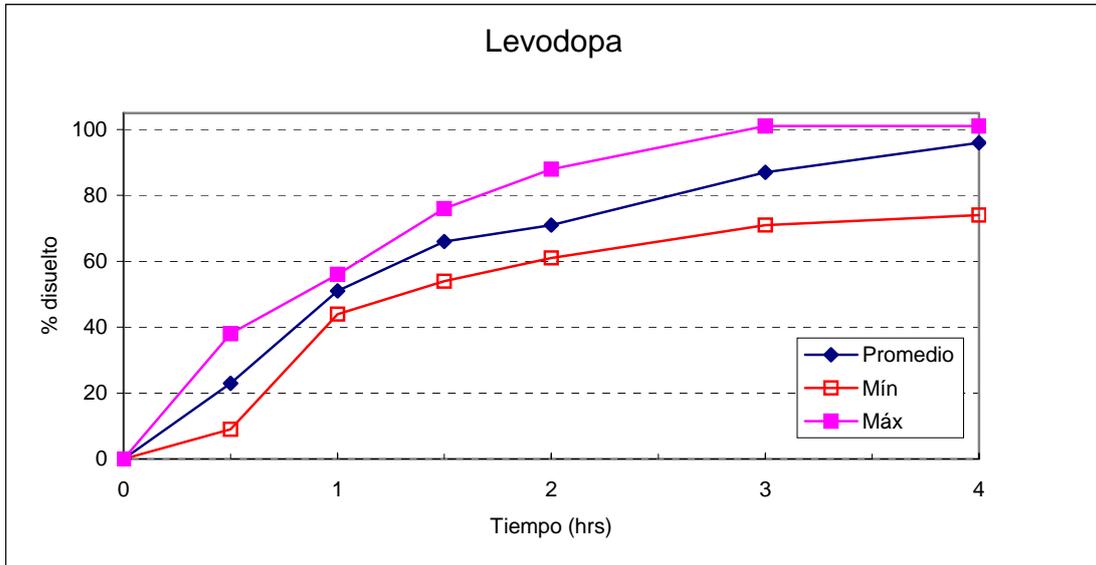


FIG. 34

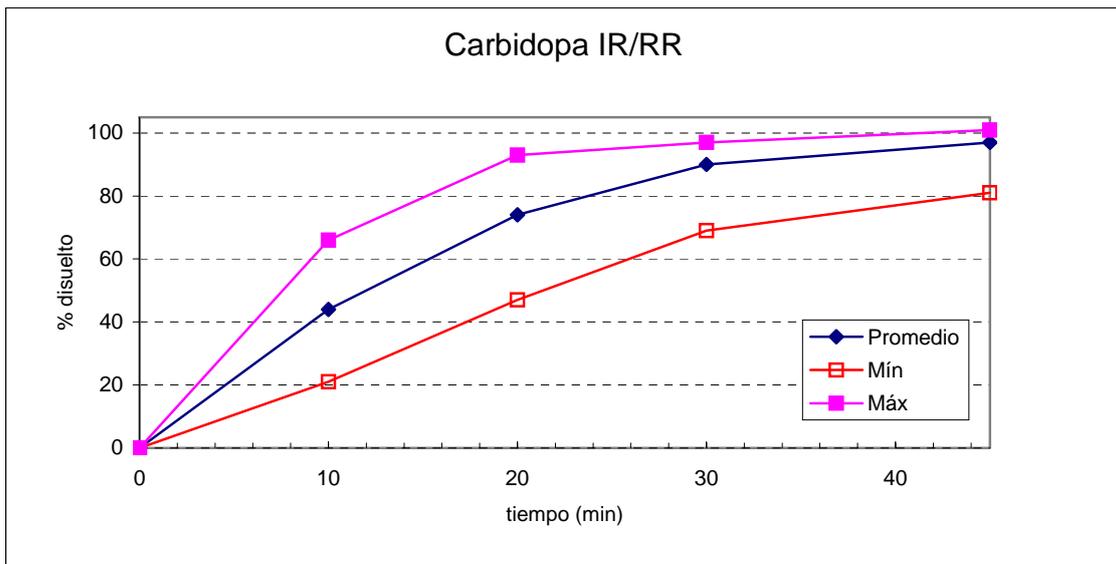


FIG. 35

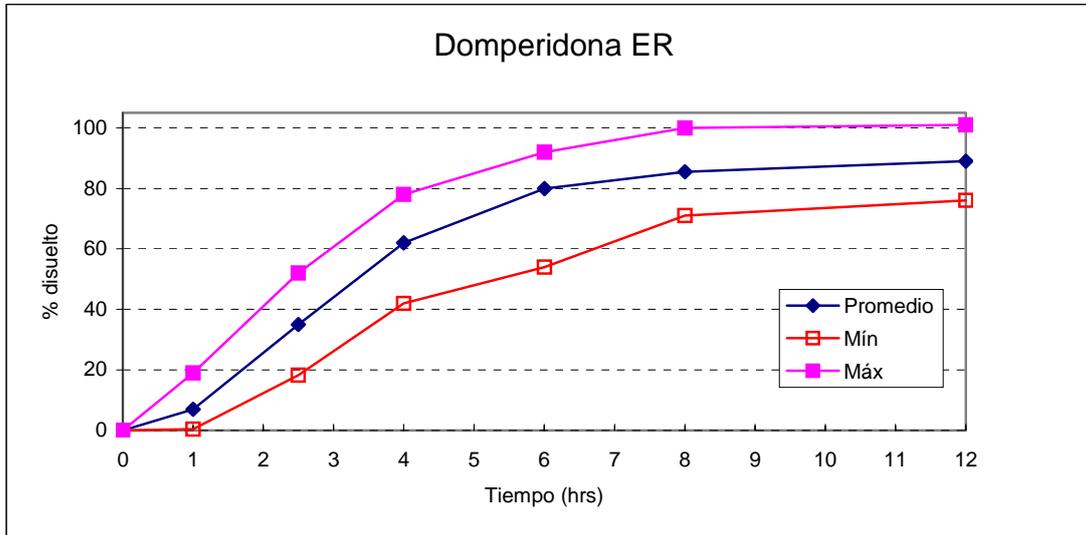


FIG. 36

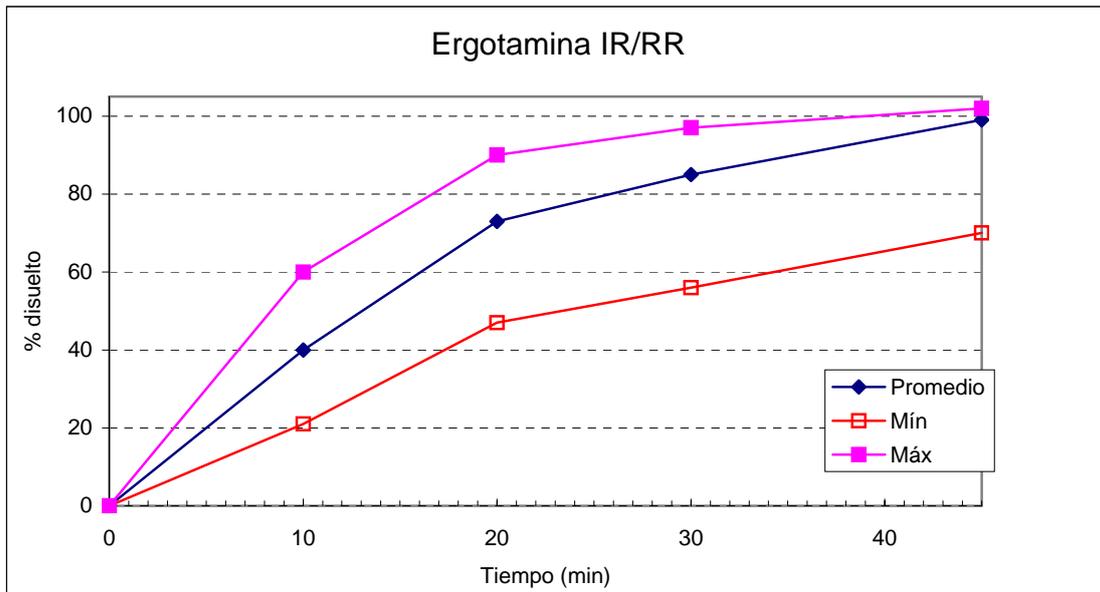


FIG. 37

