



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 278**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **96940352 .6**  
96 Fecha de presentación : **04.11.1996**  
97 Número de publicación de la solicitud: **0804166**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.1997**

54 Título: **Formulación de liberación controlada (albuterol).**

30 Prioridad: **03.11.1995 US 553008**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.10.2011**

73 Titular/es: **PENWEST PHARMACEUTICALS Co.**  
**2981 Route 22**  
**Patterson, New York 12563-9970, US**

72 Inventor/es: **Baichwal, Anand R. y**  
**Mccall, Troy W.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 366 278 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**

Formulación de liberación controlada (albuterol)

**Campo de la Invención**

5 Esta invención se refiere a formulaciones de liberación controlada que se pueden mezclar con una amplia gama de medicamentos activos terapéuticamente y fabricar en formas de dosificación sólidas de liberación controlada para administración oral.

**Antecedentes de la invención**

10 Las ventajas de los productos de liberación controlada son bien conocidas en el campo farmacéutico e incluyen la capacidad para mantener el nivel deseado de medicamento en sangre durante un período de tiempo comparativamente mayor mientras aumenta el cumplimiento terapéutico del paciente reduciéndose el número de administraciones. Se han obtenido estas ventajas por medio de una amplia variedad de métodos. Por ejemplo, se han descrito diferentes hidrogeles para su uso en medicinas de liberación controlada, algunos de los cuales son sintéticos, pero la mayoría son semi-sintéticos o de origen natural. Pocos contienen tanto el material sintético como el no sintético. No obstante, algunos de los sistemas requieren un proceso especial y un equipamiento de producción y además algunos de estos sistemas son susceptibles frente a la liberación variable del fármaco.

15 De manera ideal, los sistemas de suministro de liberación controlada deben adaptarse de manera tal que las tasas de liberación y los perfiles se puedan ajustar a los requisitos fisiológicos y cronoterapéuticos. En las patentes de EE.UU. Nos. 4.994.276, 5.128.143 y 5.135.757, se documenta que un excipiente de liberación controlada formado por una combinación sinérgica de polisacáridos heterodispersos (por ejemplo, un heteropolisacárido tal como goma xantán en combinación con una goma de polisacárido capaz de experimentar reticulación con el heteropolisacárido, tal como goma de algarrobilla, en medio acuoso) es capaz de ser procesado en formas de dosificación sólidas orales usando bien compresión directa (es decir, granulación seca), seguido de la adición de fármaco y polvo lubricante, granulación húmeda convencional, o una combinación de las dos. La liberación del medicamento de las formulaciones tuvo lugar de acuerdo con mecanismos de orden cero o de primer orden.

20 Los excipientes de liberación controlada descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 4.994.276, 5.128.143 y 5.135.757 se encuentran disponibles comercialmente con el nombre comercial de TIMERx® de Edward Mendell Co., Inc., Patterson, N.Y., que es el concesionario de la presente invención.

25 La patente europea N<sup>o</sup>. 234670 B describe una formulación farmacéutica de liberación controlada que contiene goma xantán en la que la goma xantán comprende de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 28 %, en peso, de la formulación excepto para una formulación en la que el vehículo de liberación controlada comprende una mezcla de 15-50 partes en peso de dimetilsiloxano, 30-100 partes en peso de ácido silícico, 10-100 partes en peso de mananos o galactanos o una de sus mezclas, 50-150 partes en peso de xantanos y 5-75 partes en peso de alga marina micronizada.

30 La patente europea N<sup>o</sup>. 0642 785 describe una formulación farmacéutica de liberación controlada que incluye un excipiente de liberación prolongada que incluye un agente de formación de gel, un diluyente farmacéutico inerte, un agente de reticulación catiónico óptimo y un medicamento que tiene una solubilidad de moderada a pobre.

35 No obstante, hasta este momento no ha habido muestra alguna de formulación de liberación controlada que proporcione una combinación nueva y no esperada de proporciones apropiadas de homopolisacárido tal como, por ejemplo, goma xantán, heteropolisacárido, tal como, por ejemplo, goma de algarrobilla, junto con un diluyente inerte y un material hidrófobo aceptable farmacológicamente, para proporcionar una mejora de las propiedades de liberación controlada para dicho medicamento activo.

**Objetos y sumario de la invención**

40 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de liberación controlada para un medicamento activo terapéuticamente.

45 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método para preparar una formulación de liberación controlada para un medicamento activo terapéuticamente.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un excipiente de liberación controlada que se puede usar en la preparación de una forma de dosificación sólida oral de liberación prolongada de un medicamento activo terapéuticamente que proporcione una tasa de liberación igual a la del medicamento activo.

50 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un excipiente de liberación controlada que, cuando se combina con una cantidad eficaz de un broncodilatador, tal como albuterol, resulta apropiado para proporcionar una liberación prolongada de ese medicamento para proporcionar una cantidad del medicamento en sangre eficaz terapéuticamente durante por ejemplo, 12 o 14 horas, sin permitir una liberación de la medicación excesivamente fácil, y en el que la cinética de liberación no se ve afectada por los contenidos del tracto gastrointestinal del paciente.

Los objetivos anteriormente mencionados y otros se consiguen por medio de la presente invención, que se refiere en parte a una formulación de liberación controlada que comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de un medicamento, y un excipiente de liberación controlada que comprende un agente de formación de gel y un agente de hinchamiento, tal como, por ejemplo, un homopolisacárido, un heteropolisacárido, un diluyente inerte.

- 5 En las formas de dosificación de la invención, la proporción de goma de heteropolisacárido con respecto a goma de homopolisacárido es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. Más preferentemente, la proporción es de aproximadamente 1:1. Preferentemente, la goma de heteropolisacárido incluye goma xantán y la goma de homopolisacárido incluye goma de algarrobillas.

- 10 La presente invención también se refiere a una forma de dosificación sólida oral de liberación prolongada para albuterol o sus sales o sus derivados en una cantidad necesaria para dar lugar a un efecto terapéutico en un paciente humano. El albuterol se encuentra presente en una cantidad que varía de, por ejemplo, aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 % en peso de la formulación total, o preferentemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 % en peso o más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 % en peso de la formulación total.

- 15 La forma de dosificación incluye un diluyente farmacéutico inerte de manera que la proporción del diluyente inerte con respecto al agente de formación de gel sea de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1. Preferentemente, el diluyente es del grupo que consiste en sacárido aceptable farmacéuticamente, poli(alcoholes hídricos), diluyente de compresión directa pre-fabricado y mezclas de cualquiera de los anteriores. El diluyente también puede ser un sacárido tal como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol, sorbitol, un almidón y sus mezclas.

- 20 La forma de dosificación incluye un material hidrófobo aceptable farmacéuticamente. Se puede emplear de forma apropiada cualquier material hidrófobo aceptable farmacéuticamente. Materiales hidrófobos apropiados incluyen carboximetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, un copolímero de ésteres acrílicos y metacrílicos, ceras, goma laca, ceína, aceites vegetales hidrogenados y mezclas de cualquiera de los anteriores. Preferentemente, el material hidrófobo se escoge entre éter de celulosa, éster de celulosa y alquilcelulosa, tal como etilcelulosa y carboximetilcelulosa. El material hidrófobo puede estar incluido en la forma de dosificación en una cantidad eficaz para ralentizar la hidratación del agente de formación de gel cuando se expone a un fluido ambiental.

- 25 Preferentemente, el material hidrófobo se encuentra presente en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 %, en peso, de la forma de dosificación sólida, y también puede estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 50 %, en peso, de la forma de dosificación sólida.

- 30 El medicamento puede ser cualquier medicamento para el cual se desea una forma de liberación controlada bajo administración oral. Preferentemente, la formulación se prepara para incluir una cantidad eficaz terapéuticamente de albuterol o una de sus sales o de sus derivados.

- 35 La forma de dosificación sólida de liberación controlada se puede preparar por medio de cualquier forma de dosificación para administración oral, incluyendo un comprimido, en forma granular y en forma granular administrado en una cápsula de gelatina que contiene una cantidad suficiente de los gránulos para proporcionar una dosis eficaz del medicamento activo terapéuticamente incluido. Para la forma de dosificación de comprimido, al menos parte de la superficie del comprimido se puede revestir de manera opcional con un material hidrófobo para proporcionar un aumento de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %, en peso. Además, de manera opcional, la forma de dosificación granular se puede revestir con un material de revestimiento hidrófobo para proporcionar un aumento de peso que varía de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %. El material hidrófobo se puede escoger entre, por ejemplo, un éter de celulosa, éster de celulosa y una alquilcelulosa. De manera opcional, el material hidrófobo se puede aplicar antes, durante o después del proceso de formación de comprimidos. Además, si resulta necesaria una liberación temprana del medicamento activo, de manera opcional el revestimiento se puede formular para incluir de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento de la cantidad total del medicamento activo en una capa externa de liberación rápida.

- 40 La invención también se refiere a métodos para preparar una forma de dosificación sólida de liberación controlada como se ha descrito anteriormente para proporcionar un medicamento activo en una cantidad eficaz para tratar a un paciente durante 12 a aproximadamente 24 horas. El método incluye las etapas de preparar un excipiente de liberación prolongada que comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 99 por ciento en peso de un agente de formación de gel que comprende una goma de heteropolisacárido y una goma de homopolisacárido capaz de reticular dicha goma de heteropolisacárido cuando se expone a un fluido ambiental, siendo la proporción de dicha goma de heteropolisacárido con respecto a dicha goma de homopolisacárido de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 89 por ciento en peso de un diluyente farmacéutico aceptable, y de manera opcional de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % de un material hidrófobo aceptable farmacéuticamente; y añadir una cantidad eficaz de un medicamento para proporcionar un producto final que tiene una proporción de medicamento con respecto a agente de formación de gel de

aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:8, de manera que se cree una matriz de gel.

Preferentemente, el medicamento a añadir es albuterol o sus sales o sus derivados en una cantidad que varía de, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 50 % en peso de la formulación total, o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso o más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 % en peso de la formulación total.

Preferentemente, la mezcla resultante del excipiente de liberación controlada incluye de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 por ciento de agente de formación de gel, de 25 % hasta 75 % de material hidrófobo, en peso del excipiente de liberación prolongada y de aproximadamente 30 a aproximadamente 75 por ciento de diluyente inerte. Posteriormente, se puede preparar la forma de dosificación en comprimidos, gránulos con un material hidrófobo aceptable farmacéuticamente o se puede colocar en cápsulas de gelatina. De manera opcional, el comprimido se puede revestir con un revestimiento hidrófobo para conseguir un aumento de peso de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 20 %.

Preferentemente, el medicamento es albuterol o una de sus sales o uno de sus derivados en una cantidad eficaz para proporcionar niveles de dicho medicamento en sangre eficaces terapéuticamente durante al menos 24 horas.

Por "liberación prolongada" se entiende, para los fines de la presente invención, que el medicamento activo terapéuticamente activo es liberado de la formulación a una velocidad controlada de manera que los niveles del mismo en sangre beneficiosos terapéuticamente se mantengan durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, proporcionando un forma de dosificación de 24 horas.

La expresión "fluido ambiental" significa para los fines de la presente invención englobar, por ejemplo, una disolución acuosa, tal como la que se usa para el ensayo de disolución in-vitro, o un fluido gastrointestinal.

En un aspecto la invención proporciona formulaciones que presentan propiedades farmacocinéticas particulares. De este modo, simplemente a modo de ejemplo, la invención proporciona formulaciones apropiadas para administración oral que, cuando se administran por vía oral al paciente, proporcionan una curva de concentración del medicamento en plasma-tiempo con un área bajo la curva calculada hasta infinito ("AUC"), que varía de aproximadamente 89 a aproximadamente 129 (ng-horas/ml) o incluso de aproximadamente 112 a aproximadamente 129 (ng-horas/ml). Además, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden proporcionar, por ejemplo, un valor de AUC que varía de aproximadamente 57 a aproximadamente 157 (ng-horas/ml) (paciente en ayunas) o de aproximadamente 6 a aproximadamente 162 (ng-horas/ml) (paciente alimentado).

Además, por ejemplo, se proporcionan concentraciones pico en plasma ( $C_{max}$ ) varían de aproximadamente 7 a aproximadamente 12 ng/ml o incluso de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 12 ng/ml. Además, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden proporcionar, por ejemplo, un valor de  $C_{max}$  que varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 19 ng/ml (paciente en ayunas) o de aproximadamente 6 a aproximadamente 16 ng/ml (paciente alimentado).

En otro ejemplo, se proporciona un tiempo para la concentración medio pico en plasma ( $T_{max}$ ) que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas o incluso de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8 horas. Además, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden proporcionar, por ejemplo, un  $T_{max}$  que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas (paciente en ayunas) o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas (paciente alimentado).

En otro ejemplo, la formulación de acuerdo con la invención proporciona, por ejemplo, proporciones de  $AUC_{\infty}$  (paciente en ayunas) hasta  $AUC_{\infty}$  (paciente alimentado) que varían de 0,50 a aproximadamente 0,70.

Además, la formulación proporciona, por ejemplo intervalos de  $C_{max}$  (paciente en ayunas) dividido por  $C_{max}$  (paciente alimentado) de aproximadamente 0,90 a aproximadamente 1,10.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un perfil de disolución de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2) y llevado a cabo como disolución de Tipo II con un cambio de pH para simular el paso gástrico y agitación a 50 rpm.

La Figura 2 muestra un perfil de disolución de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2) y llevado a cabo con disolución de Tipo III con un cambio de pH para simular el paso gástrico y agitación a 15 rpm.

La Figura 3 muestra un perfil de albuterol de plasma de albuterol proporcionado mediante la ingestión de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 4 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2): curva con la marca de círculos sólidos del perfil de plasma en el sujeto alimentado; curva con la marca de círculos huecos del perfil de plasma del sujeto en ayunas.

### Descripción detallada

5 Como se documenta en las patentes de EE.UU. Nos. 4.994.276, 5.128.143 y 5.135.757, el excipiente heterodisperso comprende un agente de formación de gel tanto de hetero- como de homopolisacáridos que exhiben sinergia por ejemplo, la combinación de dos o más gomas de polisacárido produce una hidratación más rápida y mayor viscosidad que la que cabría esperar a partir de cualquiera de las gomas por separado, siendo el gel resultante de formación más rápida y más rígido.

10 En la presente invención, se ha encontrado que el excipiente de liberación prolongada que comprende únicamente el agente de formación de gel (polisacáridos heterodispersos, por ejemplo, goma xantán y goma de algarrobilla) puede no ser suficiente para proporcionar una liberación prolongada apropiada del medicamento activo con el fin de proporcionar una formulación de 12 ó 24 horas, cuando la formulación se expone a un fluido en un ambiente de uso, por ejemplo, una disolución acuosa o fluido gastrointestinal.

15 La presente invención está relacionada con el descubrimiento sorprendente de que mediante el granulado del excipiente de liberación controlada con una disolución o dispersión de un material hidrófobo aceptable farmacológicamente antes de la mezcla del excipiente de liberación prolongada con el medicamento y la formación de comprimidos, el medicamento puede proporcionar niveles en sangre eficaces terapéuticamente durante largos períodos de tiempo, por ejemplo, de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. El material hidrófobo se encuentra presente de 25 a 75 por ciento del excipiente de liberación prolongada.

20 El excipiente de liberación prolongada puede granularse con un material hidrófobo aceptable farmacológicamente tal como, por ejemplo, una alquilcelulosa, un éter de celulosa, un éster de celulosa. En particular, el material hidrófobo puede ser una alquilcelulosa tal como carboximetilcelulosa ("CMC"), ftalato de acetato de celulosa ("CAP"), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMCP") o polímero de poli(acetato de vinilo) tal como ftalato de poli(acetato de vinilo) ("PAVP").

25 En determinadas realizaciones preferidas de la presente invención, se prepara el excipiente de liberación prolongada mezclando el agente de formación de gel y un diluyente inerte. Preferentemente, el agente de formación de gel varía, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 por ciento del excipiente de liberación prolongada. A continuación, la mezcla se somete a granulado con una disolución o dispersión de un material hidrófobo en una cantidad eficaz para ralentizar la hidratación del agente de formación de gel sin alterar la matriz hidrófila. Posteriormente, se añade al medicamento y se somete la mezcla resultante a formación de comprimidos.

30 En otras realizaciones preferidas de la presente invención, los comprimidos preparados como se ha explicado anteriormente se revisten posteriormente con un material hidrófobo para obtener un aumento de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso. El material hidrófobo puede ser una alquilcelulosa tal como, por ejemplo, una dispersión acuosa de etilcelulosa (disponible comercialmente, por ejemplo, como Aquacoat®, disponible en FMC o Surelase®, disponible en Colorcon).

35 El término "heteropolisacárido" según se usa en la presente invención se define como polisacárido soluble en agua que contiene dos o más tipos de unidades de azúcar, presentando el heteropolisacárido una configuración ramificada o helicoidal, y presentando excelentes propiedades de exudación en agua e grandes propiedades de espesado.

Un heteropolisacárido especialmente preferido es goma xantán, que es un heteropolisacárido de alto peso molecular (> 10<sup>6</sup>). Otros heteropolisacáridos preferidos incluyen derivados de goma xantán, tal como goma xantán desacilada, éter de carboximetilo y éster de propilenglicol.

40 Las gomas de heteropolisacárido usadas en la presente invención que son capaces de reticular con al heteropolisacárido incluyen los galactomananos, es decir, polisacáridos que están formados únicamente por manos y galactosa. Se ha comprobado que los galactomananos que presentan mayores proporciones de regiones de manosa no sustituida consiguen más interacción con el heteropolisacárido. La goma de algarrobilla, que presenta un proporción mayor de manosa con respecto a galactosa, es especialmente preferida en comparación con otros galactomananos tales como guar e hidroxipropil guar.

45 Las propiedades de liberación prolongada de las formulaciones de la presente invención se pueden optimizar cuando la proporción de goma de heteropolisacárido con respecto a material de homopolisacárido es de aproximadamente 1:1, aunque la goma de heteropolisacárido en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 por ciento o más en peso del material de polisacárido heterodisperso proporcione un producto aceptable de liberación lenta. La combinación de cualesquiera gomas de homopolisacárido conocidas para producir un efecto sinérgico cuando se exponen a disoluciones acuosas se pueden usar de acuerdo con la presente invención. También es posible que el tipo de sinergia que se encuentra presente con respecto a la combinación de goma de la presente invención pueda también tener lugar entre dos homogéneos o dos heteropolisacáridos. Otros agentes de formación de gel aceptables que se pueden usar en la presente invención incluyen los agentes de formación de gel bien conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen gomas vegetales tales como alginatos, carragenina, pectina, goma guar, goma xantán, almidón modificado, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y otros materiales celulósicos tales como carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilcelulosa. No significa que este listado sea exclusivo.

La combinación de goma xantán y goma de algarrobbilla con o sin las otras gomas de homopolisacárido es un agente de formación de gel especialmente preferido. La química de determinados ingredientes que comprenden los excipientes de la presente invención tal como goma xantán es tal que los excipientes se consideran agentes auto-tampón que son considerablemente insensibles a la solubilidad del medicamento y de igual forma insensibles a los cambios de pH a lo largo de la longitud del tracto gastrointestinal.

Preferentemente, el diluyente farmacéutico inerte (es decir, relleno) del excipiente de liberación prolongada comprende un sacárido aceptable farmacéuticamente, incluyendo un monosacárido, un disacárido o un poli(alcohol hídrico), un diluyente de compresión directa pre-fabricado y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de rellenos farmacéuticos inertes apropiados incluyen sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol, sorbitol, un almidón, sus mezclas y similares. No obstante, es preferible usar un relleno farmacéutico tal como lactosa, dextrosa, sacarosa o sus mezclas. Si la mezcla se va a fabricar sin una etapa de granulación en húmedo, y el producto final se va a someter a formación de comprimidos, es preferible que todo o parte del diluyente inerte comprenda un diluyente de compresión directa pre-fabricado. Dichos diluyentes de compresión directa se emplean ampliamente en las artes farmacéuticas y se pueden obtener a partir de una amplia variedad de fuentes comerciales. Ejemplos de tales excipientes de compresión directa pre-fabricados incluyen Emcocel® (celulosa microcristalina, N.F.), Emdex® (dextratos, N.F.) y Tab-Fine® (un número de azúcares de compresión directa que incluyen sacarosa, fructosa y dextrosa), todos ellos disponibles comercialmente en Edward Mendell Co., Inc., Patterson, New York). Otros diluyentes de compresión directa incluyen lactosa anhidra (Lactosa N.F., formación directa de comprimidos anhidros) de Sheffield Chemical, Union, N.J. 07083; Elcems® G-250 (celulosa en forma de polvo, N.F.) de Degussa, D-600 Frankfurt (Main) Alemania; Maltrin® (maltodextrina aglomerada) de Grain Processing Corp., Muscatine, IA 52761; Neosorb 60® (Sorbitol, N.F., compresión directa) de Roquette Corp., 645 5<sup>a</sup> Ave., New York, NY 10022; Nu-Tab® (azúcar susceptible de compresión, N.F.) de Ingredient Technology, Inc., Pennsauken, NJ 08110; Polypladone XL® (Crospovidona, N.F., polivinilpirrolidona reticulada) de GAF Corp., New York, NY 10020; Primojel® (glucolato de almidón de sodio, N.F., almidón de carboximetilo) de Generichem Corp., Little Falls, NJ 07424; Solka Floc® (flóculo de celulosa) de Edward Mendell Co., Carmel, NY 10512; Fast-Flo Lactose® (lactosa N.F., secada por pulverización) de Foremost Whey Products, Baraboo, WI 53913 y DMV Corp., Vehgel, Holanda; y Sta-Rx 1500® (Almidón 1500) (almidón pre-gelatinizado, N.F., susceptible de compresión) de Colorcon, Inc., West Point, PA 19486. No obstante, es preferible usar rellenos farmacéuticos solubles tales como lactosa, dextrosa, sacarosa o sus mezclas.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el excipiente de liberación prolongada comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 99 por ciento en peso de agente de formación de gel que comprende una goma de heteropolisacárido y una goma de homopolisacárido y de aproximadamente 0 a aproximadamente 89 por ciento en peso de un diluyente farmacéutico inerte. En otras realizaciones, el excipiente de liberación prolongada comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 por ciento de agente de formación de gel, y de aproximadamente 30 a aproximadamente 75 por ciento de diluyente inerte. En otras realizaciones, el excipiente de liberación prolongada comprende de aproximadamente 30 a aproximadamente 75 por ciento de agente de formación de gel y de aproximadamente 15 a aproximadamente 65 por ciento de diluyente inerte.

El excipiente de liberación prolongada de la presente invención se modifica más mediante la incorporación de un material hidrófobo que ralentiza la hidratación de las gomas sin alterar la matriz hidrófila. Esto se consigue en realizaciones preferidas de la presente invención granulando el excipiente de liberación prolongada con la disolución o la dispersión de material hidrófobo antes de la incorporación del medicamento. El material hidrófobo se puede escoger entre alquilcelulosa tal como etilcelulosa tal como carboximetil-celulosa ("CMC"), otros materiales hidrófobos, polímeros de éster acrílico y/o metacrílico, copolímeros de ésteres acrílico y metacrílico, ceina, ceras, otros materiales hidrófobos celulósicos, ftalato de acetato de celulosa ("CAP"), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMCP") o un polímero de poli(acetato de vinilo) tal como ftalato de poli(acetato de vinilo) ("PVAP"), aceites vegetales hidrogenados y otros materiales hidrófobos aceptables farmacéuticamente conocidos por el experto en la técnica. La cantidad de material hidrófobo incorporada en el excipiente de liberación prolongada es tal que resulta eficaz para ralentizar la hidratación de las gomas sin alterar la matriz hidrófila formada tras exposición a un fluido ambiental.

En determinadas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo se incluye en el excipiente de liberación prolongada en una cantidad de 25 % a 75 %, en peso, del excipiente de liberación prolongada. El disolvente para el material hidrófobo puede ser un disolvente acuoso u orgánico o sus mezclas.

Ejemplos de alquilcelulosas disponibles comercialmente son Aquacoat® (dispersión acuosa de etilcelulosa disponible en FMC), Surelease® (dispersión acuosa de etilcelulosa disponible en Colorcon). Ejemplos de polímeros acrílicos disponibles comercialmente apropiados para su uso como material hidrófobo incluyen Eudragit® RS y RL (copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que tienen un bajo contenido (por ejemplo, 1:20 o 1:40) de compuestos de amonio cuaternario).

Una vez que se ha preparado el excipiente de liberación prolongada de la presente invención, a continuación es posible la mezcla del mismo con el medicamento, por ejemplo, en un dispositivo de mezcla de alta cizalladura. En una realización, la formulación se prepara mediante mezcla seca de los componentes, por ejemplo, un heteropolisacárido, un homopolisacárido, un relleno inerte y un material hidrófobo, de manera opcional seguido de la

adición de una cantidad apropiada de agua, con mezcla continuada, seguido de granulación en seco en un dispositivo de secado de lecho fluido y a continuación molienda del producto de granulación resultante.

Se puede usar una amplia variedad de agentes activos terapéuticamente junto con la presente invención. Los agentes activos terapéuticamente (por ejemplo, agentes farmacéuticos) que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen fármacos que varían en cuanto a solubilidad desde solubles en agua o insolubles en agua. Ejemplos de tales agentes activos farmacéuticamente incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrinato, difenidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), analgésicos (por ejemplo, aspirina, codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, etc.), agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxina, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco), anti-eméticos (por ejemplo, metoclopramida), anti-epilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardirina), agentes anti-tusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por ejemplo, teofilina), anti-ácidos, anti-espasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), anti-diabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendrofluacida), anti-hipotensores (por ejemplo, propanolol, clonidina), anti-hipertensores (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, sicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos, laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores de apetito tales como fenilpropanolamina). No significa que el listado anterior sea exclusivo.

En una realización preferida, los agentes activos terapéuticamente son simpaticomiméticos tales como, hidrocloruro de dobutamina, hidrocloruro de dopamina, sulfato de efedrina, epinefrina, hidrocloruro de fenfluramina, isoetarina, isoproterenol, sulfato de mefentermina, sulfato de metaproterenol, bitartrato de metaraminol, hidrocloruro de metoxamina, bitartrato de norepinefrina, hidrocloruro de fenilefrina, hidrocloruro de fenilpropanolamina, seudoefedrina, hidrocloruro de ritodrina, sulfato de terbutalina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, triprolidina y seudoefedrina, hidrocloruro de xilometazolina, isoproterenol y dobutamina así como también agonistas adrenérgicos selectivos beta<sub>2</sub>, incluyendo, por ejemplo, terbutalina, albuterol, isoetarina, pirbuterol y bitolterol (GOODMAN AND GILMAN'S, THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, octava edición, cuya descripción se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia)

De manera general, se puede usar cualquier aditivo aromatizante o alimentario tal como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, pub 1274 de la National Academy of Sciences, páginas 63-258, incorporado en su totalidad en el presente documento. De manera general, el producto final puede incluir de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de aromatizante.

Los comprimidos de la presente invención también pueden contener cantidades eficaces de agente colorantes (por ejemplo, dióxido de titanio, colorantes F.D. & D. & C.; véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol., 5, pp 857-884, incorporado en su totalidad por referencia) estabilizadores, aglutinantes, agentes de control de olor y conservantes.

De manera alternativa, la formulación de la invención se puede utilizar en otras aplicaciones en las que no se somete a compresión. Por ejemplo, se puede mezclar el granulado con un principio activo y a continuación rellenar cápsulas con la mezcla. Posteriormente, los gránulos se pueden moldear con otras formas distintas a las asociadas típicamente con los comprimidos. Por ejemplo, se pueden moldear el granulado junto con el principio activo para "encajar" en una zona particular del entrono de uso (por ejemplo, un implante). Dichos usos se contemplan por el experto en la técnica y se pretende que queden englobados dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Se puede disolver un material hidrófobo (por ejemplo, un polímero hidrófobo) en un disolvente orgánico o se puede dispersar en disolución acuosa. Posteriormente, se puede usar el material hidrófobo para revestir el granulado de medicamento/excipientes de liberación prolongada. El granulado se puede revestir con el revestimiento hidrófobo para conseguir un aumento de peso de, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento, y preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 por ciento. Posteriormente, y de manera preferible el granulado se seca. A continuación, se puede formular el granulado en una forma de dosificación apropiada, por ejemplo, mediante compresión del granulado resultante en comprimidos de tamaño apropiado, rellenando cápsulas de gelatina con la cantidad apropiada del granulado (con o sin compresión del granulado), así como también se puede usar en la fabricación de otras formas de dosificación oral conocidas por lo expertos en la técnica. Esta realización puede resultar particularmente beneficiosa para reducir la cantidad de fármaco liberado durante las fases iniciales de disolución cuando la formulación se expone a un fluido en el entorno de uso, por ejemplo, una disolución in vitro o en el tracto gastrointestinal.

Se puede añadir una cantidad eficaz de cualquier lubricante generalmente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo jabones de calcio o magnesio, a los ingredientes del excipiente anteriormente mencionados que se añaden al tiempo que se añade el medicamento, o en cualquier momento antes de la compresión para dar lugar a dicha forma de dosificación. Un ejemplo de lubricante apropiado es estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso de la forma de dosificación sólida. Un lubricante especialmente preferido es fumarato de estearil sodio, NF, disponible comercialmente con el nombre comercial de Pruv® de Edward Mendell Co., Inc.

Los excipientes de liberación prolongada de la presente invención presentan características de envasado uniformes a lo largo de un intervalo de diferentes distribuciones de tamaño de partícula y son susceptibles de procesado para dar lugar a una forma de dosificación final (por ejemplo, comprimidos) usando bien compresión directa, seguido de la adición de un fármaco y polvo lubricante, o granulación húmeda convencional.

- 5 Las propiedades y características del sistema de excipiente específico preparado de acuerdo con la presente invención dependen en parte de las características individuales de los constituyentes de homo y heteropolisacárido, en términos de solubilidad de polímero, temperaturas de transición vítrea, etc., así como también en cuanto a la sinergia por un lado entre homo y heteropolisacáridos diferentes y por otro, entre el homo y heteropolisacárido y el constituyente(s) de sacárido inerte para modificar las interacciones fluido de disolución-excipiente.
- 10 La combinación del agente de formación de gel (es decir, una mezcla de goma xantán y goma de algarroilla) con el diluyente inerte proporciona un producto listo para usar en el que el formulador únicamente necesita mezclar el medicamento activo deseado y un lubricante opcional con el excipiente y posteriormente comprimir la mezcla para formar los comprimidos de liberación lenta. El excipiente puede comprender una mezcla física de las gomas junto con un excipiente soluble tal como sacarosa susceptible de compresión, lactosa o dextrosa, aunque se prefiere granular o aglomerar las gomas con sacarosa simple (es decir, cristalina), lactosa, dextrosa, etc., para formar el excipiente. La forma de granulado presenta ciertas ventajas que incluyen el hecho de que se puede optimizar en cuanto a fluencia y comportamiento frente a la compresión; se puede someter a formación de comprimidos, se puede formular en una cápsula, someter a extrusión y se puede someter a formación de esferas con un medicamento activo para formar pellas, etc.
- 15
- 20 Los excipientes farmacéuticos preparados de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con cualquier técnica de aglomeración para dar lugar a un producto de excipiente apropiado. En las técnicas de granulación en seco, se mezclan los excipientes, es decir, las cantidades deseadas de la goma de heteropolisacárido, la goma de homopolisacárido y el diluyente inerte con el medicamento activo y posteriormente se conforma la mezcla para dar lugar a comprimidos y similares por compresión, sin la adición de agua o de otro disolvente.
- 25

En las técnicas de granulación en húmedo, se mezclan las cantidades deseadas de goma de heteropolisacárido, goma de homopolisacárido y diluyente inerte y posteriormente se añade un agente de humectación tal como agua, propilenglicol, glicerol, alcohol o similar para preparar una masa humectada. Posteriormente, se seca la masa humectada. A continuación se muele la masa seca con equipamiento convencional para dar lugar a gránulos. Por tanto, el producto de excipiente se encuentra listo para ser usado.

30

El excipiente de liberación prolongada es capaz de fluir libremente y es susceptible de compresión directa. Por consiguiente, el excipiente se puede mezclar en la proporción deseada con un medicamento activo terapéuticamente y un lubricante opcional (granulación en seco). De manera alternativa, todo o parte del excipiente se puede someter a granulación en húmedo con el principio activo y posteriormente se puede someter a formación de comprimidos. Cuando el producto final a fabricar son comprimidos, se somete posteriormente la mezcla completa, en una cantidad suficiente para preparar un lote uniforme de comprimidos, a formación de comprimidos por medio de una máquina de formación de comprimidos a escala de producción convencional, a una presión de compresión normal, es decir de aproximadamente  $1,38 \cdot 10^8 - 1,1 \cdot 10^7$  Pa (2000-1600 libras/pulgada<sup>2</sup>). No obstante, no debe comprimirse la mezcla hasta tal punto que exista dificultad posterior para su hidratación cuando se expone al fluido gástrico.

35

- 40 Una de las limitaciones de la compresión directa como método para la fabricación de comprimidos es el tamaño del comprimido. Si la cantidad de activo (fármaco) es elevada, el formulador farmacéutico puede escoger la granulación en húmedo del medicamento activo con otros excipientes para conseguir un comprimido más compacto. Normalmente, la cantidad de relleno/aglutinante o excipientes necesaria en la granulación en húmedo es menor que en la compresión directa, ya que el proceso de granulación en húmedo contribuye en cierto modo a obtener las propiedades físicas deseadas del comprimido.
- 45

Preferentemente, el tamaño medio de comprimido para comprimidos redondos es de aproximadamente 300 mg a 750 mg y para comprimidos con forma de cápsula de aproximadamente 750 mg a 1000 mg.

- El tamaño medio de partícula del excipiente granulado de la presente invención varía de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros y preferentemente de aproximadamente 185 micrómetros a aproximadamente 265 micrómetros. El tamaño de partícula del granulado no es estrechamente crítico, siendo el parámetro importante que el tamaño medio de partícula de los gránulos debe permitir la formación de un excipiente susceptible de compresión directa que forme comprimidos aceptables farmacéuticamente. Los valores de densidad aparente y densidad volúmica aparente del granulado de la presente invención se encuentra normalmente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,8 g/ml, con una densidad media de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,5 g/ml. Para los mejores resultados, los comprimidos formados a partir de los granulados de la presente invención son de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 kg de dureza. El flujo medio de los granulados preparados de acuerdo con la presente invención son de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 g/s. Se ha encontrado que los comprimidos que usan una máquina de comprimidos con instrumentación rotatoria poseen perfiles de resistencia que son en gran medida independientes del componente de sacárido. Las micro-fotografías
- 50
- 55



de barrido electrónico de grandes superficies de comprimido han proporcionado la evidencia cualitativa de la deformación plástica extensiva bajo compactación, tanto en la superficie del comprimido como a través de la superficie de fractura, y también muestran la evidencia de poros superficiales a través de los cuales puede tener lugar la entrada del disolvente inicial y la salida de la disolución.

5 En determinadas realizaciones de la invención, el comprimido es revestido con una cantidad suficiente de material hidrófobo, tal como, por ejemplo, un polímero hidrófobo, para dar lugar a la formulación capaz de proporcionar un liberación del medicamento de manera que se obtiene una formulación de 12 o 24 horas. El material hidrófobo incluido en el revestimiento del comprimido puede ser un material igual o diferente, en comparación con el material hidrófobo que de manera opcional se somete a granulado con el excipiente de liberación prolongada.

10 En otras realizaciones de la presente invención, el revestimiento de comprimido puede comprender un material de revestimiento entérico además del o en lugar del revestimiento hidrófobo. Ejemplos de polímeros entéricos apropiados incluyen ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), copolímero de ácido metacrílico, goma laca, succinato de hidroxipropilcelulosa, trimellitato de acetato de celulosa y mezclas de los anteriores. Un ejemplo de material entérico apropiado disponible comercialmente se encuentra disponible con el nombre comercial de Eudragit™ L 100-555.

En otras realizaciones, la forma de dosificación puede ser un revestimiento con un revestimiento hidrófilo además de o en lugar de los revestimientos anteriormente mencionados. Un ejemplo de material apropiado que se puede usar para dicho revestimiento hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Opadry®, disponible comercialmente en Colorcon, West Point, Pennsylvania).

20 Se puede aplicar los revestimientos de cualquier forma aceptable farmacéuticamente conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en una realización, el revestimiento se aplica por medio de un lecho fluidizado o en una vasija de revestimiento. Por ejemplo, los comprimidos revestidos se pueden secar, por ejemplo, a aproximadamente 60-70 °C durante aproximadamente 3-4 horas en una vasija de revestimiento. El disolvente para el material hidrófobo o el revestimiento entérico puede ser orgánico, acuoso, o una mezcla de un disolvente orgánico y acuoso. Los disolventes orgánicos pueden ser, por ejemplo, alcohol isopropílico, etanol y similares, con o sin agua.

En realizaciones adicionales de la presente invención, se aplica una plataforma de soporte a los comprimidos fabricados de acuerdo con la presente invención. Los expertos en la técnica conocen bien las plataformas de soporte apropiadas. Un ejemplo de plataforma de soporte apropiada se explica en, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº. 4.839.177, incorporado en su totalidad en el presente documento por referencia. En esa patente, la plataforma de soporte reviste parcialmente el comprimido, y consiste en un material polimérico insoluble en líquidos acuosos. La plataforma de soporte puede, por ejemplo, estar diseñada para mantener sus características de impermeabilidad durante la transferencia del medicamento activo terapéuticamente. La plataforma de soporte se puede aplicar a los comprimidos, por ejemplo, por medio de revestimiento por compresión sobre parte de la superficie del comprimido, revistiendo por pulverización los materiales poliméricos que comprenden la plataforma de soporte sobre toda o parte de la superficie del comprimido, o sumergiendo los comprimidos en una disolución de materiales hidrófobos.

La plataforma de soporte puede tener un espesor de, por ejemplo, aproximadamente 2 mm si se aplica por compresión, y de aproximadamente 10 µ si se aplica por medio de revestimiento por pulverización o revestimiento por inmersión. De manera general, en las realizaciones de la invención en las que se aplica un material hidrófobo o un revestimiento entérico sobre los comprimidos, se revisten los comprimidos hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %, y en determinadas realizaciones, de manera preferida de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %.

Los materiales útiles en los revestimientos hidrófobos y en las plataformas de soporte de la presente invención incluyen derivados de ácido acrílico (tales como ésteres de ácido acrílico, ácido metacrílico y sus copolímeros), celulosas y sus derivados (tales como etilcelulosa), poli(alcoholes vinílicos) y similares.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el núcleo del comprimido incluye una dosificación adicional del medicamento incluido bien en el revestimiento hidrófobo o en el revestimiento entérico, o en un sobre-revestimiento adicional sobre la superficie externa del núcleo del comprimido (sin el revestimiento hidrófobo o entérico) o en forma de segunda capa de revestimiento sobre la superficie del revestimiento de base que comprende el material de revestimiento hidrófobo o entérico. Esto puede resultar deseable, cuando, por ejemplo, se necesita una dosificación de carga del agente activo terapéuticamente para proporcionar niveles de agente activo en sangre eficazmente terapéuticos cuando la formulación se expone al fluido gástrico. La dosificación de medicamento incluida en la capa de revestimiento puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % de la cantidad total de medicamento incluido en la formulación.

#### 55 **Formulación de liberación controlada de albuterol**

En una realización más preferida, el agente activo terapéuticamente es albuterol, o sus sales o sus derivados (por ejemplo, sulfato de albuterol). El sulfato de albuterol es un agonista adrenérgico selectivo -beta2 y se encuentra indicado para el alivio de broncoespasmo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva reversible. El

5 cumplimiento terapéutico del paciente y el mantenimiento de niveles constantes de fármaco activo en sangre son importantes para lograr un buen control de los síntomas del broncoespasmo en dichos pacientes. La semivida de sulfato de albuterol en el cuerpo humano es solo de aproximadamente 5 horas. De este modo, una forma de liberación controlada para el suministro prolongado de albuterol proporciona una mejora en el cumplimiento terapéutico en el paciente reduciendo el número de dosificaciones al día y también proporciona niveles de albuterol en sangre más constantes para pacientes que requieren dicho tratamiento.

10 La formulación de liberación prolongada de albuterol está formada por polisacáridos heterodispersos sinérgicos junto con un componente de sacárido. La sinergia entre los componentes de homo- y hetero-polisacárido permite la manipulación de diferentes mecanismos de control de la velocidad. Con el fin de conseguir la liberación de fármaco apropiada, se optimizaron los sacáridos en base a la magnitud de las interacciones y a la proporción de un sacárido con respecto a otro.

### Preparación

15 Se prepara la formulación que contiene albuterol de acuerdo con la invención, por ejemplo, por medio de mezcla en seco de los componentes, por ejemplo, un heteropolisacárido, un homopolisacárido, un relleno inerte y un material hidrófobo, seguido de la adición de una cantidad apropiada de agua, con mezcla continua, seguido de granulado en seco en un dispositivo de secado de lecho fluidizado y posterior molienda del producto granulado resultante. A continuación se combina sulfato de albuterol, en una cantidad que varía de, por ejemplo, aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 % en peso de la formulación total, o de manera preferida de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso o de manera más preferida de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 % en peso de la formulación total, con el producto granulado y se conforman las pastillas, comprimidos oblongos o capsular. Sea cual sea la formulación, es preferible que las pastillas, comprimidos oblongos o cápsulas contengan cada una cantidad eficaz terapéutica de albuterol o de uno de sus derivados o una de sus sales. Simplemente a modo de ejemplo, las pastillas, comprimidos oblongos o cápsulas pueden contener una cantidad de sulfato de albuterol equivalente de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 mg de base libre de albuterol por unidad de dosificación de base libre. Más preferentemente, las pastillas, comprimidos oblongos o cápsulas pueden contener una cantidad de sulfato de albuterol equivalente de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg de la base libre. Simplemente a modo de comparación, 9,6 mg de sulfato de albuterol es equivalente a 8 mg de base libre. Se pueden usar cantidades eficaces de otros derivados de albuterol aceptables farmacéuticamente o de sus sales, con las cantidades ajustadas en proporción a los intervalos de peso proporcionados por la base libre de albuterol.

### 30 Ensayo de disolución

Se evaluaron las formulaciones de ensayo en una variedad de condiciones de disolución para determinar los efectos de pH, medio, agitación y aparato. Se llevaron a cabo los ensayos de disolución usando un aparato USP de tipo III (Vankel Bio-Dis II). Se evaluaron los efectos de pH, agitación, polaridad, enzimas y sales biliares.

### 35 Estudio de biodisponibilidad

40 Se llevó a cabo un estudio para evaluar la biodisponibilidad de una formulación de ensayo de sulfato de albuterol usando un diseño de cruzamiento, de dosificación sencilla, marcador abierto, equilibrado y aleatorio. El estudio se llevó a cabo usando 12 voluntarios macho y hembra sanos con edades entre 18 y 35. Se tomaron muestras de sangre en las horas 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15 y 25. Exceptuando para el tratamiento "alimentado" en el que los sujetos recibieron un desayuno estándar de alto contenido en grasas, no se permitió comida alguna hasta que se sirvió una comida estándar cuatro horas después de haber administrado la dosificación. Se usaron los datos de cada punto de tiempo para derivar los parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo ("AUC") tal como AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, concentración media pico en plasma ("C<sub>max</sub>") y tiempo transcurrido hasta la concentración media pico en plasma ("T<sub>max</sub>"), confirmando los datos que la formulación de acuerdo con la invención proporcionó una liberación controlada de sulfato de albuterol.

A continuación se describe la invención en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos 1-2

Preparación de formulaciones de liberación controlada con carboximetilcelulosa y ensayos de disolución en las mismas

50 Se preparó un excipiente de liberación prolongada por medio de mezcla en seco de las cantidades requeridas de goma xantán, goma de algarrobbilla, polímero hidrófobo aceptable farmacéuticamente y diluyente inerte en un granulador/dispositivo de mezcla de alta velocidad durante 2 minutos. Al tiempo que operaban los impelentes/cortadores, se añadió agua y se granuló la mezcla durante otros 2 minutos. Posteriormente, se secó el granulado en un dispositivo de secado de lecho fluido hasta obtener una pérdida de peso ("LOD") de entre 4 y 7 %. Posteriormente, se molió el granulado usando mallas de tamaño 20. Se usaron los ingredientes de los excipientes de liberación prolongada para los ejemplos 1-2 como se explica en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

El polímero es carboximetilcelulosa ("CMC")

Componente	Ejemplo 1	Ejemplo2
1. Goma xantán	10 %	10 %
2. Goma de algarrobilla	10	10
3. CMC	10	30
4. Dextrosa	70	50
5. Agua	23*	23*

\* Retirado durante el procesado

5 A continuación, se mezcla en seco el excipiente de liberación prolongada preparado según se detalla a continuación con una cantidad deseada de medicamento (en los siguientes ejemplos el medicamento es albuterol), en un dispositivo de mezcla en V durante 10 minutos. Se añade una cantidad apropiada de lubricante de formación de comprimidos Pruv® (fumarato de estearil sodio, NF, disponible comercialmente en Edward Mendell Co., Inc.) para los siguiente ejemplos y se homogeneiza la mezcla durante otros 5 minutos. Se somete la mezcla final a compresión para dar lugar a comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 2,9 % (Ej. 1) o 4,7 % (Ej. 2) en peso, respectivamente, de sulfato de albuterol. Los comprimidos producidos por medio de los Ejemplos 1 y 2 pesaron 334,6 mg y 204,7 mg, respectivamente. Las proporciones de los comprimidos de los Ejemplos 1 y 2 se explican en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Componente	Ejemplo 1	Ejemplo2
1. SRE*	95,6 %	93,8 %
2. Sulfato de albuterol	2,9	4,7
3. Fumarato de estearil sodio	1,5	1,5

\* Excipiente de liberación controlada

15 Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en comprimidos de los Ejemplos 1 y 2. Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en un aparato de disolución USP automatizado (Tipo Paddle II, tampón de pH 7,5, 50 rpm en 500 ml). Los resultados se muestran a continuación como porcentaje de liberación en función del tiempo, en horas.

Tabla 3

Tiempo (horas)	Ejemplo 1	Ejemplo 2
0 (% de liberación)	0,0	0,0
2	28,2	30,7
4	41,5	49,5
6	54,5	67,2
8	64,3	79,8
10	71,0	91,2
12	78,7	96,5
Peso del comprimido (mg)	334,6	204,7
Diámetro (pulgadas)	3/8	3/8
Dureza (Kp)	6,5	2,6

El comprimido del Ejemplo 1, con un porcentaje más elevado de excipiente de liberación prolongada, proporcionó la liberación más prolongada del ensayo de disolución.

### Ejemplos 3-4

20 Preparación de formulaciones de liberación controlada con ftalato de acetato de celulosa y ensayos de disolución sobre ellas.

Se preparó un excipiente de liberación prolongada por medio de mezcla en seco de las cantidades requeridas de goma xantán, goma de algarrobilla, polímero hidrófobo aceptable farmacéuticamente y diluyente inerte como se ha

descrito en los Ejemplos 1-2, supra, pero con ftalato de acetato de celulosa ("CAP") como polímero hidrófobo, como se detalla en la Tabla 4, a continuación, para los Ejemplos 3 y 4.

Tabla 4

Componente	Ejemplo 3	Ejemplo 4
1. Goma xantán	15 %	15 %
2. Goma de algarroBILLA	15	15
3. CAP	10	30
4. Dextrosa	60	40
5. Agua	10*	17*

\* Retirado durante el procesado

- 5 A continuación, se mezcló en seco el excipiente de liberación prolongada preparado según se ha detallado anteriormente con una cantidad deseada de sulfato de albuterol, como se describe en los Ejemplos 1-2, supra. Se somete esta mezcla final a compresión para dar lugar a comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 2,9 % en peso de sulfato de albuterol. Los comprimidos producidos por medio de los Ejemplos 3 y 4 pesaron 334,6 mg. Las proporciones de los comprimidos de los Ejemplos 3 y 4 se explican en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Componente	Ejemplo 3	Ejemplo 4
1. SRE*	95,6 %	95,6 %
2. Sulfato de albuterol	2,9	2,9
3. Fumarato de estearil sodio	1,5	1,5

\* Excipiente de liberación controlada

- 10 Se llevaron a cabo los ensayos sobre los comprimidos de los Ejemplos 3 y 4. Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en un aparato de disolución USP automatizado de tal forma para modelizar el paso modelo a través del tracto gastrointestinal, en el estómago (tampón ácido con un pH de 1,5 durante un tiempo de 0 a 1 hora) y en los intestinos (tampón alcalino con un pH de 7,5 durante un tiempo de 1 a 12 horas) (Tipo Paddle II, 50 rpm en 500 ml).  
15 Los resultados se muestran como porcentaje de liberación en función del tiempo, en horas, en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Tiempo (horas)	Ejemplo 3	Ejemplo 4
0 (% de liberación)	0,0	0,0
1	36,0	36,2
2	50,2	49,4
4	65,1	61,4
6	73,5	70,7
8	83,1	77,0
10	86,3	81,6
12	91,0	86,1
Peso del comprimido (mg)	334,6	334,6
Diámetro (pulgadas)	3/8	3/8
Dureza (Kp)	5,8	5,8

El comprimido sometido a ensayo en el Ejemplo 4 proporcionó la liberación más prolongada en el ensayo de disolución.

### Ejemplos 5-6

- 20 Preparación de formulaciones de liberación controlada con ftalato de poli(acetato de vinilo) y ensayos de disolución sobre ellas

Se preparó un excipiente de liberación prolongada por medio de mezcla en seco de las cantidades requeridas de goma xantán, goma de algarroBILLA, polímero hidrófobo aceptable farmacéuticamente y diluyente inerte como se ha descrito en los Ejemplos 1-2, supra, pero con ftalato de poli(acetato de vinilo) ("PVAP") como polímero hidrófobo, como se detalla en la Tabla 7, a continuación, para los Ejemplos 5 y 6.

5

Tabla 7

Componente	Ejemplo 5	Ejemplo 6
1. Goma xantán	15 %	15 %
2. Goma de algarroBILLA	15	15
3. PVAP	10	30
4. Dextrosa	60	40
5. Agua	18*	23*

\* Retirado durante el procesado

A continuación, se mezcló en seco el excipiente de liberación prolongada preparado según se ha detallado anteriormente con una cantidad deseada de sulfato de albuterol, como se describe en los Ejemplos 1-2, supra. Se sometió esta mezcla final a compresión para dar lugar a comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 2,9 % en peso de sulfato de albuterol. Los comprimidos producidos por medio de los Ejemplos 5 y 6 pesaron 334,6 mg, respectivamente. Las proporciones de los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 se explican en la Tabla 8 siguiente.

10

Tabla 8

Componente	Ejemplo 5	Ejemplo 6
1. SRE*	95,6 %	95,6 %
2. Sulfato de albuterol	2,9	2,9
3. Fumarato de estearil sodio	1,5	1,5

\* Excipiente de liberación prolongada

Se llevaron a cabo los ensayos sobre los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6. Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en un aparato de disolución USP automatizado de tal forma para modelizar el paso modelo a través del tracto gastrointestinal, en el estómago (tampón ácido con un pH de 1,5 durante un tiempo de 0 a 1 hora) y en los intestinos (tampón alcalino con un pH de 7,5 durante un tiempo de 1 a 12 horas) (Tipo Paddle II, 50 rpm en 500 ml). Los resultados se muestran como porcentaje de liberación en función del tiempo, en horas, en la Tabla 9 a continuación.

15

Tabla 9

Tiempo (horas)	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0 (% de liberación)	0,0	0,0
1	36,4	36,5
2	51,3	47,4
4	66,2	57,6
6	71,8	66,0
8	79,9	70,4
10	84,2	77,2
12	86,4	77,7
Peso del comprimido (mg)	334,6	334,6
Diámetro (pulgadas)	3/8	3/8
Dureza (Kp)	5,9	8,6

El comprimido sometido a ensayo en el Ejemplo 6 proporcionó la liberación más prolongada en el ensayo de disolución.

20

**Ejemplos 7-8**

Preparación de formulaciones de liberación controlada con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y ensayos de disolución sobre ellas

- 5 Se preparó un excipiente de liberación prolongada por medio de mezcla en seco de las cantidades requeridas de goma xantán, goma de algarrobilla, polímero hidrófobo aceptable farmacéuticamente y diluyente inerte como se ha descrito en los Ejemplos 1-2, supra, pero con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (“HPMCP”) como polímero hidrófobo, como se detalla en la Tabla 10, a continuación, para los Ejemplos 7 y 8.

Tabla 10

Componente	Ejemplo 7	Ejemplo 8
1. Goma xantán	15 %	15 %
2. Goma de algarrobilla	15	15
3. HPMCP	10	30
4. Dextrosa	60	40
5. Agua	13*	18*

\* Retirado durante el procesado

- 10 Como en los ejemplos anteriores, se preparó el excipiente de liberación controlada como se ha detallado anteriormente y posteriormente se mezcló en seco con la cantidad deseada de sulfato de albuterol, como se describe en los Ejemplos 1-2, supra. Se sometió esta mezcla final a compresión para dar lugar a comprimidos, conteniendo cada uno de ellos 2,9 % en peso de sulfato de albuterol. Los comprimidos producidos por medio de los Ejemplos 7 y 8 pesaron 334,6 mg, respectivamente. Las proporciones de los comprimidos de los Ejemplos 7 y 8 se explican en la Tabla 11 siguiente.

15 Tabla 11

Componente	Ejemplo 7	Ejemplo 8
1. SRE*	96,6 %	95,6 %
2. Sulfato de albuterol	2,9 %	2,9
3. Fumarato de estearil sodio	1,5	1,5

\* Excipiente de liberación prolongada

Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en un aparato de disolución USP automatizado de tal forma para modelizar el paso modelo a través del tracto gastrointestinal, como se ha descrito supra para, por ejemplo, los Ejemplos 5-6. Los resultados se muestran como porcentaje de liberación en función del tiempo, en horas, en la Tabla 12 a continuación.

20 Tabla 12

Tiempo (horas)	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0 (% de liberación)	0,0	0,0
1	33,7	32,7
2	48,2	42,8
4	63,9	60,3
6	74,8	71,2
8	79,6	74,6
10	85,6	82,3
12	87,0	87,2
Peso del comprimido (mg)	334,6	334,6
Diámetro (pulgadas)	3/8	3/8
Dureza (Kp)	6,5	8,3

Los datos de la Tabla 12 indican que tanto los Ejemplos 7 como 8 proporcionaron una prolongación eficaz de la liberación de albuterol en los ensayos de disolución.

**Ejemplos de referencia 1-4**

Preparación de formulaciones de liberación controlada con revestimiento de etilcelulosa y ensayos de disolución sobre ellas

5 Se preparó un excipiente de liberación prolongada por medio de mezcla en seco de las cantidades requeridas de goma xantán, goma de algarrobilla y diluyente inerte como se ha descrito en los Ejemplos 1-2, supra, pero sin polímero hidrófobo, y con un 2 minutos extra de granulado después de la adición de los componentes (durante 4 minutos totales de granulado pos-adición). Se substituyó el agua por una dispersión acuosa de etilcelulosa en los métodos anteriores. Los componentes del excipiente para los Ejemplos de Referencia 1-4 se detallan en la Tabla 13, anterior.

10

Tabla 13

Componente	Excipiente para los Ejemplos de Referencia 1-4
1. Goma xantán	12 %
2. Goma de algarrobilla	18
4. Dextrosa	65
5. Agua	5*

\* EAD es una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene aproximadamente 25 % en peso de sólidos. La cantidad añadida a la formulación (es decir, 5 %) es sólidos únicamente. Disponible comercialmente como, por ejemplo, Surelease®, de Colorcon.

15

La goma xantán y la goma de algarrobilla se mezclaron en seco en un dispositivo de mezcla en V durante 10 minutos, se añadió dextrosa y se homogeneizó la mezcla durante otros 5 minutos.. Se sometió el granulado resultante a compresión para dar lugar a comprimidos con fumarato de estearil sodio, como lubricante de la formación de comprimidos. Posteriormente se revistieron los comprimidos con una dispersión acuosa de etilcelulosa adicional. Para conseguir esto, se mezcló etilcelulosa (Surelease®, 400 g) con agua (100 g) para formar la dispersión acuosa. A continuación, se revistieron los comprimidos en una vasija de revestimiento Keith Machinery (diámetro de 350 mm; velocidad de la vasija 20 rpm; boquilla de la pistola de pulverización 0,8 mm; temperatura del lecho de los comprimidos de 40-50 °C; carga por lote 1 kg; Conair Prostyle 1250-aire seco, 60-70 °C). Se revistieron los comprimidos hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente 5 %.

20

Los comprimidos pesaron 181,4 mg, respectivamente. Las proporciones de los comprimidos se explican en la Tabla 14, a continuación.

Tabla 14

Componente	Porcentaje
1. SRE*	8,2 %
2. Sulfato de albuterol	5,3
3. Ftalato de poli(acetato de vinilo)	5,0
4. Fumarato de estearil sodio	1,5

\* Excipiente de liberación prolongada

25

Se llevaron a cabo los ensayos de disolución en un aparato de disolución USP automatizado de tal forma para modelizar el paso modelo a través del tracto gastrointestinal, como se ha descrito supra para, por ejemplo, los Ejemplos 5-6. Los resultados se muestran como porcentaje de liberación en función del tiempo, en horas, en la Tabla 15 a continuación. Las columnas se identifican como "No revestido" (Ej. Ref. 1) y 2 % (Ej. Ref. 2), 3 % (Ej. Ref. 3) y 4 % (Ej. Ref. 4) de revestimiento en peso.

Tabla 15

Tiempo (horas)	Ej. Ref. 1	Ej. Ref. 2	Ej. Ref. 3	Ej. Ref. 4
	No revestido	2 %	3 %	4 % (% revestimiento en peso)
0 (% de liberación)	0,0	0,0	0,0	0,0
1	41,7	11,2	0,0	0,0
2	56,7	21,9	2,3	0,0
4	73,0	41,2	16,2	4,6
6	82,5	60,3	37,1	21,3
8	87,9	74,9	54,5	40,3
10	91,0	82,5	65,2	54,0
12	93,9	88,5	84,1	67,5
Peso del comprimido (mg)	181,4			
Diámetro (pulgadas)	3/8			
Dureza (Kp)	7,9			

La tabla anterior indica claramente que se obtiene una prolongación de la liberación que es proporcional al porcentaje de revestimiento hidrófobo, en peso.

5 Con el fin de determinar las diferencias, si es que existe alguna, en las cinéticas de disolución entre un estado alimentado y un estado en ayunas para las series de comprimidos revestidos sometidos a los ensayos anteriores en los Ejemplos de Referencia 1-4, se sometieron a ensayo los mismos comprimidos, in vitro, para una velocidades de disolución en disolución que contenían 30 % de aceite de cacahuete (“alimentado”) para modelizar un tracto gastrointestinal con una carga típica de grasa alimentaria. El control determinó las velocidades de disolución en una disolución que pierde la carga de grasa (“ayunas”). El protocolo de pH-tiempo (que varía de ácido a alcalino para modelizar los procesos digestivos) se explica a continuación en la Tabla 16.

Tabla 16

Protocolo de Disolución Alimentado/Ayunas

	“Ayunas”	“Alimentado”
Aparato	Tipo III	Tipo III
Medio:	0-1 h a pH 1,5 1-2 h a pH 3,5 2-4 h a pH 5,5 4-12 h a pH 7,5	Aceite de cacahuete 30 %
Agitación:	15 cpm	15 cpm
Volumen:	250 ml	250 ml

Tabla 17

Resultados de disolución Alimentado/Ayunas

Tiempo (h)	“Ayunas” No	“Ayunas”	2	“Alimentado”	“Alimentado”
	revestido	%		No revestido	2 %
0 (% de liberación)	0,0	0,0		0,0	0,0
1	48,8	15,5		28,8	18,4
2	68,5	28,8		49,8	39,9
4	87,2	49,5		91,9	78,9
6	96,1	65,9		100,0	97,3
8	100,0	80,7		100,0	100,0
12	100,0	100,0		100,0	100,0



Como puede apreciarse a partir de la Tabla 17, las velocidades de disolución (in vitro) en presencia de aceite de cacahuete 30 % (“Alimentado”) no son considerablemente diferentes de las velocidades de disolución en ausencia de aceite de cacahuete 30 % (“Ayunas”), lo que demuestra que las formulaciones de la presente invención proporcionaron tanto un mejor control de la tasa de liberación proporcionada por el revestimiento de etilcelulosa de 2 % como y la libertad de los efectos importantes “Alimentado/Ayunas”.

**Resultados y discusión**

Las Figuras 1 y 2 muestran los perfiles de disolución in vitro para el producto formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2), es decir, la formulación de la Tabla 14 con un revestimiento de etilcelulosa de 2 %. El perfil medio de plasma in vitro para el producto de ensayo se proporciona en la Figura 3. La Figura 1 muestra un perfil de disolución de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2) como se ha descrito anteriormente. El perfil de disolución de la Figura 1 se llevó a cabo como disolución de Tipo II con un cambio de pH para simular el paso gástrico y entérico y agitación a 50 rpm (tampón ácido con un pH de 1,5 durante un tiempo de 0 a 1 h, seguido de tampón alcalino con un pH de 7,5 durante un tiempo de 1 a 12 h). La Figura 2 muestra un perfil de disolución de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15, como se ha descrito anteriormente, y llevado a cabo como disolución de Tipo III con un cambio de pH para simular el paso gástrico y entérico (perfil de pH como se ha descrito en la Tabla 16 anterior) y agitación a 15 rpm. La Figura 3 muestra un perfil de plasma de albuterol proporcionado por la ingestión de un comprimido que contiene albuterol formulado de acuerdo con la Tabla 14 y la Tabla 15 (Ejemplo de Referencia 2): perfil de la curva con la marca de círculos sólidos en el sujeto alimentado; perfil de la curva con la marca de círculos huecos en sujetos en ayunas.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  de la Tabla 18) confirma que la formulación de ensayo es un candidato ideal para una formulación de albuterol de 12 horas. Además, una comparación entre el producto de ensayo en los estados alimentado y ayunas muestra que el producto de ensayo no se ve considerablemente afectado por la alimentación. El retraso del vaciado gástrico, que se espera que tenga lugar en el estado alimentado, es responsable del tiempo mayor que se precisa para alcanzar la concentración máxima en plasma.

Tabla 18: Parámetros farmacocinéticos de albuterol

Parámetro		TIMERx ayunas	TIMERx alimentado
Cmax	Media	10,5	10,6
	% CV	39,0	31,0
Tmax	Media	4,5	7,0
	% CV	29,0	23,0
AUCInf	Media	113,4	128,1
	% CV	30,0	20,0

Proporciones	Cmax	Tma	AUC Inf
TIMERx ayunas:	0,98	0,64	0,89
TIMERx alimentado:	1,02	1,57	1,13
TIMERx alimentado:			
TIMERx ayunas			

Límites de confianza	Cmax LL	Cmax UL	AUCInf LL	AUCInf UL
TIMERx alimentado vs TIMERx ayunas	89	124	102	133

Tabla 19

Parámetro	TIMERx-ayunas	TIMERx-alimentado
AUC <sub>0-24</sub>	57,3-156,2	75,6-161,1
C <sub>max</sub>	4,6-18,4	6,0-15,9
T <sub>max</sub>	3,0-6,0	3,0-8,0
Parámetro	TIMERx-alimentado	
AUC <sub>0-24</sub>	89,9-149,2	
C <sub>max</sub>	7,0-11,9	
T <sub>max</sub>	3,0-10,0	

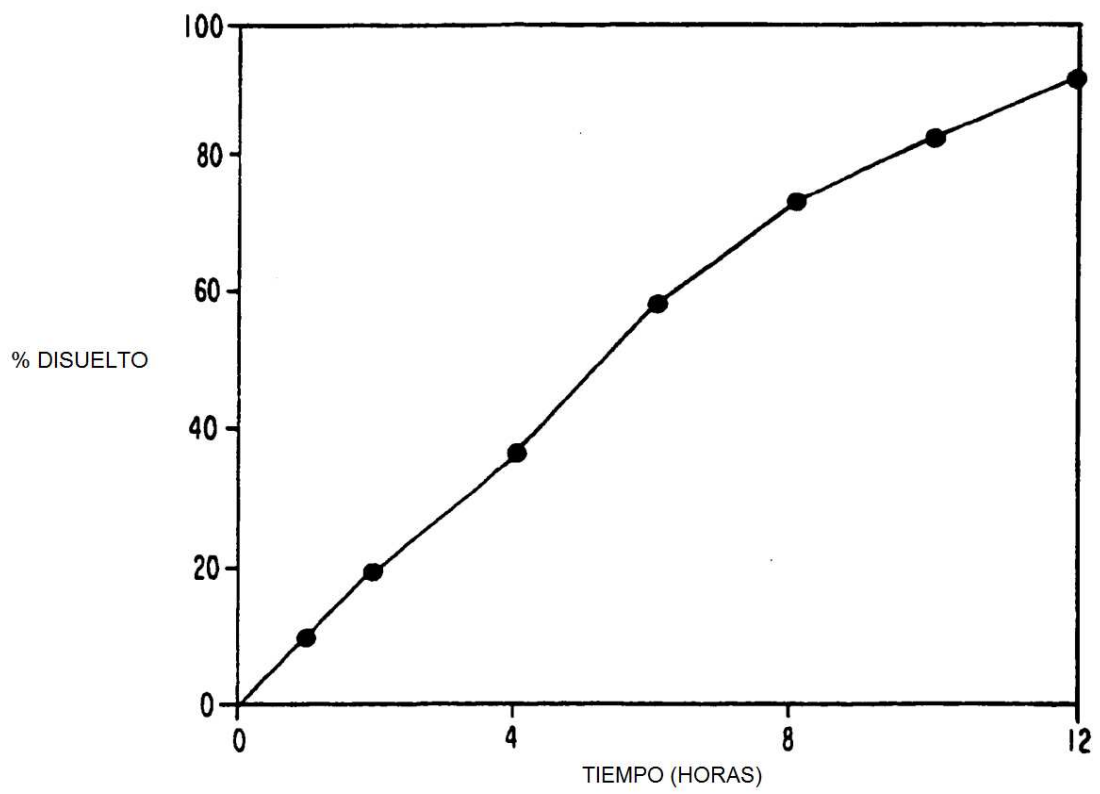
### Conclusión

5 A partir de los resultados proporcionados en los ejemplos anteriores, se puede observar que las formulaciones de acuerdo con la invención proporcionan una liberación controlada de un medicamento activo tal como sulfato de albuterol sin ninguna diferencia significativa inducida por el efecto "alimentado/ayunas" debido a la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal. Por consiguiente, los resultados proporcionan que los comprimidos producidos de acuerdo con la invención son apropiados para los medicamentos de administración en forma de dosificación de oral durante un periodo de tiempo oral de 24 h.

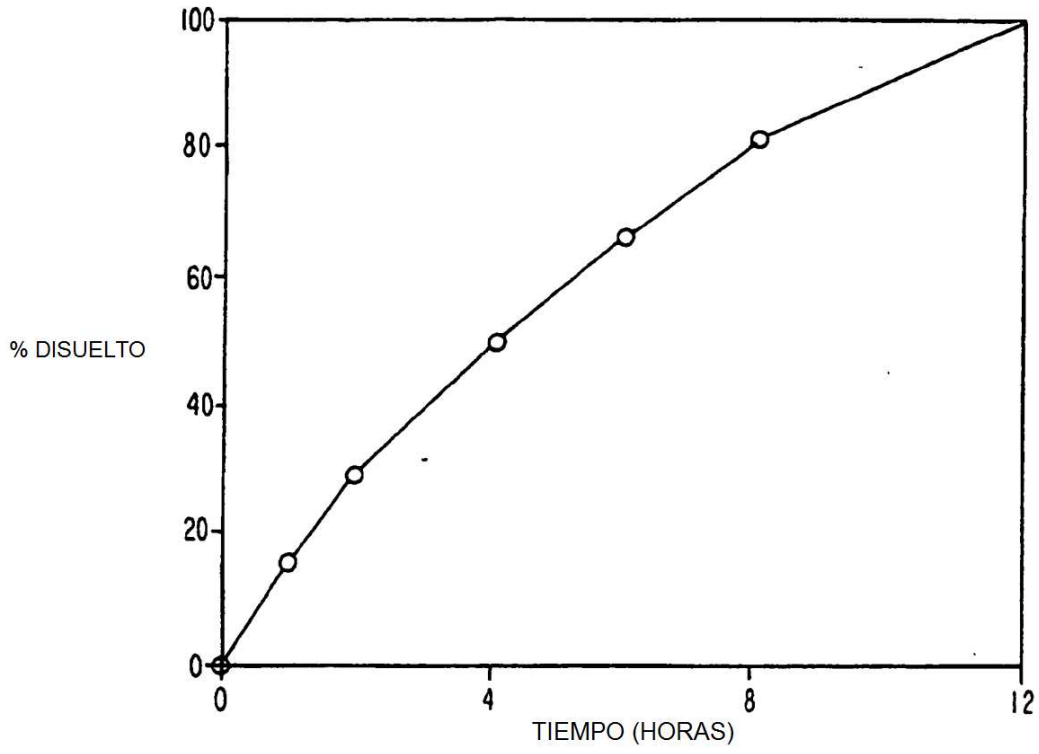
## REIVINDICACIONES

1. Un forma de dosificación sólida de liberación controlada para la administración oral de un medicamento activo terapéuticamente a un paciente que la necesita, que comprende
- 5 una cantidad eficaz farmacéuticamente de un medicamento objeto de administración a un paciente que necesita dicho medicamento;
- un excipiente de liberación prolongada que comprende un agente de formación de gel que comprende una goma de heteropolisacárido y una goma de homopolisacárido capaces de reticularse de manera recíproca cuando se exponen a un fluido ambiental, siendo la proporción de dicha goma de heteropolisacárido con respecto a dicha goma de homopolisacárido de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1;
- 10 un diluyente farmacéutico inerte que se escoge entre el grupo que consiste en un sacárido aceptable farmacéuticamente, un poli(alcohol hídrico), un diluyente de compresión directa pre-fabricado y mezclas de cualquiera de los anteriores, siendo la proporción de dicho diluyente inerte con respecto a dicho agente de formación de gel de aproximadamente 1:8 a 8:1, proporcionando dicha forma de dosificación una liberación controlada de dicho medicamento cuando se expone a un fluido ambiental; y
- 15 un material hidrófobo farmacéutico aceptable, en el que dicho material hidrófobo se encuentra presente en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 75 %, en peso del excipiente de liberación prolongada.
2. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho diluyente es un sacárido que se escoge en el grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol, sorbitol, un almidón y sus mezclas.
- 20 3. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha goma de heteropolisacárido comprende goma xantán y dicha goma de homopolisacárido comprende goma de algarrobilla.
4. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha goma xantán y dicha goma de algarrobilla se encuentran presentes en una proporción de aproximadamente 1:1, respectivamente, en peso.
- 25 5. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho material hidrófobo se escoge entre el grupo que consiste en un éter de celulosa, un éster de celulosa y una alquilcelulosa.
6. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho material hidrófobo se escoge entre el grupo que consiste en etilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímero de poli(acetato de vinilo).
- 30 7. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el material hidrófobo se encuentra presente en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % en peso, de la forma de dosificación sólida.
8. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho material hidrófobo se encuentra presente en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % en peso, de la forma de dosificación sólida.
- 35 9. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 que es un comprimido.
10. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 que se encuentra en forma granular.
- 40 11. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende una cápsula de gelatina que contiene la cantidad suficiente de dichos gránulos para proporcionar una dosificación eficaz de dicho medicamento activo terapéuticamente.
12. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, que es un comprimido, estando al menos parte de la superficie de dicho comprimido revestida con un material hidrófobo hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %, en peso.
- 45 13. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un granulado que se reviste con un material hidrófobo hasta obtener un aumento de peso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %.
- 50 14. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el material hidrófobo se escoge entre el grupo que consiste en éter de celulosa, éster de celulosa y una alquilcelulosa.

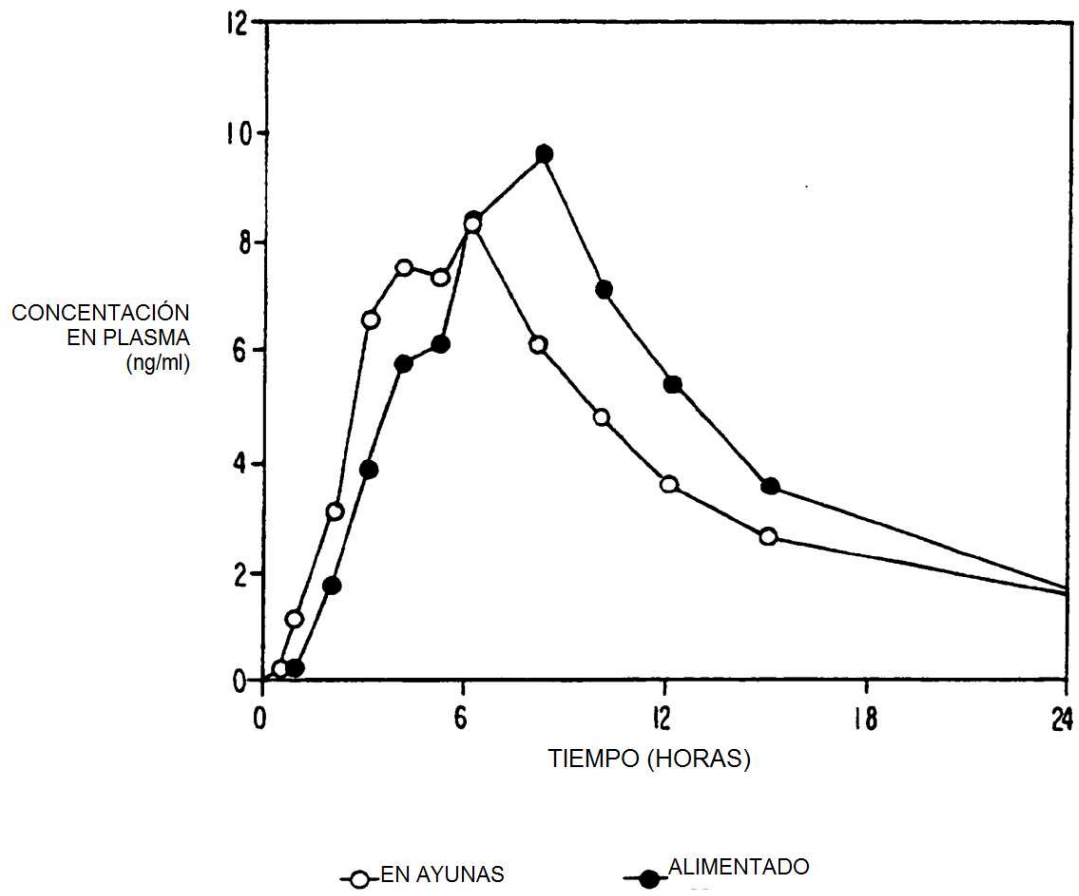
15. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicha mezcla de excipiente de liberación prolongada y medicamento se reviste con dicho material hidrófobo antes de la formación de comprimidos.
- 5 16. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1 que es un comprimido, comprendiendo además dicho comprimido un revestimiento que contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % de la cantidad total de dicho medicamento incluido en dicha forma de dosificación.
17. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente, proporciona una curva de concentración del medicamento en plasma-tiempo con una área bajo la curva, hasta infinito, que varía de aproximadamente 89 a aproximadamente 150 (ng-h/ml).
- 10 18. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente en ayunas, proporciona una curva de concentración del medicamento en plasma-tiempo con una área bajo la curva, hasta infinito, que varía de aproximadamente 57 a aproximadamente 157 (ng-h/ml).
- 15 19. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente alimentado, proporciona una curva de concentración del medicamento en plasma-tiempo con una área bajo la curva, hasta infinito, que varía de aproximadamente 75 a aproximadamente 162 (ng-h/ml).
20. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente, proporciona una concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 7 a aproximadamente 12 ng/ml.
- 20 21. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente en ayunas, proporciona una concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 19 ng/ml.
22. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente alimentado, proporciona una concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 6 a aproximadamente 16 ng/ml.
- 25 23. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente, proporciona un tiempo hasta alcanzar la concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas.
- 30 24. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente en ayunas, proporciona tiempo hasta alcanzar la concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.
25. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente alimentado, proporciona un tiempo hasta alcanzar la concentración media pico en plasma que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas.
- 35 26. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 17, en la que el área bajo la curva de concentración en plasma, hasta infinito, varía de aproximadamente 112 a aproximadamente 129 (ng-h/ml).
27. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 20, en la que la concentración media pico en plasma varía de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 12 ng.
28. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 25, en la que el tiempo para alcanzar la concentración media pico en plasma varía de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8 horas.
- 40 29. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente, proporciona una curva de concentración de medicamento en plasma – tiempo en la que el tiempo para alcanzar la concentración pico en plasma en un paciente en ayunas dividido por el tiempo para alcanzar la concentración pico en plasma en un paciente alimentado varía de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,70.
- 45 30. La forma de dosificación sólida de liberación controlada de la reivindicación 1 que, cuando se administra por vía oral a un paciente, proporciona una curva de concentración de medicamento en plasma – tiempo en la que la concentración pico en plasma en un paciente en ayunas dividido por la concentración pico en plasma en un paciente alimentado varía de aproximadamente 0,90 a aproximadamente 1,10.



**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**