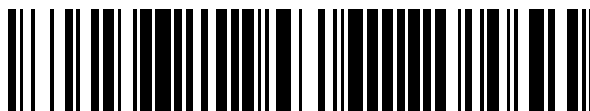


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 747**

51 Int. Cl.:
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07813027 .5**
- 96 Fecha de presentación: **17.07.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2043637**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Métodos y medicamentos para administración de ibuprofeno**

30 Prioridad:
18.07.2006 US 489272
18.07.2006 US 489269
24.01.2007 US 897371 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
Horizon Pharma USA, Inc.
533 Bryant, Suite 6
Palo Alto, CA 94031, US

72 Inventor/es:
TIDMARSH, George;
GOLOMBIK, Barry L. y
SHARMA, Puneet

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 747 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

Métodos y medicamentos para administración de ibuprofeno

1.0 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud es una continuación en parte de la Solicitud de Patente U.S. nº 11/489.272 (presentada el 18 de julio de 2006) y una continuación en parte de la Solicitud de Patente U.S. nº 11/489.269 (presentada el 18 de julio de 2006), y reivindica el beneficio bajo 35 USC §119(e) para la solicitud provisional U.S. nº 60/897.371 (presentada el 24 de enero de 2007).

2.0 CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen ibuprofeno y famotidina, y encuentra aplicación en el campo de medicina.

3.0 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 El ibuprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), se ha usado en seres humanos durante casi cuarenta años. Aunque generalmente se considera seguro, el ibuprofeno y otros NSAIDs pueden provocar gastritis, dispepsia, y úlcera gástrica y duodenal. La úlcera gástrica y duodenal es una consecuencia de la integridad mucosal alterada que resulta de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediada por ibuprofeno. Este efecto secundario es un problema particular para individuos que toman ibuprofeno durante períodos de tiempo prolongados, tales como pacientes que sufren artritis reumatoide y osteoartritis.

20 El riesgo de desarrollar úlcera gástrica o duodenal se puede reducir mediante coterapia con el fármaco famotidina. La famotidina bloquea la acción del receptor de histamina tipo 2 (H₂), conduciendo a una reducción de la secreción de ácido en el estómago. La reducción de ácido del estómago con famotidina durante el tratamiento con ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos se da a conocer para disminuir la incidencia de úlceras gastrointestinales (véanse Taha et al., 1996, "Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" N Engl J Med 334:1435-9, y Rostom et al., 2002, "Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers" Cochrane Database Syst Rev 4:CD002296).

25 Los documentos WO 2007/012019 y WO 2007/012022 se refieren a una forma de dosificación oral para la administración de ibuprofeno, en la que una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en mezcla, en cantidades adecuadas para una administración de tres veces por día, se administra a un sujeto que necesita de tratamiento con ibuprofeno.

30 El documento WO 94/07541 se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de dolor e inflamación y en el alivio de indigestión, acidez gástrica, ardor de estómago y otros trastornos gastrointestinales en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de composiciones que comprenden (i) una cantidad analgésica y antiinflamatoriamente eficaz de una sal de (S)-ibuprofeno sustancialmente libre de (R)-ibuprofeno, en el que la sal se selecciona de (S)-ibuprofeno-(S)-lisina y (S)-ibuprofeno-(R)-lisina; y (ii) una cantidad eficaz en el alivio de indigestión, acidez gástrica, ardor de estómago, exceso prandial y otros trastornos gastrointestinales, del al menos uno de los antagonistas de H₂.

40 El documento US2006127478 se refiere a una forma de dosificación oral de múltiples capas que comprende un núcleo matriz que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer fármaco (NSAID), en la que el núcleo matriz permite la liberación sostenida del primer fármaco; una primera capa, que está en contacto con el núcleo matriz, que comprende una primera porción de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo fármaco (antagonista del bloqueador de H₂), en el que la primera capa permite la liberación sostenida del segundo fármaco; y una segunda capa, que está en contacto con dicho núcleo matriz, que comprende una segunda porción del segundo fármaco, en el que la segunda capa permite la liberación inmediata del segundo fármaco. También se describen métodos para preparar la forma de dosificación de múltiples capas.

45 El documento US5976578 se refiere a composiciones antiácidas líquidas que contienen un tampón de tri- o diéster, que tienen un pH reducido del producto final que proporcionan un sistema conservante más eficaz y un producto de mejor sabor sin comprometer la capacidad de neutralización de ácidos del antiácido.

50 El documento US6926907 se refiere a formas de dosificación farmacéutica que liberan un agente que eleva el pH del tubo digestivo de un paciente, seguido de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. La forma de dosificación se diseña de manera que el NSAID no es liberado hasta que el pH intragástrico se haya elevado hasta un nivel seguro. Los pacientes se tratan administrando esta forma de dosificación unitaria de combinación antiartrítica/analgésica de liberación coordinada, gastroprotectora, para lograr un alivio del dolor y de los síntomas con un riesgo reducido de desarrollar daño gastrointestinal tales como úlceras, erosiones y hemorragias.

Aly et al, "Formulation and evaluation of famotidine and ibuprofen chewable tablets" Jordan Journal of Applied

Science (Natural Sciences), 2004: Vol. 6, No. 2, 1-7. Número de acceso 2005001773, base de datos EMBASE, describen comprimidos masticables que comprenden ibuprofeno o famotidina.

La famotidina se usa para el tratamiento de ardor de estómago, úlceras y esofagitis a dosis diarias de 10 mg a 80 mg. Los calendarios aprobados de la administración de famotidina incluyen 10 ó 20 mg QD o BID (para el tratamiento de ardor de estómago), 20 mg ó 40 mg QD (para curar úlceras, tal como 40 mg HS durante 4-8 semanas para curar úlceras duodenales), 20 mg HS (dosis de mantenimiento después de la curación de la úlcera), 20 mg BID durante 6 semanas (para el tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico), y 20 ó 40 mg BID (para el tratamiento de erosión esofágica). Para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, una enfermedad caracterizada por hipersecreción de ácido gástrico, se han usado dosis de hasta 800 mg/día.

Aunque la coterapia de NSAID más famotidina reduce el riesgo de desarrollar úlcera gástrica o duodenal, las actuales terapias no se usan ampliamente. Se necesitan métodos más eficaces de tratamiento y composiciones farmacéuticas. La presente invención satisface ésta y otras necesidades.

4.0 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se define mediante las reivindicaciones anejas. Aquí también se describe un método para reducir el ácido gástrico mientras se trata a un paciente con una afección sensible a ibuprofeno. El método implica administrar una primera dosis de una forma de dosificación oral que contiene de 775 mg a 825 mg de ibuprofeno y de 25 mg a 28 mg de famotidina, en el que el ibuprofeno y la famotidina están presentes en una relación en peso en el intervalo de 29:1 a 31:1, y en el que el ibuprofeno y la famotidina se formulan para liberación inmediata; administrar una segunda dosis de la forma de dosificación oral; y administrar una tercera dosis de la forma de dosificación oral, en el que la primera dosis, la segunda dosis, y la tercera dosis se administran en un ciclo de dosificación de 24 horas. El ibuprofeno y la famotidina están en compartimientos separados en la forma de dosificación oral.

El ibuprofeno y la famotidina se pueden formular para liberar al menos 60% del ibuprofeno y la famotidina en alrededor de 25 minutos en condiciones de pH neutro.

En un aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende de 775 mg a 825 mg de ibuprofeno y de 25 mg a 28 mg de famotidina, estando presente el ibuprofeno y la famotidina en una relación en peso en el intervalo de 29:1 a 31:1, en el que el ibuprofeno y la famotidina se formulan para liberación inmediata. En una realización, la forma de dosificación oral comprende una primera porción que contiene ibuprofeno y una segunda porción que contiene famotidina, y la famotidina está en forma de partículas revestidas de barrera distribuidas en la porción de ibuprofeno.

También se describe aquí un método para reducir la probabilidad de que un paciente que recibe terapia combinada de ibuprofeno y famotidina experimentará un pH medio durante 24 horas menor que 2,5, mediante la administración de una forma de dosificación unitaria oral al paciente en un programa de TID (tres veces por día).

También se describe aquí un método para reducir la variabilidad de un paciente a otro con respecto al pH gástrico en una población de pacientes que necesita una terapia de combinación de ibuprofeno y famotidina mediante la administración a pacientes en la población de una forma de dosificación unitaria oral que contiene ibuprofeno y famotidina, en el que el ibuprofeno y la famotidina están en una relación en peso en el intervalo de 29:1 a 31:1, y la forma de dosificación oral unitaria se administra tres veces por día (TID). En una realización, la forma de dosificación unitaria oral contiene alrededor de 800 mg de ibuprofeno y alrededor de 26,67 mg de famotidina, o alrededor de 400 mg de ibuprofeno y alrededor de 13,33 mg de famotidina.

También se describe aquí un método mejorado para tratar una población de pacientes que necesita una terapia de combinación de ibuprofeno y famotidina, y reducir la variabilidad entre pacientes con respecto al pH gástrico en la población. El método implica administrar a los pacientes en la población una forma de dosificación unitaria oral que contiene ibuprofeno y famotidina, en el que el ibuprofeno y la famotidina están en una relación en peso en el intervalo de 29:1 a 31:1, y la forma de dosis unitaria oral se administra tres veces por día.

También se describe aquí un método para la administración de ibuprofeno a un sujeto que necesite tratamiento de ibuprofeno. El método implica administrar una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en el que la forma de dosificación oral se administra tres veces por día (TID). El ibuprofeno y la famotidina están en compartimientos separados de la forma de dosificación oral. En una realización, la famotidina y el ibuprofeno se liberan de la forma de dosificación rápidamente, por ejemplo en condiciones de ensayo *in vitro*.

En una realización, el ibuprofeno y la famotidina son para administración en dosis diarias de alrededor de 2400 mg y alrededor de 80 mg, respectivamente. En algunas realizaciones de la presente invención, la forma de dosificación oral contiene ibuprofeno y famotidina en una relación en el intervalo de 29:1 a 31:1, tal como el intervalo de 30:1 a 31:1. En una realización, la forma de dosificación oral contiene 750 mg a 850 mg (por ejemplo, alrededor de 800 mg) de ibuprofeno y 24 mg a 28 mg (por ejemplo, alrededor de 26,6 mg) de famotidina. En una realización, la forma de dosificación oral contiene 775 mg a 825 mg (por ejemplo, alrededor de 800 mg) de ibuprofeno y 24 mg a 28 mg (por

ejemplo, alrededor de 26,6 mg) de famotidina. En otra realización, la forma de dosificación oral contiene 375 mg a 425 mg (por ejemplo, alrededor de 400 mg) de ibuprofeno y 12 mg a 14 mg (por ejemplo, alrededor de 13 mg) de famotidina.

5 En una realización, la administración TID de la forma de dosificación proporciona una mejor protección gástrica para el sujeto durante un período de 24 horas que la administración TID de la misma cantidad diaria de ibuprofeno y la administración dos veces al día (BID) de la misma cantidad diaria de famotidina. En una realización, la cantidad diaria de ibuprofeno es alrededor de 2400 mg, y la cantidad diaria de famotidina es alrededor de 80 mg. De este modo, en ciertos aspectos, la invención proporciona un método en el que la administración TID de una forma de dosificación que contiene alrededor de 800 mg de ibuprofeno y alrededor de 26,6 mg de famotidina proporciona una
10 mejor protección gástrica durante un período de 24 horas que la administración TID del ibuprofeno 800 mg y la administración BID de famotidina 40 mg. De forma equivalente, la administración TID de dos formas de dosificación oral que contienen alrededor de 400 mg de ibuprofeno y alrededor de 13 mg (por ejemplo, 13,3 mg) de famotidina proporciona mejor protección gástrica durante un período de 24 horas que la administración TID de 800 mg de ibuprofeno en una única dosis o una dosis dividida y la administración BID de 40 mg de famotidina en una única
15 dosis o en una dosis dividida.

El ibuprofeno, en forma de una forma de dosificación unitaria de la invención, se puede administrar a un sujeto que tenga necesidad de tratamiento de ibuprofeno. En diversas realizaciones, el sujeto tiene necesidad de tratamiento de ibuprofeno para una afección crónica (tal como artritis reumatoide, osteoartritis o dolor crónico), o una afección tal como dolor agudo o moderado, dismenorrea o inflamación aguda.

20 En un aspecto diferente, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que tiene una primera porción que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una segunda porción que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en el que la primera porción rodea completamente a la segunda porción, o la segunda porción rodea completamente a la primera porción; y que tiene una capa barrera colocada entre las porciones primera y segunda, en el que el ibuprofeno y famotidina se liberan rápidamente en la disolución.
25 En una realización, una porción central que contiene ibuprofeno está rodeada por una capa que contiene famotidina, y entre la porción central y la capa que contiene famotidina se interpone una capa barrera.

En otro aspecto, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende partículas de famotidina revestidas con una capa barrera y situadas en una matriz que contiene ibuprofeno, o que están comprimidas en un comprimido con ibuprofeno y excipientes. En un aspecto, el ibuprofeno es ibuprofeno DC-85 de BASF.

30 En una realización, la forma de dosificación oral contiene alrededor de 800 mg de ibuprofeno y alrededor de 26,6 mg (por ejemplo, 26,67 mg) de famotidina, o alrededor de 400 mg de ibuprofeno y alrededor de 13 mg (por ejemplo, 13,3 mg) de famotidina. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral contiene ibuprofeno y famotidina en una relación en el intervalo de 29:1 a 31:1.

35 En una realización específica, la primera porción comprende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de lactosa monohidratada; 0,1 a 2% de dióxido de silicio coloidal; 3-7% de croscarmelosa sódica; 1-3% de hidroxipropilmetilcelulosa; 2-6% de celulosa microcristalina siliciada (Prosolv SMCC 90) y 0,1-2% de estearato de magnesio.

En una realización, al menos 75% de la famotidina y al menos 75% del ibuprofeno en la forma de dosificación se liberan en 15 minutos cuando se mide en un aparato de disolución Tipo II (paletas) según la Farmacopea de los Estados Unidos XXIX a 37°C en tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 7,2, a 50 giros por minuto.

40 También se proporciona aquí un método para tratar un paciente que necesita tratamiento de ibuprofeno, en el que el paciente tiene un riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs. El método implica administrar una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en el que la forma de dosificación oral se administra tres veces por día (TID), en el que el ibuprofeno y la famotidina están en compartimentos separados de la forma de dosificación oral, y en el
45 que la famotidina y el ibuprofeno se liberan rápidamente de la forma de dosificación cuando se agitan en tampón de fosfato de sodio 50 mM, pH 7,2, a 37°C. En una realización de este método, la forma de dosificación oral puede contener ibuprofeno y famotidina en una relación en el intervalo de 30:1 a 31:1.

También se proporciona aquí un método para reducir los síntomas de dispepsia en un sujeto que necesita de tratamiento de NSAIDs, que ha experimentado síntomas de dispepsia asociados con la administración de NSAIDs, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un NSAID en combinación con una cantidad eficaz de famotidina, en el que la famotidina se administra tres veces por día. En una realización de este método, el NSAID es ibuprofeno. En una realización de este método, se administran de 25 mg a 27 mg de famotidina tres veces por día. En una realización de este método, la famotidina y el NSAID se administran como una única forma de dosificación unitaria oral.

55 También se proporciona aquí un método para tratar a una persona que necesita de tratamiento de famotidina administrando de 25 mg a 27 mg de famotidina tres veces por día. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende famotidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que la forma de dosificación comprende

alrededor de 13 mg (por ejemplo, 13,3 mg) o alrededor de 26,6 mg de famotidina. En una realización, la famotidina es el único ingrediente farmacéuticamente activo en la forma de dosificación.

5 En un aspecto de la invención, se proporciona ibuprofeno para la administración a un sujeto proporcionando una forma de dosificación oral que comprende 750 mg a 850 mg de ibuprofeno y 24 mg a 28 mg de famotidina, en el que el ibuprofeno y la famotidina están presentes en una relación en el intervalo de 29:1 a 31:1, administrando una primera dosis de la forma de dosificación oral; administrando una segunda dosis de la forma de dosificación oral; y administrando una tercera dosis de la forma de dosificación oral, en el que la primera dosis, la segunda dosis, y la tercera dosis se administran en un ciclo de dosificación de 24 horas.

5.0 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 La Figura 1 muestra el efecto predicho sobre el pH intragástrico de la administración de 26,6 mg de famotidina TID. La Figura 1A (panel superior) muestra el pH intragástrico predicho durante una dosificación TID de famotidina (80 mg/día). La Figura 1B (panel inferior) muestra la concentración plasmática predicha de famotidina durante la dosificación TID de famotidina (80 mg/día).

15 La Figura 2 muestra el efecto predicho sobre el pH intragástrico de la administración de 40 mg BID de famotidina. La Figura 2A (panel superior) muestra el pH intragástrico predicho durante la dosificación BID de famotidina (80 mg/día). La Figura 2B (panel inferior) muestra la concentración plasmática predicha de famotidina durante la dosificación BID de famotidina (80 mg/día).

6.0-17.10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

6.0 *Definiciones*

20 “Famotidina” es 3-[2-(diaminometilenoamino)tiazol-4-ilmetil]tio-N-sulfamoiopropionamida, incluyendo las formas polimórficas denominadas Forma A y Forma B (véanse, por ejemplo, las patentes U.S. n^{os} 5.128.477 y 5.120.850) y sus mezclas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. La famotidina se puede preparar usando métodos conocidos en la técnica, tales como el método descrito en la patente U.S. n^o 4.283.408. Las propiedades de la famotidina se han descrito en la bibliografía médica (véase, por ejemplo, Echizen et al., 1991, Clin Pharmacokinet. 21:178-94).

30 “Ibuprofeno” es ácido 2-(*p*-isobutilfenil)propiónico (C₁₃H₁₈O₂), incluyendo diversas formas cristalinas y sales farmacéuticamente aceptables. Existen dos enantiómeros de ibuprofeno. Como se usa aquí en el contexto de formulaciones sólidas de la invención, “ibuprofeno” se refiere a una mezcla racémica o a cualquier enantiómero (incluyendo, por ejemplo, mezclas enriquecidas en el enantiómero S, y composiciones sustancialmente libres del enantiómero R). El ibuprofeno está disponible comercialmente, y, por ejemplo, las preparaciones de ibuprofeno con tamaños medios de partículas de 25, 38, 50 ó 90 micrómetros se pueden obtener a partir de BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemania). Un producto de ibuprofeno útil es una formulación directamente compresible descrita en el documento WO 2007/042445, una versión de la cual está disponible de BASF con el nombre comercial Ibuprofeno DC 85™. Las propiedades del ibuprofeno se han descrito en la bibliografía médica (véase, por ejemplo, Davies, 1998, “Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years” Clin Pharmacokinet 34:101-54).

Un “API” es un ingrediente farmacéutico activo. Como se usa aquí, “API” se refiere a ibuprofeno y/o famotidina.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de ibuprofeno es una cantidad de ibuprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable que elimina, alivia o proporciona alivio de los síntomas para los que se administra.

40 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de famotidina es una cantidad de famotidina o su sal farmacéuticamente aceptable que suprime la secreción de ácido gástrico.

45 Las expresiones “forma de dosificación oral sólida”, “forma de dosificación oral”, “forma de dosis unitaria”, “forma de dosificación para administración oral”, y similares, se usan de forma intercambiable, y se refieren a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gel, comprimido de gel, píldora y similar.

50 Un “excipiente”, como se usa aquí, es cualquier componente de una forma de dosificación oral que no es un API. Los excipientes incluyen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, revestimientos, componentes de capa barrera, agentes deslizantes, y otros componentes. Los excipientes son conocidos en la técnica (véase HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, QUINTA EDICIÓN, 2005, editado por Rowe et al., McGraw Hill). Algunos excipientes tienen múltiples funciones, o se denominan excipientes de funcionalidad elevada. Por ejemplo, el talco puede actuar como un lubricante, y como un antiadherente, y como un agente de deslizamiento. Véanse Pifferi et al., 2005, “Quality and functionality of excipients” Farmaco. 54:1-14; y Zeleznik y Renak, Business Briefing: Pharmagenetics 2004.

Un “aglutinante” es un excipiente que proporciona cualidades cohesivas a los componentes de una composición

farmacéutica. Los aglutinantes usados habitualmente incluyen, por ejemplo, almidón; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa; derivados de celulosa, tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina siliciada (SMCC), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa); y mezclas de estos e ingredientes similares.

5 Un “lubricante” es un excipiente añadido para reducir la pegajosidad por una formulación sólida al equipo usado para la producción de una forma de dosis unitaria, tal como, por ejemplo, los punzones de una prensa de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio. Otros lubricantes incluyen estearato de aluminio, talco, benzoato de sodio, monoéster glicerílico de ácido graso (por ejemplo monoestearato de glicerilo de Danisco, UK), dibehenato de glicerilo (por ejemplo CompritolATO888™ Gattefosse Francia), éster palmito-esteárico de glicerilo (por ejemplo Precirol™, Gattefosse Francia), polioxietilenglicol (PEG, BASF) tales como PEG 4000-8000, aceite de semilla de algodón hidrogenado o aceite de semilla de ricino (Cutina H R, Henkel), y otros.

Un “diluyente” es un excipiente añadido a una composición farmacéutica para incrementar el peso aparente del material a formular, por ejemplo comprimir, a fin de lograr el peso deseado.

15 La expresión “agente disgregante” se refiere a excipientes incluidos en una composición farmacéutica a fin de asegurarse de que la composición tenga una velocidad de disgregación aceptable en un entorno de uso. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen derivados de almidón (por ejemplo, carboximetil almidón sódico y almidón de maíz pregelatinizado, tal como Almidón 1500 de Colorcon) y sales de carboximetilcelulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), crospovidona (polivinilpirrolidona PVP reticulada (PVP), por ejemplo Polyplasdone™ de ISP o Kollidon™ de BASF).

La expresión “agente deslizante” se usa para referirse a excipientes incluidos en una composición farmacéutica para mantener fluido el polvo componente a medida que se obtiene un comprimido, evitando la formación de grumos. Los ejemplos de agentes deslizantes son dióxidos de silicio coloidal, tales como -CAD-O-SIL™ (Cabot Corp.), SYLOID™ (W.R. Grace & Co.), AEROSIL™ (Degussa), talco, y almidón de maíz.

25 La expresión “tensioactivo no iónico” se refiere, por ejemplo, a ésteres de sacarosa; ésteres parciales de ácido graso con polihidroxietilensorbitán, tales como monolaurato, monopalmitato, monoestearato y monooleato de polietilenglicol (20) sorbitán; triestearato y trioleato de polietilenglicol (20) sorbitán; monolaurato y monoestearato de polietilenglicol (4) sorbitán; monooleato de polietilenglicol (5) sorbitán; éteres de alcoholes grasos polihidroxietilénicos, tal como polioxietilén cetil estearil éter, o éteres laurílicos correspondientes; ésteres de ácidos grasos polihidroxietilénicos; copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno; éteres de azúcares y ésteres de azúcares; fosfolípidos; y triglicéridos etoxilados, tales como los derivados de aceite de ricino. Los ejemplos incluyen Cremophor™ RH 40; Cremophor™ RH 60, Tween™ 80.

35 Las expresiones “sobre revesti miento”, “capa de sobre revesti miento”, o “sobre revesti miento” se refiere a un revesti miento o revesti mientos más externo de una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o comprimido oblongo, que se puede añadir para mejorar el aspecto, sabor, digeribilidad, u otras características del comprimido o comprimido oblongo. La capa de sobre revesti miento no contiene un API. Los sobre revesti mientos adecuados son solubles en, o se desintegran rápidamente en agua, y, para los fines de esta invención, no son revesti mientos entéricos. Un material de sobre revesti miento ejemplar es Opadry II disponible de Colorcon, Inc., Westpoint PA.

40 “QD”, “BID”, “TID”, “QID”, y “HS” tienen sus significados habituales de, respectivamente, administración del medicamento una vez por día, dos veces por día, tres veces por día, cuatro veces por día, o en el momento de acostarse. La administración tres veces por día significa que transcurren al menos 6 horas, preferiblemente al menos 7 horas, y más preferiblemente alrededor de 8 horas, entre las administraciones. La administración tres veces por día puede significar la administración cada 8 horas (por ejemplo, 7 a.m., 3 p.m. y 11 p.m.). En algunos casos en los que se realizan medidas cuantitativas, la “administración TID” puede significar la administración cada $8 \pm 0,25$ horas.

45 Como se usa aquí, la expresión “cantidad diaria” se refiere a la cantidad de un API (ibuprofeno o famotidina) administrada durante un período de 24 horas en un régimen de dosificación específico.

50 La expresión “capa barrera” se refiere a una capa en la forma de dosificación unitaria que se interpone entre el compartimiento que contiene ibuprofeno (por ejemplo, un núcleo de ibuprofeno o partículas de ibuprofeno revestidas) y el compartimiento que contiene famotidina (por ejemplo, revesti miento que contiene famotidina o partículas de famotidina revestidas). Generalmente, la capa barrera no contiene un API. Una capa barrera de la invención puede ser una película soluble en agua, independiente del pH, que promueve la disgregación inmediata para la liberación rápida del fármaco revestido (es decir, ibuprofeno y/o famotidina). Habitualmente se usa una película fácilmente soluble. Los materiales que se pueden usar para películas fácilmente solubles son bien conocidos en la técnica, e incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, y etilcelulosa; polímeros metacrílicos, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo (por ejemplo Eudragit™E), acetato-ftalato de polivinilo y polialcohol vinílico (PVA). También se puede incluir un plastificante (por ejemplo, triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo o polietilenglicol). La capa barrera puede incluir un antiadherente o agente deslizante (por ejemplo, talco, sílice

pirolizada, o estearato de magnesio), y colorantes tales como dióxido de titanio, colorantes a base de óxido de hierro, u otros. En una realización, la capa barrera comprende un polímero comestible no tóxico, partículas de pigmento comestibles, un plastificante polimérico comestible, y un tensioactivo. Los materiales incluyen, por ejemplo, materiales descritos en la patente nº 4.543.370 (Colorcon). Las capas barrera ejemplares incluyen OPADRY®, que está disponible de Colorcon (West Point PA USA); OPADRY II® que está disponible de Colorcon (West Point PA USA) y comprende HPMC, dióxido de titanio, plastificante y otros componentes; y copolímero de polialcohol vinílico-polietilenglicol, comercializado como Kollicoat® IR (BASF). Las capas barrera adecuadas, para ilustración, incluyen Kollicoat® IR (un copolímero de injerto de polialcohol vinílico-polietilenglicol) y Kollicoat IR White® ambos fabricados por BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemania). El grosor de la capa barrera puede variar a lo largo de un amplio intervalo, pero generalmente está en el intervalo de 20 a 3.000 micrómetros, tal como del orden de 25 a 250 micrómetros. Preferiblemente, la capa barrera retrasa la liberación del API en menos de 5 minutos, preferiblemente en menos de 4 minutos, y más preferiblemente en menos de 3 minutos.

Un “sujeto que necesita tratamiento de ibuprofeno” es un individuo que recibe beneficio terapéutico de la administración de ibuprofeno. El ibuprofeno está indicado para el tratamiento de dolor leve a moderado, dismenorrea, inflamación, y artritis. En una realización, el sujeto que necesita de tratamiento de ibuprofeno está en tratamiento para una afección crónica. Por ejemplo, un sujeto que necesita de tratamiento de ibuprofeno puede ser un individuo con artritis reumatoide, un individuo con osteoartritis, un individuo que sufre de dolor crónico (por ejemplo, lumbalgia crónica, síndrome de dolor regional crónico, dolor de tejidos blandos crónico), o un individuo que sufre de una afección inflamatoria crónica. En general, un sujeto en tratamiento para una afección crónica requiere tratamiento de ibuprofeno durante un período prolongado, tal como al menos un mes, al menos cuatro meses, al menos seis meses, o al menos un año. En otra realización, el sujeto que necesita de tratamiento de ibuprofeno está en tratamiento para una afección que no es crónica, tal como dolor agudo, dismenorrea o inflamación aguda. Preferiblemente, el paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno no sufre de una afección caracterizada por hipersecreción de ácido gástrico (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison). Preferiblemente, el paciente no sufre de ulceración de Barrett o esofagitis severa activa. En ciertas realizaciones, el sujeto no tiene enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD). En ciertas realizaciones, el sujeto no necesita de tratamiento para una úlcera. En ciertas realizaciones, el sujeto no sufre dispepsia. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene un riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un Índice de Masa Corporal en el intervalo normal.

Una “afección sensible a ibuprofeno” es una afección para la cual los síntomas se reducen mediante la administración de ibuprofeno, tal como dolor leve a moderado, dismenorrea, inflamación, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide y osteoartritis), dolor crónico, afección inflamatoria crónica, dolor crónico, dolor agudo e inflamación aguda.

Un “sujeto que necesita de tratamiento de famotidina” es un individuo que recibe beneficio terapéutico de la administración de famotidina. En una realización, el sujeto que necesita de tratamiento de famotidina requiere tratamiento para dispepsia no ulcerativa. En una realización, el sujeto que necesita de tratamiento de famotidina requiere tratamiento para enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) o para esofagitis debido a GERD, o para úlcera (duodenal o gástrica). En una realización, el sujeto no toma ibuprofeno para el tratamiento de una afección crónica. En una realización, el sujeto no está en terapia de NSAIDs (por ejemplo, no toma ibuprofeno ni un NSAID diferente para tratamiento de una afección crónica). En una realización, el sujeto que necesita de tratamiento de famotidina requiere tratamiento para dispepsia pero no requiere tratamiento para úlcera, GERD o sus complicaciones. Como se usa aquí, “sujeto que necesita de tratamiento de famotidina” excluye específicamente cualquier sujeto que necesite de tratamiento para hipersecreción de ácido gástrico (por ejemplo, síndrome de Zollinger-Ellison). En cierta realización, el paciente no sufre de ulceración de Barrett o de esofagitis severa activa. En ciertas realizaciones, un “sujeto que necesita de tratamiento de famotidina” no sufre enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) o esofagitis debida a GERD. En ciertas realizaciones, un “sujeto que necesita de tratamiento de famotidina” no tiene una úlcera. En ciertas realizaciones, el sujeto no sufre dispepsia.

Una “afección sensible a famotidina” es una afección para la cual los síntomas se reducen mediante administración de famotidina, tal como dispepsia, GERD, esofagitis debida a GERD, o úlcera.

Un sujeto que “tiene riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs” si el sujeto es más susceptible que el individuo medio a desarrollar una úlcera cuando está en tratamiento con un NSAID. Se observa una elevada razón de posibilidades para el riesgo de desarrollo de complicaciones de úlcera asociada con NSAIDs en individuos con una úlcera complicada en el pasado (razón de posibilidades 13,5), individuos que toman múltiples NSAIDs o NSAIDs más aspirina (razón de posibilidades 9,0); individuos que toman dosis elevadas de NSAIDs (razón de posibilidades 7,0), individuos en terapia anticoagulante, tal como aspirina a dosis bajas (razón de posibilidades 6,4), individuos con una úlcera no complicada en el pasado (razón de posibilidades 6,1), e individuos mayores de 70 años (razón de posibilidades 5,6). Véanse, por ejemplo, Gabriel et al., 1991, Ann Intern Med. 115:787; Garcia Rodriguez et al. 1994, Lancet 343:769; Silverstein et al. 1995, Ann Intern Med. 123:241; y Sorensen et al., 2000, Am J Gastroenterol. 95:2218. Los sujetos con mayor riesgo de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs pueden tener uno o más de estos factores de riesgo. Los sujetos “con riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs” son individuos mayores de 80 años de edad, y sujetos con una historia de complicaciones gastrointestinales serias asociadas con NSAIDs (por ejemplo, perforación de úlceras, obstrucción de salida gástrica

debido a úlceras, hemorragia gastrointestinal).

“Mezcla” se refiere a una composición farmacéutica obtenida combinando y mezclando dos o más fármacos y uno o más excipientes en el mismo compartimiento de una forma de dosificación.

5 Un “compartimiento”, en el contexto de una forma de dosificación unitaria, es una región física de un comprimido u otra forma de dosificación. Dos componentes de una forma de dosificación unitaria están en “compartimientos separados” cuando están físicamente separados (por ejemplo, mediante una capa barrera).

10 Como se usa aquí en el contexto de una forma de dosificación unitaria, el término “entérico” tiene su significado habitual, y se refiere a una preparación medicinal que pasa intacta a través del estómago y se disgrega en el intestino. Un “revestimiento entérico” permanece insoluble a pH gástrico, y después permite la liberación del ingrediente activo a partir de una partícula revestida o forma de dosificación revestida a un pH mayor que 5,0, por ejemplo mayor que pH 5,5, 6,0, 6,5, ó 7,0.

15 Como se usa aquí, “dispepsia” se refiere a dolor o malestar abdominal superior con o sin síntomas de saciedad temprana, náusea, o vómito sin una causa orgánica definible, como se diagnostica siguiendo los criterios de Roma II (Talley et al., 1999, Gut 45 (Supl. II):1137-42), o cualquier modificación subsiguiente de los mismos. Según los criterios de Roma II, un diagnóstico de dispepsia funcional requiere: (1) dolor o malestar abdominal persistente o recurrente, centrado en el abdomen superior; (2) duración de los síntomas de al menos 12 semanas, que no necesitan ser consecutivas, dentro de los 12 meses anteriores; (3) falta de signos de enfermedad orgánica (incluyendo en la endoscopia superior) que probablemente explicase los síntomas; (4) falta de signos de que la dispepsia se alivia exclusivamente por defecación o asociación con el comienzo de un cambio en la frecuencia de las heces o forma de las heces (es decir, síndrome de intestino no irritable). En este contexto, “malestar” se define como una sensación desagradable, y puede incluir hartura, meteorismo, saciedad temprana, y náusea. La definición incluye dispepsia semejante a úlcera, semejante a dismotilidad, y no específica. Los síntomas de dispepsia incluyen náusea, regurgitación, vómito, ardor de estómago, hartura abdominal o meteorismo después de una comida, malestar o dolor de estómago, y hartura temprana.

25 Una forma de dosis unitaria está en un “entorno acuoso” cuando está en una disolución a base de agua *in vivo* (por ejemplo, en el estómago) o *in vitro*. Un entorno acuoso *in vitro* es tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 7,2. Otro entorno acuoso *in vitro* es tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 4,5.

Como se usa aquí, una persona con “peso corporal normal” tiene un índice de masa corporal de 20-25 inclusive (calculado como peso (kg)/[altura (m)]²).

30 Como se usa aquí, un “ciclo de dosificación de 24 horas” o “período de dosificación de 24 horas” se refiere a un período de tiempo de 24 horas durante el cual se administra a un sujeto un fármaco o fármacos, y puede corresponder a un día del calendario (por ejemplo, 12:01 a.m. hasta la medianoche), o puede abarcar dos días del calendario (mediodía del día 1 hasta mediodía del día 2).

35 Todos los porcentajes están en % p/p, excepto que se indique específicamente de otro modo. Excepto que se indique de otro modo, “% en peso” es un porcentaje en peso del componente específico en comparación con el peso total de la dosis unitaria (por ejemplo, comprimido). Opcionalmente, el % en peso se puede calcular como si el peso total de la forma de dosificación unitaria es el peso de la porción de ibuprofeno, la porción de famotidina, y la capa barrera, pero sin incluir el sobrerrevestimiento (por ejemplo, añadido para enmascarar el sabor, mejorar la facilidad para ser tragado, para mejorar el aspecto, y similar). Opcionalmente, el % en peso se puede calcular basándose en el peso total de la forma de dosificación unitaria, incluyendo todos los revestimientos. “Farmacopea de los Estados Unidos” y “USP” significa la United States Pharmacopeia and National Formulary 29^a Revisión (disponible de 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland 20852-1790, USA). Se apreciará que debido al redondeo o límites prácticos en las medidas cuantitativas, la referencia a una cantidad de API o excipiente en una forma de dosificación puede incluir alguna variación, tal como $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 5\%$, y más preferiblemente $\pm 1\%$. Se apreciará, por ejemplo, que se puede administrar una cantidad total de 80 mg de famotidina en tres dosis de 26,6 mg de famotidina por dosis.

7.0 Administración TID de una forma de dosificación oral de ibuprofeno-famotidina

50 En un aspecto, la presente invención se refiere a la administración de una forma de dosificación oral como se define en las reivindicaciones, que comprende ibuprofeno, famotidina, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para administración a un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno. En parte, la presente invención reduce o evita la aparición de toxicidad gastrointestinal asociada con el uso de ibuprofeno, tal como úlcera gastrointestinal y dispepsia. En una realización, la invención evita toxicidades asociadas con el uso de ibuprofeno en pacientes que tienen específicamente riesgo de desarrollar tales toxicidades.

55 Cuando se administra para evitar o mitigar los efectos ulcerogénicos de terapia de NSAIDs a largo plazo, la famotidina se administra a 40 mg BID (véase Taha et al., 1996, *más arriba*). Sin embargo, ahora se ha determinado usando un modelo farmacocinético (véase el Ejemplo 1) y en ensayos clínicos (véase el Ejemplo 2) que, sorprendentemente, la administración TID de famotidina proporciona un efecto protector superior al logrado por la

dosificación BID. Por ejemplo, la administración TID de famotidina da como resultado un pH intragástrico mayor que 3,5 para una mayor proporción del ciclo de dosificación que la dosificación BID convencional.

5 Inesperadamente, el tratamiento que usa la forma de dosis unitaria oral de la presente invención da como resultado una variabilidad entre pacientes reducida con respecto al pH gástrico en una población de pacientes que reciben un tratamiento de combinación de ibuprofeno y famotidina. Esta reducción aumenta la capacidad de predicción del tratamiento, y reduce la probabilidad de que cualquier paciente particular experimentará pH gástrico perjudicial en el transcurso del tratamiento de combinación de ibuprofeno y famotidina.

10 Además, un estudio clínico con seres humanos, descrito en el Ejemplo 3 más abajo, ha demostrado que los parámetros farmacocinéticos para la administración concurrente de formas de liberación inmediata de ibuprofeno y famotidina no fueron significativamente diferentes de los parámetros farmacocinéticos para la administración separada de los dos APIs. Cuando se administran concurrentemente, tanto el ibuprofeno como la famotidina retienen las características de liberación inmediata de absorción rápida y consecución rápida de la concentración plasmática máxima (T_{max}).

15 Estos datos indican que el paradigma de tratamiento en el que el ibuprofeno y la famotidina se administran como una forma de dosis unitaria en un calendario de TID (tres veces por día) suministrará ibuprofeno que es bioequivalente al de la dosificación TID convencional de ibuprofeno, a la vez que proporciona una protección significativa y superior de los efectos secundarios relacionados con ibuprofeno, tales como la mayor probabilidad de desarrollar úlcera y dispepsia. La administración de ibuprofeno-famotidina TID proporcionará una protección superior, según se mide mediante el pH gástrico, en comparación con la coterapia con famotidina BID e ibuprofeno TID.

20 De este modo, en un aspecto, la presente invención proporciona ibuprofeno a un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno administrando una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina como se define por las reivindicaciones, en el que la forma de dosificación oral se administra tres veces por día (TID). La invención también proporciona formas de dosificación unitaria orales, adaptadas para uso en este método.

8.0 *Incompatibilidad de ibuprofeno y famotidina*

30 Se ha descubierto que, en condiciones de "degradación forzada", el ibuprofeno y la famotidina en mezcla son farmacéuticamente incompatibles. Las condiciones de degradación forzada se refieren a condiciones de temperatura elevada, o temperatura y humedad elevadas, destinadas a acelerar el proceso de degradación química. Las condiciones de degradación forzada para un período de tiempo se usan para predecir el efecto del almacenamiento en condiciones más benignas (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un período de tiempo más prolongado. La presente invención supera esta incompatibilidad formulando el ibuprofeno y la famotidina en compartimientos separados de la forma de dosificación.

35 De este modo, en un aspecto, la presente invención proporciona ibuprofeno para administración a un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno administrando una forma de dosificación oral como se define mediante las reivindicaciones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en el que la forma de dosificación oral se administra tres veces por día (TID), y en el que el ibuprofeno y la famotidina están en compartimientos separados de la forma de dosificación oral. La invención también proporciona formas de dosificación unitaria orales adaptadas para uso en este método.

40 9.0 *Formas de dosificación orales de ibuprofeno-famotidina: contenido de API, propiedades de disolución y propiedades protectoras*

A continuación se describen las formulaciones ejemplares que se pueden usar en la práctica de la invención.

9.1 *Contenido de API*

45 Las formas de dosificación de la invención comprenden ibuprofeno y famotidina en cantidades suficientes para proporcionar eficacia terapéutica cuando se administran tres veces por día. En cada momento de administración, se puede administrar una única forma de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimido), o la cantidad apropiada de fármaco se puede administrar como una dosis dividida (por ejemplo, la misma cantidad de fármaco administrada como dos comprimidos tomados juntos). Por ejemplo, la administración TID de 800 mg de ibuprofeno y 26,6 mg de famotidina puede ser en forma de una única forma de dosificación unitaria que contiene 800 mg de ibuprofeno y alrededor de 26,6 mg de famotidina, dos formas de dosificación unitaria que contienen 400 mg de ibuprofeno y alrededor de 13,3 mg de famotidina, o incluso cuatro formas de dosificación unitaria que contienen 200 mg de ibuprofeno y alrededor de 7 mg de famotidina. Preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz se administra como uno o dos comprimidos.

55 La cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno así administrado está habitualmente en el intervalo de 50 mg a 1000 mg. Una dosis terapéuticamente eficaz para cefalea o dolor leve puede ser 200 mg o 400 mg TID. Una dosis terapéuticamente eficaz para artritis es habitualmente 800 mg TID.

En general, las formas de dosificación unitaria de la invención comprenden ibuprofeno en una cantidad de 50-1000 mg. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria comprende ibuprofeno en una cantidad de 200-800 mg, 300-500 mg, 700-800 mg, alrededor de 400 mg o alrededor de 800 mg de ibuprofeno.

5 Para muchas aplicaciones, la cantidad de ibuprofeno en la forma de dosis unitaria es alrededor de 800 mg (por ejemplo, en el intervalo de 750 mg a 850 mg), que permite la administración de 2400 mg/día con una administración TID de un comprimido; o la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 400 mg (por ejemplo, en el intervalo de 375 mg a 425 mg), que permite la administración de 2400 mg/día con una administración TID de dos comprimidos.

10 La cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina así administrada está habitualmente en el intervalo de 7 mg a 30 mg. En general, las formas de dosificación unitaria de la invención comprenden famotidina en el intervalo de 12 mg a 28 mg. Para muchas aplicaciones, la cantidad de famotidina en la forma de dosis unitaria es alrededor de 26,6 mg (por ejemplo, en el intervalo de 24 mg a 28 mg), que permite la administración de 80 mg/día con una administración TID de un comprimido; o la cantidad de famotidina es alrededor de 13 mg (por ejemplo, en el intervalo de 12 mg a 14 mg), que permite la administración de 80 mg/día con una administración TID de dos comprimidos.

15 En una realización preferida, las formas de dosificación unitaria orales se formulan para suministrar una dosis diaria de alrededor de 2400 mg de ibuprofeno y alrededor de 80 mg de famotidina con una administración de tres veces por día. Para muchas aplicaciones, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 800 mg (por ejemplo, en el intervalo de 750 mg a 850 mg), y la cantidad de famotidina es alrededor de 26,6 mg (por ejemplo, en el intervalo de 24 mg a 28 mg). Esto permite la administración de 2400 mg/día de ibuprofeno y 80 mg/día de famotidina con una administración TID de un comprimido. En una realización relacionada, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 400 mg (por ejemplo, en el intervalo de 375 mg a 425 mg), y la cantidad de famotidina es alrededor de 13 mg (por ejemplo, en el intervalo de 12 mg a 14 mg). Esto permite la administración de 2400 mg/día de ibuprofeno y 80 mg/día de famotidina con la administración TID de dos comprimidos. En una realización relacionada, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 200 mg (por ejemplo, en el intervalo de 175 mg a 225 mg), y la cantidad de famotidina es alrededor de 6,6 mg (por ejemplo, en el intervalo de 6 mg a 7 mg).

25 En una realización, las formas de dosificación unitaria orales se formulan para suministrar una dosis diaria de alrededor de 1800 mg de ibuprofeno y alrededor de 80 mg de famotidina con una administración de tres veces por día. Para muchas aplicaciones, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 600 mg (por ejemplo, en el intervalo de 550 mg a 650 mg), y la cantidad de famotidina es alrededor de 26,6 mg (por ejemplo, en el intervalo de 24 mg a 28 mg). Esto permite la administración de 1800 mg/día de ibuprofeno y 80 mg/día de famotidina con la administración TID de un comprimido. En una realización relacionada, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 300 mg (por ejemplo, en el intervalo de 275 mg a 325 mg), y la cantidad de famotidina es alrededor de 13 mg (por ejemplo, en el intervalo de 12 mg a 14 mg). Esto permite la administración de 1800 mg/día de ibuprofeno y 80 mg/día de famotidina con la administración TID de dos comprimidos.

35 En otras realizaciones, se puede administrar más o menos API. Por ejemplo, en algunos casos la dosis diaria de ibuprofeno es mayor que 2400 mg (por ejemplo, 3200 mg). Esta cantidad se puede administrar fácilmente como, por ejemplo, tres o seis comprimidos por día, particularmente usando una formulación de ibuprofeno que se puede comprimir con poco excipiente (por ejemplo, ibuprofeno DC 85® de BASF). Si se usa una formulación que contiene sólo el enantiómero S activo de ibuprofeno, algunas veces se puede administrar una cantidad más pequeña (por ejemplo, una cantidad que produce el mismo efecto terapéutico que una dosis terapéutica de la mezcla racémica).

40 La relación de ibuprofeno a famotidina en las formas de dosificación de la invención está en el intervalo de 29:1 a 31:1, tal como 30:1 a 31:1. En una realización, la relación de ibuprofeno a famotidina es alrededor de 30:1. Las cantidades ejemplares de ibuprofeno y famotidina incluyen 800 ± 10% mg de ibuprofeno y 26,6 ± 10% mg de famotidina; 400 ± 10% mg de ibuprofeno y 13,3 ± 10% mg de famotidina; y 200 ± 10% mg de ibuprofeno y 6,65 ± 10% mg de famotidina.

45 En una realización preferida, la forma de dosificación oral no contiene un compuesto farmacéuticamente activo (es decir, compuesto farmacéutico) distinto de ibuprofeno y famotidina. En realizaciones particulares, la forma de dosificación oral no contiene ningún NSAID distinto de ibuprofeno, y/o no contiene ningún antagonista del receptor H2 distinto de famotidina. En ciertas realizaciones, la cantidad de famotidina es distinta de 5 mg, distinta de 10 mg, distinta de 20 mg, o distinta de 40 mg por forma de dosificación.

50 9.2 Liberación rápida de famotidina e ibuprofeno

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación orales de la invención se formulan de manera que la liberación de ambos APIs se produce (o empieza a producirse) a alrededor del mismo tiempo. "A alrededor del mismo tiempo" significa que la liberación de un API comienza en 5 minutos del comienzo de la liberación del segundo API, algunas veces en 4 minutos, algunas veces en 3 minutos, algunas veces en 2 minutos, y algunas veces esencialmente de forma simultánea. "A alrededor del mismo tiempo" también puede significar que la liberación de un API comienza antes de que la liberación del segundo API esté terminada. Esto es, la forma de dosificación no se diseña de manera que uno de los APIs se libera significativamente más tarde que el otro API. Por ejemplo, la capa barrera (descrita más abajo), si está presente, no se libera para retrasar significativamente la liberación del API contenido en ella. Se

seleccionan combinaciones de excipientes (que pueden incluir uno o más de un aglutinante, un lubricante, un diluyente, un agente disgregante, un agente de deslizamiento y otros componentes) que retrasan sustancialmente la liberación de un API. Véanse, por ejemplo, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SEGUNDA EDICIÓN, 2002, compilado por Michael e Irene Ash, Synapse Books; y REMINGTON SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins.

En algunas realizaciones, tanto la famotidina como el ibuprofeno se formulan para la liberación inmediata, y no para perfiles de liberación denominados habitualmente como liberación retrasada, liberación sostenida, o liberación controlada. Por ejemplo, en una realización, la forma de dosificación unitaria se formula de manera que la famotidina y el ibuprofeno se liberan rápidamente en condiciones de pH neutro (por ejemplo, una disolución acuosa a pH 6,8 a pH 7,4, por ejemplo pH 7,2). En este contexto, “rápidamente” significa que ambos APIs son liberados significativamente en la disolución en 20 minutos en condiciones de ensayo *in vitro*. En algunas realizaciones ambos APIs se liberan significativamente en la disolución en 15 minutos en condiciones de ensayo *in vitro*. En este contexto, “liberado significativamente” significa que se disuelve al menos 60% del peso del API en la forma de dosificación unitaria, preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, a menudo al menos 90%, y algunas veces al menos 95%. En una realización, tanto la famotidina como el ibuprofeno son liberados al menos 95% en 30 minutos.

Las velocidades de disolución se pueden determinar usando métodos conocidos. Generalmente se lleva a cabo un ensayo de disolución *in vitro* colocando la forma o formas de dosificación unitaria de famotidina e ibuprofeno (por ejemplo, comprimido o comprimidos) en un volumen conocido de medio de disolución en un recipiente con un dispositivo de agitación adecuado. Las muestras del medio se extraen en diversos momentos y se analizan para determinar la sustancia activa disuelta, a fin de determinar la velocidad de disolución. La disolución se puede medir como se describe para ibuprofeno en la USP, o, como alternativa, como se describe para famotidina en la USP. En el Ejemplo 6 se ilustra un enfoque. De forma breve, la forma de dosis unitaria (por ejemplo, comprimido) se coloca en una vasija del aparato II de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (paletas) que contiene 900 ml de medio de disolución a 37°C. La velocidad de las paletas es 50 rpm. Se realizan medidas independientes para al menos tres (3) comprimidos. En un ensayo *in vitro* adecuado, la disolución se mide usando un medio de disolución neutro tal como tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 7,2 (“condiciones neutras”), generalmente como se describe en el Ejemplo 6, más abajo.

9.3 Liberación sustancial de famotidina e ibuprofeno en condiciones de pH bajo

En una realización, la forma de dosificación unitaria se formula de manera que tanto la famotidina como el ibuprofeno son liberados rápidamente en condiciones de pH bajo. La liberación en condiciones de pH bajo se mide usando el ensayo descrito anteriormente y en el Ejemplo 6, pero usando tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 4,5, como medio de disolución. Como se usa en este contexto, los APIs son liberados rápidamente a pH bajo cuando se libera una cantidad sustancial de ambos APIs en la disolución en 60 minutos en condiciones de ensayo de pH bajo. En algunas realizaciones, una cantidad sustancial de ambos APIs se libera en la disolución en 40 minutos en condiciones de ensayo de pH bajo. En algunas realizaciones, una cantidad sustancial de ambos APIs se libera en la disolución en 20 minutos en condiciones de ensayo de pH bajo. En algunas realizaciones, una cantidad sustancial de ambos APIs se libera en la disolución en 10 minutos en condiciones de ensayo de pH bajo. En este contexto, una “cantidad sustancial” significa que se disuelve al menos 15%, preferiblemente al menos 20%, y lo más preferible al menos 25% de ibuprofeno, y se disuelve al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, y lo más preferible al menos 90% de famotidina.

9.4 Protección gástrica

Como se ilustra en los Ejemplos 1 y 2, la administración TID de famotidina a un sujeto da como resultado un pH intragástrico que es elevado (en magnitud y/o duración), de media, con relación al pH intragástrico que resulta de la administración BID convencional de famotidina, dando como resultado una mejor protección gástrica. Como se usa aquí, la administración de una composición o composiciones farmacéuticas “proporciona mejor protección gástrica” en comparación con la administración de una composición o composiciones de referencia cuando la administración de la composición farmacéutica mantiene el pH del estómago a un nivel más básico. Ahora se ha descubierto que la administración TID de famotidina proporciona una mejor protección gástrica que la dosificación BID convencional de la misma dosis diaria de fármaco.

El pH intragástrico se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica usando, por ejemplo, una sonda de pH nasogástrica. Una sonda útil es el medidor de pH ambulatorio Digitrapper™ pH 400 de Medtronic Functional Diagnostics (Shoreview, MN). Típicamente, el pH se mide varias veces en un minuto (por ejemplo, el Digitrapper™ pH 400 realiza medidas a una frecuencia de 1/4 Hz), y se calcula el pH de la mediana a lo largo de un período de 24 horas. Las medidas se pueden calcular durante períodos específicos (por ejemplo, boca arriba, durmiendo, postprandial, etc.). Las mediciones se pueden realizar después de que el sujeto ha recibido el régimen de dosificación apropiado durante 1, 2 ó 3 días o más de 3 días, tal como después de varias semanas de uso.

Un individuo que necesita de tratamiento de ibuprofeno y que recibe una terapia de combinación de ibuprofeno y

famotidina tendrá una mayor protección gástrica cuando se administra TID una dosis unitaria que contiene famotidina (o que contiene una combinación de famotidina más ibuprofeno). De forma similar, en un grupo de individuos tratados en los que las respuestas son en cierto modo variables, un individuo puede tener una probabilidad reducida de daño gástrico (por ejemplo, exposición a pH bajo) cuando se administra TID una forma de dosis unitaria de ibuprofeno y famotidina. El individuo (o individuos en un grupo) puede tener en algunos casos características compartidas. En general, el individuo o individuos (en lo sucesivo, "individuo") es un adulto (alrededor de 18 años de edad). En una realización, el individuo es hombre. En una realización, el individuo es mujer. En una realización, el individuo tiene una edad en el intervalo de 19-42 años. En diversas realizaciones, el individuo puede tener una edad en años en el intervalo de 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, 60-70, o más de 70 años de edad. En una realización, el individuo tiene un peso normal (es decir, un índice de masa corporal de 20-25). En una realización, el individuo no tiene un peso corporal normal (es decir, BMI < 20 o BMI > 25).

La protección gástrica se puede medir en un individuo único o en un grupo de individuos (una población de pacientes"). Las mediciones se pueden realizar en un grupo específico de individuos para medir la protección gástrica (por ejemplo, para determinar el pH gástrico de la mediana) y se determina la mediana de la medida de la protección gástrica (por ejemplo, tiempo con pH gástrico > 4; período de alrededor de 24 horas del pH de la mediana, etc.). En una realización, los individuos en el grupo son hombres. En una realización, los individuos en un grupo son mujeres. En una realización, el grupo incluye individuos tanto hombres como mujeres. En una realización, el grupo incluye ambos individuos bajo tratamiento para RA. En diversas realizaciones, los individuos en el grupo pueden tener una edad en años en el intervalo de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, 60-70, o mayor que 70 años. En una realización, los individuos en el grupo tienen un peso normal (es decir, un Índice de Masa Corporal de 20-25). En otra realización, una población de pacientes es un grupo de pacientes que están bajo el cuidado del mismo doctor o proveedor de cuidado de salud, o reciben tratamiento en la misma instalación sanitaria, u obtienen compuestos terapéuticos en la misma farmacia.

9.4.1 Fracción de ciclo de dosificación de 24 horas con pH por encima de un valor específico

Una medida de la protección gástrica es la fracción de un ciclo de dosificación de 24 horas durante cuya cantidad de tiempo el pH se mantiene por encima de un valor designado (por ejemplo, pH 2,5, pH 3,0, pH 3,5, pH 4,0, o pH 4,5). Por ejemplo, la mejor protección gástrica se puede caracterizar como pH por encima del valor designado durante más tiempo en un ciclo de dosificación de 24 horas que la administración de la composición o composiciones de referencia. La administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) mantendrá el pH gástrico de 2,5 o mayor durante al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 horas de un ciclo de dosificación de 24 horas. En una realización, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria en la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) mantendrá un pH gástrico de 3,0 o mayor durante al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 horas de un ciclo de dosificación de 24 horas. En una realización, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) mantendrá un pH gástrico de 3,5 o mayor durante al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 horas de un ciclo de dosificación de 24 horas. La administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) mantendrá un pH gástrico de 4,0 o mayor durante al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 horas de un ciclo de dosificación de 24 horas. La administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) mantendrá un pH gástrico de 4,5 o mayor durante al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23 horas de un ciclo de dosificación de 24 horas. En una realización de la presente invención, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) da como resultado un pH gástrico por encima de un valor específico (por ejemplo, al menos 2,5, al menos 3,0, al menos 3,5, al menos 4,0 o al menos 4,5) durante más tiempo en un ciclo de dosificación de 24 horas que la administración BID de la misma dosis diaria de famotidina (o, como alternativa, una administración BID de la misma dosis diaria de famotidina y la administración TID de la misma dosis diaria de ibuprofeno) cuando la diferencia es (en minutos) al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, o al menos 50, al menos 60, al menos 120, al menos 180, al menos 240, al menos 300 o más.

9.4.2 pH gástrico sostenido mínimo

Otra medida de la protección gástrica es el pH gástrico sostenido mínimo durante un ciclo de dosificación de 24 horas. "pH sostenido" se refiere a un pH gástrico (o intervalo de pH) sostenido durante al menos 10 minutos. La mejor protección gástrica se puede caracterizar como un mayor pH sostenido mínimo cuando se mide durante un

período de dosificación de 24 horas. En una realización de la presente invención, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) da como resultado un pH sostenido mínimo de al menos 2,0, preferiblemente al menos 2,3, más preferiblemente al menos 2,5, y algunas veces al menos 3,0. En una realización de la presente invención, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, la administración TID de una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) da como resultado un pH sostenido mínimo que es mayor que la administración BID de la misma dosis diaria de famotidina (o, como alternativa, una administración BID de la misma dosis diaria de famotidina y la administración TID de la misma dosis diaria de ibuprofeno) cuando la diferencia en el pH es al menos 0,2, al menos 0,4, al menos 0,5, al menos 0,6, o al menos 0,7 unidades de pH.

9.4.3 pH gástrico de la mediana

Otra medida de la protección gástrica es el pH gástrico de la mediana durante un ciclo de dosificación de 24 horas. La mejor protección gástrica se puede caracterizar como un mayor pH gástrico de la mediana durante un período de dosificación de 24 horas. En una realización de la presente invención, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) da como resultado un pH gástrico de la mediana de al menos 2,5, al menos 2,6, al menos 2,7, al menos 2,8, al menos 2,9, al menos 3,0, al menos 3,1, al menos 3,2, al menos 3,3, al menos 3,4, al menos 3,5, al menos 3,6, al menos 3,7, al menos 3,8, al menos 3,9, al menos 4,0, al menos 4,1, al menos 4,2, al menos 4,3, al menos 4,4, al menos 4,5, al menos 4,6, al menos 4,7, al menos 4,8, al menos 4,9, al menos 5,0, al menos 5,1, al menos 5,2, al menos 5,3, al menos 5,4, al menos 5,5, al menos 5,6, al menos 5,7, al menos 5,8, al menos 5,9, al menos 6,0, al menos 6,1, al menos 6,2, al menos 6,3 o al menos 6,4.

En una realización de la presente invención, la administración TID de famotidina (o, como alternativa, la administración TID de una forma de dosificación unitaria de la invención que contiene famotidina e ibuprofeno) da como resultado un pH gástrico de la mediana que es mayor que la administración BID de la misma dosis diaria de famotidina (o, como alternativa, una administración BID de la misma dosis diaria de famotidina y una administración TID de la misma dosis diaria de ibuprofeno) cuando la diferencia en el pH es al menos 0,2, al menos 0,3, al menos 0,4, al menos 0,6, al menos 0,7 o al menos 0,8 unidades de pH.

Para ilustración, la administración TID de una forma de dosificación unitaria que contiene 800 mg de ibuprofeno y 26,6 mg de famotidina proporcionaría una protección gástrica superior que lo que lo hace la administración TID de una forma de dosificación unitaria que contiene 800 mg de ibuprofeno y la administración BID de una forma de dosificación unitaria que contiene 40 mg de famotidina.

9.5 Variabilidad reducida de paciente a paciente

Como se muestra en el Ejemplo 2, la variabilidad entre pacientes en el pH gástrico se redujo significativamente cuando los sujetos recibieron 80 mg/día de famotidina como tres dosis de 26,7 mg (administración TID) en comparación con dos dosis de 40 mg (administración BID).

Se sabe que puede haber una considerable variabilidad de paciente a paciente en los efectos de fármacos o combinación de fármacos administrados a una población de pacientes. Esta variabilidad entre pacientes complica el tratamiento de muchos trastornos, y la identificación de métodos para reducir los efectos secundarios (toxicidad) y maximizar la eficacia en una población diversa es desafiante. En el caso de sujetos que reciben tratamiento de ibuprofeno y famotidina en combinación, la variación entre pacientes significa que algunos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a efectos secundarios que resultan de un pH gástrico bajo. Por lo tanto, los métodos que reduzcan la variabilidad entre pacientes deberían de reducir la incidencia de efectos secundarios en la población tratada. Esto es, la reducción de la variabilidad entre pacientes en un grupo reduce el riesgo de que cualquier individuo particular en el grupo experimentará un pH gástrico perjudicial.

También se describe aquí un método para reducir la variabilidad entre pacientes con respecto a pH gástrico en una población de pacientes que recibe un tratamiento de combinación de ibuprofeno y famotidina, administrando una forma de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, cuando la forma de dosificación oral se administra tres veces por día (TID). En una realización, la población de pacientes en la que se reduce la variabilidad entre pacientes comprende todos los pacientes que necesitan de o que reciben terapia de combinación de ibuprofeno y famotidina. En este contexto, "terapia de combinación de ibuprofeno y famotidina" se refiere a la administración de ibuprofeno y famotidina como parte del mismo curso de tratamiento que, como se señala anteriormente, implica generalmente la administración de ibuprofeno TID y la administración de famotidina BID. En otras realizaciones, la población de pacientes en la que se reduce la variabilidad entre pacientes comprende una subpoblación de pacientes que necesitan de o que reciben terapia de combinación de ibuprofeno y famotidina, tales como individuos que tienen un Índice de Masa Corporal en el intervalo de 20-25 y/o que tienen una edad en años en el intervalo de 19-42, 20-30, 25-35, 30-40, 35-45, 40-50, 45-55, 50-60, 55-65, ó 60-70.

Las reducciones observadas en la variabilidad entre pacientes proporcionan beneficios clínicos importantes. Estos beneficios clínicos importantes incluyen un menor número de pacientes que experimentan un pH diario de la

mediana por debajo de 2,5. Se cree que los pacientes que experimentan un pH de la mediana por debajo de 2,5 tienen un mayor riesgo de úlcera inducida por ácido gástrico cuando se tratan TID en comparación con una dosificación BID. De forma notable, como se explica en el Ejemplo 2, *más abajo*, en un estudio clínico, un pH gástrico de la mediana de 24 horas estaba por debajo de 2,5 para tres pacientes cuando recibieron famotidina en un calendario BID, pero para ningún paciente cuando recibieron famotidina en un calendario TID.

10.0 Formas de dosis unitaria ejemplares

Las formas de dosificación orales de la invención pueden tener una variedad de diseños, con tal de que el ibuprofeno y la famotidina estén en compartimientos separados de la forma de dosificación oral.

En algunas realizaciones, los compartimientos del ibuprofeno y de la famotidina están separados mediante una capa barrera. En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida con una primera porción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una segunda porción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de famotidina, en el que la porción de ibuprofeno rodea completamente a la porción de famotidina, o la porción de famotidina rodea completamente a la porción de ibuprofeno; y una capa barrera colocada entre las dos porciones.

El contenido de API de las formas de dosis unitaria se selecciona de manera que la administración TID suministra una dosis terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y una dosis terapéuticamente eficaz de famotidina. Preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende ibuprofeno y famotidina en las cantidades y relaciones descritas aquí.

Según la invención, la famotidina y el ibuprofeno se liberan rápidamente, como se describe anteriormente. Por lo tanto, se reconocerá que, en este aspecto de la invención, ni la dosificación ni los APIs individualmente están revestidos entéricamente o formulados para la liberación sostenida o retrasada. Los comprimidos se formulan de manera que se desintegren en el estómago después de ser tragados, y no se disuelvan en la boca o en la garganta durante el proceso normal de la administración oral. Otras propiedades de las formas de dosificación orales de la invención serán manifiestas al lector.

Con estas propiedades en mente, a continuación se describen formas de dosificación orales ejemplares, para ilustración. Se entenderá que se pueden obtener muchas otras formas por un experto de pericia en la técnica guiado por esta descripción, y que la información relacionada con una forma de dosificación más abajo (por ejemplo, una descripción de excipientes) se puede usar en relación con otras formas.

10.1 Forma de dosificación oral ejemplar I

En una versión, la forma de dosificación oral comprende un núcleo de ibuprofeno ("núcleo"), una capa circundante que contiene famotidina ("capa de famotidina"), y una capa barrera interpuesta entre el núcleo y la capa de famotidina. En una realización, el revestimiento de famotidina rodea completamente al núcleo de ibuprofeno. Opcionalmente, el comprimido está revestido por una o más capas de sobre-revestimiento, por ejemplo para mejorar el aspecto, el sabor, la capacidad para ser tragado, o por otras razones. Los métodos para la formulación y fabricación de formas de dosis unitaria farmacéuticas son conocidos en la técnica; véanse, por ejemplo, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING FORMULATIONS, 2004, Ed. Sarfaraz K Niazi, CRC Press; HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL ADDITIVES, SEGUNDA EDICIÓN, 2002, compilada por Michael e Irene Ash, Synapse Books; y REMINGTON SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 2005, David B. Troy (Editor), Lippincott Williams & Wilkins. Un experto de pericia normal en la técnica, guiado por esta descripción, será capaz de obtener una variedad de formas de dosis unitaria orales adecuadas.

10.1.1 El núcleo de ibuprofeno de la forma de dosificación oral ejemplar I

El núcleo de ibuprofeno puede variar en forma, y puede ser, por ejemplo, redondo, elipsoidal, oblongo, cilíndrico (por ejemplo, forma de disco), o cualquier otra forma geométrica adecuada, por ejemplo, rectilínea. Preferiblemente, el comprimido tiene una forma de disco o elipsoidal, o está conformado como un disco aplanado, elipsoidal o torpedo. Los bordes de los comprimidos pueden estar achaflanados o redondeados. El comprimido también se puede conformar como un comprimido oblongo (comprimido con forma de cápsula). Los comprimidos pueden estar ranurados, grabados o con relieve. En una realización, el núcleo no tiene un orificio interno que se extiende en todo o en parte a través de la píldora. Por ejemplo, en una realización, el núcleo no tiene forma similar a una copa o rosquilla.

El comprimido de la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de API de ibuprofeno. Éste está habitualmente en el intervalo de 50 mg a 1000 mg. Para muchas aplicaciones, la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 800 mg (por ejemplo, en el intervalo de 750 mg a 850 mg, o en el intervalo de 775-825 mg), que permite la administración de 2400 mg/día con una administración TID de un comprimido; o la cantidad de ibuprofeno es alrededor de 400 mg (por ejemplo, en el intervalo de 375 mg a 425 mg), que permite la administración de 2400 mg/día con una administración TID de dos comprimidos. Además de ibuprofeno, el núcleo puede contener excipientes tales como uno o más agentes disgregantes, aglutinantes, agentes deslizantes, o lubricantes. Por ejemplo, el núcleo puede contener lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada); dióxido de silicio coloidal;

croscarmelosa sódica; hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa microcristalina siliciada y/o estearato de magnesio. En una realización, el núcleo de ibuprofeno comprende ibuprofeno, 20-30% (p/p) de lactosa monohidratada; 0,1 a 2% de dióxido de silicio coloidal; 3-7% de croscarmelosa sódica; 1-3% de hidroxipropilmetilcelulosa; 2-6% de celulosa microcristalina siliciada (por ejemplo, Prosolv SMCC 90), y 0,1-2% de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, el núcleo no contiene un lubricante.

En una realización, el núcleo comprende Ibuprofeno DC 85 (BASF), que comprende 85% de API, o una formulación de ibuprofeno directamente compresible similar descrita en el documento WO 2007/042445 (es decir, una formulación de ibuprofeno que comprende 50 a 99% en peso de ibuprofeno cristalino, 1 a 15% de un adyuvante muy dispersable que tiene una superficie mínima de 100 m²/g, en la que al menos 50% de la superficie de los cristales de ibuprofeno está revestida con el adyuvante muy dispersable, y 0 a 40% de otros adyuvantes. Las formulaciones ejemplares que usan Ibuprofeno DC 85 incluyen para ilustración:

1) Ibuprofeno DC 85 (88,24% p/p); celulosa microcristalina (7,76%); carboximetilcelulosa sódica reticulada (3,00%); sílice (0,05%); y estearato de magnesio (0,50%);

2) Ibuprofeno DC 85 (88,24% p/p); almidón de maíz (7,76%); carboximetilcelulosa sódica reticulada (3,00%); sílice (0,05%); y estearato de magnesio (0,50%);

3) Ibuprofeno DC 85 (88,24% p/p); lactosa (7,76%); carboximetilcelulosa sódica reticulada (3,00%); sílice (0,05%); y estearato de magnesio (0,50%).

El núcleo se puede formar usando técnicas conocidas en la técnica, incluyendo granulación en húmedo, granulación en seco, compresión directa, o cualquier otro proceso farmacéuticamente aceptable. La cantidad apropiada de la formulación de ibuprofeno (es decir, la cantidad que contiene la dosis unitaria de API) se puede prensar por compresión en núcleos individuales. Como alternativa, el núcleo se puede formar mediante moldeo.

En una realización, la porción del núcleo tiene al menos 50% en peso de ibuprofeno, preferiblemente al menos 60%, y más preferiblemente al menos 70%, e incluso más preferiblemente al menos 80% de ibuprofeno.

10.1.2 La capa barrera de la forma de dosificación oral ejemplar I

La capa barrera puede estar compuesta de cualquiera de una variedad de materiales que (1) separan el núcleo y la capa de famotidina, y (2) se desintegran rápidamente en un entorno acuoso (por ejemplo, gástrico), de manera que el ibuprofeno es liberado rápidamente.

La capa barrera puede comprender cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes deslizantes, y similares, como se conoce en la técnica. Las capas adecuadas para uso en la obtención de la capa barrera, una porción de la misma, mediante compresión incluyen hidratos de carbono compresibles solubles en agua, tales como azúcares, que incluyen dextrosa, sacarosa, maltosa, y lactosa, alcoholes de azúcares, que incluyen manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, hidrolizados de almidón, que incluyen dextrinas, y maltodextrinas.

En una realización, los núcleos de ibuprofeno se revisten con Opadry II™ White (Colorcon Y-22-7719) según las instrucciones del fabricante hasta una ganancia de peso de 1,5-2,0% p/p. Otros materiales de la capa barrera conocidos incluyen ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, y acetato-ftalato de celulosa. En una realización, la formulación de la capa barrera contendrá al menos un polímero de capa de revestimiento y un disolvente de revestimiento (preferiblemente agua) usado para el procesamiento y eliminado mediante secado. El polímero de la capa de revestimiento puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, polialcohol vinílico (PVA), etilcelulosa, polímeros metacrílicos, o hidroxipropilcelulosa. También se puede incluir un plastificante (por ejemplo, triacetina, ftalato de dietilo, sebacato de tributilo, o polietilenglicol). La capa de revestimiento puede incluir un antiadherente o agente deslizante (por ejemplo, talco, sílice pirolizada o estearato de magnesio), y colorantes tales como dióxido de titanio, colorantes a base de óxido de hierro, u otros.

El grosor de la capa barrera puede variar en un amplio intervalo, pero generalmente está en el intervalo de 20 a 3.000 micrómetros, tal como del orden de 25 a 250 micrómetros. Preferiblemente, la capa barrera retrasa la liberación de API en menos de 5 minutos, preferiblemente en menos de 4 minutos, y más preferiblemente en menos de 3 minutos.

La capa barrera se puede formar mediante cualquier método, incluyendo compresión, moldeo, inmersión, o revestimiento por pulverización.

10.1.3 La capa de famotidina de la forma de dosificación oral ejemplar I

La capa de famotidina se aplica sobre el revestimiento barrera. La capa de famotidina se puede aplicar mediante compresión, revestimiento por pulverización, u otros métodos. En una realización preferida, la capa de famotidina se aplica revistiendo por pulverización una formulación que contiene famotidina y excipientes tales como polímeros, plastificantes, y similares. En un ejemplo, la famotidina se combina con Opadry II (Colorcon), y se reviste por pulverización sobre el núcleo de ibuprofeno o la capa barrera.

La forma de dosificación de la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de API de famotidina. Para muchas aplicaciones, la cantidad de famotidina es alrededor de 26,6 mg (por ejemplo, en el intervalo de 24 mg a 28 mg), que permite la administración de 80 mg/día con una administración TID de un comprimido; o la cantidad de famotidina es alrededor de 13 mg (por ejemplo, en el intervalo de 12 mg a 14 mg), que permite la administración de 80 mg/día con una administración TID de dos comprimidos.

10.1.4 Capas de sobrerrevestimiento de la forma de dosificación oral ejemplar I

En algunas realizaciones, los comprimidos se revisten para la administración oral, para hacer que el comprimido sea más fácil de tragar, para enmascarar el sabor, por razones cosméticas, o por otras razones. El revestimiento de los comprimidos y comprimidos oblongos es bien conocido en la técnica. Los sistemas de revestimiento son típicamente mezclas de polímeros, plastificantes, agentes colorantes y otros excipientes, que se pueden agitar en agua o un disolvente orgánico para producir una dispersión para el revestimiento de película de las formas de dosificación orales sólidas tales como comprimidos.

Habitualmente se usa una película fácilmente soluble. Los materiales que se pueden usar para películas fácilmente solubles incluyen derivados de celulosa (tales como hidroxipropilmetilcelulosa) o copolímeros de metacrilato de aminoalquilo (por ejemplo, Eudragit™ E). Las capas de revestimiento adecuadas incluyen para ilustración Kollicoat® IR (un copolímero de injerto de polialcohol vinílico-polietilenglicol) y Kollicoat IR White®, ambos fabricados por BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemania).

10.2 Forma de dosificación oral ejemplar II

En una versión, la forma de dosificación oral comprende muchas partículas pequeñas de ibuprofeno, cada una revestida con una capa barrera, con las partículas situadas en una matriz o medio que contiene famotidina. Las capas barrera se pueden obtener como se describe anteriormente (por ejemplo, usando Kollicoat™, Opadry™ o materiales similares). En esta versión, las partículas pueden tener una variedad de tamaños, que oscilan desde un tamaño medio o promedio de 200 micrómetros hasta 2000 micrómetros o más. Por ejemplo, el tamaño medio puede estar en el intervalo 200-1500, 600-700, 700-800, 800-900, 900-1000, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900, 1900-2000 micrómetros o más. En una realización, al menos 80%, y más a menudo al menos 90% de las partículas están en el intervalo de tamaños de 350-800 micrómetros. En algunas realizaciones, se usa una mezcla de tamaños de partículas. Las partículas de ibuprofeno pueden estar contenidas en o distribuidas en una matriz que contiene famotidina. La matriz puede incluir aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, u otros componentes conocidos en la técnica. Como se usa en este contexto, el término "matriz" no connota ninguna estructura particular.

En una versión, las partículas de ibuprofeno pueden estar contenidas en una cápsula, que también contiene famotidina y excipientes o vehículos adecuados.

10.3 Forma de dosificación oral ejemplar III

En una versión, la forma de dosificación oral comprende muchas partículas pequeñas de famotidina revestidas con una capa barrera y situadas en una matriz que contiene ibuprofeno. Las capas barrera se obtienen como se describe anteriormente (por ejemplo, usando Opadry o materiales similares). En ciertas versiones, las partículas pueden tener una variedad de tamaños, que oscilan desde un tamaño medio o promedio de 100 micrómetros hasta 2000 micrómetros o más. Por ejemplo, las partículas pueden estar en el intervalo 200-800, 200-600, 200-400, 350-800, ó 350-600. En algunas realizaciones, se usa una mezcla de tamaños de partículas. La matriz o comprimido puede incluir aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, y otros componentes conocidos en la técnica. En una realización, la matriz consiste principalmente en ibuprofeno. En una realización, el ibuprofeno es Ibuprofeno DC 85™ (BASF). En una versión, las partículas de famotidina pueden estar contenidas en una cápsula, que también contiene ibuprofeno y excipientes o vehículos adecuados.

En una versión, la forma de dosis unitaria comprende partículas de famotidina revestidas, mezcladas con ibuprofeno (que puede ser Ibuprofeno DC 85™) y comprimidas en comprimidos. En un enfoque, las partículas de famotidina revestidas se preparan granulando por pulverización famotidina sobre partículas de vehículo, revistiendo el gránulo resultante con una capa barrera, y opcionalmente una capa protectora adicional.

En ciertas realizaciones, las partículas del vehículo pueden ser un material inerte tal como celulosa microcristalina (grado fino; por ejemplo Avicel PH101 [FMC Corp.]), o similar. La famotidina se puede granular por pulverización sobre las partículas de vehículo de cualquier manera adecuada, por ejemplo en un procesador de lecho fluidizado, usando una disolución de famotidina, un formador de película opcional, un agente antiestático opcional, y otros excipientes y diluyentes opcionales. Por ejemplo, como formador de película se puede usar Opadry II® o materiales similares, por ejemplo los descritos en la patente U.S. n° 4.802.924, y como agente antiestático se puede usar talco o un material inerte similar. A título de ejemplo, la mezcla de pulverización de famotidina puede comprender alrededor de 75% de activo, alrededor de 20% de formador de película, y alrededor de 5% de agente antiestático, en peso.

La mezcla de pulverización de famotidina se reviste sobre el material inerte hasta que se añade la cantidad deseada

de famotidina, tal como una ganancia de peso por partícula o en una base por lote de 20% a 200%. Por ejemplo, se pueden pulverizar 1,25 partes de mezcla de famotidina sobre 1 parte de celulosa microcristalina hasta una ganancia de peso de 90% a 110% (es decir, alrededor de 100%).

5 Sobre los gránulos revestidos de famotidina se puede aplicar una capa barrera. Nuevamente, la capa barrera de las partículas de famotidina se puede obtener como se describe anteriormente (por ejemplo, usando Opadry®, Kollicoat®, o materiales similares). En ciertas realizaciones, la capa barrera se puede aplicar hasta una ganancia de peso de 55-50% por partícula o en una base por lote, por ejemplo una ganancia de peso de 20%.

10 En ciertas realizaciones, el revestimiento protector polimérico opcional se puede aplicar a alrededor de 5%, 10%, 20%, o más de 20% de ganancia de peso por partícula en una base por lote, dependiendo del grado de propiedades protectoras elásticas/de compresibilidad deseadas.

15 Los gránulos de famotidina resultantes son preferiblemente suficientemente grandes para la manipulación conveniente y para maximizar la uniformidad del contenido de las formas de dosis unitaria resultantes. En algunas realizaciones, los gránulos de famotidina están en el intervalo de tamaños de 100 micrómetros a 1000 micrómetros, tal como en el intervalo de 350-800 micrómetros. El tamaño de partículas se determina habitualmente basándose en la capacidad de las partículas para pasar a través de una abertura (por ejemplo, usando una serie de tamices US, o una malla equivalente de Tyler). En una realización, al menos 80%, y habitualmente al menos 90%, de las partículas de famotidina están en el intervalo de tamaños de menos de 800 micrómetros, por ejemplo 350-800 micrómetros.

20 El tamaño de partículas se puede determinar mediante microscopía, difracción por láser, barrido de luz dinámica (DLS), análisis de tamiz, u otros métodos. En una realización preferida, el tamaño de partículas se determina mediante análisis de tamiz. Los métodos de análisis de tamiz son habituales en la técnica. Por ejemplo, el análisis de tamiz se puede llevar a cabo usando un colador sónico de ATM. El equipo se puede ajustar para ejecutarlo durante 10 minutos con colador y un pulso a una amplitud #6. Los tamices se pueden anidar en el siguiente orden: malla #20 (850 micrómetros), malla #20 (420 micrómetros), malla #60 (250 micrómetros), malla #120 (125 micrómetros), malla #325 (45 micrómetros), y bandeja de finos (<45 micrómetros). Las muestras se experimentan por duplicado, y el porcentaje generado retenido refleja el promedio de las dos medidas.

25 Las partículas de famotidina se pueden amasar entonces con gránulos de ibuprofeno y se pueden comprimir en comprimidos en cualquier método adecuado conocido en la técnica. Opcionalmente se puede añadir un lubricante, tal como estearato de magnesio, a la mezcla de ibuprofeno y famotidina, antes de la etapa de compresión.

30 En una versión, el ibuprofeno está en forma de gránulos con un tamaño medio de partículas por debajo de 100 micrómetros (por ejemplo, 25, 38, 50 ó 90 micrómetros). Las preparaciones de ibuprofeno adecuadas están disponibles de BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania. En una versión, el ibuprofeno está en forma de una preparación de agente activo que contiene ibuprofeno, como se describe en la publicación de patente US 20030045580 (cedida a BASF A.G.). En una versión, el ibuprofeno está en forma de una preparación de ibuprofeno como se describe en la publicación de patente US 20050003000 (cedida a BASF A.G.). En una versión, la forma de dosis unitaria contiene gránulos de famotidina revestidos, ibuprofeno y excipientes. Los excipientes pueden incluir aglutinantes (por ejemplo, SMCC), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), diluyentes, agentes disgregantes (por ejemplo, croscarmelosa), revestimientos, componentes de la capa barrera, agentes deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal). En una versión, se incluye en el producto un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo/lipófilo (HLB) de al menos 9 (véase, por ejemplo, la patente U.S. nº 6.251.945).

40 En una versión, el ibuprofeno está en forma del producto DC 85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania). DC 85 comprende ibuprofeno (>80%), sílice, croscarmelosa sódica y celulosa, y se aplica en forma de gránulos con un tamaño de la mediana de alrededor de 700 micrómetros (>90% en el intervalo 300-1400 micrómetros). Opcionalmente, se usa DC 85, que tiene una distribución de tamaños similar a la de los gránulos de famotidina (por ejemplo, al menos alrededor de 80%, algunas veces al menos 90%, y algunas veces al menos 95% de las partículas de DC 85 están en el intervalo de tamaños de 350-800 micrómetros en una realización en la que la mayoría de las partículas de famotidina está en ese intervalo de tamaños). Las partículas de ibuprofeno DC-85 de tamaño deseado se pueden obtener por molienda.

45 En una versión, la forma de dosis unitaria contiene gránulos de famotidina revestidos, ibuprofeno DC 85, y un lubricante tal como estearato de magnesio.

50 Se puede aplicar un revestimiento final (por ejemplo, Opadry®, Opadry II®, Kollicoat® o materiales similares), por ejemplo un revestimiento de 48" Accella, según las instrucciones del fabricante, como se reconoce generalmente por los expertos en la técnica.

10.4 Forma de dosificación oral ejemplar IV

55 En una versión, la forma de dosificación oral comprende muchas partículas pequeñas de ibuprofeno, cada una revestida con una capa barrera, y muchas partículas pequeñas de famotidina, cada una revestida con una capa barrera y situada en una matriz que contiene ibuprofeno. Las capas barrera pueden ser iguales o diferentes. Los dos tipos de partículas pueden estar contenidos en una matriz o medio para dar forma a la dosificación unitaria (por

ejemplo, comprimido).

En una versión, las partículas de ibuprofeno y las partículas de famotidina están contenidas en una cápsula, opcionalmente con excipientes o vehículos.

10.5 Forma de dosificación oral ejemplar V

- 5 En una versión, la forma de dosificación oral comprende famotidina e ibuprofeno en un comprimido bicapa, con famotidina más excipiente en una capa, e ibuprofeno más excipiente en la segunda capa. Habitualmente, las dos capas se separan mediante una capa barrera. Habitualmente también está presente un sobrerrevestimiento.

10.6 Método ejemplar de fabricación de una realización de forma de dosificación oral I

- 10 Está dentro de la capacidad de cualquiera de pericia normal en la técnica, guiado por la presente descripción y con referencia a la bibliografía farmacéutica, preparar y fabricar formas de dosificación unitaria de la invención.

- 15 Por ejemplo, para ilustración, en un enfoque, una forma de dosificación oral de Forma 1 (anterior) usa granulación en húmedo. Se prepara una mezcla seca que contiene ibuprofeno, un aglutinante o aglutinantes (por ejemplo, lactosa monohidratada, hidroxipropilmetilcelulosa), agente disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica) y un agente deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal). Se mezcla una disolución acuosa, que contiene un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), con la mezcla seca. El material húmedo resultante se muele y se seca para formar gránulos. Los gránulos se amasan con aglutinante (por ejemplo, celulosa microcristalina siliciada), agente disgregante (por ejemplo, croscarmelosa sódica), agente de deslizamiento (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal) y lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). La mezcla final se comprime (por ejemplo, usando una máquina de compresión DC 16) para formar los núcleos.

- 20 Se aplica un revestimiento barrera de Opadry II (Colorcon) mediante revestimiento por pulverización según las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, se añade una parte de concentrado de Opadry II a cuatro partes (en peso) de agua destilada, con agitación, para formar una dispersión. Los comprimidos del núcleo de ibuprofeno se colocan en una bandeja giratoria en una cámara, en la que la temperatura se mantiene a 60-70°C a fin de controlar la temperatura del producto a 40-45°C. El material de revestimiento que contiene famotidina se pulveriza usando una pistola de pulverización por encima de la bandeja. (Es de esperar que aproximadamente 75% de la famotidina revestirá el núcleo, perdiéndose alrededor de 25% durante el proceso de revestimiento). Por ejemplo, se puede usar una bandeja de 60 pulgadas Accela-Cota, equipada con cuatro deflectores de mezclamiento que giran a 5 rpm. El aparato de pulverización puede ser la pistola de aire Five Spraying Systems 1/4 JAU, que usa 2850 boquillas de fluido, aircaps 134255-45, y aire de atomización a 60 psi. El sistema de suministro puede ser una olla a presión. La velocidad de suministro puede ser 110 g/min./pistola.

- 25 Entonces se puede aplicar una capa de famotidina. Se puede aplicar un polímero que contiene famotidina al núcleo revestido, por ejemplo mediante métodos de revestimiento por pulverización o métodos de compresión conocidos en la técnica. En un enfoque, la famotidina se mezcla con Opadry II (Colorcon) en una relación de alrededor de 1:1, y se aplica generalmente como se describe anteriormente.

35 11.0 Envasado

- También se describe aquí un recipiente, tal como un vial, que contiene formas de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina de la invención, se adjuntan instrucciones al recipiente para tomar la medicación 3x al día, o se envasan con el recipiente. En una realización, el recipiente contiene un suministro de comprimidos (u otra forma de dosificación oral) para un mes. En una realización, por ejemplo, el número de comprimidos en el recipiente es de 89-94 comprimidos (por ejemplo, 89, 90, 91, 92, 93 ó 94 comprimidos). En una realización, el número de comprimidos en el recipiente es alrededor de 100 (por ejemplo 100 ± 10). En un aspecto relacionado, la invención proporciona un recipiente que contiene un suministro de comprimidos de ibuprofeno/famotidina de la invención para dos meses. El número de comprimidos en el recipiente puede ser alrededor de 200 (por ejemplo, 200 ± 10), o puede estar en el intervalo de 178-188 comprimidos.

- 45 También se describe aquí un recipiente como se describe anteriormente que incluye instrucciones para tomar la medicación 3 veces al día, excepto que contiene formas de dosis unitaria que comprenden famotidina y un NSAID que no es ibuprofeno como se describe aquí (con un número de comprimidos como se describe anteriormente). En un aspecto relacionado, la invención proporciona un recipiente como se describe anteriormente, incluyendo instrucciones para tomar la medicación 3 veces al día, excepto que contiene formas de dosis unitaria que comprenden famotidina sin ningún NSAID como se describe aquí (con un número de comprimidos como se describe anteriormente).

12.0 Administración TID de famotidina

- 55 La famotidina se puede usar para el tratamiento (a corto plazo y de mantenimiento) de úlcera duodenal, el tratamiento a corto plazo de úlcera gástrica benigna activa, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), tratamiento a corto plazo de esofagitis debido a GERD, y se ha administrado para tratar dispepsia. Actualmente, la

famotidina se administra habitualmente hasta BID o QD a una dosis diaria de 10, 20 ó 40 mg. Sin embargo, como se demuestra en el Ejemplo 1, la administración TID de famotidina proporciona una mejor protección gástrica que la administración BID.

5 De este modo, en un aspecto, también se describe aquí un método para el tratamiento de una afección sensible a famotidina administrando famotidina tres veces por día.

También se describe aquí un método para administrar famotidina tres veces por día para tratar o prevenir dispepsia inducida por NSAIDs. Aunque generalmente se considera segura, un efecto secundario habitual de la administración de NSAIDs es el desarrollo de síntomas gastrointestinales superiores (GI), tales como dispepsia. Entre pacientes que toman NSAIDs regularmente, la dispepsia se declara semanalmente en hasta alrededor de 30% de los
10 pacientes y hasta alrededor de 15% diariamente (véanse, por ejemplo, Larkai et al., 1989, J. Clin. Gastroenterol. 11:158-62; Singh et al., 1996, Arch. Intern. Med. 156:1530-6). De este modo, en un aspecto, se proporciona aquí un método para reducir los síntomas de dispepsia en un sujeto que necesita de tratamiento de NSAIDs que ha experimentado síntomas de dispepsia asociada con la administración de NSAIDs, que comprende administrar al
15 sujeto una cantidad eficaz de un NSAID en combinación con una cantidad eficaz de famotidina, en el que la famotidina se administra tres veces por día. Los dos fármacos se pueden administrar concurrentemente como formulaciones separadas, o se pueden combinar como una única forma de dosificación. En una realización, el NSAID es ibuprofeno. En diversas realizaciones, el sujeto requiere tratamiento con el NSAID durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos un mes, o al menos tres meses.

15.0 Método de tratamiento

20 También se describe aquí un método para tratar un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno, que comprende prescribir o administrar las formas de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina (por ejemplo, comprimidos) de la invención. En una realización, al paciente se le ordena ingerir los comprimidos farmacéuticos tres veces al día. En una realización, al paciente se le ordena asegurarse de que hay al menos un intervalo de 6 horas entre las administraciones de dosis consecutivas.

25 También se describe aquí un método para tratar un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno, en el que el paciente tiene un riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs. En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar un paciente que necesita de tratamiento de ibuprofeno, en el que el paciente tiene un riesgo elevado de desarrollar una úlcera inducida por NSAIDs.

30 También se describe aquí un método para reducir, en un sujeto que necesita de tratamiento de ibuprofeno, el riesgo de desarrollar un síntoma o afección inducido por ibuprofeno, tal como úlcera o GERD. Este método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ibuprofeno en combinación con una cantidad eficaz de famotidina, en el que la famotidina se administra tres veces por día. En una realización, el ibuprofeno y la famotidina se administran como una única forma de dosificación unitaria.

35 También se describe aquí un método para reducir los síntomas de una afección sensible a famotidina, tal como dispepsia, en un sujeto que necesita de tratamiento de NSAID que ha experimentado síntomas de una afección sensible a famotidina, tal como dispepsia, asociada con la administración de NSAIDs, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un NSAID en combinación con una cantidad eficaz de famotidina, en el que la famotidina se administra tres veces por día. En una realización, el ibuprofeno y la famotidina se administran como una única forma de dosificación unitaria.

40 También se describe aquí un método para reducir los síntomas de dispepsia en un sujeto que no toma un NSAID, administrando al sujeto una cantidad eficaz de famotidina, en el que la famotidina se administra tres veces por día. En un aspecto relacionado, la invención proporciona el uso de famotidina en combinación con ibuprofeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a ibuprofeno, en el que dicho medicamento está adaptado para la administración oral en una forma de dosificación unitaria para la administración
45 tres veces por día. En una realización preferida, la forma de dosificación unitaria tiene una cantidad de famotidina de manera que la administración TID suministra alrededor de 80 mg de famotidina por día (por ejemplo, alrededor de 13 mg o alrededor de 26,6 mg por forma de dosis unitaria). En un aspecto relacionado, el medicamento tiene la forma como se describe aquí.

16.0 Métodos comerciales

50 También se describe aquí un método comercial que comprende fabricar, comercializar, usar, distribuir, vender, o conceder licencias de, las formas de dosificación orales de ibuprofeno-famotidina de la invención. Por ejemplo, también se describe aquí un método para la comercialización, que comprende (i) fabricar comprimidos de ibuprofeno/famotidina de la invención, o haber fabricado dichos comprimidos, y (ii) vender los comprimidos de ibuprofeno/famotidina a las farmacias u hospitales.

55 También se describe aquí un método comercial que comprende fabricar, comercializar, usar, distribuir, vender, o conceder licencias de, las formas de dosificación orales solamente de famotidina de la invención. Por ejemplo, la invención proporciona un método para una comercialización, que comprende (i) fabricar comprimidos de famotidina

de la invención, o haber fabricado dichos comprimidos, y (ii) vender los comprimidos de famotidina a las farmacias u hospitales.

5 También se describe aquí un método de comercialización publicitando o vendiendo una forma de dosificación unitaria oral sólida de la invención con instrucciones para tomar la forma de dosificación en un calendario TID. En una realización, la forma de dosificación oral contiene famotidina. En una realización, la forma de dosificación oral contiene famotidina e ibuprofeno.

También se describe aquí un método para la comercialización, publicitando o vendiendo una forma de dosificación unitaria oral sólida de la invención con instrucciones para tomar la forma de dosificación en un calendario TID.

17.0 Ejemplos

10 17.1 Ejemplo 1: La administración de famotidina TID proporciona una protección gástrica superior en comparación con la administración de famotidina BID

15 El modelado farmacocinético muestra que la administración TID de famotidina e ibuprofeno según la presente invención proporciona una protección superior a la lograda por la coterapia convencional. La Figura 1A muestra el efecto predicho sobre el pH intragástrico de la administración de 26,6 mg de famotidina TID. La Figura 1B muestra el efecto predicho sobre el pH intragástrico de la administración de 40 mg de famotidina BID. El modelado muestra que, durante un intervalo de veinticuatro horas, el pH intragástrico es mayor que 3,5 durante varias horas más por día que el logrado usando la administración TID de famotidina en comparación con la dosificación BID convencional. En la Figura 1, se muestra que la administración de 80 mg/día de famotidina usando una dosificación TID mantiene el pH a más de 3,5 durante alrededor de 21 horas por intervalo de veinticuatro horas, mientras que la misma dosis diaria, administrada BID, mantiene el pH por encima de 3,5 durante alrededor de 17 horas por intervalo de veinticuatro horas. La duración precisa de la elevación del pH se puede confirmar en ensayos clínicos, y se puede desviar en cierto modo de los valores predichos (continuando siendo la dosificación TID más eficaz que la dosificación BID).

25 Metodología: Los datos de concentración plasmática media frente al tiempo procedentes de un estudio de bioequivalencia de una sola dosis (página web en fda.gov/cder/foi/anda/2001/75-311_Famotidine_Bioeqqr.pdf, n=30), que compara 40 mg de Pepcid y famotidina genérica (Teva Pharm), se ajustaron de la mejor manera a un modelo de absorción oral de un compartimiento con un tiempo de retraso usando un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados, WinNonlin (Pharsight®). Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos para Pepcid:

Parámetro	Unidades	Estimación
V/F	L	241,8
k _a	h ⁻¹	0,8133
k _{el}	h ⁻¹	0,2643
T _{retraso}	H	0,3677

30 en los que V/F es el volumen aparente de distribución, k_a es la constante de velocidad de absorción, k_{el} es la constante de velocidad de eliminación, y T_{retraso} es el tiempo de retraso de la absorción.

35 La relación entre las concentraciones plasmáticas de Pepcid y el pH intragástrico en un paciente se digitalizó de la Figura 4 de Echizen e Ishizaki, *más arriba*, página 189. La concentración plasmática frente al pH intragástrico digitalizados se ajustaron usando un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados, WinNonlin hasta un modelo de E_{max} sigmoideo usando la siguiente ecuación:

$$E = E_o + \frac{E_{max} * C^\gamma}{EC_{50}^\gamma * C^\gamma}$$

en la que E es el pH intragástrico a C, E_o es el pH intragástrico a tiempo cero, E_{max} es el pH intragástrico máximo, EC₅₀ es la concentración de Pepcid a la mitad de E_{max}, C es la concentración plasmática de Pepcid, y γ es el factor de forma. Los parámetros farmacodinámicos estimados se dan a continuación:

40

Parámetro	Unidades	Estimado
E_{max}	--	7,80
EC_{50}	ng/ml	32,6
E_0	--	1,88
γ	--	4,80

5 Usando los parámetros farmacocinéticos obtenidos anteriormente, junto con los parámetros farmacodinámicos anteriores, se simuló para diversos regímenes de dosis las concentraciones plasmáticas así como el pH intragástrico en función del tiempo.

17.2 Ejemplo 2: La administración de famotidina TID proporciona una protección gástrica superior en comparación con la administración de famotidina BID

10 Se llevó a cabo un estudio cruzado, de dos períodos, de etiqueta abierta, aleatorizado, para comparar los efectos sobre el pH gástrico de la administración de 80 mg por día de famotidina cuando se administra durante cinco días consecutivos en dos frente a tres dosis divididas cada día.

A. Sujetos de estudio

En el estudio participaron trece sujetos sanos. En las Tablas 1 y 2 se proporcionan los parámetros demográficos de los sujetos.

Tabla 1

Información Demográfica Inicial
9 Hombres
4 Mujeres
Edad media: 27,2 años
Intervalo 19-42
Índice Medio de Masa Corporal*: 22,8
Intervalo 19-27
*El Índice de Masa Corporal (BMI) se calcula como peso (kg)/ [altura(m)] ²

15 El intervalo normal para BMI varía; sin embargo, el intervalo normal se puede considerar 20-25. Nueve sujetos tuvieron un BMI en el intervalo normal ("Grupo de Peso Normal"), y cuatro sujetos (ID# 107, 111, 112 y 113) tuvieron un BMI fuera del intervalo normal (Tabla 2).

Tabla 2

Información Demográfica Inicial			
Sujeto nº	Edad	Género	Índice de Masa Corporal
102	22	Mujer	21
103	39	Hombre	22
104	27	Mujer	23
105	22	Mujer	22
106	23	Hombre	25
107	26	Hombre	19
108	42	Hombre	24
109	26	Hombre	23
110	29	Hombre	27
111	28	Mujer	19
112	19	Hombre	26
113	24	Hombre	22
201	27	Hombre	24

B. Protocolo de estudio

- 5 Los sujetos se asignaron aleatoriamente, en aproximadamente una relación 1:1, a uno de dos secuencias de tratamiento de dos períodos, según lo siguiente:
- Secuencia 1 de tratamiento: 40 mg de famotidina BID x 5 días, seguido de 26,6 mg de famotidina TID x 5 días.
 - Secuencia 2 de tratamiento: 26,6 mg de famotidina TID x 5 días, seguido de 40 mg de famotidina BID x 5 días
- 10 Hubo un período de reposo de al menos una semana entre la administración de la última dosis del Período 1 de Tratamiento y la administración de la primera dosis del Período 2 de Tratamiento.
- 15 PEPCID® (famotidina) para Suspensión Oral (Merck & Co., Inc., 40 mg/5 ml) se administró con agua. Durante los períodos de tratamiento en los que la famotidina se administró TID, la medicación se administró a aproximadamente 0800, 1600, y 2400 en cada día de la dosificación. Durante los períodos de tratamiento en los que la famotidina se administra BID, la medicación se administró a aproximadamente 0800 y 2000 en cada día de la dosificación.
- Todas las dosis de la medicación del estudio se administraron oralmente, en una base de etiqueta abierta. A los sujetos se les prohibió tomar cualquier medicación o cualquier intervención que disminuyese la secreción de ácido gástrico o neutralizase el ácido gástrico, y cualquier medicación que se sabe o se sospecha que provoca dispepsia o úlcera gastrointestinal, durante el período de estudio.
- 20 Los sujetos se cribaron en 20 días antes de la entrada en el estudio, y se mantuvieron en el centro de estudio comenzando a aproximadamente 1500 h en el Día 0 del Estudio, y continuando hasta aproximadamente 1000 h en el Día 6 del Estudio de ambos períodos de tratamiento. (Al primer día de dosificación para cada período de tratamiento se le designa Día 1 del Estudio, y al último día de la dosificación se le designa Día 2 del Estudio). A los sujetos se les siguió durante 14 días tras la administración de su última dosis de medicación del estudio.
- 25 El pH gástrico se midió de forma continua, usando una sonda de pH nasogástrica, durante las 24 horas tras la administración de la primera dosis de la medicación del estudio en el Día 1 del Estudio, y durante las 24 horas tras la administración de la primera dosis de la medicación del estudio en el Día 5 del Estudio, durante ambos períodos de tratamiento. Se recogieron muestras de sangre antes del inicio de la dosificación, y antes de la administración de la segunda dosis de la medicación del estudio en el Día 1 del Estudio y Día 5 del Estudio durante ambos períodos de

tratamiento, para la determinación de las concentraciones plasmáticas de punto mínimo de famotidina. Para cada paciente, se calculó el pH de la mediana durante un período de 24 horas (o subperíodo del mismo). Para medir el efecto de los tratamientos para un grupo de individuos, se determinó el promedio o media de las medianas medidas para varios individuos (es decir, promedio = $\{[M_1 + M_2 \dots M_x]/X\}$, en el que "x" es el número de individuos en el grupo, y cada "M" es la mediana para un individuo en el grupo.

C. Resultados

Basándose en medidas de pH realizadas durante las 24 horas tras la administración de la primera dosis de la medicación del estudio en el Día 1 del estudio durante ambos períodos de tratamiento, la dosificación TID dio como resultado un mayor pH gástrico y menor tiempo de exposición a condiciones ácidas que la dosificación BID (medido como un promedio de mediciones para todos los sujetos o para sujetos de peso normal). Este resultado es consistente con el modelado en el Ejemplo 1, que muestra que la dosificación TID proporciona una mejor protección gástrica. Además, se descubrió sorprendentemente que hubo una variación de paciente a paciente significativamente menor en respuesta al tratamiento bajo el régimen de dosificación TID en comparación con el régimen BID.

i) pH Gástrico de la mediana

Se midió el pH gástrico de la mediana durante 24 horas (partiendo de la primera administración de fármaco del estudio). La Tabla 3 muestra la media de los valores de pH durante 24 horas para todos los sujetos, y compara el régimen de dosificación BID con el régimen de dosificación TID. La media del valor durante 24 horas (mediana) para todos los sujetos para la dosificación BID fue de 3,3 unidades de pH en comparación con 3,6 unidades para la dosificación TID. La diferencia de 0,3 unidades de pH representa una diferencia de 300% en la actividad de los iones hidrógeno.

Tabla 3

Valores de pH durante 24 horas		
	BID	TID
Número	13	13
Media	3,3	3,6
SD	1,1	0,7
Des. Prom.	0,9	0,6
Intervalo	1,8-5,1	2,5-4,4
Max-Min	3,3	1,9

Para el subconjunto de sujetos con un BMI en el intervalo normal ("sujetos de peso normal"), la diferencia entre BID y TID fue más pronunciada, con un pH medio de 3,1 durante el período de BID y de 3,6 durante el período de TID (Tabla 4). La diferencia de 0,5 unidades de pH representa una diferencia de 500% en la actividad de los iones hidrógeno.

Tabla 4

Valores de pH durante 24 horas para sujetos de peso normal		
	BID	TID
Número	9	9
Media	3,1	3,6
SD	1,1	0,7
Desv. Prom.	0,9	0,5
Intervalo	1,8-4,0	2,5-4,4
Max-Min	2,2	1,9

Durante los períodos de medición del pH de 24 horas, los valores del pH se registraron durante una variedad de condiciones, tales como sedente derecho, yaciendo durmiendo, durante las comidas, y justo después de una comida. Cada una de estas condiciones afecta de diferente manera al pH gástrico. Específicamente, las medidas que se tomaron mientras se está en posición recta tienden a ser más consistentes debido a la posición de la sonda del pH, mientras que los valores que se toman durante las comidas están alterados debido a la acidez del alimento.

La Tabla 5 presenta los valores del pH tomados mientras los sujetos estaban en una posición recta, la medida más fiable del pH gástrico. Como se muestra, el pH gástrico durante este período fue 0,5 unidades mayor para el período de dosificación TID en comparación con el período de dosificación BID. Para el subconjunto de sujetos de peso normal, la diferencia en el pH durante el período en posición recta fue 0,8 unidades (Tabla 6), teniendo el período de dosificación TID un pH medio mayor que el período de dosificación BID.

Tabla 5

Valores del pH tomados en la posición recta		
	BID	TID
Número	13	13
Media	3,2	3,7
SD	1,2	0,8
Desv. Prom.	1,0	0,7
Intervalo	1,8-5,1	2,3-4,7
Max-Min	3,3	2,4

Tabla 6

Valores del pH en posición recta para los sujetos de peso normal		
	BID	TID
Media	3,0	3,8
SD	1,0	0,9
Desv. Prom.	0,8	0,6
Intervalo	1,8-4,6	2,3-4,7
Max-Min	2,8	2,4

15 Sumario

El pH gástrico medio fue mayor durante las primeras 24 horas de la dosificación del fármaco durante el brazo TID que durante el brazo BID del estudio.

TABLA 7

Cantidad mediante la cual la dosificación TID proporcionó una protección gástrica superior en comparación con la dosificación BID (Media de grupo; expresado como unidades de pH)		
Parámetro medido	Todos los sujetos	Grupo de peso normal
pH Gástrico (24 h)	0,3	0,5
pH Gástrico en posición recta	0,5	0,8

TABLA 8

Efecto de famotidina sobre el pH gástrico por sujeto y período				
Sujeto nº	Período	Tipo de fármaco dado	pH de la Mediana (24 horas)	pH de la Mediana (en posición recta)
102	1	TID 26,6 mg	3,8	3,8
	2	BID 40 mg	4,0	4,0
103	1	BID 40 mg	2,6	2,6
	2	TID 26,6 mg	2,9	2,9
104	1	TID 26,6 mg	3,6	3,6
	2	BID 40 mg	4,8	4,8
105	1	TID 26,6 mg	2,5	2,5
	2	BID 40 mg	2,0	2,0
106	1	TID 26,6 mg	3,9	3,9
	2	BID 40 mg	1,8	1,8
107	1	BID 40 mg	4,4	4,4
	2	TID 26,6 mg	3,1	3,1
108	1	BID 40 mg	3,8	3,8
	2	TID 26,6 mg	4,4	4,4
109	1	TID 26,6 mg	4,0	4,0
	2	BID 40 mg	3,6	3,6
110	1	TID 26,6 mg	2,5	3,0
	2	BID 40 mg	2,1	2,1
111	1	BID 40 mg	5,1	5,1
	2	TID 26,6 mg	4,5	4,5
112	1	BID 40 mg	4,2	4,2
	2	TID 26,6 mg	3,1	3,1
113	1	TID 26,6 mg	4,4	4,4
	2	BID 40 mg	3,8	3,8
201	1	BID 40 mg	3,6	3,6
	2	TID 26,6 mg	4,5	4,5

ii) Exposición a pH gástrico por debajo de 3,5

5 Otra medida importante de beneficio es la duración de tiempo que gasta un sujeto durante el período de 24 horas con un pH gástrico por debajo de ciertos valores críticos. El tiempo gastado por debajo de estos valores representa el tiempo durante el cual el sujeto tiene riesgo de complicaciones, tales como úlceras gástricas provocadas por ácido gástrico. Los valores del pH que se han examinado para este análisis son pH <3,5 (esta sección) y pH <4,0 (Sección iii, más abajo).

10 Las Tablas 9-11 muestran el efecto de dosificación sobre el tiempo en el que el pH gástrico está por debajo de 3,5. El pH gástrico estuvo por debajo de 3,5 durante 19,5 minutos menos (en promedio) durante el período TID en comparación con el período de dosificación BID (Tabla 9). Para sujetos de peso normal, el pH gástrico estuvo por debajo de 3,5 durante 89,3 minutos menos durante el período TID en comparación con el período de dosificación BID (Tabla 10).

TABLA 9

Tiempo por debajo de pH 3,5		
	BID	TID
Número	13	13
Promedio	713,0	693,5
SD	211,7	152,2
Desv. Prom.	169,1	124,7
Intervalo	459-1165	514-950
Max-Min	706	436

15

TABLA 10

Tiempo por debajo de pH 3,5 (sujetos de peso normal)		
	BID	TID
Promedio	752,0	662,7
SD	217,8	155,6
Desv. Prom.	175,1	116,7
Intervalo	486-1165	514-950
Max-Min	679	436

TABLA 11

Tiempo total y fracción de tiempo de pH <3,5, por sujeto y período				
Sujeto nº	Período	Tipo de fármaco dado	Tiempo pH <3,5 (min.)	Fracción de tiempo pH <3,5 (%)
102	1	TID 26,6 mg	681	47,3
	2	BID 40 mg	654	45,4
103	1	BID 40 mg	914	63,5
	2	TID 26,6 mg	845	58,7
104	1	TID 26,6 mg	700	48,7
	2	BID 40 mg	486	33,8
105	1	TID 26,6 mg	950	66
	2	BID 40 mg	1165	80,9
106	1	TID 26,6 mg	654	45,4
	2	BID 40 mg	965	67
107	1	BID 40 mg	560	38,9
	2	TID 26,6 mg	789	54,8
108	1	BID 40 mg	565	39,2
	2	TID 26,6 mg	463	32,1
109	1	TID 26,6 mg	578	40,1
	2	BID 40 mg	687	47,7
110	1	TID 26,6 mg	904	62,9
	2	BID 40 mg	907	63
111	1	BID 40 mg	459	31,9
	2	TID 26,6 mg	575	40
112	1	BID 40 mg	575	39,9
	2	TID 26,6 mg	784	54,4
113	1	TID 26,6 mg	514	35,7
	2	BID 40 mg	628	43,6
201	1	BID 40 mg	704	49,3
	2	TID 26,6 mg	579	40,2

iii) Exposición a pH gástrico por debajo de 4,0

- 5 Las Tablas 12-14 muestran el efecto de la dosificación sobre el tiempo en el que el pH gástrico está por debajo de 4,0. El pH gástrico estuvo por debajo de 4,0 durante 23,1 minutos menos (en promedio) durante el período TID en comparación con el período de dosificación BID (Tabla 12). Para sujetos en el grupo del peso normal, el pH gástrico estuvo por debajo de 4,0 durante 89,9 minutos menos durante el período TID en comparación con el período de dosificación BID (Tabla 13).

ES 2 380 747 T3

TABLA 12

Tiempo por debajo de pH 4,0		
TIEMPO (Minutos) pH <4		
	BID	TID
Número	13	13
Promedio	806,5	783,4
SD	204,0	138,4
Desv. Prom.	158,8	111,9
Intervalo	514-1224	589-1048
Max-Min	710	459

TABLA 13

Tiempo por debajo de pH 4,0 (Sujetos de peso normal)		
TIEMPO (Minutos) pH<4		
	BID	TID
Promedio	854,1	764,2
SD	202,1	145,2
Desv. Prom.	155,7	105,4
Intervalo	714-1224	589-1048
Max-Min	510	459

5

TABLA 14

Tiempo total y fracción de tiempo de pH <4,0, por sujeto y período				
Sujeto nº	Período	Famotidina	Tiempo pH <4 (min.)	Fracción de tiempo de pH <4 (%)
102	1	TID 26,6 mg	767	53,2
	2	BID 40 mg	714	49,6
103	1	BID 40 mg	1034	71,8
	2	TID 26,6 mg	934	64,9
104	1	TID 26,6 mg	782	54,3
	2	BID 40 mg	547	38,0
105	1	TID 26,6 mg	1048	72,8
	2	BID 40 mg	1224	85,0
106	1	TID 26,6 mg	737	51,2
	2	BID 40 mg	1005	69,8
107	1	BID 40 mg	640	44,4

	2	TID 26,6 mg	855	59,4
108	1	BID 40 mg	841	58,4
	2	TID 26,6 mg	589	40,9
109	1	TID 26,6 mg	718	50,0
	2	BID 40 mg	803	55,8
110	1	TID 26,6 mg	962	66,0
	2	BID 40 mg	961	66,7
111	1	BID 40 mg	514	35,7
	2	TID 26,6 mg	644	44,7
112	1	BID 40 mg	683	47,4
	2	TID 26,6 mg	857	59,5
113	1	TID 26,6 mg	658	45,7
	2	BID 40 mg	763	53,0
201	1	BID 40 mg	756	52,5
	2	TID 26,6 mg	645	44,8

TABLA 15

Sumario		
Reducción media en tiempo con valor crítico por debajo de pH gástrico en sujetos que reciben fármaco TID en comparación con sujetos que reciben fármaco BID		
Parámetro medido	Todos los sujetos	Grupo de peso normal
tiempo < pH 3,5	19,5 min.	89,3 min.
tiempo < pH 4,0	23,1 min.	89,9 min.

iv) Menor variabilidad de paciente a paciente

- 5 Los datos proporcionados anteriormente demuestran que, cuando se administra famotidina TID, se observa una variación de sujeto a sujeto en el pH gástrico menor que cuando se administra famotidina BID. Como se muestra en la Tabla 16 (compilada a partir de las Tablas 3-15), la variabilidad de sujeto a sujeto es considerablemente menor para la dosificación TID en comparación con la dosificación BID, según se mide mediante la desviación estándar, la desviación absoluta promedio y el intervalo. Por ejemplo, el intervalo de los valores del pH durante 24 horas para la dosificación BID fue 1,8 a 5,1, ó 0,3 unidades de pH, entre el valor mínimo y el valor máximo. En comparación, el intervalo fue 2,5 a 4,4, o 1,9 unidades de pH, para una dosificación TID.

- 15 La variabilidad reducida tiene implicaciones clínicas importantes. Por extrapolación a partir de estos datos, cuando se administran famotidina e ibuprofeno a una gran población de pacientes, un menor número de pacientes experimentará niveles de pH gástrico notablemente diferentes del promedio del grupo. De este modo, cualquier paciente individual tratado con ibuprofeno/famotidina según la presente invención probablemente experimentará menos los efectos perjudiciales de pH gástrico bajo que lo que sería el caso con la dosificación BID de famotidina. Esto es, se puede esperar que la incidencia de efectos secundarios en una población tratada según la presente invención sea menor que en una población equivalente que reciba una dosificación BID.

TABLA 16

Variabilidad reducida de sujeto a sujeto		
	BID	TID
Intervalo pH (max-min)	3,3 unidades de pH	1,9 unidades de pH
Desviación absoluta promedio	0,9	0,5
Desviación estándar	1,1	0,7
Intervalo de pH (max-min.), sujetos de peso normal	2,2 unidades de pH	1,9 unidades de pH
Desviación absoluta promedio	0,9	0,5
Desviación estándar	1,1	0,7
Intervalo de pH (max-min.) en posición recta	3,3 unidades de pH	2,4 unidades de pH
Desviación absoluta promedio	1,0	0,7
Desviación estándar	1,2	0,8
Intervalo de pH (max-min.) en posición recta, sujetos de peso normal	2,8 unidades de pH	2,4 unidades de pH
Desviación absoluta promedio	1,0	0,9
Desviación estándar	0,8	0,6
Tiempo por debajo del Intervalo de pH 3,5 (min.-max.)	706 min.	436 min.
Desviación absoluta promedio	169,1	124,7
Desviación estándar	211,7	152,2
Tiempo por debajo del Intervalo de pH 3,5 (min.-max.), sujetos de peso normal	679 min.	436 min.
Desviación absoluta promedio	175,1	116,7
Desviación estándar	217,8	155,6
Tiempo por debajo del Intervalo de pH 4,0 (min.-max.)	710 min.	459 min.
Desviación absoluta promedio	158,8	111,9
Desviación estándar	204,0	138,4
Tiempo por debajo del Intervalo de pH 4,0 (min.-max.), sujetos de peso normal	510 min.	459 min.
Desviación absoluta promedio	155,7	105,4
Desviación estándar	202,1	145,2

v) Paciente 106

- 5 Como se explica anteriormente, para la mayoría de los sujetos estudiados, la dosificación TID proporcionó un incremento en la protección gástrica, y esta protección estuvo acompañada de una menor variabilidad de paciente a paciente en la respuesta. Notablemente, el pH gástrico de la mediana de 24 horas estuvo por debajo de 2,5 para

tres pacientes en el período BID, pero no para pacientes en el período TID.

La respuesta en pacientes individuales varió, como se espera para la administración de cualquier régimen de fármaco. Los datos en la Tabla 17 ilustran que en algunos pacientes se pueden observar diferencias muy significativas en la protección gástrica.

5

TABLA 17

Sumario del sujeto 106			
Parámetro	Período BID	Período TID	Diferencia
pH de la Mediana	1,8	3,9	2,1 unidades de pH
pH de la Mediana (en posición recta)	1,8	4,0	2,2 unidades de pH
Tiempo de pH < 4	1005 min.	737 min.	268 min.
(% de período de 24 horas)	(69,8%)	(51,2%)	

vi) Sumario

Se apreciará a partir de esta descripción (véanse los Ejemplos 1-3) que la administración de famotidina e ibuprofeno según la presente invención da como resultado una o más ventajas con respecto a la administración convencional:

- 10 1. Una protección gástrica superior cuando se administra a una población de individuos (es decir, pacientes que necesitan de tratamiento de ibuprofeno o tratamiento de famotidina), especialmente poblaciones de individuos de peso normal.
2. Variabilidad reducida entre pacientes cuando se administra a una población de individuos que da como resultado una reducción en los efectos secundarios y una eficacia mejorada.
- 15 3. Un beneficio individual de magnitud elevada en un subconjunto de pacientes para los cuales el pH gástrico está sustancialmente elevado usando los métodos de la invención cuando se compara con la dosificación BID.

17.3 Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de interacción fármaco-fármaco de ibuprofeno y famotidina en sujetos masculinos sanos

20 Este ejemplo demuestra que los parámetros farmacocinéticos de la administración concurrente de ibuprofeno y famotidina (como en las formas de dosis unitaria de la invención) son bioequivalentes a la administración separada de los dos APIs. Se llevó a cabo un estudio cruzado de dos períodos, de administración oral, monodosis, aleatorizado, de etiqueta abierta. Se asignaron al azar seis sujetos masculinos a la Secuencia 1 o a la Secuencia 2:

Secuencia 1

Período 1: 800 mg de ibuprofeno [Motrin®], seguido 24 horas más tarde de 40 mg de famotidina [Pepcid®]

25 *Período 2:* Administración concurrente de 800 mg de ibuprofeno y 40 mg de famotidina.

Secuencia 2

Período 1: Administración concurrente de 800 mg de ibuprofeno y 40 mg de famotidina.

Período 2: 800 mg de ibuprofeno, seguido 24 horas más tarde de 40 mg de famotidina.

30 Tras la administración de ibuprofeno y famotidina, se determinaron las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno y/o famotidina en muestras recogidas a la predosis y a 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18, y 24 h después de la administración de ibuprofeno y/o famotidina. Las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno y famotidina, y los parámetros farmacocinéticos computados, se listaron y se resumieron por dosis (media, desviación estándar, intervalo de confianza de 95%, mínimo, máximo). Se examinaron las curvas de concentración individual y media (en tiempo) frente al tiempo para cada tratamiento, representadas en una escala semilogarítmica. Se realizaron comparaciones intrasujetos entre el Período 1 y el Período 2.

35

Para analizar los parámetros farmacocinéticos de los datos de concentración frente al tiempo basándose en un modelo no compartimental, se usó WinNonLin versión 2.1. Los valores farmacocinéticos se transfirieron entonces a

MS Excel o Graphpad Prism, para el cálculo de medias, SDs, intervalos de confianza, etc., para la preparación de tablas y figuras, y para la realización del ensayo estadístico.

5 Los análisis de varianza apropiados para un diseño cruzado de dos períodos se llevaron a cabo en los parámetros computados, que incluyen términos para secuencia, sujeto dentro de la secuencia, formulación, y período. Los análisis se llevaron a cabo sobre los datos observados y sobre los datos transformados mediante logaritmo natural para el área bajo la curva de concentración frente a tiempo (AUC) y la concentración plasmática observada máxima (C_{max}). Los intervalos de confianza del noventa y cinco (95) % se computaron para las diferencias en medias de tratamiento.

10 Después de confirmar la ausencia de un efecto de período para los parámetros farmacocinéticos, los datos de AUC y C_{max} individuales se reunieron para cada tratamiento (es decir, tanto para ibuprofeno como para famotidina administrados solos y en combinación) para el ensayo de bioequivalencia. Los datos individuales se transformaron entonces mediante el logaritmo (logaritmo natural), y se determinaron para cada sujeto las diferencias para cada fármaco entre la administración sola frente a la administración en combinación. Se calcularon las medias y los intervalos de confianza de 95% de estas diferencias transformadas mediante logaritmo, y la frontera superior e inferior del intervalo transformado mediante logaritmo se normalizaron y entonces se ensayaron para determinar la bioequivalencia. Estos intervalos se evaluaron en relación con el criterio de intervalo de equivalencia de 80% a 125% para los datos transformados mediante logaritmo. Las Tablas 18-20 muestran los resultados de los análisis:

TABLA 18

Parámetros farmacocinéticos (media \pm SD, 95% de CI) para ibuprofeno y famotidina cuando se administran solos y en combinación				
Parámetro	Ibuprofeno		Famotidina	
	Solo	Con Famotidina	Sola	Con Ibuprofeno
t_{max} (h)	1,58 \pm 0,49	2,25 \pm 1,89	1,67 \pm 0,52	2,17 \pm 0,93
(95% CI)	(1,07-2,10)	(0,27-4,23)	(1,13-2,21)	(1,19-3,14)
C_{max} (ng/ml)	56,279 \pm 8,486	55,666 \pm 12,106	143 \pm 31	159 \pm 50
(95% CI)	(47,374-65,184)	(42,961-68,370)	(111-175)	(107-211)
$t_{1/2}$ (h)	2,50 \pm 0,55	2,56 \pm 0,59	3,66 \pm 0,19	3,49 \pm 0,35
(95%CI)	(1,92-3,07)	(1,95-3,18)	(3,46-3,86)	(3,12-3,85)
K_{el}	0,29 \pm 0,06	0,28 \pm 0,06	0,19 \pm 0,01	0,20 \pm 0,02
(95% CI)	(0,23-0,35)	(0,22-0,34)	(0,18-0,20)	(0,18-0,22)
$AUC_{(último)}$ (ng/ml·h)	236,992 \pm 62,862	234,851 \pm 67,655	883 \pm 173	934 \pm 275
(95% CI)	(171,023-302,961)	(163,851-305,850)	(701-1064)	(646-1222)
AUC (ng/ml·h)	245,124 \pm 63,697	235,156 \pm 67,749	893 \pm 175	944 \pm 279
(95% CI)	(178,279-311,970)	(164,058-306,254)	(710-1077)	(651-1236)

20

TABLA 19

Resultados del ensayo de bioequivalencia para AUC (valores transformados mediante logaritmo) para ibuprofeno y famotidina cuando se administran solos frente a la administración en combinación				
Fármaco	$AUC_{(último)}$ solo	$AUC_{(último)}$ en combinación	Diferencia	95% CI
Ibuprofeno	12,35	12,33	0,02	0,94-1,11
Famotidina	6,765	6,799	-0,034	0,79-1,19
Criterio de ensayo: CI dentro de 0,8-1,25				

TABLA 20

Resultados del ensayo de bioequivalencia para C_{max} (valores transformados mediante logaritmo) para ibuprofeno y famotidina cuando se administran solos frente a la administración en combinación				
Fármaco	C_{max} solo	C_{max} en combinación	Diferencia	95% CI
Ibuprofeno	10,93	10,91	0,02	0,85-1,23
Famotidina	4,94	5,02	-0,08	0,76-1,12
Criterio de ensayo: CI dentro de 0,8-1,25				

5 No hubo diferencias significativas entre las medias de tratamiento para los parámetros farmacocinéticos ya sea para ibuprofeno o famotidina cuando se administran solos frente a la administración en combinación. Se concluyó que tanto el ibuprofeno como la famotidina se pueden considerar bioequivalentes cuando se administran en combinación en comparación con la administración separada.

17.4 Ejemplo 4: Concentraciones de punto mínimo de famotidina

10 Las concentraciones de punto mínimo de famotidina se determinaron en muestras de sangre procedentes de los sujetos del estudio descrito en el Ejemplo 2. Las muestras se recogieron antes del inicio de la dosificación, y antes de la administración de la segunda dosis de la medicación del estudio en el Día 1 del Estudio y Día 5 del Estudio, durante ambos períodos de tratamiento. Los resultados se presentan en la Tabla 21 a continuación.

TABLA 21

Concentración plasmática de punto mínimo de famotidina				
Concentración plasmática de famotidina (ng/ml)				
	40 mg BID		26,6 m ng TID	
	Día 1	Día 5	Día 1	Día 5
Media	10,5	15,7	9,7	15,7
SD	2,8	4,6	4,9	8,9

15 Si una dosificación más frecuente de famotidina condujo a acumulación plasmática, los datos de punto mínimo del día 5 para la dosificación TID serían significativamente mayores que los valores de punto mínimo para el día 5 con la dosificación BID. Como se puede observar, los valores plasmáticos de punto mínimo para los dos regímenes de dosificación fueron los mismos (15,7 ng/ml). Se puede concluir a partir de esto que la dosificación TID no conduce a acumulación plasmática de famotidina.

17.5 Ejemplo 5: Estudios de compatibilidad de ibuprofeno-famotidina

20 Como se muestra en la Tabla 22, se observó degradación sustancial de famotidina en la mezcla de famotidina-ibuprofeno (relación 1:29) en condiciones de estrés en presencia de ibuprofeno. En ausencia de ibuprofeno, la famotidina es estable.

TABLA 22

Estabilidad de famotidina/ibuprofeno bajo condiciones de estrés		
API	Condición de almacenamiento	Contenido de famotidina*
Famotidina	2 semanas a 60°C	98%
Famotidina + Ibuprofeno	2 semanas a 60°C	81%
Famotidina + Ibuprofeno	1 mes a 40°C/75% de RH	54%

*El contenido de famotidina se determinó mediante HPLC analítica, y se expresó como un porcentaje del contenido diana

5 De forma similar, como se muestra en la Tabla 23, se observó degradación sustancial de famotidina en la forma de dosificación de comprimido que contiene ibuprofeno en una formulación de comprimido bajo condiciones de estrés. Los comprimidos contenían 10 mg de famotidina, 800 mg de ibuprofeno, y los siguientes excipientes: almidón pregelatinizado (Starch 1500); hidroxipropilcelulosa; dióxido de silicio coloidal; celulosa microcristalina (Emcocel®50M y 90M); SMCC (ProSolv®50); SMCC (ProSolv®90); HPC poco sustituida (LH-11); croscarmelosa sódica; y estearato de magnesio. Los comprimidos se prepararon como se describe en el Ejemplo 8-5 de la Pub. Sol. de Patente U.S. n° 2007-0043096 A1.

10

TABLA 23

Estabilidad de famotidina en comprimido bajo condiciones de estrés		
Fármacos en la formulación de comprimido	Condición de almacenamiento	Contenido de famotidina*
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	Inicial	100%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	1 semana a 60°C	39%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno, (400 mg)	1 mes a 40°C/75% de RH	83%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	2 meses a 40°C/75% de RH	55%
Famotidina (13,3 mg) + Ibuprofeno (400 mg)	3 meses a 40°C/75% de RH	32%

* El contenido de famotidina se determinó mediante HPLC analítica, y se expresó como porcentaje de contenido diana

TABLA 24

Estabilidad de famotidina en comprimido (400 mg de ibuprofeno, 10 mg de famotidina) en condiciones de estrés		
Condiciones de almacenamiento	Cantidad de ibuprofeno	Cantidad de famotidina
1 mes a 25°C/60% de RH	100,3	98,8
8 meses a temp. ambiente	101,4	97,3
1 semana a 60°C	93,0	60,2
1 mes a 60°C	99,1	4,1

“Cantidad de ibuprofeno/famotidina” se refiere a la cantidad de fármaco que queda al final del período de almacenamiento (como % del contenido original). El contenido de fármaco se determinó mediante HPLC analítica.

En otros estudios, se mezclaron aproximadamente 0,5 g de API de famotidina con 14,5 g de ibuprofeno. Tras la molienda, la mezcla de los API se almacenó en viales de vidrio en las condiciones indicadas. Como se muestra en la Tabla 24B, se observó degradación sustancial de la famotidina.

TABLA 24B

Estabilidad de famotidina/ibuprofeno en condiciones de estrés						
Mezcla de API	Ibuprofeno (% de control)			Famotidina (% de control)		
	1 semana a 40°C	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C	1 semana a 40°C	1 semana a 60°C	2 semanas a 60°C
Famotidina				96,1	121,0	100,1
Famotidina-Ibuprofeno	104,7	99,9	96,4	94,4	85,7	46,0

5

17.6 Ejemplo 6: Determinación de la disolución

Se puede llevar a cabo un método para la determinación de la velocidad y grado de disolución usando los métodos descritos en la United States Pharmacopeia and National Formulary 29ª Revisión, en las siguientes condiciones:

Aparato de disolución:	Apparato II (Paletas)
Medio de disolución:	50,0 mM de tampón de fosfato de sodio, pH 7,2
Volumen del medio de disolución:	900 ml
Temperatura en la vasija:	37,0°C ± 0,5°C
Velocidad:	50 rpm
Tiempo de toma de muestras:	10 min., 20 min., 30 min., 45 min., 60 min., e infinito a 250 rpm durante 15 min.
Volumen de toma de muestras:	1 ml
Sumidero:	Ninguno

10 Cuando se desee, se puede variar el medio de disolución u otros parámetros. Típicamente se añade una forma de dosis unitaria a la vasija, y se comienza la disolución. A tiempos específicos se extrae una porción (por ejemplo, 2 ml) de medio, y se determina la cantidad de API en disolución usando métodos analíticos habituales (por ejemplo, HPLC).

15 El ensayo anterior se usó para determinar las características de disolución de una forma de dosis unitaria preparada como se describe en el Ejemplo 9 (tras el almacenamiento durante 1 mes a 25°C/60% de RH), con el resultado mostrado en la Tabla 25.

TABLA 25

Tiempo (min.)	% Liberado	
	Ibuprofeno	Famotidina
5	43,7	28,9
10	94,9	77,7
15	97,6	90,0
30	98,4	99,8
45	98,5	102,2
60	98,6	103,1
75	99,2	104,1

17.7 Ejemplo 7: Fabricación de formas de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina

Este ejemplo describe cómo obtener una forma de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina particular.

A. Producción del núcleo de ibuprofeno

5

TABLA 26

Artículo	Material	% p/p	mg/comprimido	Función/Proveedor
1.	Ibuprofeno USP	64,00	800	API/BASF
2.	Lactosa monohidratada NF (80M)	24,00	300	Aglutinante/Kerry Biosci.
3.	Dióxido de silicio coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,48	6	Agente de deslizamiento/Cabot
4.	Croscarmelosa sódica NF Ac-di-Sol	2,40	30	Agente disgregante/FMC
5A.	Hipromelosa USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular en mezcla seca)	1,44	18	Aglutinante/Dow
5B	Hipromelosa USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular como disolución)	0,48	6	Aglutinante/Dow
6.	Agua pura USP		c.s.	
7.	Prosolv SMCC 90 (celulosa microcristalina siliciada)	3,76	47	Aglutinante/JRS
8.	Croscarmelosa sódica NF (Ac-di-Sol)	2,40	30	Agente disgregante/FMC
9.	Dióxido de silicio coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,32	4,0	Agente de deslizamiento/Cabot
10.	Estearato de magnesio NF	0,72	9,0	Lubricante/Peter Greven
	Peso del núcleo del comprimido	100,0	1250	

10

Los artículos 1-5A son tamizados a través de Quadro Comil malla 16, y se mezclan (Mezcla 1). El artículo 5B se disuelve en agua y se añade lentamente a la Mezcla 1 usando una mezcladora. Se añade agua adicional y se mezcla. El material húmedo se seca a 50°C durante 12 h, se muele usando un tamiz de malla 16 con espaciador apropiado, y se seca hasta que el LOD a 50°C está por debajo de 0,5% p/p. Los gránulos secos y el material extragranular se transfieren a una mezcladora en V de 3 pies cúbicos, y se mezclan durante 3 minutos.

Los artículos 7-9 se tamizan a través de Quadro Comil usando un tamiz de malla 16, con el espaciador apropiado.

15

El artículo 10 (lubricante) se tamiza a través de un tamiz manual de malla 30 y se transfiere a la mezcladora anterior y se mezcla durante 3 minutos. La mezcla final se comprime en comprimidos usando una máquina de compresión DC 16 ajustada con punzones con forma de comprimido oblongo de 0,3750 x 0,8125. El peso del comprimido diana es 1250 mg, con un intervalo de 3,0% y una dureza de 10-20 Kp.

B. Capa barrera

Los comprimidos prensados se revisten con Opadry II White (Y-22-7719) según las instrucciones del fabricante, hasta una ganancia de peso de 1,5-2,0% p/p.

20

C. Capa de famotidina

Se mezclan famotidina y Opadry II (Colorcon) a una relación 1:1, y la cantidad de famotidina en forma de dosis unitaria se aplica mediante revestimiento por pulverización.

D. Capa de sobrerrevestimiento

Se aplica Opadry II White sobre la capa de famotidina mediante revestimiento por pulverización.

17.8 Ejemplo 8: Fabricación de formas de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina

En una versión, la forma de dosificación oral comprende muchas partículas pequeñas de famotidina revestidas con una capa barrera y situadas en una matriz que contiene ibuprofeno.

5 Se pulveriza una suspensión de famotidina (75% de famotidina, 20% de Opadry, 5% de talco) sobre celulosa microcristalina (Avicel PH 101) hasta una acumulación del 100%. Las partículas se revisten con un revestimiento barrera compuesto de Opadry II White (nº de catálogo Y-22-7719), y después se revisten con un revestimiento protector compuesto de un PEG 6000 y celulosa microcristalina (1:1).

10 Los gránulos de famotidina se mezclan con gránulos de ibuprofeno (preparados como se describe en la Tabla 27, *más abajo*) en una proporción que da como resultado una mezcla de ibuprofeno:famotidina (800:26,6). Se añade dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa, celulosa microcristalina siliciada, y estearato de magnesio a la mezcla de ibuprofeno-famotidina, y la mezcla resultante se comprime en comprimidos que contienen 800 mg de ibuprofeno y 26,6 mg de famotidina (peso calculado).

Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir con un revestimiento protector (capa de sobrerrevestimiento).

15 Si se usa ibuprofeno DC85 (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania), se pueden omitir el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa, y la celulosa microcristalina siliciada.

17.9 Ejemplo 9: Fabricación de formas de dosis unitaria de ibuprofeno/famotidina

Este ejemplo describe la fabricación de un comprimido que contiene gránulos de ibuprofeno y gránulos de famotidina revestidos.

20 A. Gránulo de ibuprofeno

TABLA 27

Artículo	Material	% p/p	mg/comprimido	Función/Proveedor
1.	Ibuprofeno USP	68,96	800	API/BASF
2.	Lactosa monohidratada NF (80M)	25,86	300	Aglutinante/Kerry Biosci.
3.	Dióxido de silicio coloidal NF (Cab-O-Sil M5P)	0,52	6	Agente de deslizamiento/Cabot
4.	Croscarmelosa sódica NF Ac-di-Sol	2,59	30	Agente disgregante/FMC
5A.	Hipromelosa USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular en mezcla seca)	1,55	18	Aglutinante/Dow
5B	Hipromelosa USP, Methocel E-5 LV Premium (Intragranular como disolución)	0,52	6	Aglutinante/Dow
6.	Agua pura USP	----	c.s.	Auxiliar del procesamiento
	Peso total	100,0	1160	

25 Los artículos 1-5A se tamizan a través de Quadro Comil malla 16 y se mezclan (Mezcla 1). El artículo 5B se disuelve en agua y se añade lentamente a la Mezcla 1 usando una mezcladora. Se añade agua adicional y se mezcla. El material húmedo se seca a 50°C durante 12 h, se muele usando un tamiz de malla 16 con espaciador apropiado, y se seca hasta que el LOD a 50°C está por debajo de 0,5% p/p. Los gránulos secos y el material extragranular se transfieren a una mezcladora en V y se mezclan durante 3 minutos.

B. Gránulo de famotidina

TABLA 28

Artículo	Material	% p/p	mg/comprimido	Función/Proveedor
ETAPA-I (Pulverización superior-Granulación por pulverización)				
1	Celulosa microcristalina NF (Avicel PH 101)	45,47	35,5	Material inerte/FMC
2	Famotidina USP	34,05	26,6	Activo/DRL
3	Opadry II white (Y-22-7719)	9,09	7,1	Revestimiento/Colorcon
4	Talco NF	2,30	1,8	Agente de deslizamiento/Imperial
5	Agua pura USP	N/A	c.s.	Auxiliar del procesamiento
ETAPA-II (Pulverización inferior-Revestimiento barrera)				
1	Opadry White (YS-1-7003)	9,09	7,1	Revestimiento/Colorcon
2	Agua pura USP	N/A	c.s.	Auxiliar del procesamiento
Peso total		100,0	78,1	

5 Ajústese el procesador de lecho fluido Glatt y añádase celulosa microcristalina al Glatt. Dispérese famotidina en agua pura con agitación mecánica durante 5 minutos. Añádase Opadry seguido de talco, y déjese funcionar durante 30 minutos. Homogenícese la suspensión anterior durante 20-30 minutos. Manténgase el mezclado a baja velocidad para evitar el atrapamiento de aire.

10 Ajústese la bomba peristáltica y pulverícese la suspensión de fármaco completamente. Séquese el producto hasta una temperatura de producto de alrededor de 40-44°. Tamícese la famotidina granulada por pulverización a través de Quadro comil malla #20.

Pulverícese la suspensión de Opadry, equivalente hasta una ganancia de peso de 10%, en el procesador de lecho fluido Glatt. Séquese el producto final hasta una temperatura del producto de alrededor de 40-44°C. Descárguese y tamícese a través de ASTM malla #30, para eliminar cualquier aglomerado.

15 C. Mezclamiento final

TABLA 29

Artículo	Material	% p/p	mg/comprimido	Función/Proveedor
1	Gránulos de ibuprofeno	87,34	1160,0	Gránulo del proceso
2	Gránulos de famotidina revestidos	5,88	78,10	Gránulo del proceso
3	Prosolv SMCC 90	3,54	47,00	Diluyente/JRS
4	Croscarmelosa sódica NF	2,26	30,00	Agente disgregante/FMC
5	Dióxido de silicio coloidal NF	0,30	4,00	Agente de deslizamiento/Cabot
6	Estearato de magnesio NF	0,68	9,00	Lubricante/Peter Greven
Peso total		100,0	1328,1	

Pésese la cantidad apropiada de gránulos de ibuprofeno, gránulos de famotidina y los materiales extragranulares. Mézclense geoméricamente los gránulos de famotidina e ibuprofeno en las mezcladoras apropiadas.

Añádanse los materiales extragranulares tamizados (Prosolv SMCC 90, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal tamizados a través de un tamiz de malla 16) a los gránulos anteriores, y mézclense durante 3 minutos.

- 5 Tamícese el estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 30 y transfírase a la mezcladora anterior y lubríquese durante 3 minutos.

D. Formación de comprimidos

Ajústese la máquina de compresión DC-16 con punzones divididos en dos, y comprímase la mezcla en comprimidos con un peso diana de 1,328 g/una dureza de 10-20 Kp, y un tiempo de disgregación menor que 15 minutos.

- 10 *E. Revestimiento de película*

Tabla 30

Artículo	Material	% p/p	mg/comprimido	Función/Proveedor
1	Gránulos de ibuprofeno/famotidina		1328,1	Gránulo del proceso/PII
2	Opadry II White (85F18422)	-3,0	39,90	Revestimiento/Colorcon
3	Agua pura USP		c.s.	Auxiliar del proceso/PII
Peso total		100,0	1368,0	

- 15 Dispérsese Opadry II White (85 F18422) en agua con agitación mecánica. Continúese el mezclamiento durante 45 minutos a baja velocidad. Cárquense aproximadamente 80-90 kg de comprimidos prensados en Acella Cota con una bandeja de revestimiento de 48". Revístanse los comprimidos hasta una ganancia de peso de 2,5-3,5% p/p siguiendo parámetros de revestimiento óptimos.

- 20 En otras realizaciones relacionadas, se obtuvieron comprimidos como antes, excepto que la cantidad de cualquier componente no API puede variar desde las cantidades anteriores hasta más o menos 10%. Por ejemplo, el componente de lactosa monohidratada en la Tabla 27 podría variar en el intervalo de alrededor de 23,3 a alrededor de 28,4. Los APIs pueden variar en cantidades como se describen en cualquier parte aquí.

17.10 Ejemplo 10: Estabilidad de comprimido de ibuprofeno/famotidina (800/26,6 mg) con revestimientos de Opadry

- 25 Como se describe anteriormente, una capa barrera que separa ibuprofeno y famotidina puede estar compuesta de una amplia variedad de compuestos. Muchos materiales de revestimiento adecuados están comercialmente disponibles como "Opadry", incluyendo, por ejemplo, Opadry II White (Código de Colorcon Y-22-7719), que contiene HPMC, glicerol, polidextrosa, dióxido de titanio, triacetato, y macrogol. Opadry White (Código de Colorcon YS-1-7003), HPMC 2910, PEG 400, Polisorbato 80, y dióxido de titanio; y Opadry II White (Código de Colorcon 85F18422), que contiene dióxido de titanio parcialmente hidrolizado con PVA (E171), macrogol 3350, y talco.

- 30 Los comprimidos se prepararon esencialmente como se describe en el Ejemplo 9 ("Opadry White YS-1-7003"), o esencialmente como se describe en el Ejemplo 8 (es decir, como en el Ejemplo 9, excepto que se usó Opadry II [Y-22-7719] en lugar de Opadry White en la capa barrera, y se aplicó una capa protectora adicional mediante revestimiento con una suspensión de PEG 6000 y celulosa microcristalina [1:1] en agua. Como se muestra en la Tabla 31, el uso de Opadry White en la capa barrera dio resultados superiores en comparación con Opadry II White.

TABLA 31

EFECTO DEL REVESTIMIENTO BARRERA SOBRE LA ESTABILIDAD DE FAMOTIDINA (IMPUREZAS DE FAMOTIDINA TOTALES)		
Tiempo	Opadry II (Y-22-7719)	Opadry White (YS-1-7003)
	% de impurezas	% de impurezas
Inicial	0,5	0,5
1 semana a 50°C	51,0	2,0
2 semanas a 40°C/75% de RH	3,6	0,4
1 mes a 40°C/75% de RH	6,5	0,5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosis unitaria oral adecuada para la administración tres veces por día a un sujeto que necesita de tratamiento de ibuprofeno, que comprende ibuprofeno y famotidina en una relación en peso en el intervalo 29:1 a 31:1, en la que el ibuprofeno y la famotidina están en compartimientos separados de la forma de dosis unitaria oral, y en la que el ibuprofeno y la famotidina se formulan para liberación inmediata.
2. La forma de dosis unitaria oral de la reivindicación 1, que comprende de 750 mg a 850 mg de ibuprofeno y de 24 mg a 28 mg de famotidina.
3. La forma de dosis unitaria oral de la reivindicación 2, que comprende 800 mg de ibuprofeno y 26,6 mg de famotidina.
- 10 4. La forma de dosis unitaria oral de la reivindicación 1, que comprende de 375 mg a 425 mg de ibuprofeno y de 12 mg a 14 mg de famotidina.
- 15 5. La forma de dosis unitaria oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que al menos 75% de la famotidina y al menos 75% del ibuprofeno en la forma de dosificación se liberan en 15 minutos cuando se mide en un aparato de disolución Tipo II (paletas) según la Farmacopea de los Estados Unidos a 37°C en tampón de fosfato potásico 50 mM, pH 7,2, a 50 rotaciones por minuto.
6. La forma de dosis unitaria oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la famotidina está en forma de pequeñas partículas, cada una rodeada de una capa barrera y distribuida en una matriz que comprende ibuprofeno.
- 20 7. La forma de dosificación unitaria oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que es una forma de dosis sólida, que tiene una primera porción que contiene ibuprofeno y una segunda porción que contiene famotidina, en la que la primera porción rodea completamente a la segunda porción, o la segunda porción rodea completamente a la primera porción, y que tiene una capa barrera colocada entre las porciones primera y segunda.
- 25 8. Una forma de dosis unitaria de ibuprofeno-famotidina según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en un método de tratamiento de una afección sensible a ibuprofeno, en la que dicho tratamiento comprende administrar una primera dosis unitaria mencionada, una segunda dosis unitaria mencionada, y una tercera dosis unitaria mencionada a un sujeto en un período de 24 horas.
9. La forma de dosis para uso según la reivindicación 8 para el tratamiento de artritis, dolor crónico, dolor agudo, dismenorrea o inflamación aguda.

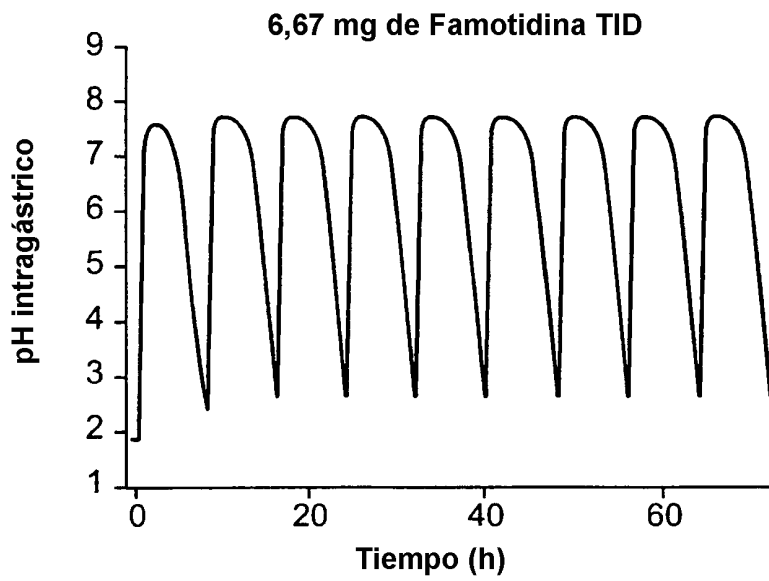


FIG. 1A

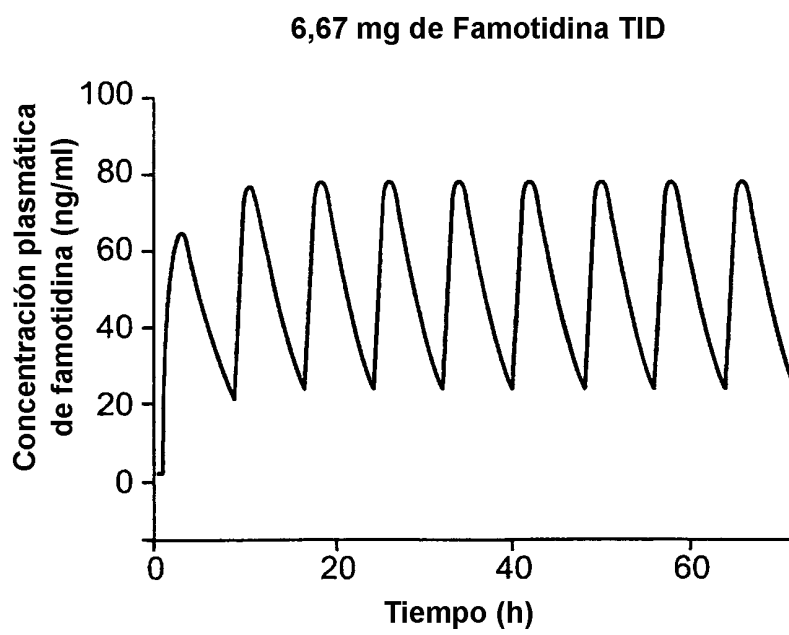


FIG. 1B

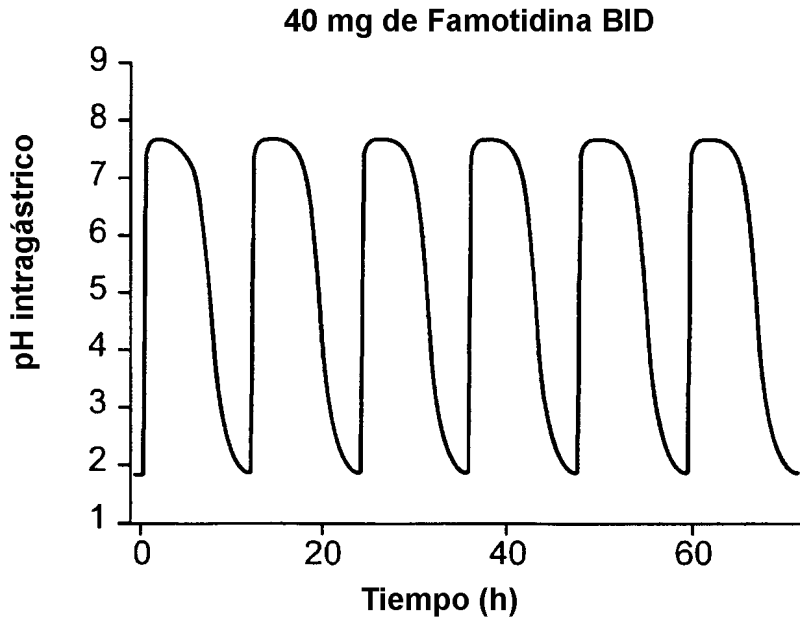


FIG. 2A

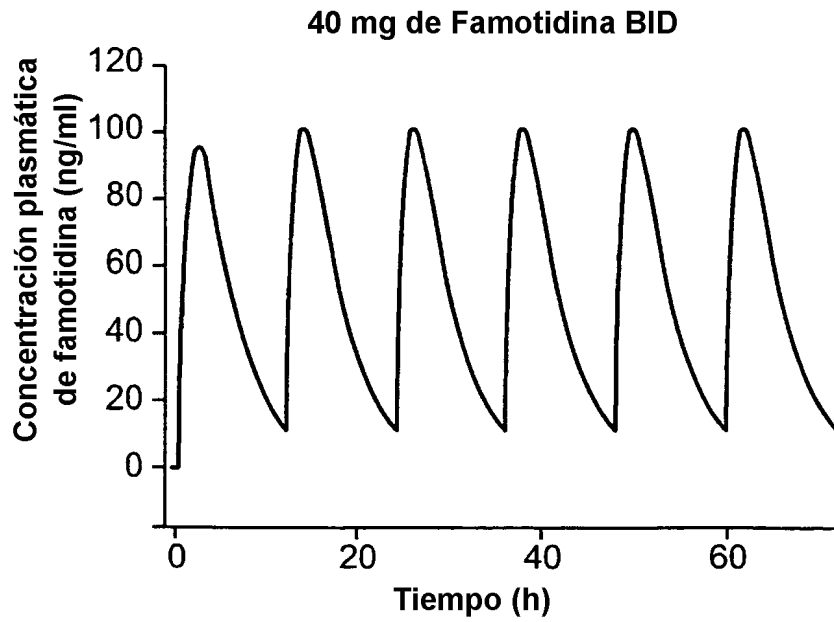


FIG. 2B