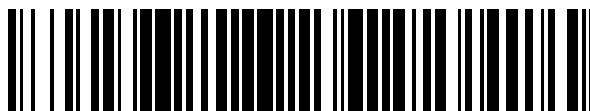


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 585**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07777373 .7**

96 Fecha de presentación: **01.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2034970**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende fenilefrina**

30 Prioridad:
01.06.2006 US 810021 P
14.12.2006 US 874830 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
MSD CONSUMER CARE, INC. (100.0%)
3030 Jackson Avenue
Memphis TN 38151, US

72 Inventor/es:
MONTEITH, DAVID;
O'MULLANE, JOHN;
REO, JOSEPH P.;
NOWAK, ROBERT T.;
WAN, JIANGSHENG;
KABIR, MOHAMMED A.;
ABUTARIF, MALAZ A. y
FRITZ, GLENN E.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 585 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende fenilefrina

Antecedentes de la invención

5 La fenilefrina y sus sales farmacéuticamente aceptables están reconocidas por los expertos en la materia como un descongestivo nasal inocuo y eficaz para seres humanos cuando se administra a intervalos frecuentes. Las formulaciones disponibles en el mercado incluyen gel nasal, gotas nasales y pulverización nasal (es decir, gotas nasales de Aiconefrin® o gel nasal de Neo-Synephrine®), así como comprimidos orales de liberación inmediata o cápsulas de gelatina (es decir, Sudafed PE™ o DayQuil® LiquiCaps). Debido a la corta semivida de las especies de fenilefrina activas en plasma *in vivo*, la fenilefrina y sus sales farmacéuticamente aceptables como se formulan normalmente, se administran normalmente cada cuatro horas para el alivio de la congestión nasal.

10 Por lo tanto, existe la necesidad no satisfecha de un suministro menos frecuente de fenilefrina para mayor comodidad del paciente y para conseguir una disponibilidad sostenida de la fenilefrina terapéuticamente activa dentro de un sujeto que necesite tal administración.

15 La administración menos frecuente da como resultado una mejor adherencia del paciente a los regímenes de dosificación apropiados. Además, los niveles en plasma terapéuticos constantes de los componentes activos pueden ser más efectivos e incluso eficaces en comparación con las fluctuaciones observadas cuando se proporcionan dosis múltiples de una formulación de liberación inmediata convencional, al proporcionar niveles eficaces sostenidos y disminuir la gravedad y frecuencia de los efectos secundarios observados con niveles de plasma máximos elevados. Por lo tanto, se necesitan formulaciones de fenilefrina que puedan administrarse con menos frecuencia, por ejemplo, una vez cada 8, 12, 16, 20 o 24 horas.

20 La patente de Estados Unidos US 3 558 768 describe una composición de liberación sostenida que comprende fenilefrina en la que la liberación del fármaco está controlada por la capa de cubierta.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para el suministro eficaz de fenilefrina para proporcionar una biodisponibilidad mejorada y sostenida que proporcione fenilefrina eficaz además de aumentar la comodidad. La invención se basa, en parte, en la observación por parte de los inventores de que la fenilefrina se absorbe eficazmente desde el colon y su apreciación de que las formulaciones que permiten la absorción desde el colon proporcionarán una mayor proporción de fenilefrina remanente en una forma no conjugada terapéuticamente activa, en comparación con las formulaciones que permiten la absorción desde áreas superiores del tracto gastrointestinal (GI). La administración de una formulación que proporciona absorción desde el colon tiene la ventaja adicional de mantener concentraciones en plasma de fenilefrina activa con una sola administración de una píldora de gran tamaño del fármaco.

30 En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que la fenilefrina pasa a estar disponible para la absorción desde el colon. La composición es una formulación sólida que comprende: un núcleo que comprende una matriz polimérica que comprende hidroxipropilcelulosa y sal sódica de carboximetil celulosa, y fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una capa erosionable que encapsula al núcleo, en la que la composición y el grosor de la capa erosionable son tales que el núcleo queda expuesto cuando la composición entra en el colon o aproximadamente en el momento en el que la composición alcanza el colon.

35 En ciertas realizaciones, la capa erosionable comprende una matriz polimérica. En otras realizaciones, la capa erosionable es un revestimiento. En un aspecto, la capa erosionable es una matriz polimérica de cierta composición y grosor de manera que la capa se erosiona a lo largo de un determinado periodo de tiempo. En otro aspecto, la capa erosionable es una matriz polimérica o un revestimiento de cierta composición que se erosiona cuando se encuentra con un cierto entorno. En ciertas realizaciones, la capa erosionable se erosiona a un cierto pH. En otras realizaciones, la capa erosionable comprende sustratos específicos de colon y se erosiona en el colon. En ciertas realizaciones, el sustrato específico de colon se erosiona en presencia de enzimas específicas de colon y no mientras atraviesa el tracto digestivo superior, incluyendo el estómago y/o el intestino delgado. En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que la fenilefrina pasa a estar disponible para la absorción en todas las partes del tracto GI incluyendo el duodeno, yeyuno, ileon y colon. Ciertas realizaciones de la invención son composiciones farmacéuticas formuladas como una sola forma de dosificación para suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto que lo necesita, para proporcionar una concentración máxima de fenilefrina no metabolizada en el plasma (de dicho sujeto) aproximadamente de 0,1 a 16 horas después de la ingestión de la composición, y en las que la fenilefrina no metabolizada se mantiene a un nivel mayor de 0,1 ng/ml aproximadamente 6, 8, 12 y/o 24 horas después de la ingestión de la composición.

55 En ciertas realizaciones, la capa (o capas) erosionable y/u otro componente (o componentes) de la composición distintos del núcleo comprende (o comprenden) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Por

ejemplo, además del núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la fenilefrina también se dispersa en una capa erosionable que comprende una matriz polimérica. La matriz polimérica comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la liberación inmediata.

5 En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente un revestimiento entérico y/o un revestimiento superior, en la que el revestimiento superior actúa mejorando el aspecto o palatabilidad de la formulación.

10 En una realización, la composición es una formulación de cápsula en la que la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se encierra en una cápsula que descarga su contenido cuando la composición entra en el colon, o aproximadamente en el momento en el que la composición alcanza el colon. En una realización, la composición es una formulación de cápsula en la que la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se encierra en una cápsula que descarga una parte de su contenido cuando la composición entra en el colon.

En una realización, la formulación de cápsula comprende adicionalmente fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para liberación inmediata y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales para la liberación inmediata o sostenida.

15 En una realización, la composición farmacéutica de la invención se formula de tal manera que es adecuada para el uso pediátrico.

20 En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dicho agente o agentes pueden formularse para la liberación inmediata después de la ingestión, para la liberación sostenida, para la liberación en el colon conjuntamente con fenilefrina, o cualquier combinación de las mismas. El agente terapéutico adicional puede ser un descongestivo, un antipirético, un antiinflamatorio, un supresor de la tos, un expectorante, analgésico o cualquier otro agente terapéutico o combinaciones de dichos agentes, útil para aliviar los síntomas de un resfriado, alergia estacional y otras alergias, fiebre del heno o problemas de sinusitis, de los que cualquiera puede producir un aumento en la secreción nasal.

25 Otro aspecto de la invención es el uso de una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas del resfriado, gripe, alergias o rinitis no alérgicas en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, la composición está en una forma para administración cada 8, 12, 16, 20 o 24 horas. En una realización preferida, la composición está en una forma para administración cada 12 horas.

30 Otro aspecto de la invención es el uso como se acaba de describir en líneas anteriores, en el que el medicamento está en una forma para administrar fenilefrina que comprende suministrar fenilefrina en el colon de un sujeto. En ciertas realizaciones, la concentración máxima de fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto se consigue entre aproximadamente 5 y aproximadamente 24 horas después de la administración, y más preferentemente, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 horas después de la administración.

35 Ciertas realizaciones de la invención son usos en los que el medicamento está en una forma para mantener la biodisponibilidad sostenida de la fenilefrina en un sujeto, que comprenden administrar por vía oral al sujeto una composición que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en los que al menos una parte de la fenilefrina se absorbe desde el colon, y en los que la concentración de la fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto es al menos de 0,1, 0,5, 1,0 o 2,5 ng/ml 6 horas después de la administración de la composición. En realizaciones particulares, la concentración de fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto es al menos de 0,1, 0,5, 1,0 o 2,5 ng/ml 12 horas después de la administración de la composición. En realizaciones particulares, la concentración de fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto es al menos de 0,1, 0,5, 1,0 o 2,5 ng/ml 24 horas después de la administración de la composición.

45 Otras realizaciones de la invención son usos en los que el medicamento está en una forma para administrar fenilefrina a un sujeto, que comprenden administrar por vía oral una composición que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, suministrando dicha composición fenilefrina en el colon, donde la fenilefrina se libera en el colon y se absorbe desde el colon, consiguiendo de esta manera un valor de ABC_{0-24} relativo (determinado como el porcentaje del valor de ABC_{0-24} de la fenilefrina no conjugada con respecto al valor de ABC_{0-24} para el total (es decir, fenilefrina no conjugada + conjugada) en el plasma del sujeto (véanse en el párrafo [0049] métodos ilustrativos de ensayo)) de al menos un 1, 2 o 6 %. En una realización, el porcentaje del valor de ABC_{0-24} de la fenilefrina no conjugada con respecto al valor de ABC_{0-24} para la fenilefrina total en el plasma del sujeto es al menos de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 14 %. En una realización, el porcentaje del valor de ABC_{0-24} de la fenilefrina no conjugada con respecto al valor de ABC_{0-24} para la fenilefrina total en el plasma del sujeto es al menos de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 10 %.

En otra realización más, la composición comprende un comprimido bicapa con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

55 Como entenderá un experto en la materia después de leer la presente memoria descriptiva, la capa erosionable de las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporciona una liberación sostenida o controlada de la fenilefrina que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto durante 8, 12 o 24 horas. En

realizaciones preferidas, las presentes composiciones farmacéuticas comprenden adicionalmente una cantidad adicional de fenilefrina en un componente de liberación inmediata que produce una cantidad de fenilefrina después de la administración a un sujeto.

5 En ciertas realizaciones, es preferible tener una liberación inmediata de fenilefrina que proporciona una descarga inicial seguida de una liberación sostenida de fenilefrina en el colon durante un periodo de 6, 8, 12, 16 o 24 horas. Del mismo modo, en ciertas realizaciones, es preferible tener una liberación inmediata de fenilefrina que proporciona una descarga inicial seguida de una liberación sostenida de fenilefrina en el tracto GI superior (es decir, el yeyuno y el íleon) así como en el colon durante un periodo de 6, 8, 12, 16 o 24 horas.

10 Otros aspectos de la invención proporcionan usos de una composición farmacéutica de la invención para la fabricación de un medicamento que está en una forma para administrar fenilefrina a un sujeto, en la que está minimizada la modificación presistémica de fenilefrina. Cualquiera de los procedimientos y usos descritos en el presente documento pueden llevarse a la práctica usando la composición farmacéutica de la invención.

La presente invención puede comprenderse más detalladamente haciendo referencia a las figuras, la descripción detallada y los ejemplos que se proporcionan a continuación.

15 **Breve descripción de las Figuras**

La Figura 1A es un esquema de una formulación de erosión controlada de duración a modo de ejemplo. La Figura 1B es un esquema de un núcleo granulado.

La Figura 2 es un esquema de una formulación de erosión controlada por el pH a modo de ejemplo.

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de formulaciones A-G a modo de ejemplo.

20 La Figura 4 muestra el perfil de disolución de una formulación a modo de ejemplo preferida que comprende un núcleo de comprimido de liberación prolongada en el que los componentes comprenden 22,5 mg de clorhidrato de fenilefrina y un revestimiento activo de liberación inmediata que encapsula el núcleo en el que los componentes comprenden 7,5 mg de clorhidrato de fenilefrina y 5 mg de loratadina.

25 La Figura 5 muestra el perfil de disolución de un comprimido bicapa que comprende una capa de fenilefrina formulada para la liberación sostenida y una capa de fenilefrina y loratadina formulada para la liberación inmediata.

30 La Figura 6 muestra los perfiles de concentración media en plasma de fenilefrina total, así como de fenilefrina no conjugada y conjugada. En particular, la Figura 6A muestra un gráfico semi-logarítmico y la Figura 6B muestra un gráfico lineal. Además, la Figura 6C muestra un diagrama de la C_{max} media de la fenilefrina total, así como de la fenilefrina conjugada y no conjugada, ajustada a un nivel de dosis de 1 mg, después del suministro de 10 mg y 30 mg de fenilefrina en el colon.

La Figura 7 muestra los perfiles de concentración en plasma simulados para una dosis de liberación inmediata de 10 mg de fenilefrina así como escenarios de dosis de fenilefrina de 30 mg (detallados en la Tabla 17) que cubren los intervalos detallados en la Tabla 16.

35 La Figura 8 muestra perfiles de concentración en plasma simulados para una dosis de liberación inmediata de 10 mg de fenilefrina así como escenarios de dosis de fenilefrina de 60 mg de (detallados en la Tabla 18) que cubren los intervalos detallados en la Tabla 16.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

40 Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable de fenilefrina incluye, pero sin limitación, clorhidrato de fenilefrina, bitartrato de fenilefrina, tanato de fenilefrina, etc. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de fenilefrina es clorhidrato de fenilefrina.

45 La expresión "fenilefrina no metabolizada" significa fenilefrina que no se ha modificado químicamente desde que ha entrado en el cuerpo de un sujeto, excepto para la liberación de la base libre, es decir, la fenilefrina que no se ha conjugado por una sulfotransferasa o una UDP-glucuronosiltransferasa. La fenilefrina no metabolizada presenta actividades terapéuticas. En esta memoria descriptiva, la expresión "fenilefrina no conjugada" se usa indistintamente con "fenilefrina no metabolizada" y significa la forma terapéuticamente activa de la fenilefrina. La "fenilefrina no metabolizada" no incluye fenilefrina que en cierto momento se inactivó por conjugación, pero posteriormente se desconjugó y no es terapéuticamente activa.

50 La expresión "modificación presistémica", como se usa en el presente documento en relación con la fenilefrina, significa la modificación de la fenilefrina antes de que la fenilefrina se introduzca en la corriente sanguínea y, por lo tanto, en el plasma. La modificación presistémica excluye la modificación de la fenilefrina por el hígado o dentro de

la corriente sanguínea.

La expresión “medio en el colon” o “medio colónico”, como se usa en el presente documento, significa el medio dentro del el colon, en el canal alimentario.

5 La expresión “específico de colon”, como se usa en el presente documento, significa visto de forma característica, predominante o exclusiva en, relacionado con o atribuible al colon, pero no a otras partes del canal alimentario.

Una “dosificación” o “dosis”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad de una composición farmacéutica que comprende agentes terapéuticamente activos administrada en un momento. “Dosificación” o “dosis” incluye la administración de una o más unidades de composición farmacéutica administradas al mismo tiempo.

10 “ABC”, como se usa en el presente documento, significa, para cualquier fármaco dado, el “área bajo la curva de concentración-tiempo” desde la dosificación o activación del fármaco hasta un punto de tiempo, calculada por la regla trapezoidal. El ABC es un parámetro que muestra la concentración en plasma acumulativa de un fármaco a lo largo del tiempo, y es un indicador de la cantidad total y biodisponibilidad de un fármaco en el plasma. “ ABC_{0-t} ” se define como el ABC para cualquier valor de tiempo (t) hasta 24 horas. En una realización preferida, t es 24 horas (denominado en el presente documento ABC_{0-24}). “ $ABC_{0-\infty}$ ” se define como el ABC calculada extrapolada al infinito. El $ABC_{0-\infty}$ se calcula como igual a $ABC_{0-t} + Ct/\lambda_z$, en el que Ct es la concentración a las 24 horas y λ_z es la constante de velocidad terminal o de eliminación. La constante de velocidad terminal o de eliminación λ_z se determina a partir de la pendiente de la curva de concentración de fármaco-tiempo usando regresión lineal o puntos de datos terminales de la curva. La “ ABC_{0-t} relativa” se define como el porcentaje del valor de ABC_{0-t} de fenilefrina no conjugada con respecto al valor de ABC_{0-t} para la fenilefrina total en el plasma del sujeto a partir de un régimen de dosificación. La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para el suministro eficiente y eficaz de fenilefrina que proporcionan una mejor biodisponibilidad y mayor comodidad. La fenilefrina es eficaz cuando se administra a intervalos frecuentes en el alivio temporal de la congestión y/o falta de aire causada por resfriados, alergias estacionales y otras alergias, fiebre del heno, problemas de sinusitis o rinitis alérgica y no alérgica, que pueden producir un aumento de secreción nasal. Actualmente, la fenilefrina está disponible en formas de dosificación nasal y formas de dosificación oral para el tratamiento de estas dolencias. Sin embargo, las formas de dosificación oral deben tomarse frecuentemente y presentan una eficacia subóptima debido a la corta semivida de la fenilefrina activa de aproximadamente 2 horas en plasma producida por un metabolismo rápido del agente activo. Adicionalmente, cuando se administra por vía oral, la fenilefrina se absorbe rápidamente desde el tracto GI pero experimenta una modificación presistémica considerable en la mucosa intestinal, lo cual hace que el compuesto se convierta en una forma que no es activa. La modificación presistémica de la fenilefrina principalmente tiene lugar durante la absorción desde el tracto intestinal superior, es decir, el yeyuno y el íleon, debido a las actividades de las sulfotransferasas y las UDP-glucuronosiltransferasas que se encuentran en esta parte en mayor número y cantidad en comparación con el tracto inferior, es decir, el colon. Después de entrar en la corriente sanguínea, la fenilefrina se elimina desde el plasma a través del hígado.

15
20
25
30
35

Sin pretender quedar limitados por ningún mecanismo, los inventores creen que la conversión rápida y considerable por la modificación presistémica reduce la concentración eficaz de fenilefrina en el plasma. De hecho, la administración de fenilefrina cada cuatro horas en una forma de dosificación de liberación inmediata, bien sea en comprimidos, cápsulas o en solución, parece tener una eficacia subóptima como un descongestivo nasal.

40 La presente invención se basa, en parte, en la observación de que la absorción de la fenilefrina desde el tracto intestinal inferior, en el que las sulfotransferasas y UDP-glucuronosiltransferasas se encuentran en pequeñas cantidades y número, aumenta la biodisponibilidad de la fenilefrina en un factor de tres en comparación con la biodisponibilidad medida para una administración oral de fenilefrina en su forma de liberación inmediata. Se sabe que una formulación administrada por vía oral alcanza la unión ileocecal en un adulto sano en un promedio de aproximadamente 5 horas y entra en el colon en un promedio de aproximadamente 6 a 8 horas. En general, el intervalo para que una formulación administrada por vía oral alcance el colon es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas. Como promedio, el tiempo de residencia de la materia ingerida en el colon de un adulto sano es de 12 a 24 horas. Además, debido a la permeabilidad limitada de la membrana mucosa colónica y al tiempo de residencia de los materiales ingeridos en el colon, la administración en una píldora de gran tamaño de uno o más agentes terapéuticos adicionales que pueden absorberse desde el colon puede dar como resultado niveles en plasma sostenidos de dicho agente absorbido desde el colon. La absorción aumentada en gran medida de la fenilefrina no conjugada desde el colon supera con mucho lo que puede esperarse cuando se compara con la absorción colónica de otros agentes terapéuticos activos que se sabe que están sometidos a una modificación presistémica similar.

45
50

55 **Composiciones farmacéuticas**

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que la fenilefrina pasa a estar disponible para la absorción desde el colon. Ciertas realizaciones de la invención son composiciones farmacéuticas formuladas como una sola forma de dosificación para suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable

de la misma a un sujeto que lo necesita, dando como resultando dicho suministro una cantidad detectable de fenilefrina no metabolizada en el plasma de un sujeto aproximadamente 5 horas después de la ingestión de la composición por dicho sujeto. En otras realizaciones, la fenilefrina no metabolizada se detecta aproximadamente 6, 8, 12, 16, 20 o 24 horas después de la ingestión de la composición por dicho sujeto. La presencia de fenilefrina puede detectarse en el plasma de un sujeto por procedimientos usados por un experto en la materia analizando la fenilefrina total y la fenilefrina no conjugada en el plasma.

Se describen procedimientos a modo de ejemplo para analizar la fenilefrina total y la fenilefrina no conjugada en los siguientes documentos: K. Gumbhir. An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans, PhD Dissertation in Pharmaceutical Sciences, University of Missouri-Kansas City, Kansas City (1993); K. Gumbhir y W. D. Mason. Determination of m-hydroxymandelic acid, m-hydroxyphenylglycol and their conjugates in human plasma using liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis* 12: 943-949 (1994); J. H. Hengstmann and J. Goronzy. Pharmacokinetics of 3H-Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21: 335-341 (1982); V. Vumaand I. Kanfer. High-performance liquid chromatographic determination of phenylephrine in human serum with coulometric detection. *Journal of Chromatography* 678: 245-252 (1996); M. Yamaguchi, H. Monji, I. Aoki, y T. Yashiki. High Performance liquid chromatographic determination of phenylephrine in human serum using coulometric switching fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*. 661: 93-99 (1994); A. Stockis, X. Deroubaix, B. Jeanbaptiste, R. Lins, A. M. Allemon, y H. Laufen. Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Administration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45: 1009-1012 (1995); A. Martinsson, S. Bevegård, and P. Hjemdahl. Analysis of Phenylephrine in Plasma: Initial Data About Concentration-Effect Relationship. *European Journal of Clinical Pharmacology* 30: 427-431 (1986); todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. La cantidad de fenilefrina conjugada puede calcularse restando la cantidad de fenilefrina no conjugada analizada de la cantidad de la fenilefrina total analizada.

Ciertas realizaciones de la invención son composiciones farmacéuticas formuladas como una sola forma de dosificación para suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto que lo necesita, de tal manera que la fenilefrina no metabolizada sea detectable en el plasma del sujeto durante al menos 4,5 horas después de la ingestión de la composición por dicho sujeto. En otras realizaciones, la fenilefrina no metabolizada puede detectarse durante al menos aproximadamente 5, 6, 8, 12, 16, 20 o 24 horas después de la ingestión de la composición.

En algunas realizaciones, la composición se formula para suministrar al menos una parte de fenilefrina en el colon del sujeto. En otras realizaciones, además del suministro de una parte de fenilefrina en el colon del sujeto, la composición se formula adicionalmente de manera que se consiga una liberación sostenida de fenilefrina en la parte superior del tracto GI del sujeto. En otras realizaciones, además del suministro de una parte de fenilefrina en el colon del sujeto, la composición se formula adicionalmente de manera que se consiga una liberación inmediata de fenilefrina en la parte superior del tracto GI del sujeto. En otras realizaciones adicionales, además del suministro de una parte de fenilefrina en el colon del sujeto, la composición se formula adicionalmente de manera que se consiga tanto una liberación inmediata como una liberación sostenida de fenilefrina en la parte superior del GI del sujeto. En todas las realizaciones, por una parte se entiende aproximadamente un 5-95 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada. En realizaciones específicas, la parte es aproximadamente un 5, 10, 20, 25, 30, 50, 67, 75, 90 o 95 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada. En ciertas realizaciones, la parte es aproximadamente 1/4, 1/5, 3/4 o 9/10 de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada. En otras realizaciones, la parte es aproximadamente un 17, 42, 45, 50, 54 o 61 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada. Preferentemente, la parte es aproximadamente un 5-20 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada. Más preferentemente, la parte es aproximadamente un 10-15 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las que la fenilefrina pasa a estar disponible para la absorción desde todas las partes del tracto GI incluyendo el duodeno, yeyuno, íleon y colon. Ciertas realizaciones de la invención son composiciones farmacéuticas formuladas como una sola forma de dosificación para suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un sujeto que lo necesita, haciendo dicho suministro que el sujeto presente una concentración máxima de fenilefrina no metabolizada en plasma aproximadamente entre 0,1 y 16 horas después de la ingestión de la composición y que la fenilefrina no metabolizada se mantenga a un nivel mayor de 0,1 ng/ml aproximadamente 6, 8, 12 y/o 24 horas después de la ingestión de la composición. Por ejemplo; en ciertas realizaciones, el sujeto presenta una concentración máxima de fenilefrina no metabolizada en plasma aproximadamente entre 0,1 y 14 horas, 0,1 y 12 horas, 0,1 y 10 horas, 0,1 y 8 horas, 0,1 y 6 horas, 0,1 y 4 horas, 0,1 y 2 horas), después de la ingestión de la composición y la fenilefrina no metabolizada se mantiene a un nivel mayor de 0,1 ng/ml (por ejemplo, 0,5 ng/ml, 1 ng/ml o 2,5 ng/ml) aproximadamente 6, 8, 12 y/o 24 horas después de la ingestión de la composición. En una realización preferida, el sujeto presenta una concentración máxima de fenilefrina no metabolizada en plasma aproximadamente entre 0,75 y 2 horas después de la ingestión de la composición y la fenilefrina no metabolizada se mantiene a un nivel mayor de 0,1 ng/ml (por ejemplo, 0,5 ng/ml, 1 ng/ml o 2,5 ng/ml) aproximadamente 6, 8, 12 y/o 24 horas después de la

ingestión de la composición.

5 En una realización preferida, la composición proporciona una liberación sostenida de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 12 horas. En una realización, la composición es una formulación sólida que comprende un núcleo para la liberación sostenida que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa de revestimiento sobre el núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la liberación inmediata o sostenida.

10 En una realización, la composición se formula para suministrar más del 40 % de la fenilefrina total o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma antes de entrar en el colon. En otra realización, la composición se formula para suministrar al menos una parte de la fenilefrina total o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente más del 20 %, inmediatamente o dentro de la hora posterior a la ingestión. Más preferentemente, se suministra más del 40 % de la fenilefrina total mediante liberación sostenida en la parte superior del tracto GI del sujeto antes de entrar en el colon. Véanse, por ejemplo, las Tablas 16 y 17 del escenario de dosis en el que se suministra en el colon aproximadamente el 33 %, específicamente la Tabla 17 (escenario de dosis de 10 mg IR + 10 mg SR + 10 mg colónicos) y la Tabla 18 (escenario de dosis de 20 mg IR + 20 mg SR + 20 mg colónicos). Véase también la realización preferida para una dosis de fenilefrina de 30 mg en la que aproximadamente el 17 % se suministra en el colon, específicamente 5 mg de 30 mg de dosis se suministran en el colon.

15 En otra realización, la composición se formula para suministrar el 25 % de la fenilefrina total o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata y el 75 % de la fenilefrina total o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante 6-8 horas. Véanse, por ejemplo, las Tablas 8 y 9. En una realización preferida, aproximadamente el 10-15 % de la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma administrada se suministra en el colon.

20 En una realización, la composición comprende un núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más capas erosionables que se degradan para exponer y liberar la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la absorción en el colon. En ciertas realizaciones, la capa o capas erosionables comprenden uno o más revestimientos, matrices poliméricas y/o envolturas que encapsulan dicho núcleo. En otras realizaciones, la capa o capas erosionables comprenden una matriz en la que se incluye el núcleo.

25 Debe entenderse que, cuando se desee, pueden añadirse componentes adicionales para facilitar y mejorar una composición farmacéutica, tales como uno o más agentes modificadores de viscosidad, agentes estabilizantes y agentes de suspensión, y tampones para mantener el pH apropiado, considerados en la técnica farmacéuticamente aceptables y usados convencionalmente en una composición farmacéutica. Los excipientes farmacéuticos adicionales comúnmente aceptados y usados se encuentran, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, A., ed.), Mack pub, 1990. Del mismo modo, cuando se desee, pueden añadirse uno o más edulcorantes tales como sacarosa, sacarina, sucralosa, etc., para mejorar la palatabilidad, uno o más conservantes tales como benzoato sódico y/o colorantes alimentarios. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno cualquiera o más aditivos distintos usados convencionalmente en la formulación de composiciones farmacéuticas.

30 En la técnica se conocen procedimientos para la formación de matrices y revestimientos con o sin agentes farmacéuticamente activos dentro de dichas matrices y revestimientos. Por ejemplo, se describen procedimientos para formar formulaciones farmacéuticas orales de liberación controlada en Gupta y Robinson, "Oral controlled release delivery" Capítulo 6 en Treatise on Controlled Drug Delivery, Editor A. Kydonieus, Dekker, N.Y., 1992; y en la Patente de Estados Unidos 7.163.696 (véase, por ejemplo, de la columna 3, línea 22 a la columna 4 línea 53) incorporada en el presente documento por referencia.

Formulaciones a modo de ejemplo ilustrativas o composiciones de la presente invención

45 I) Formulación de erosión dependiente del tiempo o de duración controlada

En un adulto sano en ayunas, el estómago se vacía cada 45 a 80 minutos, y el tiempo de tránsito desde la boca hasta la unión ileocecal es de aproximadamente de 5 horas. Por lo tanto, una composición farmacéutica que comprenda una capa erosionable que se erosiona completamente después de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 horas, preferentemente en aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la ingestión, protegerá a un núcleo que comprende fenilefrina hasta que se alcance el sitio de absorción diana del colon para la liberación de fenilefrina.

55 En una realización, la composición es una formulación sólida que comprende: un núcleo que comprende una matriz polimérica que comprende hidroxipropilcelulosa y sal sódica de carboximetilcelulosa, y fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una capa erosionable que encapsula al núcleo y que comprende opcionalmente fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la composición y el grosor de la capa erosionable son tales que el núcleo está expuesto cuando la composición entra en el colon y/o aproximadamente en el momento en el que la composición alcanza la unión colónica.

En ciertas realizaciones en las que la capa erosionable comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la capa erosionable libera fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la absorción a través de todo el tracto GI. Por ejemplo, la inclusión de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una o más capas erosionables y/o un revestimiento externo proporciona una liberación inmediata y/o sostenida de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el tracto GI superior después de la ingestión además de la liberación de fenilefrina desde el núcleo expuesto cuando la composición alcanza el colon.

En ciertas realizaciones, la composición comprende adicionalmente una capa externa que opcionalmente contiene fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de liberación inmediata además de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la absorción en el colon. El revestimiento externo puede ser un revestimiento entérico. En la Figura 1A se representa un esquema que representa la sección transversal de tal formulación. La formulación puede comprender adicionalmente un segundo revestimiento externo o un revestimiento superior para aumentar la palatabilidad de la formulación (no mostrado). La inclusión de fenilefrina en la capa erosionable y/o un revestimiento externo proporciona una liberación sostenida o inmediata de fenilefrina en el tracto gastrointestinal superior después de la ingestión.

En una realización, el núcleo está rodeado por la capa o capas erosionables formuladas como una forma de dosificación sólida de liberación inmediata. En otra realización, el núcleo es un líquido encapsulado. En otra realización, el núcleo es un gel líquido o un semi-sólido. Después de la exposición del núcleo al ambiente en el colon, se libera y se suministra la fenilefrina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el núcleo es un núcleo granuloso (núcleo formado por múltiples partículas). Por "núcleo granuloso" se entiende que en la parte del núcleo de la composición no es una composición uniforme, sino que comprende gránulos más pequeños que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, estando dichos gránulos incluidos en un material de matriz para formar el núcleo. Cada gránulo se encierra finalmente en una capa erosionable para conferir un control adicional sobre la liberación de fenilefrina ("revestimiento de gránulo erosionable"). En una realización, dicho revestimiento de gránulo erosionable comprende un polímero sensible al pH. En otra realización, el revestimiento de gránulo erosionable comprende un polímero específico de colon (véanse en la Sección 3 presentada más adelante los polímeros específicos de colon adecuados útiles para revestimientos de gránulo erosionables). Un gránulo es de esférico a elíptico y tiene una dimensión de 0,1 mm a 5 mm de diámetro o eje, preferentemente de 0,2 mm a 2 mm y más preferentemente de 0,5 mm a 1,5 mm. En la Figura 1B se proporciona una vista esquemática de tal núcleo granuloso. La estructura global de la composición farmacéutica es como se muestra en la Figura 1A. Se ha mostrado que los gránulos pequeños tienen una retención mayor en el colon que los comprimidos de dosis unitaria.

En una realización, la forma de dosificación total comprende 1-150 mg (por ejemplo, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg o 150 mg) de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que podría ser un 0,2-90 % p/p de la forma de dosificación total.

En una realización, el núcleo granuloso comprende: un 0,2-10 % p/p del núcleo de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un 0-90 % p/p de celulosa microcristalina tal como Avicel® PH 101 (FMC BioPolymer, Philadelphia, PA); un 0-80 % de agentes para controlar la velocidad de liberación del fármaco, incluyendo pero sin limitación uno o más de los siguientes: una base hidrófoba tal como monoestearato de glicerilo o behenato de glicerilo disponible como Compitrol® 888 ATO (Gattefosse SA), una base hidrófila tal como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo, Kollicoat IR), hidroxietil celulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de CMC (por ejemplo, sal sódica de CMC, sal cálcica de CMC); y un 1-10 % de uno o más disgregantes, tales como crospovidona o L-HPC.

Los gránulos se preparan por procedimientos conocidos en la técnica. En un procedimiento a modo de ejemplo, los gránulos se preparan de acuerdo con la fórmula anterior, usando agua destilada como líquido humectante (hasta un 80 % de la fórmula en peso seco). Todos los componentes se mezclan, se humedecen y se extruyen a través de una extrusora (tal como una extrusora disponible en Caleva Process Solutions Ltd., Reino Unido) y posteriormente se esferonizan en un esferonizador (esferonizador Caleva). Los gránulos húmedos obtenidos se secan a una temperatura apropiada (una bandeja de secado o una bandeja de lecho fluido). Los gránulos resultantes son de elípticos a esféricos y tienen una dimensión de anchura de 0,5 a 1,3 mm de diámetro.

En ciertas realizaciones, un núcleo granuloso comprende una matriz y gránulos que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, la matriz también comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En realizaciones distintas, sólo los gránulos comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización, sólo la matriz comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, además de suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación sostenida, el núcleo granuloso se formula para suministrar fenilefrina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata. De manera similar, en ciertas realizaciones, además de suministrar fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación sostenida, el núcleo granulado se formula para suministrar uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de liberación inmediata y/o forma de liberación sostenida.

- 5 En una realización, el núcleo comprende gránulos individuales en los que se aplica una capa erosionable. En una realización, múltiples gránulos se introducen en cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina) o se comprimen en comprimidos para suministrar la dosis de fenilefrina apropiada.

10 En una realización, la capa erosionable comprende un polímero tal como Eudragit® L-30D, que resiste a la erosión a un pH por debajo de 5,6 o Eudragit® L100-55, que resiste a la erosión a un pH inferior a 5,5. Otros materiales adecuados son ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), que está disponible en formas con un umbral de pH de erosión de, por ejemplo 4,5-4,8, 5,2 o 5,4. También puede usarse ftalato de acetato de celulosa (CAP).

15 En una realización, la forma de dosificación total comprende de 1 a 150 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por forma de dosificación, un 0-90 % (p/p con respecto a la forma de dosificación) de celulosa microcristalina u otro diluyente farmacéuticamente aceptable y un 0-5 % p/p de estearato de magnesio u otro lubricante farmacéuticamente aceptable; la capa erosionable comprende un 20-40 % p/p de hidroxipropilcelulosa (HPC), un 0-50 % p/p de carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de CMC (por ejemplo, sal sódica de CMC, sal cálcica de CMC), un 0-5 % p/p de dióxido de silicio, y un 0-5 % p/p de estearato de magnesio u otro lubricante farmacéuticamente aceptable. Dicha formulación puede comprender adicionalmente una capa erosionable que comprende 1-150 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por forma de dosificación; y un revestimiento superior en el que el revestimiento superior actúa mejorando el aspecto de la formulación que comprende un 1-10 % p/p de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) de bajo peso molecular, alcohol polivinílico o Kollicoat IR, incluyendo un plastificante hasta el 10 % de su peso, y en el caso de un revestimiento activo, 1-30 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por forma de dosificación.

25 En una realización, además del núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la composición comprende adicionalmente fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la liberación inmediata y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales para la liberación sostenida o inmediata. En una realización, además del núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la composición adicionalmente comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la liberación inmediata y un antihistamínico (por ejemplo, loratadina o desloratadina) para la liberación inmediata. En una realización, el agente o agentes activos para la liberación inmediata están en un revestimiento que se erosiona después de la administración oral, exponiendo así la capa o capas internas de la composición (por ejemplo, la capa erosionable).

35 En una realización, la composición comprende adicionalmente un revestimiento superior, por ejemplo para mejorar el aspecto o palatabilidad de la formulación. En una realización, el revestimiento superior comprende un polímero de revestimiento farmacéuticamente aceptable y un colorante. Los ejemplos de polímeros de revestimiento farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de CMC (por ejemplo, sal sódica de CMC, sal cálcica de CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), alcohol polivinílico, copolímero injertado de alcohol polivinílico-polietilenglicol y polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables.

40 En una realización, el revestimiento superior comprende de 1 a 25 mg (de un 0,02 % p/p a un 5 % p/p) de alcohol polivinílico y de 0,1 a 5,0 mg (de un 0,02 % p/p a un 1 % p/p) colorante Azul N° 1 por forma de dosificación.

45 En una realización, la forma de dosificación total comprende: 1-150 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que podría ser un 0,2-90 % p/p de la forma de dosificación total; un 0-90 % p/p de celulosa microcristalina tal como Avicel® PH 102 (FMC BioPolymer, Philadelphia, PA) o cualquiera de las cargas/diluyentes farmacéuticamente aceptables para formar comprimidos descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients 4ª edición (Row, Shesheky and Walter, Pharmaceutical Press); un 0-80 % de agentes para controlar la velocidad de liberación del fármaco, incluyendo pero sin limitación uno o más de los siguientes: hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel® K15M, Methocel® K100M, Methocel® K4M (Dow Corning)), carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de CMC (por ejemplo, sal sódica de CMC, sal cálcica de CMC), y polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables; y un 0-15 % de estearato de magnesio u otro agente lubricante equivalente.

55 Debido a la alta solubilidad en agua de la fenilefrina, el uso de un polímero hidrófilo por sí mismo da como resultado una rápida difusión y liberación del agente activo. Para reducir el efecto de explosión en el perfil de liberación inmediata, los polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionados pueden combinarse con uno o más polímeros hidrófobos (incluyendo, pero sin limitación, etil celulosa (Ethocel®)) o un polímero de ácido acrílico.

La combinación de polímeros para liberación sostenida forma una matriz con el agente o agentes activos (es decir, fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos

adicionales) distribuidos dentro de la matriz, que proporciona una liberación del orden de cero o de orden próximo a cero del agente o agentes activos.

La combinación de sal sódica de carboximetil celulosa aniónica e hidroxipropilcelulosa no iónica proporciona una matriz con una reticulación más fuerte que da como resultado una mayor viscosidad y una menor velocidad de difusión a través de la matriz para el perfil de solubilidad particular de la fenilefrina. La combinación de hidroxipropilcelulosa y sal sódica de carboximetil celulosa permite el diseño de un perfil de liberación que es específico y particular para la fenilefrina, de manera que se erosiona completamente aproximadamente de 4 a 12 horas después de la ingestión. Más preferentemente, el núcleo se erosiona completamente aproximadamente de 4 a 8 horas después de la ingestión.

10 En una realización, el núcleo comprende: fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de de la misma (por ejemplo, sal sódica o cálcica de CMC), hidroxipropilcelulosa, opcionalmente dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio. Por ejemplo, el núcleo comprende los componentes e intervalos de porcentajes en peso detallados a continuación en la Tabla 1.

15 **Tabla 1**

Componentes	Intervalos de Porcentajes en Peso
Clorhidrato de Fenilefrina	1-50
Celulosa Microcristalina NF	0-60
Sal Sódica o Cálcica de Carboximetilcelulosa	10-60
Hidroxipropilcelulosa	20-40
Dióxido de Silicio Coloidal	0-2
Estearato de Magnesio	0,2-2

En la Tabla 2 proporcionada a continuación se detallan formulaciones a modo de ejemplo A-G para el núcleo de fenilefrina de liberación prolongada.

Tabla 2

Componentes	Formulaciones A-G Ejemplares (mg/dosis)						
	A	B	C	D	E	F	G
Clorhidrato de Fenilefrina	20	20	20	20	20	20	20
Celulosa Microcristalina NF	200	200	200	100	100	100	150
Carboximetilcelulosa NF	250	150	100	200	150	100	175
Celulosa Microcristalina NF	20	120	170	170	220	270	145
Dióxido de Silicio Coloidal	5	5	5	5	5	5	5
Estearato de Magnesio NF	5	5	5	5	5	5	5
Peso del Comprimido (mg)	500	500	500	500	500	500	500

20 En una realización preferida, la forma de dosificación total comprende los componentes e intervalos (% p/p) detallados a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Componentes	Intervalos % p/p
Clorhidrato de Fenilefrina USP	0,2 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 300 - 600 cPs al 10 %	5 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 300 cPs al 2 %	5 - 90
Carboximetilcelulosa Sódica NF	5 - 90
Celulosa Microcristalina NF	1 - 80
Estearato de Magnesio NF	0,1 - 2
Alcohol Polivinílico	2 - 40

En la Tabla 4 se proporciona una realización preferida particular del núcleo de fenilefrina de liberación prolongada.

Tabla 4

Componentes	% p/p
Clorhidrato de Fenilefrina USP	4,5
Hidroxipropil Celulosa NF 300 - 600 cPs al 10 %	5
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 300 cPs al 2 %	5
Carboximetilcelulosa Sódica NF	18
Celulosa Microcristalina NF	66,5
Estearato de Magnesio NF	1

- 5 En ciertas realizaciones preferidas, se usan uno o más polímeros de control de la velocidad en lugar de los detallados en la Tabla 4. Por ejemplo, los polímeros hidrófilos alternativos adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC) que tiene diferente viscosidad, hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene diferente viscosidad, sal sódica o cálcica de carboximetilcelulosa (CMC) que tiene diferente viscosidad y goma de xantano. La Tabla 5 indica intervalos preferidos de polímeros hidrófilos alternativos a modo de ejemplo.

Tabla 5

Componentes	Intervalos % p/p
Hidroxipropil Celulosa NF 75 - 150 cPs al 5 %, es decir, Klucel LXF o equivalente	5 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 4000 cPs al 5 %, es decir, Klucel JXF o equivalente	5 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 4000 - 6500 cPs al 2 %, es decir, Klucel MXF o equivalente	5 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 1500 - 3000 cPs al 1 %, es decir, Klucel HXF o equivalente	5 - 90
Carboximetilcelulosa Sódica NF 25 - 3100 cps al 4 % o equivalente	5 - 90
Carboximetilcelulosa Sódica NF 1500 - 3100 cps al 2 % o equivalente	5 - 90
Carboximetilcelulosa Sódica NF 1000 - 2800 cps al 1 % o equivalente	5 - 90
Carboximetilcelulosa Sódica NF 1500 - 3000 cps al 1 % o equivalente	5 - 90
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) 100 cps al 2 %, es decir, Methocel K 100	1 - 80
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) 4000 cps al 2 %, es decir, Methocel K4M	1 - 80
Poli(óxido de etileno) NF 30 – 1700 cps al 5 %, es decir, POLYOX™ Resinas Solubles en Agua	1 - 80
Goma de Xantano NF	1 - 80
Polivinil Pirrolidona de peso molecular de 30 - 90 K o equivalente	1 - 80
Goma Arábica NF	1 - 80
Goma Guar NF	1 - 50

- 10 Del mismo modo, los polímeros hidrófobos alternativos adecuados incluyen etil celulosa (Ethecol®), que tiene diversos pesos moleculares, copolímeros de ácido acrílico, cera farmacéutica y metil celulosa que tiene diferente viscosidad. La Tabla 6 indica intervalos preferidos de polímeros hidrófobos alternativos a modo de ejemplo.

Tabla 6

Componentes	Intervalos % p/p
Hidroxipropil Celulosa NF 75 - 150 cPs al 5 %, es decir, Klucel LXF o equivalente	5 - 90
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 400 cPs al 5 %, es decir, Klucel JXF o equivalente	5 - 90
Etil celulosa, Ethecol ® NF	1 - 50
Glicerol monoestearato NF	1 - 50
Metil celulosa, Methocel®	1 - 50
Copolímero de Ácido Acrílico, Eudragit	1 - 50
Parafina NF	1 - 50
Aceite vegetal hidrogenado NF	1 - 50
Aceite de Ricino hidrogenado NF	1 - 50
Cera de Carnauba NF	1 - 50
Cera Blanca NF	1 - 50

5 En una realización, la composición comprende adicionalmente de 1 a 25 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata, un 0-90 % (p/p con respecto a la forma de dosificación) de uno o más diluyentes farmacéuticos u otros agentes de formación de comprimidos farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichos agentes de formación de comprimidos celulosa microcristalina, almidón, almidón pre-gelatinizado, lactosa u otros azúcares para la formación de comprimidos, fosfato cálcico o cualquier otro excipiente de formación de comprimidos farmacéuticamente adecuado.

10 En una realización, la composición comprende adicionalmente un revestimiento erosionable que comprende de 1 a 25 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de liberación inmediata, y un 2-20 % (p/p con respecto a la forma de dosificación) de alcohol polivinílico u otro agente de revestimiento farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición comprende adicionalmente un revestimiento erosionable que comprende de 1 a 25 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable en una forma de liberación inmediata, y un 4-8 % (p/p con respecto a la forma de dosificación) de alcohol polivinílico u otro agente de revestimiento farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de agentes de revestimiento farmacéuticamente aceptables hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico, Kollicoat IR, carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de CMC (por ejemplo, sal sódica de CMC o sal cálcica de CMC), hidroxipropil celulosa (HPC) o cualquier otro polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el agente de revestimiento farmacéuticamente aceptable está a base de alcohol polivinílico (por ejemplo, Opadry™ II serie 85, preferentemente 18422; copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo, Kollicoat IR)).

20 En una realización preferida, la parte de liberación inmediata comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma así como alcohol polivinílico. En la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/ presentada el 1 de junio de 2007, titulada "Coatings for applying substances onto substrate carrier", (N° de Expediente del Mandatario OT06655L01US), incorporada por referencia en el presente documento, se describen formulaciones de liberación inmediata similares y procedimientos para prepararlas.

25 En una realización, la composición comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales formulados para la liberación inmediata y/o sostenida. En una realización preferida, dichos uno o más agentes terapéuticos adicionales son un antihistamínico, preferentemente loratadina o desloratadina. Por consiguiente, en una realización, la composición comprende la siguiente parte de liberación sostenida y parte de liberación inmediata detallada a continuación en la Tabla 7.

30

Tabla 7

Componentes de núcleo de liberación sostenida	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de forma de dosificación
Clorhidrato de Fenilefrina	1 - 50
Celulosa Microcristalina NF	0 - 60

Componentes de núcleo de liberación sostenida	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de forma de dosificación
Sal sódica o cálcica de Carboximetilcelulosa	10 - 60
Hidroxipropilcelulosa	20 - 40
Dióxido de Silicio Coloidal	0 - 2
Estearato de Magnesio	0,2 - 2

Componentes de Revestimiento de sellado (Opcional)	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)	Porcentajes en Peso en solución (p/p)
Poliethylenglicol 3350	1,67	2,28 %
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) 5 cps al 2 % (por ejemplo, Methocel E-5 Premium LV) o polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo, Opadry™ II serie 85, preferentemente 18422; copolímero de injerto de alcohol polivinílico-poliethylenglicol (por ejemplo, Kollicoat IR)	8,33	11,36 %

Componentes erosionables de liberación inmediata	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)	Porcentajes en Peso en solución (p/p)
Poliethylenglicol 3350	3,65	1,35 %
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) 5 cps al 2 % (por ejemplo, Methocel E-5 Premium LV) o un polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo Opadry™ II serie 85, preferentemente 18422; copolímero de injerto de alcohol polivinílico-poliethylenglicol (por ejemplo Kollicoat IR)	14,6	5,38
Loratadina (opcional)	5	1,84
Opaspray Blue K-1-4108 (colorante opcional)	8,2	3,02
Fenilefrina HCl, malla 150	8-12	3,1-4,22
Revestimiento de liberación inmediata en total	39,45-43,45	13,28-17,28

Componentes del Revestimientos Superior (Opcional)	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)	Porcentajes en Peso en solución (p/p)
Polietilenglicol 400	0,75	2,27
Hidroxipropil metil celulosa (HPMC) 5 cps al 2 % (por ejemplo, Methocel E-5 Premium LV) o un polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo Opadry™ II serie 85, preferentemente 18422; copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo Kollicoat IR)	3,75	11,37 %

En otra realización preferida, la composición comprende la siguiente parte de liberación sostenida y parte de liberación inmediata detallada a continuación en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Componentes del núcleo de liberación prolongada	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)
Clorhidrato de Fenilefrina USP	4-5	22,5
Hidroxipropil Celulosa NF 300 - 600 cPs al 10 %	4-5	25
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 300 cPs al 2 %	4-5	25
Carboximetilcelulosa Sódica NF	16-17	90
Celulosa Microcristalina NF	60-62	332,5
Estearato de magnesio NF	0,9-1	5
Loratadina, micronizada (opcional)	0,9-1	5
Clorhidrato de Fenilefrina	1-2	7,5
Polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo Opadry™ II serie 85F, (por ejemplo 18422 (White)) o copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo Kollicoat IR)	6-10	36-54

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el núcleo opcionalmente comprende un potenciador de la penetración. Son ejemplos de potenciadores de la penetración salicilatos tales como salicilato sódico, 3-metoxisalicilato, 5-metoxisalicilato y homovanilato; ácidos biliares tales como taurocólico, tauordesoxicólico, desoxicólico, cólico, glicólico, litocolato, quenodesoxicólico, ursodesoxicólico, ursocólico, deshidrocólico, fusídico, etc.; tensioactivos no iónicos tales como éteres de polioxietileno (por ejemplo, Brij36T®, Brij 52®, Brij 56®, Brij 76®, Brij 9b®, Texaphor® A6, Texaphor® A14, Texaphor® A60, etc.), p-t-octil fenol polioxietilenos (Triton® X-45, Triton® X-100, Triton® X-114, Triton® X-305, etc.) nonilfenoxipolioxietilenos (por ejemplo, de la serie Igepal® CO), ésteres de polioxietileno sorbitán (por ejemplo, Tween®-20, Tween®-80, etc.); tensioactivos aniónicos tales como dioctil sulfosuccinato sódico; lisofosfolípidos tales como lisolecitina y lisofosfatidiletanolamina; acilcarnitinas, acilcolinas y acil aminoácidos tales como lauroilcarnitina, miristoilcarnitina, palmitoilcarnitina, lauroilcolina, miristoilcolina, palmitoilcolina, hexadecillisina, N-acilfenilalanina, N-acilglicina, etc.; fosfolípidos solubles en agua; glicéridos de cadena media que son mezclas de mono-, di- y triglicéridos que comprenden ácidos grasos de longitud de cadena media (ácidos caprílico, cáprico y láurico); ácido etilen-diaminotetraacético (EDTA); tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetilpiridinio; derivados de ácidos grasos de polietilenglicol tales como Labrasol®, Labrafac®, etc.; y alquilsacáridos tales como lauril maltósido, lauroil sacarosa, miristoil sacarosa y palmitoil sacarosa.

10

15

20

2) Formulación controlada por erosión dependiente del pH

25

En otra realización, la composición es una formulación sólida en la que la fenilefrina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se libera en las condiciones que existen de forma característica, predominante o exclusiva en el colon (condiciones específicas de colon) y no mientras se desplaza a lo largo del tracto digestivo superior, que incluye el estómago y/o intestino delgado. Puede usarse un polímero sensible al pH aplicado a un grosor apropiado

para impedir la liberación de la fenilefrina hasta que el producto haya alcanzado el colon. Por "sensible al pH" se entiende que un polímero se disgrega por encima o por debajo de un determinado valor pH o dentro de un determinado intervalo de valores de pH. En realizaciones preferidas, la capa erosionable dependiente del pH puede tener un mayor grosor para controlar la duración de la erosión y/o incluye la presencia de una o más enzimas específicas de o prevalentes en el colon para proporcionar también una erosión continua.

A lo largo del tracto GI, el pH dentro de un estómago en ayunas varía de 1,5 a 3, y en un estómago en situación posprandial es pH 2-5. En el intestino delgado, el pH dentro del duodeno en ayunas es de aproximadamente 6,1, mientras que después de la digestión de alimento, se reduce a aproximadamente 5,4. El ileon tiene un pH de aproximadamente 7 a 8. En el colon, el pH dentro del ciego y colon varía de 5,5 a 7. Estas condiciones de pH neutro se mantienen en el recto. Véase Patel y col., Drug Delivery Technol, 6(7): 62-71 (julio/agosto 2006).

En una realización, la composición de la invención comprende: un núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una capa específica de colon erosionable que encapsula al núcleo y degradable al pH colónico de aproximadamente 5,5 o superior, una capa opcional que comprende fenilefrina para la liberación inmediata en el tracto superior del intestino, y un segundo revestimiento opcional (por ejemplo, un revestimiento entérico). Preferentemente, la capa específica de colon es degradable a un pH colónico de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 6,8. La formulación puede comprender adicionalmente un revestimiento superior para mejorar la palatabilidad de la formulación, pudiendo ser también dicho revestimiento superior opcionalmente un revestimiento activo que comprende fenilefrina para la liberación inmediata. Dicha realización suministra de una a tres liberaciones pulsátiles de fenilefrina en diferentes regiones del tracto GI. En la Figura 2 se representa un esquema que muestra la sección transversal de tal formulación. El núcleo se formula como una forma de dosificación sólida de liberación inmediata convencional, que permite el suministro de un bolo de fenilefrina después de la exposición del núcleo al medio colónico. La capa específica de colon puede comprender adicionalmente un revestimiento entérico adicional para la protección del bajo pH del estómago. En dicha realización, el núcleo y cualquier capa adicional opcional se encapsula por un revestimiento entérico que comprende una composición que resiste a la degradación en el pH prevalente del estómago. Un revestimiento entérico usado comúnmente resiste a la degradación en el estómago donde el pH está por debajo de 2. Un ejemplo de tal revestimiento entérico comprende ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo o copolímeros de ácido metacrílico. Las preparaciones disponibles en el mercado incluyen Eudragit® L-100, que se disuelve a un pH de 6,0, y S-100, que se disuelve a un pH de 7,0, usados como una mezcla (Rohm Pharma GmbH, Alemania). Otro ejemplo de polímero adecuado para su uso como un revestimiento entérico es el succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS). Véase, por ejemplo, Tanno y col., Drug Dev Ind Pharm, 30(1): 9-17 (enero 2004). El HPMCAS está disponible en el mercado en diferentes calidades tales como HPMCAS MF (umbral de pH 6,0), o HPMCAS HF (umbral de pH 6,8) (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japón) y puede usarse como una combinación de estos dos polímeros. El revestimiento se formula con uno o más plastificantes apropiados. Los procedimientos de preparación del revestimiento como se desea se conocen en la técnica y se describen con más detalle en la bibliografía del producto de los fabricantes de estos polímeros.

En una formulación a modo de ejemplo, la forma de dosificación total comprende de 1 a 150 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por forma de dosificación, un 0-90 % (p/p con respecto a la forma de dosificación) de celulosa microcristalina u otro diluyente farmacéuticamente aceptable, y un 0-5 % p/p de estearato de magnesio u otro lubricante farmacéuticamente aceptable; la capa específica de colon comprende Eudragit L-100 y, si resulta ventajoso un revestimiento entérico adicional, dicho revestimiento entérico en una cantidad hasta el 10 % p/p de la forma de dosificación total (5-35 % de aumento de peso por la adición de matrices y revestimientos) y comprende ftalato de hidroxipropil metilcelulosa que puede disolverse en el medio por encima de pH 6,8. Adicionalmente, la composición comprende opcionalmente un revestimiento superior que comprende un 1-10 % p/p de hidroxipropil metilcelulosa de bajo peso molecular, alcohol polivinílico o Kollicoat IR, incluyendo un plastificante hasta el 10 % de su peso, y en el caso de un revestimiento activo, 1-30 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por forma de dosificación.

En otra realización, el núcleo de una composición farmacéutica de la invención es un núcleo granulado y comprende gránulos que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los núcleos granulados se han descrito anteriormente y se ilustran en la Figura 1B. En otra realización, el núcleo comprende gránulos individuales que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y a en dichos gránulos se aplica la capa específica de colon. Múltiples gránulos se introducen en cápsulas de gelatina o se comprimen en comprimidos para suministrar la dosis apropiada de fenilefrina. Como ocurre en otras realizaciones, pueden añadirse múltiples capas a los gránulos para proporcionar impulsos adicionales de liberación del fármaco en diferentes regiones del tracto GI.

3) Formulación de erosión específica de colon

En otras realizaciones, la composición comprende un núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa específica de colon degradable por una o más enzimas específicas o prevalentes en el colon. Dichas enzimas se denominan en el presente documento "enzimas específicas de colon". Las enzimas pueden producirse por células de colon de mamíferos, o pueden excretarse por las poblaciones bacterianas de la microflora colónica. Un ejemplo de tales enzimas es la azoreductasa, que escinde un enlace azo aromático. Puede

usarse un gel a base de N,N-dimetilacrilamida, N-t-butilacrilamida y ácido acrílico reticulado con compuestos azoaromáticos de longitud variable para proporcionar una capa erosionable degradable por dicha enzima específica de colon. Brondsted y col., *Pharmaceutical Res*, 9(12): 1540-1545 (diciembre 1992). En la práctica de la presente invención también son útiles análogos a base de uretano que comprenden un enlace aromático azo para proporcionar una capa erosionable. Otras enzimas encontradas en el colon son la nitroreductasa, N-óxido reductasa, sulfóxido reductasa, hidrogenasa, esterasas y amidasas, glucosidasa, glucuronidasa, sulfatasa y otras. Los ejemplos de dichas capas erosionables específicas de colon incluyen, pero sin limitación, capas que comprenden un polisacárido, tal como quitosano, un polímero natural obtenido por la hidrólisis de quitina, goma laca y determinadas formas de almidón tal como almidón de guisante. También son útiles para la puesta en práctica de la presente realización de la invención combinaciones de pectina, quitosano e hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico o Kollicoat IR. También puede usarse una película de amilosa-etilcelulosa. Véase Siew y col., *AAPS PharmSciTech*, 1 (3): artículo 22 (2000); Tuleu y col., *Alimentary Pharmacol Therapeut*, 16(10): 1771 (octubre 2002); Chaubal, *Drug Delivery Technol*, Article 131. La goma guar, el metacrilato de inulina y el acetato de dextrano son otros ejemplos. El núcleo que comprende fenilefrina se protege del ácido del estómago por un revestimiento entérico cuando es necesario, tal como cuando se usa un revestimiento a base de polisacáridos.

En otra realización, el núcleo de la composición farmacéutica de la invención es un núcleo granulado y comprende gránulos que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Los núcleos granulados se han descrito anteriormente y se ilustran en la Figura 1B. En otra realización, el núcleo comprende gránulos individuales que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en dichos gránulos se aplica la capa específica de colon. Múltiples gránulos se introducen en cápsulas de gelatina o se comprimen en comprimidos para suministrar la dosis apropiada de fenilefrina. Como ocurre en otras realizaciones, pueden añadirse múltiples capas a los gránulos para proporcionar pulsos adicionales de liberación de fármaco en diferentes regiones del tracto GI. En otra realización más, las formulaciones de la invención adecuadas para las composiciones que se dirigen al colon de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprenden una combinación de dos o más capas erosionables controladas por enzimas del colon, controladas por el pH o controladas por duración para conseguir un control más preciso. Véanse los detalles anteriormente y, en general, Cheng y col., *World J Gastroenterol*, 10(12): 1769-1774 (2004); Asghar y col., *J Pharm Pharmaceut Sci*, (3): 327-338 (2006); Li y col., *AAPS PharmSciTech*, 3(4): artículo 33 (2002).

Por ejemplo, además del núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente una cantidad de fenilefrina también se dispersa en una capa de revestimiento que comprende una composición polimérica. La capa de revestimiento que comprende una parte de fenilefrina libera su contenido de fenilefrina inmediatamente después de la ingestión para ayudar a conseguir la concentración máxima en plasma de la forma de fenilefrina no metabolizada o no conjugada.

4) Formulaciones de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dicho agente o agentes pueden formularse para la liberación inmediata después de la ingestión, para la liberación sostenida, liberación en el colon o cualquier combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones, se añaden uno o más agentes terapéuticos adicionales a una formulación en cualquiera de los revestimientos o capas descritas anteriormente en cualquier combinación adecuada. En una realización, la composición farmacéutica es una formulación de erosión controlada por duración que tiene la estructura representada en la Figura 1. En una realización, el núcleo comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales para la liberación en el tracto GI superior y/o el colon junto con fenilefrina. En una realización particular, se formulan uno o más agentes terapéuticos adicionales dentro de los gránulos de un núcleo granulado. En otra realización, se formulan uno o más agentes terapéuticos adicionales en la matriz que rodea a los gránulos en un núcleo granulado. En una realización, se formulan uno o más agentes terapéuticos adicionales dentro de los gránulos de un núcleo granulado así como dentro de la matriz que rodea a los gránulos en un núcleo granulado. En otra realización, la capa erosionable comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales para la liberación inmediata en el intestino delgado. En otra realización, se formulan uno o más agentes terapéuticos adicionales en la capa erosionable para la liberación sostenida. En otra realización, el revestimiento superior activo comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales para la liberación inmediata después de la ingestión. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales en uno o más de los siguientes: el núcleo o cualquiera de las capas o revestimientos descritos anteriormente.

En otra realización, se añaden uno o más agentes terapéuticos adicionales a una formulación de erosión específica de colon o dependiente del pH que tiene la estructura representada en la Figura 2. De manera similar a la descripción anterior, cualquier núcleo o capa de la formulación puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales para una temporización deseada de la liberación.

El agente terapéutico adicional puede ser un descongestivo que incluye un antihistamínico, un antipirético, un antiinflamatorio no esteroideo o cualquier otro agente terapéutico o combinación de dos o más de tales agentes para ayudar al alivio de los síntomas de un resfriado, una alergia estacional o no estacional, fiebre del heno o problemas

de sinusitis. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas incluyen un antihistamínico.

Los antihistamínicos pueden ser antagonistas de H1 o H2 u otros tipos de inhibidores de la liberación de histaminas. Los antagonistas de H1 pueden ser sedantes o no sedantes, tales como difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prometazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina y loratadina, entre otros. Los ejemplos de antagonistas de H2 incluyen, pero sin limitación, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina. Los ejemplos de inhibidores de la liberación de histamina incluyen cromolin. Son adecuados para las composiciones farmacéuticas de la invención antihistamínicos de acción prolongada seleccionados de uno o más del grupo que consiste en loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetirizina, astemizol y levocabastina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los antihistamínicos preferidos incluyen loratadina y desloratadina. La loratadina se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.282.233 como un antihistamínico no sedante útil, por ejemplo, en el alivio de síntomas de la rinitis alérgica estacional, tales como estornudos y picor. El metabolito activo de la loratadina es la desloratadina, que tiene una semivida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 15 a 19 horas. La Patente de Estados Unidos N° 5.595.997 desvela procedimientos y composiciones para el tratamiento de síntomas de rinitis alérgica estacional que usan desloratadina. La loratadina y la desloratadina están disponibles en forma de comprimidos convencionales que liberan el agente activo de una manera convencional. Una formulación a modo de ejemplo libera loratadina mediante los procesos de disgregación y disolución de tal manera que la loratadina comienza a inducir su efecto antihistamínico dentro de un periodo de 1 a 3 horas y el efecto dura más de 24 horas. Debido a la larga semivida de la loratadina con comparación con la fenilefrina, la loratadina en la formulación de acuerdo con la presente invención preferentemente está disponible para la liberación inmediata. Por ejemplo, la loratadina o la desloratadina pueden estar presentes en solución en el líquido excipiente de un núcleo líquido o incorporarse en el revestimiento superior del producto.

Para la puesta en práctica de la presente invención también son útiles otros antihistamínicos. La azatadina se desvela en la Patente Belga N° 647.043 y en las correspondientes Patentes de Estados Unidos N° 3.326.924 y 3.419.565. Se notifica que la semivida de eliminación es de 9-12 horas. La terfenadina y la fexofenadina se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 3.878.217 y tienen una duración de 12 a 24 horas y de más de 24 horas, respectivamente. La cetirizina se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.525.358 y se notifica que tiene una duración de acción de 12 a 24 horas. El astemizol se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.219.559 y se notifica que tiene una duración de acción mayor de 24 horas. La levocabastina se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.369.184 y se notifica que tiene una duración de acción de 16 a 24 horas.

La dosificación de antihistamínicos tales como loratadina o desloratadina puede estar presente en diferentes concentraciones tales como 1 - 20 mg; preferentemente 2,5 mg, 5 mg o 10 mg.

Los agentes antiinflamatorios adecuados y/o antipiréticos útiles para las presentes composiciones pueden ser: un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivados del ácido aminoarilcarboxílico tales como ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato y ácido tolfenámico; derivados del ácido arilacético tales como acetmetacina, alclofenaco, amfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, fenclofenaco, fencloraco, ácido fenclocíclico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiacínico, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina y zomepiraco; derivados del ácido arilbutírico tales como bumadizona, butibufeno, fenbufeno y xenbucina; ácidos arilcarboxílicos tales como clidanaco, ketorolaco y tinoridina; derivados del ácido arilpropiónico tales como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico; carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoprofeno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno y ácido tiaprofénico; pirazoles tales como difenamizol y epirizol; pirazonas tales como apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenibutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona y tiazolinobutazona; derivados del ácido salicílico tales como acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato cálcico, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de metilo, salacetamida, ácido salicilamina o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato y sulfasalazina; tiazinacarboxamidas tales como droxicam, isoxicam, piroxicam y tenoxicam; otros tales como ácido γ -acetamidocaproico, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazaco, benzidamina, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, orgoteína, oxaceprol, paranilina, perisoxal, pifoxima, proquazona, proxazol y tenidap; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y otros analgésicos tales como acetaminofeno. La dosificación del analgésico y/o antipirético tal como aspirina, acetaminofeno, etc. se conocerá por los expertos en la materia y puede estar en el intervalo de 80 mg a 250 mg. La dosificación de AINE se conocerá por los expertos en la materia y puede estar en el intervalo de 80 mg a 500 mg.

A continuación se describen formulaciones a modo de ejemplo de fenilefrina en combinación con loratadina.

Una realización preferida es una formulación que comprende la liberación sostenida de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la liberación inmediata de fenilefrina o una sal farmacéuticamente

5 aceptable de la misma y loratadina. Por ejemplo, la formulación comprende un núcleo de comprimido de liberación
 prolongada en el que los componentes comprenden 22,5 mg de clorhidrato de fenilefrina y un revestimiento activo
 de liberación inmediata que encapsula el núcleo, en el que los componentes comprenden 7,5 mg de clorhidrato de
 fenilefrina y 5 mg de loratadina (Tabla 9). Además de 22,5 mg de clorhidrato de fenilefrina, los componentes del
 núcleo del comprimido comprenden uno o más de los siguientes: hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica,
 10 celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Los componentes de revestimiento de liberación inmediata
 comprenden adicionalmente alcohol polivinílico como una matriz polimérica formadora de películas con loratadina y
 fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de fenilefrina. También puede aplicarse un revestimiento superior
 como un revestimiento de sellado en el que los componentes comprenden alcohol polivinílico y también pueden
 comprender colorantes para el aspecto.

Tabla 9

Componentes del núcleo de liberación prolongada	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)
Clorhidrato de Fenilefrina USP	4-5	22,5
Hidroxipropil Celulosa NF 300 - 600 cPs al 10 %	4-5	25
Hidroxipropil Celulosa NF 150 - 300 cPs al 2 %	4-5	25
Carboximetilcelulosa Sódica NF	16-17	90
Celulosa Microcristalina NF	59-61	332,5
Estearato de Magnesio NF	0,9-1	5
Componentes de revestimiento de la capa erosionable de liberación inmediata		
	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	Formulación Ejemplar (mg/comprimido)
Loratadina, micronizada	0.9-1	5
Clorhidrato de Fenilefrina	1-2	7.5
Polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo Opadry™ II serie 85F (por ejemplo 11842 (Blanco)) o copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo Kollicoat IR)	6-10	36-54
Componentes del Revestimiento Superior (opcional)		
	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido
Polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo Opadry™ II serie 85F (por ejemplo 11842 (Blanco)) o copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo Kollicoat IR)	2-3	15
Componentes de Impresión (opcional)		
	Intervalos de Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido
Opacode ^D DWB NS-78-10526 (Azul)	> 0,1	Cantidad muy pequeña

15 El procedimiento de fabricación preferido para una realización que comprende una formulación de comprimido, como se ilustra en la Tabla 9, es una compresión directa para el núcleo y una capa erosionable de fenilefrina sobre el núcleo. Para el núcleo de comprimido de liberación prolongada, el clorhidrato de fenilefrina primero se muele en un molino de cono a escala de laboratorio usando un tamiz de malla de 20. La hidroxipropil celulosa klucel EXF, hidroxipropil celulosa klucel GXF, carboximetilcelulosa sódica y una tercera parte de la celulosa microcristalina se hacen pasar a través del mismo molino de cono. Después, los materiales molidos se mezclan en un tamaño apropiado de mezclador PK durante 5 minutos. Se añade el resto de la celulosa microcristalina a la combinación y

se mezcla durante 5 minutos más. El estearato de magnesio se filtra a través de un filtro de malla 30, se añade a la combinación y se mezcla durante 3 minutos más. La mezcla en polvo se comprime después en núcleos de liberación prolongada usando una herramienta de redondeo de 11,1125 mm de copa de profundidad extra. La capa de revestimiento activa de liberación inmediata como se detalla inmediatamente a continuación es la primera de dos capas de revestimiento consecutivas aplicadas al núcleo del comprimido. El revestimiento de los núcleos de liberación prolongada puede realizarse usando un equipo de revestimiento convencional tal como un recipiente de revestimiento convencional a escala de laboratorio (O'Hara Labcoat MX) o un equipo convencional a escala comercial tal como Accela-Cota®. En el caso de revestimientos de liberación inmediata y prolongada, debe prepararse un exceso de revestimiento apropiado. Normalmente se usan recipientes de mezcla con una capacidad de aproximadamente el doble del volumen final.

La dispersión de revestimiento activa se prepara disolviendo primero el HCl de fenilefrina en agua mientras se mezcla con baja cizalla. Después se añade lentamente a la solución un polímero a base de alcohol polivinílico (por ejemplo, Opadry™ II de la serie 85F (por ejemplo 18422 (Blanco)) o copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (por ejemplo Kollicoat IR) mientras continúa la mezcla con una cizalla de baja a moderada durante al menos una hora o hasta que no existen agrupaciones y/o partículas aglomeradas visibles. Después se añade a la dispersión loratadina. Normalmente se deja que la loratadina se disperse y se incorpore en la dispersión a cizalla constante moderada hasta que ya no se observe loratadina sobre la superficie de la dispersión. Después se requiere el uso de alta cizalla y un mezclador Ultra Turrax con una velocidad rotacional de 5000-6200 rpm para dispersar las partículas de loratadina aglomeradas durante 5 minutos. También podría implantarse un sistema de recirculación de alta cizalla. Se formaría una suspensión uniforme, blanca, lechosa con un contenido de sólidos del 11,5-23 %. Este intervalo de porcentajes se ha evaluado y se ha aplicado como revestimiento con éxito sobre comprimidos comparables. En este punto, deben ser prevalentes a lo largo de toda la dispersión partículas de fármaco de loratadina individuales. Después, debe dejarse que esta dispersión se mezcle en condiciones de baja cizalla para que se desgasifique durante al menos 1 hora o hasta que se consiga el volumen de solución original, antes de la pulverización. La dispersión de revestimiento es uniforme en este punto y posteriormente a lo largo del proceso de revestimiento. El revestimiento continúa hasta que consigue el aumento de peso deseado basándose en mediciones de peso gravimétricas. La dispersión de revestimiento de acabado azul se prepara añadiendo lentamente el Opadry II 85F99001 (azul) al agua mientras la mezcla continúa con un cizallamiento de bajo a moderado durante al menos una hora o hasta que no existen agrupaciones y/o aglomerados visibles. Se formaría una suspensión uniforme azul, lechosa con un contenido de sólidos de aproximadamente un 18 %. El revestimiento continúa hasta se consigue el aumento de peso deseado basándose en las mediciones de peso gravimétricas. Se necesita la determinación de equipos similares, los parámetros de procesamiento y controles de procesamiento para la aplicación de esta dispersión de revestimiento como se ha indicado anteriormente. Los comprimidos se marcan con Blue Opacode WB NS-78-10526 según las técnicas de impresión convencionales, de manera que quede en la superficie del comprimido una cantidad muy pequeña.

En otra realización adicional, la composición comprende un comprimido bicapa con una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada. En una realización preferida, la formulación del comprimido bicapa se comprime junto con una capa de liberación prolongada que comprende 22,5 mg de clorhidrato de fenilefrina y una capa de liberación inmediata que comprende 7,5 mg de clorhidrato de fenilefrina y 5 mg de loratadina (Tabla 10). Además de 22,5 mg de clorhidrato de fenilefrina, la capa de liberación prolongada comprende hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. La capa de liberación inmediata comprende celulosa microcristalina, dióxido de sílice coloidal, crospovidona y estearato de magnesio, que forman una capa de liberación inmediata con loratadina y fenilefrina y/o una sal de fenilefrina farmacéuticamente aceptable. Puede añadirse un colorante para mejorar el aspecto o diferenciar dos capas.

Tabla 10

Componentes de la Capa de Liberación Prolongada	Formulación I		Formulación II	
	Intervalos en Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido	Intervalos en Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido
Clorhidrato de Fenilefrina	3-4	22,5	3-4	22,5
Hidroxipropil Celulosa NF	20-21	125	14,5-15,5	50
Carboximetilcelulosa Sódica NF	29,30	175	1-2	90
Celulosa Microcristalina NF	27-28	167,5	55-56	332,5
Dióxido de Silicio Coloidal NF	0,8-0,9	5	0-0,9	0
Estearato de Magnesio NF	0,8-0,9	5	0,8-0,9	5
Peso de la Capa de Liberación Prolongada Total		500,00		500,00

(continuación)

Componentes de la capa erosionable de liberación inmediata	Intervalos en Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido	Intervalos en Porcentaje en Peso (p/p) de la forma de dosificación	mg/comprimido
Loratadina, micronizada	0,8-0,9	5	0,8-0,9	5
Clorhidrato de Fenilefrina	1-2	7,5	1-2	7,5
Celulosa Microcristalina NF	0,5-1,5	81,4	0,5-1,5	81,4
Dióxido de Sílice Coloidal USP	0,08-0,09	0,5	0,08-0,09	0,5
Crospovidona NF	0,8-0,9	5	0,8-0,9	5
Estearato de Magnesio NF	0,08-0,09	0,5	0,08-0,09	0,5
F D&C Azul N° I (opcional)	0,01-0,02	0,1	0,01-0,02	0,1
Peso de la Capa de Liberación Inmediata Total		100		100
Peso del Comprimido Total		600		600

En una realización particularmente preferida, los componentes y cantidades de la composición bicapa son los detallados en la Tabla 10 como Formulación II Ejemplar. El procedimiento de fabricación preferido es un procedimiento de formación de comprimidos por compresión directa usando una prensa rotatoria para comprimidos bicapa. La composición preferida es un comprimido bicapa con dos capas de comprimidos distintas, la capa de liberación prolongada y la capa de liberación inmediata. Para la capa del comprimido de liberación prolongada, el clorhidrato de fenilefrina se muele primero en un molino de cono de escala de laboratorio usando un tamiz de malla de 20. La Hidroxipropil Celulosa Klucel EXF, Hidroxipropil Celulosa Klucel GXF, carboximetilcelulosa sódica y una tercera parte de la celulosa microcristalina se pasan a través del mismo molino de cono. Los materiales molidos se mezclan después es un tamaño apropiado de mezclador PK durante 5 minutos. El resto de la celulosa microcristalina se añade a la combinación y se mezcla durante 5 minutos más. El estearato de magnesio se tamiza manualmente a través de un filtro de malla 30, se añade a la combinación y se mezcla durante 3 minutos más y se descarga en un recipiente marcado con una etiqueta apropiada.

Para la capa de comprimido de liberación inmediata, el clorhidrato de fenilefrina y la loratadina se mezclan en primer lugar a través de un molino de cono a escala de laboratorio usando un tamiz de malla 20. La laca azul n° 1, el dióxido de silicio coloidal, la Crospovidona y una tercera parte de la celulosa de microcristalina se hacen pasar a través del mismo molino de cono. Los materiales molidos se mezclan después en un tamaño apropiado de mezclador PK durante 5 minutos. Se añade a la combinación el resto de la celulosa microcristalina y se mezcla durante 5 minutos más. El estearato de magnesio se tamiza manualmente a través de un tamiz de malla 30, añade a la combinación y se mezcla durante 3 minutos. La mezcla en polvo y las mezclas de liberación inmediata y liberación prolongada se comprimen después en comprimidos bicapa con una prensa de comprimidos rotatoria para comprimidos bicapa usando una herramienta de redondeo de copa profunda de 11,1125 mm.

Procedimiento General para la Fabricación de las Formulaciones

Otro aspecto de la invención son los procedimientos de fabricación de las formulaciones descritas anteriormente. Las formulaciones sólidas se preparan usando procedimientos generalmente conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación de múltiples capas. Las formulaciones están en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel o cápsulas de líquido, entre otras. Los análisis de estabilidad y de degradación pueden realizarse de acuerdo con las normas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) como se describe en las directrices de "Impurities in New Drug Products" para simular dos o más años de vida útil. Por ejemplo, el ensayo de estabilidad puede realizarse a 40° Celsius/humedad relativa del 75 % durante un periodo de 3 meses. En la técnica se conocen las condiciones de almacenamiento farmacéutico convencionales. Las composiciones de acuerdo con la invención

pueden someterse a ensayo para cumplir todas las directrices de la ICH para un ensayo farmacéutico activo con niveles de degradación que están por debajo de los límites indicados, preferentemente por debajo de los límites de identificación y, más preferentemente, por debajo de los límites de cuantificación.

Tratamiento y administración

5 Otros aspectos de la invención son usos de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas del resfriado, gripe o alergias en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el medicamento está en una forma para administrar la composición farmacéutica cada 8, 12, 16 o 24 horas.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el medicamento está en una forma para suministrar al menos una parte de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el colon de un sujeto, que comprende administrar una formulación o composición de la invención a dicho sujeto. En ciertas realizaciones, la fenilefrina no conjugada está presente en el plasma del sujeto al menos aproximadamente 5 horas después de la administración y, más preferentemente, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 horas después de la administración. En ciertas realizaciones, la concentración máxima de fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto se alcanza entre 15 aproximadamente 5 y aproximadamente 24 horas después de la administración y, más preferentemente, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 horas después de la administración. El uso puede realizarse para cualquier sujeto considerado adecuado en ese momento para la administración de la fenilefrina y cualquier agente farmacéutico adicional.

20 En otro aspecto de la invención, el medicamento está en una forma para mantener una biodisponibilidad sostenida de la fenilefrina en una forma terapéuticamente activa no conjugada, que comprende administrar mediante administración oral una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en la que al menos una parte de la fenilefrina se absorbe a través del colon. En ciertas realizaciones, la fenilefrina no conjugada está biodisponible en el plasma durante más de 4, 6, 8, 12, 16 o 24 horas después de la administración. Por biodisponible se entiende que la forma activa de la fenilefrina es cuantificable en el plasma del sujeto, y preferentemente a más de 0,1 ng/ml, e 25 incluso a 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0 o 2,5 ng/ml. También es un aspecto de la presente invención que la concentración en plasma de la fenilefrina no conjugada aumente después de más de aproximadamente media hora desde el momento de administración de la composición de la invención, y la concentración máxima en plasma de la fenilefrina no conjugada se alcanza 1, 2, 4, 6, 8 o 12 horas después de la administración de la composición farmacéutica. Adicionalmente, de acuerdo con un aspecto de la invención, el medicamento está en una forma para administrar la 30 fenilefrina mediante administración oral, en la que se conserva una mayor proporción de la forma no conjugada de la fenilefrina en comparación con una administración convencional de una formulación oral de liberación inmediata, dando como resultado una mejor biodisponibilidad y mayor eficacia de la fenilefrina administrada. En ciertas realizaciones, el medicamento está en una forma para administrar una composición farmacéutica de la invención con un componente de fenilefrina que no es de liberación inmediata, en la que la concentración máxima en plasma de la fenilefrina no conjugada representa al menos aproximadamente el 1 % de la concentración máxima en plasma de la fenilefrina total. En ciertas realizaciones, el porcentaje es al menos un 2, 3, 4, 5, 6 o 7 %. En comparación, la 35 concentración máxima en plasma de la fenilefrina no conjugada representa menos del 0,7 % de la concentración máxima en plasma de la fenilefrina total cuando se administra como una formulación de liberación inmediata mediante administración oral. Se entiende que incluso cuando se administra una composición farmacéutica de la invención que comprende adicionalmente una parte de liberación inmediata de fenilefrina, el porcentaje de la fenilefrina activa en el plasma es aditivo y, por lo tanto, siempre mayor que si la cantidad total de fenilefrina estuviera en una forma de liberación inmediata administrada por vía oral.

40 En otro aspecto, los usos de la invención dan como resultado un valor de $ABC_{0-\infty}$ y ABC_{0-t} relativa de fenilefrina no conjugada mayor en comparación con la fenilefrina total en el plasma de un sujeto al que se le administra fenilefrina. El valor de ABC_{0-24} es un parámetro que muestra la concentración en plasma acumulativa durante 24 horas después 45 de la dosificación, definido como el área bajo la curva de concentración-tiempo desde la dosificación o activación hasta 24 horas después de la dosificación; el valor de $ABC_{0-\infty}$ es un parámetro que muestra la concentración en plasma acumulativa total a lo largo del tiempo, definida como el área calculada bajo la curva de concentración-tiempo desde la dosificación o activación hasta el infinito. En ciertas realizaciones de los usos de la invención, el medicamento está en una forma para administrar una composición farmacéutica de la invención a un sujeto, en la 50 que el valor de ABC_{0-24} para la fenilefrina no conjugada en el plasma del sujeto es al menos el 1 % del valor de ABC_{0-24} para la fenilefrina total en el plasma del sujeto. En una realización preferida, el valor de ABC_{0-24} relativa para la fenilefrina no conjugada es al menos un 2, 3, 4, 5, 6 o 7 % del valor de ABC_{0-24} para la fenilefrina total.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el medicamento está en una forma para administrar fenilefrina a un sujeto, que comprende administrar por vía oral una composición farmacéutica para suministrar en el colon del sujeto fenilefrina, en la que la fenilefrina se libera en el colon, consiguiendo de esta manera una modificación presistémica mínima de fenilefrina. Por mínima se entiende que es significativamente menor que la modificación observada con la administración oral de una composición convencional disponible actualmente de liberación inmediata que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60

También debe entenderse que una dosificación específica y régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de varios factores. Tales factores incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, combinación de fármacos y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la afección particular que se esté tratando. Para cualquier agente terapéutico adicional, la dosificación también dependerá del compuesto o compuestos particulares que estén en la composición, de la actividad del compuesto o compuestos específicos empleados, de la biodisponibilidad del compuesto o compuestos y de la tasa de excreción y degradabilidad. La dosificación real adecuada para un sujeto puede determinarse fácilmente como una práctica rutinaria por un experto en la materia, por ejemplo, un médico o un farmacéutico.

El contenido de cualquiera de las patentes, solicitudes de patente, publicaciones de patente o artículos científicos indicados en cualquier parte de la presente solicitud se incorporan por referencia en su totalidad:

Los siguientes ejemplos experimentales pretenden ser ilustrativos de la invención desvelada. Los ejemplos no son limitantes y el experto en la materia reconocerá que dentro del alcance de la invención descrita se incluyen otras realizaciones.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1. Biodisponibilidad de la fenilefrina

Se realizó el siguiente estudio para examinar el comportamiento de absorción de fenilefrina en el tracto GI. A hombres sanos y mujeres sanas no gestantes y que no estaban amamantando se les administraron dosis de 10 mg de clorhidrato de fenilefrina suministrados en el colon mediante cápsulas Enterion™ (régimen A - nueve sujetos), 10 mg de Sudafed PE™ (régimen B - ocho sujetos) o 30 mg de clorhidrato de fenilefrina suministrados en el colon mediante cápsulas Enterion™ (régimen C - ocho sujetos), todas ellas administradas por vía oral, después de una noche de ayuno. Las cápsulas Enterion™ (Pharmaceutical Profiles Ltd, UK) permiten suministrar el fármaco en una localización deseada dentro del tracto GI. Para determinar que las cápsulas habían alcanzado una localización deseada, las preparaciones de los regímenes A y C se administraron por vía oral con 210 ml de agua seguido por una bebida radiomarcada que contenía ácido 99m-Tc-ácido dietileno-triaminopentaacético (DTPA) 4 MBq en 30 ml de agua de manera que la localización de los materiales ingeridos pudieran visualizarse por formación de imágenes escintigráficas. Las cápsulas Enterion™ se activaron satisfactoriamente y la fenilefrina se liberó en 8 de 9 sujetos del régimen A y en 6 de 8 sujetos del régimen C. Las concentraciones en plasma de la fenilefrina, tanto en forma activa no conjugada como en forma inactivada conjugada, se determinaron extrayendo muestras de sangre venosa a 0, 5, 15, 30, 45 minutos y 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 14, 16 y 24 horas después de la dosis o activación de la cápsula. Las muestras de sangre se recogieron en un tubo que contenía heparina de litio y se centrifugaron antes de que hubieran transcurrido 30 minutos a 1500 g durante 15 minutos a 4 grados Celsius. En el plasma se analizó la fenilefrina en sus formas conjugada y no conjugada. La cantidad de fenilefrina conjugada se calculó restando la cantidad de fenilefrina no conjugada ensayada a partir de la cantidad de fenilefrina total ensayada.

En la Figura 6 se ilustra la concentración media en plasma del total así como la fenilefrina no conjugada detallada mostrada a continuación. En particular, la Figura 6A muestra un gráfico semi-logarítmico, y la Figura 6B muestra un gráfico lineal. Aunque están presentes tanto en la Figura 6A como en la Figura 6B, los gráficos para la fenilefrina no conjugada generalmente solapan con los de la fenilefrina total y, por lo tanto, son difíciles de distinguir. La similitud entre la fenilefrina total y conjugada es evidente en la Figura 6C, que representa la C_{max} media de la fenilefrina total, no conjugada y conjugada ajustada a un nivel de dosis de 1 mg, después del suministro de 10 mg y 30 mg de fenilefrina en el colon. Como se ilustra en la Figura 6A, el gráfico para la fenilefrina no conjugada procedente de Sudafed PE™ alcanza un máximo rápidamente y después disminuye rápidamente a un nivel por debajo de 0,1 ng/ml en las primeras 4 horas después de la dosis. Por el contrario, los gráficos para dosis de 10 mg y 30 mg de fenilefrina no conjugada suministrada en el colon alcanzan un máximo y disminuyen más gradualmente y son bastante constantes durante un periodo de tiempo prolongado.

Tabla 11

Concentración media en plasma	Tiempo (horas después de la dosis)								
	0	0,083	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5
10 mg colon (Total)			0,205	0,260	0,333	0,746	1,36	1,96	2,13
Sudafed PE™ (Total)			5,43	32,7	55,4	56,8	55,3	47,8	38,3
30 mg colon (Total)				0,335	0,945	1,28	2,44	3,47	4,15
10 mg colon (no conjugado)	0,0586		0,304	0,145	0,125	0,135	0,160	0,187	0,182
Sudafed PE™ (no conjugado)			0,278	0,641	0,431	0,271	0,156	0,0945	0,0779
30 mg colon (no conjugado)	0,0458	0,0784	0,229	0,242	0,253	0,348	0,354	0,352	

(continuación)

Concentración media en plasma	Tiempo (horas después de la dosis)							
	0,0213	0,186	0,301	0,673	1,22	1,80	1,97	
10 mg colon (conjugado)								
Sudafed PE™ (conjugado)	5,17	32,1	55,0	56,5	55,2	47,7	38,3	
30 mg colon (conjugado)		0,239	0,726	1,07	2,11	3,12	3,79	

Concentración media en plasma	Tiempo (horas después de la dosis)							
	3	4	6	8	12	14	16	24
10 mg colon (Total)	2,53	3,06	3,07	2,86	2,68	2,42	2,34	1,94
Sudafed PE™ (Total)	28,8	19,5	9,61	4,26	1,77	1,39		
30 mg colon (Total)	4,88	5,53	6,93	7,33	6,50	6,01	5,71	439
10 mg colon (no conjugado)	0,165	0,150	0,111	0,068	0,038	0,059	0,064	0,059
Sudafed PE™ (no conjugado)	0,0811							
30 mg colon (no conjugado)	0,324	0,309	0,311	0,269	0,195	0,204	0,196	0,157
10 mg colon (conjugado)	2,36	2,91	2,96	2,79	2,62	2,38	2,30	1,91
Sudafed PE™ (conjugado)	28,8	19,5	9,61	4,26	1,77	1,39		
30 mg colon (conjugado)	4,56	5,22	6,61	7,06	6,30	5,81	5,51	4,43

5 Los datos se analizaron usando un procedimiento de análisis farmacocinético convencional para los siguientes parámetros: $C_{m\acute{a}x.}$, la concentración máxima en plasma observada; $T_{m\acute{a}x.}$, tiempo para alcanzar $C_{m\acute{a}x.}$; $T_{lag.}$, el momento en el que el fármaco fue cuantificable en el plasma por primera vez; $ABC_{0-24.}$, el área bajo la curva de concentración-tiempo desde la dosificación o activación hasta 24 horas después; $ABC_{0-\infty.}$, el área bajo la curva de concentración-tiempo desde la dosificación o activación hasta el infinito; $t_{1/2.}$, semivida de eliminación terminal. La biodisponibilidad relativa, mostrada como F_{rel} en las siguientes tablas, indica la biodisponibilidad de la fenilefrina administrada en el colon con respecto a la administrada como una formulación oral de liberación inmediata. Los resultados se muestran en las Tablas 11, 12 y 13. Además, en la Figura 6 se presentan gráficamente los perfiles de concentración en plasma de la fenilefrina total así como la fenilefrina no conjugada.

15 La concentración en plasma de la formulación de fenilefrina de liberación inmediata alcanzó un máximo rápidamente después de la administración oral en aproximadamente 1,5 horas y rápidamente disminuyó a la mitad de la concentración máxima en 2,5 horas (véanse las Tablas 11, 12 y 13). En comparación, la fenilefrina suministrada y absorbida a través del colon alcanzó su concentración máxima en aproximadamente 6 horas (10 mg) u 8 horas (30 mg), disminuyendo lentamente en concentración para alcanzar la concentración semimáxima aproximadamente en 12 horas (10 mg).

Adicionalmente, la forma activa no conjugada representaba únicamente una parte muy pequeña de la concentración

5 en plasma de la fenilefrina, que rápidamente alcanzó su concentración máxima en plasma y se eliminó cuando la administración fue como una forma de liberación inmediata. La proporción de la fenilefrina no conjugada, activa, en comparación con la fenilefrina total que estaba disponible en el plasma a lo largo del tiempo puede determinarse dividiendo el valor de $ABC_{0-\infty}$ de la fenilefrina no conjugada por el valor de $ABC_{0-\infty}$ de la fenilefrina total. Cuando se administraron 10 mg de fenilefrina en forma de liberación inmediata, la forma no conjugada activa de la fenilefrina representaba como máximo solo aproximadamente un 0,5 % de la concentración de fenilefrina total detectada en el plasma a lo largo del tiempo. En comparación, cuando se administraron 10 mg de fenilefrina mediante una liberación en el colon, la forma no conjugada activa de la fenilefrina representaba aproximadamente el 2,2 % de la concentración de fenilefrina total detectada en el plasma a lo largo del tiempo. Aproximadamente el 5 % de la fenilefrina total estaba disponible en forma activa cuando se administraban 30 mg de fenilefrina mediante una liberación en el colon.

Tabla 12. Valores medios \pm DT de parámetros farmacocinéticos para la fenilefrina total

Parámetro	10 mg PE-colon (régimen A) n = 8	10 mg Sudafed PE™ (régimen B) n = 9	30 mg PE-colon (régimen C) n = 6
C_{max} (ng/ml)	3,61 \pm 1,60	63,6 \pm 27,5	7,75 \pm 2,60
T_{max} (horas)	6,00 (3,00-16,0) _a	1,50 (0,750-2,00) _a	8,00 (2,50-12,0) _a
T_{tag} (horas)	0,875 (0,0800-2,50) _a	0,08 (0,08-0,25) _a	0,75 (0,00-1,50) _a
ABC_{0-24} (ng.h/ml)	46,7 \pm 28,5	198 \pm 65,4	122 \pm 52,0
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	81,7 \pm 51,5 (n = 5)	201 \pm 69,7 (n = 8)	179 (n = 2)
$t_{1/2}$ (horas)	9,40 \pm 4,94 (n = 5)	1,99 \pm 0,732 (n = 8)	7,57 (n = 2)
Frel last %	22,3 \pm 8,46		20,2 \pm 5,47
_a Mediana (intervalo)			

Tabla 13. Valores medios \pm DT de parámetros farmacocinéticos de la fenilefrina no conjugada

Parámetro	10 mg PE-colon (régimen A) n = 8	10 mg Sudafed PE™ (régimen B) n = 9	30 mg PE-colon (régimen C) n = 6
C_{max} (ng/ml)	0,400 \pm 0,454	0,704 \pm 0,369	0,468 \pm 0,174
T_{max} (horas)	1,50 (0,250-3,00) _a	0,500 (0,250-0,750) _a	2,25 (0,750-6,03) _a
T_{tag} (horas)	0,0800 (0-0,750) _a	0,0800 (0,0800-0,250) _a	0 (0-0,750) _a
ABC_{0-24} (ng.h/ml)	1,58 \pm 0,915	0,561 \pm 0,165	5,17 \pm 1,56
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	2,87 (n = 2)	0,640 \pm 0,268 (n = 5)	8,94 \pm 5,16 (n = 3)
$t_{1/2}$ (horas)	8,19 (n = 2)	1,11 \pm 1,36 (n = 5)	10,8 \pm 7,99 (n = 3)
Frel last %	332 \pm 232		333 \pm 140
_a Mediana (intervalo)			

Tabla 14. Media \pm valores DT de los parámetros farmacocinéticos para la fenilefrina conjugada

Parámetro	10 mg PE-colon (régimen A) n = 8	10 mg Sudafed PE™ (régimen B) n = 9	30 mg PE-colon (régimen C) n = 6
C _{max} (ng/ml)	3,47 \pm 1,58	63,3 \pm 27,4	7,43 \pm 2:62
T _{máx} (horas)	6,00 (3,00-16,0) _a	1,50 (0,750-2,00) _a	8,00 (2,50-,12,00) _a
T _{tag} (horas)	0,875 (0,0800-2,50) _a	0,0800 (0,0800,0,250) _a	0,750 (0-1,50) _a
ABC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	45,2 \pm 28,3	198 \pm 65,3	114 \pm 55,4
ABC _{0-∞} (ng.h/ml)	80,9 \pm 51,9 (n = 5)	200 \pm 69,7 (n = 8)	174 (n = 2)
t _{1/2} (horas)	9,68 \pm 4,99 (n = 5)	2,02 \pm 0,747 (n = 8)	7,57(n=2)
Frel last %	8,38		18,5 \pm 5,98
_a Mediana (intervalo)			

La administración del comprimido de liberación inmediata, Sudafed PE™, dio como resultado una rápida absorción de la fenilefrina no conjugada. La T_{máx} variaba de 0,25 a 0,75 horas después de la dosificación y el valor medio de C_{max} fue 0,704 \pm 0,369 ng/ml. El valor de ABC₀₋₂₄, que muestra la cantidad total de fármaco que reside en el plasma a lo largo del tiempo entre el momento de la dosificación y 24 horas después de la dosis, de la fenilefrina no conjugada fue de 0,561 \pm 0,165 ng.h/ml y la semivida terminal varió de 0,323 a 3,52 horas. Estos datos de la fenilefrina no conjugada están en estrecho acuerdo con la información publicada sobre la farmacocinética de la fenilefrina. El suministro de 10 mg de clorhidrato de fenilefrina en el colon dio como resultado una reducción en la C_{max} y una T_{máx} prolongada para la fenilefrina no conjugada en comparación con la formulación de liberación inmediata. Sin embargo, los valores de ABC₀₋₂₄ para la fenilefrina no conjugada fueron mayores que los valores para Sudafed PE™. La T_{máx} fue variable y variaba de 0,25 a 3 horas. El valor medio de C_{max} fue 0,400 \pm 0,454 ng/ml y el valor medio de ABC₀₋₂₄ fue de 1,58 \pm 0,915 ng.h/ml. La semivida terminal varió de 2,91 a 13,5 horas, que es mayor que los valores indicados para el comprimido de liberación inmediata. Los datos sugieren que la absorción en el colon era limitante de la velocidad sobre la eliminación y que la fase terminal, por lo tanto, indica una absorción continuada.

Como ocurrió con el suministro de 10 mg de clorhidrato de fenilefrina en el colon, el suministro de 30 mg de clorhidrato de fenilefrina dio como resultado una absorción prolongada con un valor de T_{máx} prolongado y un valor de C_{max} reducido para la fenilefrina no conjugada. El valor de T_{máx} varió de 0,75 a 6,03 horas y el valor medio de C_{max} fue de 0,468: 0,174 ng/ml. El valor medio de ABC₀₋₂₄ fue 5,17 \pm 1,56 ng.h/ml y la biodisponibilidad relativa media fue 333 \pm 140 % (intervalo del 213 al 544 %) en comparación con la biodisponibilidad medida para una administración oral de fenilefrina en su forma de liberación inmediata. La semivida terminal varió de 2,98 a 18,9 horas.

Sorprendentemente, los resultados muestran que la absorción colónica de fenilefrina demuestra una concentración en plasma sostenida más deseable en comparación con la administración oral de liberación inmediata de fenilefrina y que una mayor proporción de fenilefrina permanece en la forma activa no conjugada. La absorción colónica, sin embargo, carece de la explosión inicial que consigue la administración oral de liberación inmediata.

Ejemplo 2. Se realizaron formulaciones a modo de ejemplo A-G y se determinaron los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución de las formulaciones A-G a modo de ejemplo (detalladas en la Tabla 2) se examinaron durante un periodo de tiempo de 14 horas usando un aparato de disolución USP I ajustado a 75 rpm. El estudio de disolución se realizó a 37°C \pm 0,5°C con 900 ml de agua tamponada con tampón fosfato 0,5 mM a pH 7,4. A cada intervalo de tiempo, se analizó una muestra de la solución mediante HPLC a 215 nm para determinar el porcentaje de fenilefrina disuelta. Los resultados de disolución, que son un promedio de 3 ensayos, se muestran en la Tabla 15. Del mismo modo, en la Figura 3 se representan los perfiles de disolución.

Tabla 15

Tiempo (horas)	% de fenilefrina disuelta para las formulaciones A-G ejemplares						
	A	B	C	D	E	F	G
0	0	0	0	0	0	0	0
0,3	3,9	5,3	7,0	5,4	7,0	7,1	5,2
0,5	7,6	8,3	9,7	10,3	12,1	10,6	9,5
0,75	10,7	10,2	11,4	15,2	20,3	13,2	12,7
1	13,4	12,2	12,9	20,6	20,5	15,8	15,2
2	27,4	19,5	18,5	44,2	41,1	28,4	28,8
3	44,0	27,8	24,7	67,2	60,6	44,0	46,9
4	60,8	36,5	31,4	89,1	77,6	58,5	63,8
5	77,6	45,1	38,3	101,7	92,9	73,5	80,8
6	89,3	54,7	45,3	107,7	102,3	87,3	94,8
8	102,9	74,8	60,0	109,2	104,7	98,2	106,0
10	105,7	92,0	75,8	110,0	106,9	100,6	107,7
12	106,4	100,3	90,3	110,5	108,2	102,4	108,6
14	106,8	101,7	101,1	110,9	109,5	103,6	109,3

5 **Ejemplo 3. Se realizó la formulación a modo de ejemplo detallada en la Tabla 9 y se determinaron los perfiles de disolución**

El perfil de liberación de la fenilefrina desde un comprimido de acuerdo con el ejemplo detallado en la Tabla 9 se estudió durante un periodo de tiempo de 12 horas usando un aparato de disolución USP II comenzando a 50 rpm. El estudio de disolución se realizó con 750 ml de fluido gástrico simulado TS USP (sin enzimas) durante la primera hora. Después de una hora, el pH del medio se elevó a pH 6,8 añadiendo 250 ml de solución de Tri Fosfato Sódico 2,0 M y el estudio de disolución se realizó durante 11 horas más. A cada intervalo de tiempo, se analizó una muestra de la solución para determinar el porcentaje de fenilefrina disuelto. La Figura 4 presenta los datos gráficamente.

10 **Ejemplo 4. Se realizó la formulación a modo de ejemplo detallada en la Tabla 10 y se determinaron los perfiles de disolución**

El perfil de liberación de la fenilefrina desde un comprimido bicapa de acuerdo con la formulación I a modo de ejemplo detallada en la Tabla 10 se estudió durante un periodo de tiempo de 12 horas. El perfil de liberación de fenilefrina desde un comprimido de acuerdo con el ejemplo se estudió durante un periodo de tiempo de 12 horas usando un aparato de disolución USP II comenzando a 50 rpm. El estudio de disolución se realizó con 750 ml de fluido gástrico simulado TS USP (sin enzimas) durante la primera hora. Después de una hora, el pH del medio se elevó a pH 6,8 añadiendo 250 ml de solución de Tri Fosfato Sódico 2,0 M y el estudio de disolución se continuó durante 11 horas más. A cada intervalo de tiempo, se analizó una muestra de la solución para determinar el porcentaje de fenilefrina disuelta. La Figura 5 ilustra el perfil de disolución basado en un promedio de 6 ensayos.

15 **Ejemplo 5. Modelo farmacocinético de la absorción de fenilefrina en el tracto GI.**

Para ayudar a entender cómo afectan la dosis, la velocidad de liberación y la región de absorción del tracto GI a los niveles de concentración en plasma, se desarrolló un modelo farmacocinético incorporando la absorción diferencial a lo largo del tracto GI y la cinética de liberación del fármaco como una función entrante, con el fin de predecir las concentraciones en plasma de fenilefrina no conjugada. En la Tabla 16 se resumen intervalos preferidos para el suministro de una parte de fenilefrina como liberación inmediata (LI) en el tracto GI superior, liberación sostenida (LS) en el tracto GI superior y/o administración en el colon para escenarios de dosis de 30 mg y 60 mg de fenilefrina (PE).

Tabla 16

	Intervalos para un escenario de dosis de 30 mg de PE	Intervalos para un escenario de dosis de 60 mg de PE
Parte de dosis suministrada como liberación inmediata en el GI superior (mg)-LI	0-15	0-30
Parte de dosis suministrada como liberación sostenida en el GI superior (mg)-LS	0-25	0-50
Parte de dosis suministrada en el colon (mg) - colónica	0-30	0-60

5 Los resultados de las simulaciones para una dosis de liberación inmediata de 10 mg de fenilefrina así como los escenarios de dosis de 30 mg de fenilefrina que cubren los intervalos detallados en la Tabla 16 se presentan en la Tabla 17 así como gráficamente en la Figura 7. Basándose en los resultados de estas simulaciones, la realización preferida para una dosis de 30 mg de fenilefrina proporciona el siguiente perfil de suministro: aproximadamente 7,5 mg de fenilefrina suministrados en una forma de liberación inmediata en el tracto GI superior y el resto de fenilefrina suministrado en una forma de liberación sostenida en el tracto GI superior y/o colon (por ejemplo, aproximadamente 17,5 mg de fenilefrina suministrados en una forma de liberación sostenida en el tracto GI superior y aproximadamente 5 mg de fenilefrina suministrados en el colon).

Tabla 17

Escenarios de dosis de 30 mg de fenilefrina	C _{max} ng/ml	^a C _{12H} ng/ml	ABC _{0-∞} ng/ml * h	Biodisponibilidad relativa en comparación con comprimido de 10 mg de PE ^b 3X Sudafed PE (ABC _{0-∞} de un escenario/ABC _{0-∞} Ref.)
10 mg sólo LI	0,751	0,006	0,9976	-----
15 mg LI + 15 mg LS	1,316	0,038	4,3208	1,44
5 mg LI + 25 mg LS	0,752	0,082	6,3788	2,13

(continuación)

Escenarios de dosis de 30 mg de fenilefrina	C _{max} ng/ml	^a C _{12H} ng/ml	ABC _{0-∞} ng/ml * h	Biodisponibilidad relativa en comparación con comprimido de 10 mg de PE ^b 3X Sudafed PE (ABC _{0-∞} de un escenario/ABC _{0-∞} Ref.)
10 mg LI + 10 mg LS + 10 mg colónico	0,781	0,128	6,0051	2,01
10 mg LI + 7,5 mg LS + 12,5 mg colónico	0,774	0,129	6,2558	2,09
4 mg LI + 13 mg LS + 13 mg colónico	0,420	0,148	6,5986	2,20
4 mg LI + 9,75 mg LS + 16,25 mg colónico	0,330	0,171	7,4090	2,48
15 mg LS + 15 mg colónico	0,486	0,164	7,1112	2,38
11,5 mg LS + 18,5 mg colónico	0,274	0,186	7,9095	2,64
30 mg colónico	0,280	0,237	9,3762	3,13

a: concentración en plasma de fenilefrina 12 horas después de la administración de la dosis

b: la referencia es comprimido de 10 mg de PE Sudafed proporcionado cada 4 horas durante 12 horas

5 Los resultados de las simulaciones para una dosis de liberación inmediata de 10 mg de fenilefrina así como los escenarios de dosis de 60 mg de fenilefrina que cubren los intervalos detallados en la Tabla 16 se presentan en la Tabla 18 así como gráficamente en la Figura 8. Basándose en los resultados de estas simulaciones, la realización preferida para una dosis de fenilefrina de 60 mg proporciona el siguiente perfil de suministro: aproximadamente 10 mg de fenilefrina suministrados en una forma de liberación inmediata en el tracto GI superior y el resto de la fenilefrina suministrado en una forma de liberación sostenida en el tracto GI superior y/o colon (por ejemplo, aproximadamente 20 mg de fenilefrina suministrados en una forma de liberación sostenida en el tracto GI superior y aproximadamente 30 mg de fenilefrina suministrados en el colon.

Tabla 18

Escenarios de dosis de 60 mg de fenilefrina	C _{max} ng/ml	^a C _{12Hr} ng/ml	ABC _{0-∞} ng/ml * h	Biodisponibilidad relativa en comparación con ^b 3X Sudafed PE 10 mg comprimido (ABC _{0-∞} de un escenario/ABC _{0-∞} Ref.)
sólo 10 mg de IR	0,751	0,006	0,9976	-----
30 mg IR + 30 mg SR	2,476	0,012	8,7445	1,46
10 mg IR + 50 mg SR	1,390	0,076	11,1016	1,85
20 mg IR + 20 mg SR + 20 mg colónico	1,562	0,150	11,9906	2,00
20 mg IR + 15 mg SR + 25 mg, colónico	1,5472	0,168	12,2457	2,05
8 mg IR + 26 mg SR + 26 mg colónico	0,689	0,211	14,0798	2,35
8 mg IR + 19,5 mg SR + 32,5 mg colónico	0,660	0,252	14,6707	2,45
30 mg SR + 30 mg colónico	0,892	0,186	14,3403	2,40
23 mg SR + 37 mg colónico	0,683	0,276	15,7538	2,63

(continuación)

Escenarios de dosis de 60 mg de fenilefrina	C _{max} ng/ml	^a C _{12Hr} ng/ml	ABC _{0-∞} ng/ml * h	Biodisponibilidad relativa en comparación con ^b 3X Sudafed PE 10 mg comprimido (ABC _{0-∞} de un escenario/ABC _{0-∞} Ref.)
60 mg colónica	0,559	0,463	18,7524	3,13

a: concentración en plasma de fenilefrina 24 horas después de la administración de la dosis

b: la referencia es comprimido de 10 mg de PE Sudafed proporcionado cada 4 horas durante 24 horas

15 Para las realizaciones descritas en el presente documento, es de esperar que las composiciones que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el núcleo, capa(s) y revestimiento descritos presenten perfiles de concentración en plasma como los mostrados en la Figura 7 y la Figura 8. Por lo tanto, dadas las enseñanzas específicas de la presente memoria descriptiva, un experto en la materia puede poner en práctica la invención, sin experimentación indebida, para conseguir un perfil de dosificación deseado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, en la que la composición comprende:

a) un núcleo que comprende una matriz polimérica que comprende hidroxipropilcelulosa y sal sódica de carboximetilcelulosa, y fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

5 b) una capa erosionable, que opcionalmente comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

en la que, después de la ingestión de la composición por un sujeto, al menos una parte de la fenilefrina se absorbe en el colon del sujeto.

10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que al menos el 5 % en peso de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se absorbe en el colon del sujeto.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende uno o más gránulos que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que uno o más gránulos tienen un revestimiento de granulo erosionable sobre la superficie de dicho gránulo (o gránulos).

15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el revestimiento de gránulo erosionable comprende un polímero sensible al pH o un polímero específico de colon.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende adicionalmente un potenciador de la penetración.

20 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa erosionable comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico o copolímero de injerto alcohol polivinílico-polietilenglicol y carboximetil celulosa o sal sódica de carboximetil celulosa.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la capa erosionable comprende adicionalmente celulosa microcristalina.

25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa erosionable encapsula parcial o completamente el núcleo.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende adicionalmente celulosa microcristalina y/o estearato de magnesio.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la capa erosionable comprende uno o más polímeros a base de alcohol polivinílico.

30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la capa erosionable comprende adicionalmente loratadina o desloratadina.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende los siguientes componentes:

aproximadamente un 4-5 % (p/p) de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

aproximadamente un 4-5 % (p/p) de hidroxipropil celulosa 300-600 cPs al 10 %,

35 aproximadamente un 4-5 % (p/p) de hidroxipropil celulosa 150-300 cPs al 2 %,

aproximadamente un 16-17 % (p/p) de sal sódica de carboximetilcelulosa,

aproximadamente un 59-61 % (p/p) de celulosa microcristalina y

aproximadamente un 0,9-1 % (p/p) de estearato de magnesio; y

la capa erosionable comprende los siguientes componentes:

40 aproximadamente un 1-2 % (p/p) de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y

aproximadamente un 6-10 % (p/p) de polímero a base de alcohol polivinílico;

en todos los casos, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

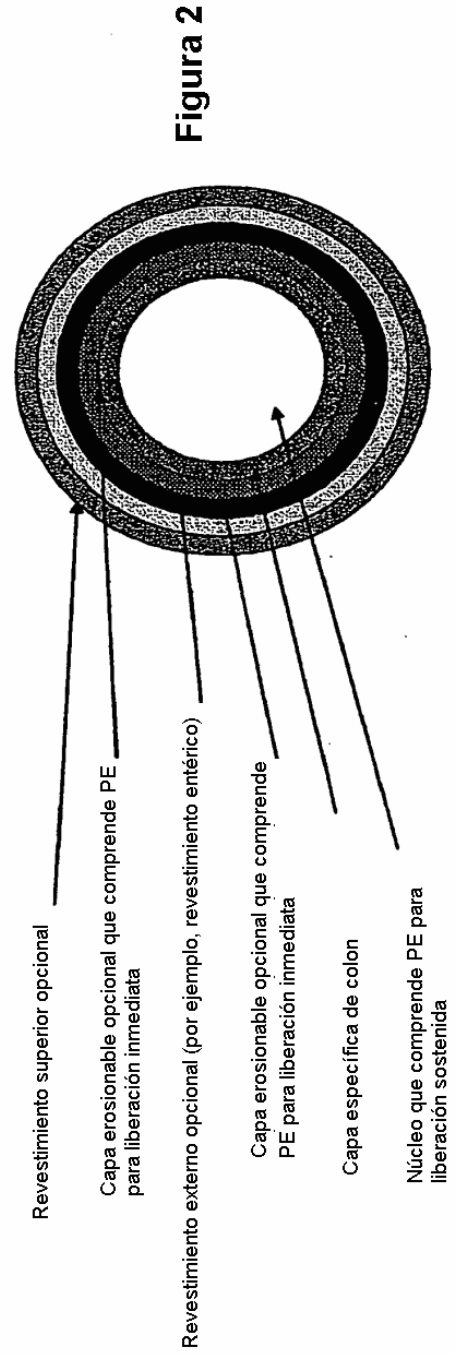
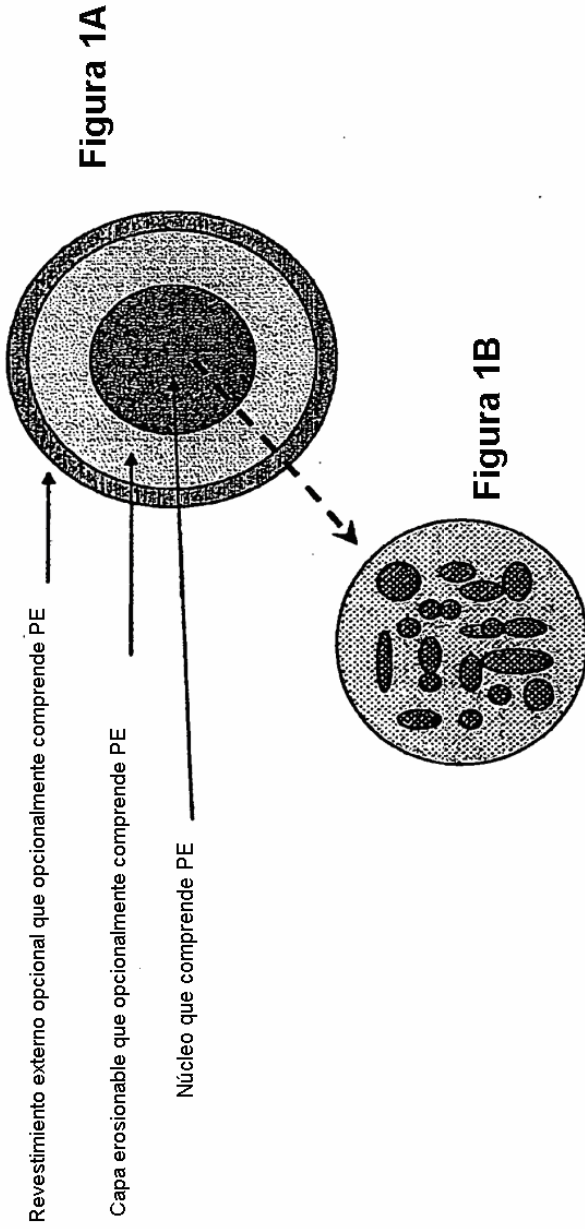
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el polímero a base de alcohol polivinílico es un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la capa erosionable comprende además aproximadamente un 0,9-1 % (p/p) de loratadina o desloratadina con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende los siguientes componentes:
- 5 aproximadamente 22,5 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
aproximadamente 25 mg de hidroxipropil celulosa 300-600 cPs al 10 %,
aproximadamente 25 mg de hidroxipropil celulosa 150-300 cPs al 2 %,
aproximadamente 90 mg de sal sódica de carboximetilcelulosa,
aproximadamente 332,5 mg de celulosa microcristalina y
- 10 aproximadamente 5 mg de estearato de magnesio.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 16, en la que la capa erosionable comprende los siguientes componentes:
- aproximadamente 7,5 mg de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y
aproximadamente 36-54 mg de polímero a base de alcohol polivinílico.
- 15 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que el polímero a base de alcohol polivinílico es un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que la capa erosionable comprende adicionalmente aproximadamente 5 mg de loratadina o desloratadina.
- 20 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente comprende un revestimiento externo.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el revestimiento externo contiene fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el revestimiento externo es un revestimiento entérico.
- 25 23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el revestimiento externo comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y alcohol polivinílico.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el revestimiento externo comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.
- 30 25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el revestimiento externo comprende:
- un 1-2 % (p/p) de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
un 6-10 % (p/p) de polímero a base de alcohol polivinílico y
opcionalmente un 0,9-1 % (p/p) de loratadina;
- en todos los casos, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 35 26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa erosionable es una capa específica de colon; en la que después de la ingestión por un sujeto, la capa específica de colon se degrada por la acción de unas condiciones específicas del colon del sujeto.
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que las condiciones específicas de colon son una enzima específica de colon.
- 40 28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la capa específica de colon comprende uno o más polímeros seleccionados de uno o más del grupo que consiste en: N,N-dimetilacrilamida, N-t-butilacrilamida, ácido acrílico reticulado con compuestos azoaromáticos, quitosano, goma laca, almidón de guisante, amilosa, amilosa etilcelulosa y una combinación de pectina, quitosano e hidroxipropil metilcelulosa.
- 45 29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la que la capa específica de colon encapsula al núcleo.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, que adicionalmente comprende una capa erosionable adicional que comprende opcionalmente fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 31. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 o 30, que comprende adicionalmente un revestimiento externo.
32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en la que el revestimiento externo es un revestimiento entérico.
33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la capa erosionable encapsula la capa específica de colon.
- 10 34. La composición farmacéutica para la administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa erosionable es una capa sensible al pH que se disgrega completamente en unas condiciones de pH en el colon.
35. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34, en la que las condiciones de pH son de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 7,0.
- 15 36. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en la que las condiciones de pH son de aproximadamente pH 5,7 a aproximadamente pH 6,8.
37. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 que adicionalmente comprende una capa erosionable adicional que encapsula la capa sensible al pH y el núcleo, comprendiendo opcionalmente además la capa erosionable fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 38. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, que adicionalmente comprende un revestimiento externo.
39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, en la que el revestimiento externo es un revestimiento entérico.
40. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34, en la que la capa sensible al pH encapsula el núcleo.
- 25 41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 26 o 34, que adicionalmente comprende un revestimiento superior.
42. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 20, 26 o 34, que adicionalmente comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 30 43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se formulan en el núcleo, la capa erosionable, un revestimiento externo o cualquier combinación de dos o más de los mismos.
44. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 20 o 43, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se formulan en la capa erosionable.
- 35 45. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más del grupo que consiste en un antihistamínico, un analgésico, un antipirético y un agente antiinflamatorio no esteroideo.
- 40 46. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, en la que el antihistamínico se selecciona del grupo que consiste en difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prometazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, cromolina, loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetirizina, astemizol y levocabastina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.
47. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales se formulan en forma de liberación inmediata.
- 45 48. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales son loratadina o desloratadina en forma de liberación inmediata.
49. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en la que la composición se formula como una cápsula o un comprimido.
50. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en la que uno o más agentes terapéuticos adicionales están en forma de liberación sostenida.

51. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, para su uso como un medicamento para el tratamiento de los síntomas de resfriado, gripe, alergia o rinitis no alérgica.

52. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51, en la que el medicamento está en una forma para la administración cada 8 horas, 12 horas o 24 horas.



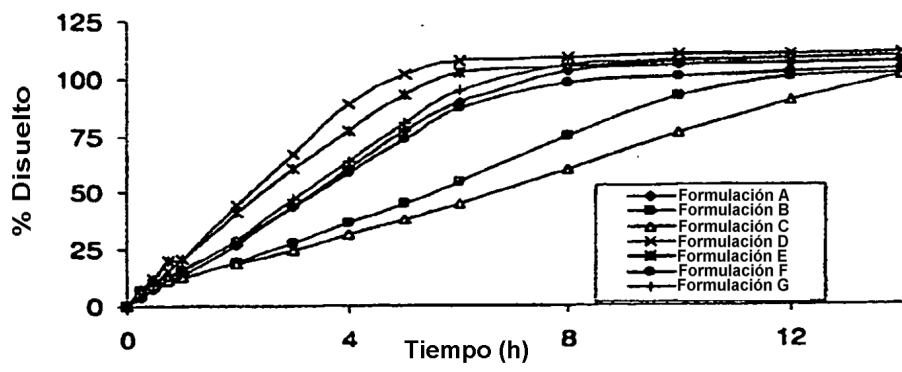


Figura 3

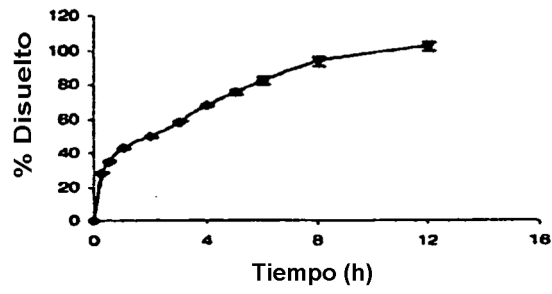


Figura 4

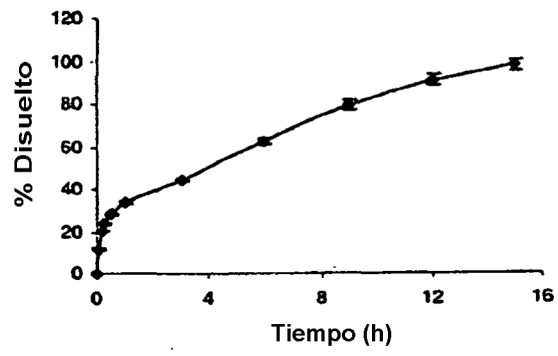


Figura 5

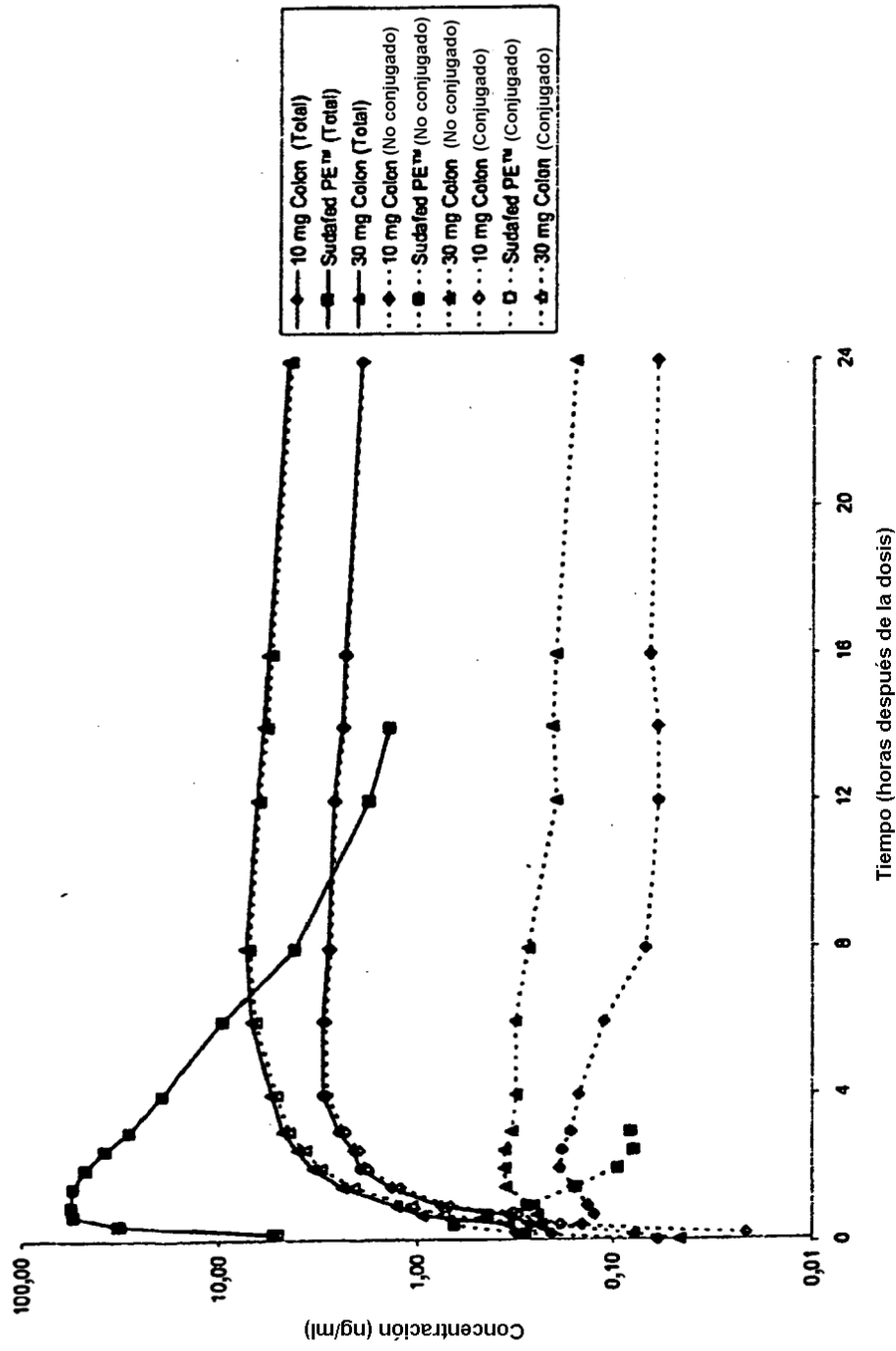


Figura 6A

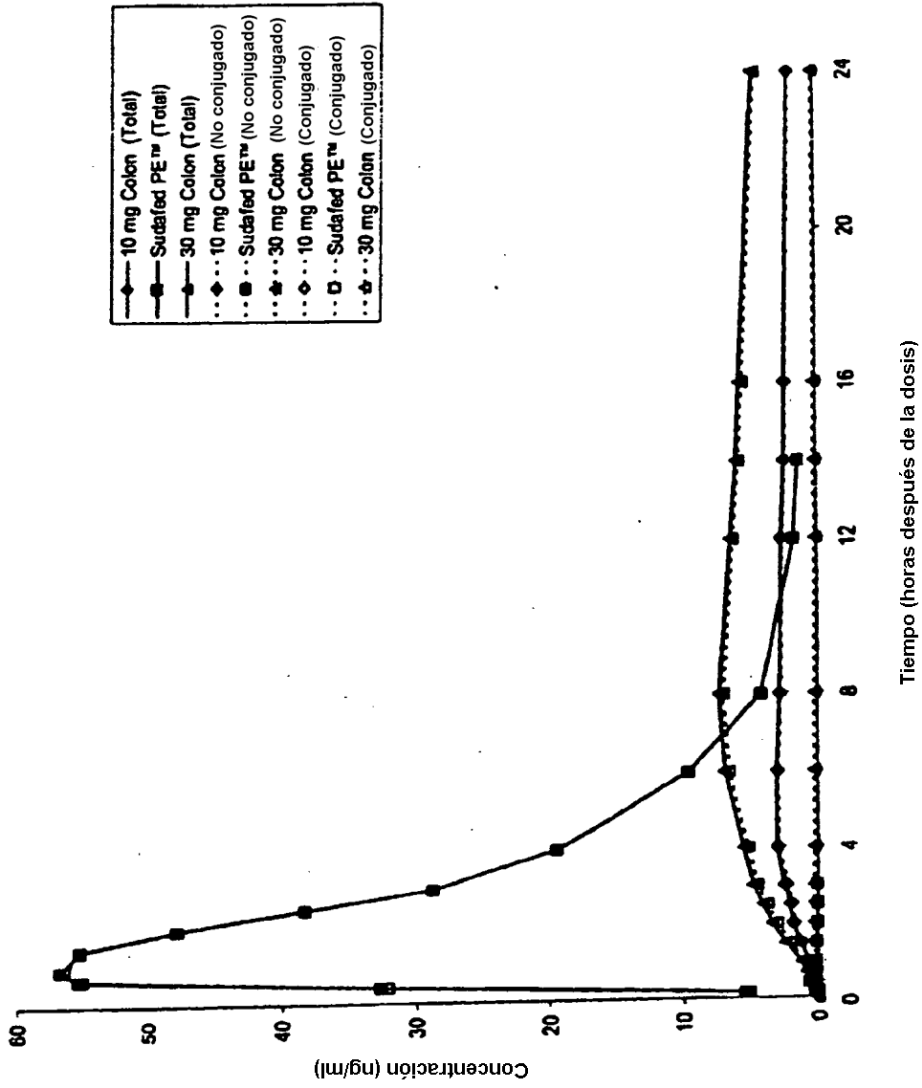


Figura 6B

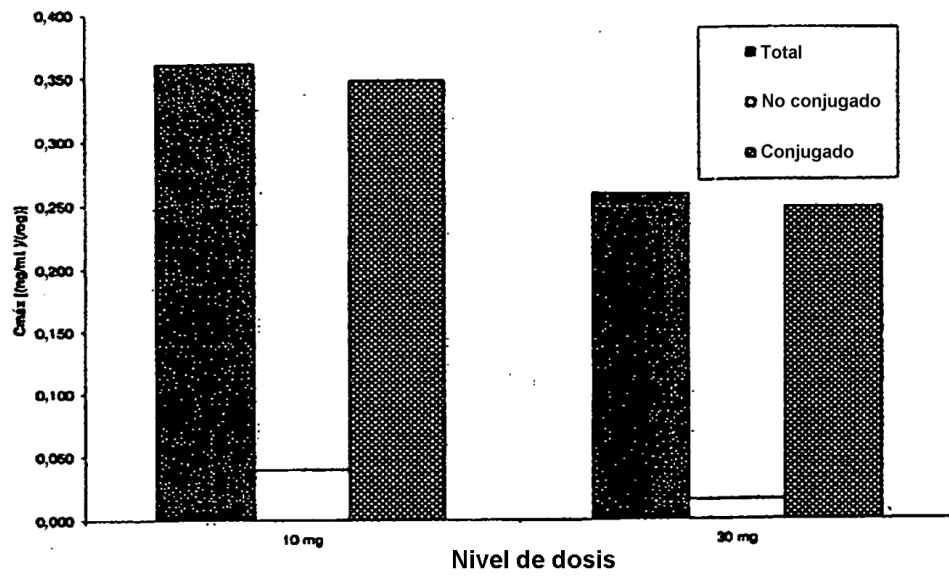


Figura 6C

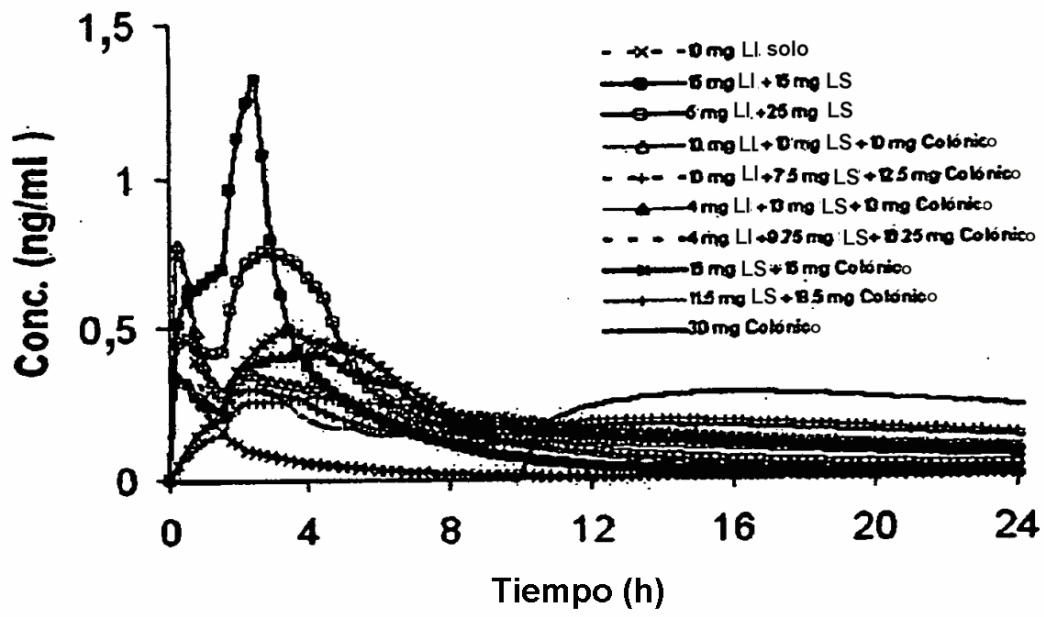


Figura 7

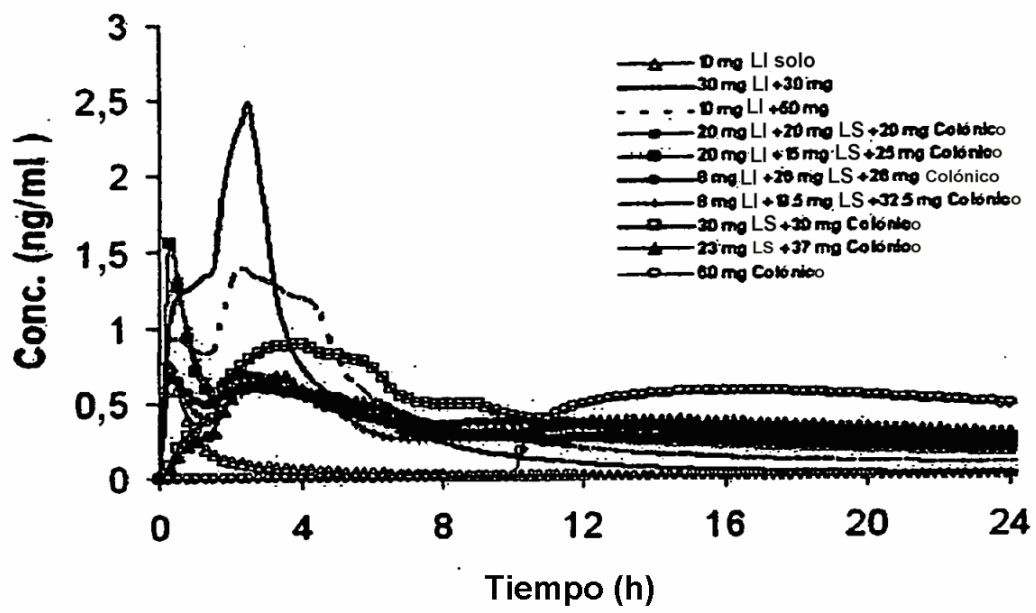


Figura 8