

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 402**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004 E 04795818 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1677760**

54 Título: **Suspensiones analgésicas de liberación controlada**

30 Prioridad:

30.10.2003 US 697840

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2013

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NJ 08558-9418, US**

72 Inventor/es:

**WYNN, DAVID, W.;
MCNALLY, GERARD y
PARIKH, NICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 402 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

Suspensiones analgésicas de liberación controlada.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación controlada adecuada para formas de dosificación líquidas para la administración de principios activos, tales como analgésicos.

5 **Antecedentes de la invención**

Los agentes terapéuticos para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre incluyen analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un tipo de dichos agentes terapéuticos. Incluyen derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico, derivados de ácido bifenilcarboxílico, oxicams, y AINE selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

10 Los ácidos propiónicos incluyen por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, y ketoprofeno. El ibuprofeno en particular es un AINE bien conocido ampliamente usado que tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Ha estado disponible en el mercado como un fármaco de venta libre en muchas formas durante varios años. El ibuprofeno es conocido químicamente como ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico.

15 Los AINE se administran normalmente en una base de una a cuatro veces al día, variando la dosis diaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 100 a 1600 y más preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200 miligramos.

20 El acetaminofeno es un analgésico bien conocido, con una dosis diaria que varía de aproximadamente 325 a aproximadamente 4000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 650 a aproximadamente 4000 miligramos. El acetaminofeno se usó por primera vez en medicina por Van Mering en 1893, pero solamente desde 1949 ha obtenido popularidad como alternativa eficaz a la aspirina para usos analgésicos en el mercado de venta libre. La farmacología de APAP se revisó por B. Ameer y col., Ann. Int. Med. 87, 202 (1977). Considerando el uso extendido de APAP y el volumen de su fabricación, tanto su fabricación como su uso como analgésico son bien conocidos para los especialistas en la técnica.

25 Se sabe administrar AINE, acetaminofeno, y otros fármacos en múltiples dosis durante 12 o 24 horas. Por ejemplo, se sabe administrar múltiples dosis que contienen cantidades iguales de ibuprofeno durante 12 a 24 horas. Adicionalmente, también se sabe administrar una dosis inicial más elevada, seguido por dosis de mantenimiento relativamente bajas. Véase, por ejemplo, Palmisano y col., Advances in Therapy, Vol. 5, Nº 4, Julio/Agosto 1988 (uso de múltiples dosis de ketoprofeno (dosis inicial de 150 mg seguido por dosis posteriores de 75 mg) e ibuprofeno (dosis inicial de 800 mg seguido por dosis posteriores de 400 mg)).

30 En particular, con respecto a analgésicos administrados por vía oral, el deseo de extender la duración del efecto terapéutico condujo al desarrollo de formulaciones de liberación controlada que posibilitan una administración diaria única. Beneficiosamente, una administración de una vez al día mejora el cumplimiento del paciente con las dosificaciones recomendadas durante el tratamiento terapéutico.

35 Las formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada se han usado desde hace tiempo para optimizar el suministro de fármaco y potenciar el cumplimiento del paciente, especialmente reduciendo la cantidad de dosis de medicina que el paciente debe tomar en un día. Para este propósito, a menudo es deseable reducir la tasa de liberación de un fármaco u otro principio activo desde una forma de dosificación en los fluidos gastrointestinales ("g.i.") de un paciente, especialmente para proporcionar una acción prolongada del fármaco en el cuerpo.

40 La velocidad a la cual un fármaco suministrado por vía oral alcanza su sitio de acción en el cuerpo depende de varios factores, incluyendo la tasa y grado de absorción del fármaco en la sangre a través de la mucosa g.i. Sin embargo, antes de que un fármaco pueda absorberse en la sangre, primero debe disolverse en los fluidos g.i. Para muchos fármacos, la absorción a través de las membranas g.i. es relativamente rápida en comparación con su disolución en los fluidos g.i., lo que hace de la disolución del fármaco la etapa limitante de la velocidad en la absorción de fármaco. Por lo tanto, un formulador puede controlar de forma eficaz la tasa de absorción del fármaco en la sangre modificando la velocidad de disolución del fármaco.

45 También es particularmente deseable para una forma de dosificación farmacéutica suministrar más de un fármaco, cada uno a una tasa modificada. Como la aparición y duración de la eficacia terapéutica de los fármacos varía ampliamente, así como sus respectivas absorción, distribución, metabolismo y eliminación, a menudo es deseable modificar la liberación de diferentes fármacos en diferentes modos, o liberar un primer fármaco inmediatamente de la forma de dosificación, mientras que un segundo fármaco se libere de un modo "modificado", por ejemplo, retardado o controlado.

50 Los mecanismos bien conocidos por los cuales una forma de dosificación puede suministrar un fármaco a una velocidad controlada (por ejemplo, liberación sostenida, prolongada, ampliada o retardada) incluyen difusión, erosión, y osmosis. A menudo es práctico diseñar formas de dosificación que usan una combinación de los

mecanismos anteriores para conseguir un perfil de liberación controlado particularmente deseable para un principio activo en particular.

5 De forma desventajosa, muchas aplicaciones de liberación controlada emplean unidades de dosificación sólidas que tienen un gran tamaño y peso final. La administración de dichas unidades de dosificación presenta problemas especialmente a aquellos pacientes con dificultad para tragar, tales como niños y ancianos. Por lo tanto, es adicionalmente deseable proporcionar dichas medicinas de liberación controlada en una forma sólida masticable u oralmente disgregable o una forma líquida. Para muchos pacientes, las formas de dosificación oral líquidas son más preferidas porque pueden tragarlas sin la etapa adicional de masticar.

10 Las formas líquidas orales se han usado habitualmente para suministrar medicaciones inmediatamente liberadas durante muchos años. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.374.659; 4.788.220; 4.975.465; y 5.183.829. Sin embargo, la incorporación de una medicación de liberación controlada en una forma de dosificación líquida presenta retos de formulación significativos. En particular, normalmente se emplean partículas revestidas o químicamente unidas para portar la parte de liberación modificada del fármaco. Las propiedades de dichas partículas, así como las del vehículo líquido para suspenderlas, deben ser compatibles de modo que las partículas puedan mantenerse en un estado uniformemente dispersado. Un reto particular es evitar una liberación prematura del fármaco a partir de las partículas suspendidas durante la vida en almacenamiento de la forma de dosificación líquida antes de la ingesta por un paciente. Adicionalmente, el mantenimiento del perfil de disolución deseado así como la uniformidad deseada de la dosis de la forma de dosificación líquida durante toda su vida útil son retos adicionales a abordar en la formulación de un producto oral líquido en suspensión de liberación controlada.

20 En la patente de Estados Unidos N° 5.527.545, se recubrieron microgránulos de principio activo con cuatro recubrimientos secuenciales para conservar las características de liberación de la forma de dosificación en una suspensión líquida. Sin embargo, no solamente la etapa de múltiple recubrimiento aumentó el coste global y el tiempo del ciclo de producto del producto, sino que además las formas de dosificación resultantes no lograron proporcionar una dosis de liberación inmediata al usuario.

25 Por lo tanto, sería adicionalmente deseable tener una forma de dosificación líquida, de liberación controlada que tenga un principio activo que se pueda suspender, tal como un analgésico, que no sea solamente agradable, sino que también esté en una forma estable que garantice el perfil de liberación requerido después de la administración. Sería adicionalmente deseable tener dicho producto en suspensión de analgésico que proporcione tanto una dosis de liberación inmediata como una dosis de liberación sostenida del analgésico al usuario.

30 **Sumario de la invención**

La invención se describe en las reivindicaciones adjuntas. También se describe una forma de dosificación farmacéutica adecuada para la administración de AINE y/o acetaminofeno en una suspensión líquida, comprendiendo dicha forma de dosificación, constanding de, y/o constanding esencialmente de:

35 a) una primera parte que contiene un AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE y/o el acetaminofeno de la forma de dosificación de un modo sustancialmente inmediato tras el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y

b) una segunda parte de partículas que contienen AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE y/o acetaminofeno de las partículas de un modo controlado tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución,

40 en la que la forma de dosificación farmacéutica tiene una duración de efecto terapéutico de al menos aproximadamente 8 horas después de su administración.

Otra realización de la presente descripción se refiere a una forma de dosificación líquida en suspensión que comprende, consta de, y/o consta esencialmente de:

45 a) una primera parte que contiene un AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE y/o acetaminofeno de la forma de dosificación de un modo sustancialmente inmediato tras el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución;

b) una segunda parte de partículas que contienen AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE y/o acetaminofeno de las partículas de un modo controlado tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución; y

c) agua, o mezclas de agua y un co-disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en glicoles, alcoholes, y glicerol,

50 en la que la forma de dosificación tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 12 horas después de la administración.

Otra realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento para administrar acetaminofeno y/o un AINE en una forma de dosificación farmacéutica a un mamífero que lo necesite, comprendiendo dicho procedimiento, constanding de, y/o constanding esencialmente de proporcionar a un mamífero la forma de dosificación

de tal modo que el mamífero reciba una dosis de liberación inmediata de dicho acetaminofeno y/o AINE al inicio de dicho periodo de tiempo de 12 horas, y una dosis de liberación controlada del acetaminofeno y/o AINE durante un periodo de aproximadamente 12 horas después de la administración de la forma de dosificación, en la que no se proporciona acetaminofeno y/o AINE adicional durante dicho periodo de tiempo de 12 horas.

- 5 Otra realización de la presente descripción se refiere a una forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión que comprende, consta de, y/o consta esencialmente de:

Partículas de un AINE y/o acetaminofeno, estando las partículas sustancialmente cubiertas con una capa de una composición de liberación controlada,

- 10 En la que la forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 8 horas después de su administración inicial a un mamífero.

Otra realización de la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión que comprende, consta de, y/o consta esencialmente de:

a) partículas que contienen AINE y/o acetaminofeno, estando las partículas sustancialmente cubiertas con una capa de un recubrimiento de liberación controlada; y

- 15 b) agua, o mezclas de agua y un co-disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en glicoles, alcoholes, y glicerol,

en la que la forma de dosificación farmacéutica tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 8 horas después de su administración.

- 20 Otra realización de la presente descripción se refiere a un procedimiento para administrar acetaminofeno y/o un AINE en una forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión a un mamífero que lo necesite, comprendiendo el procedimiento, constando de, y/o constando esencialmente de proporcionar a un mamífero dicha forma de dosificación de tal modo que el mamífero reciba una dosis de liberación controlada de dicho acetaminofeno y/o AINE durante un periodo de aproximadamente 12 horas después de la administración de dicha forma de dosificación, en la que no se proporciona acetaminofeno y/o AINE adicional durante dicho periodo de tiempo de 12 horas.

Otra realización de la presente descripción se refiere a una forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión que comprende, consta de, y/o consta esencialmente de:

- 30 a) partículas que contienen AINE y/o acetaminofeno, estando las partículas sustancialmente cubiertas con una capa de una composición de liberación controlada, estando compuesta la composición de liberación controlada, basándose en el peso total de la composición de liberación controlada, de más de aproximadamente el 0 % y menos de aproximadamente el 90 % de un polímero formador de película insoluble y más de aproximadamente el 0 % a menos de aproximadamente el 10 % de un polímero entérico; y

b) agua, o mezclas de agua y un co-disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en glicoles, alcoholes, y glicerol,

- 35 en la que la forma de dosificación farmacéutica tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 12 horas después de su administración.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La Figura 1 representa un gráfico de principio activo liberado (mg) frente al tiempo (h) para una forma de dosificación líquida en suspensión que contiene tanto una dosis inmediata como una dosis de liberación controlada de ibuprofeno.

La Figura 2 representa un gráfico de principio activo liberado (mg) frente al tiempo (h) para una forma de dosificación líquida en suspensión que contiene solamente una dosis de liberación controlada de ibuprofeno.

Descripción detallada de la invención

- 45 Como se usa en este documento, la expresión "cubre sustancialmente" o "sustancialmente continuo" indica que el recubrimiento es generalmente continuo y generalmente cubre la superficie completa del núcleo o capa subyacente, de modo que se expone de poco a nada del principio activo o la capa subyacente.

- 50 Como se usa en este documento, "ATDAIRD" indica la duración terapéutica promedio de acción de una dosis de liberación inmediata eficaz de un principio activo particular. Por ejemplo, la duración típica de acción, es decir, el periodo de efecto terapéutico, de una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno o ketoprofeno es aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas. Por consiguiente, la ATDAIRD para ibuprofeno o ketoprofeno es 5 horas. La duración típica de acción de una dosis de liberación inmediata de naproxeno es aproximadamente de 8

horas a aproximadamente 12 horas. La ATDAIRD para naproxeno, por lo tanto, es 10 horas. La duración terapéutica de acción de un principio activo particular puede determinarse fácilmente a partir de las instrucciones de dosificación en el etiquetado para productos de liberación inmediata que contienen ese principio activo particular.

5 Como se usa en este documento, "liberación modificada" se aplica a la liberación o disolución alterada de un principio activo en un medio de disolución, tal como fluidos g.i. El ingrediente o los principios activos que pueden liberarse de un modo modificado pueden estar contenido dentro, por ejemplo, de formas dosificación, recubrimientos, o partículas, en cualquier parte de los mismos, tales como, por ejemplo, partículas dispersadas en un medio de suspensión líquido. Los tipos de liberación modificada incluyen: 1) liberación controlada; o 2) liberación retardada. Por "liberación controlada", se entiende que, después de la administración, un principio activo se libera de la forma de dosificación de un modo sustancialmente continuo, regulado, y para la liberación completa, es decir, agotamiento, del principio activo desde la forma de dosificación es más largo que el asociado con una forma de dosificación de liberación inmediata de la misma. Los tipos de liberación controlada incluyen prolongada, sostenida, ampliada, y similares. Por "liberación retardada", se entiende que, después de la administración, hay al menos un periodo de tiempo en que el principio activo no se está liberando de la forma de dosificación.

15 Como se usa en este documento, "medio de disolución" indica cualquier entorno líquido adecuado en que la forma de dosificación en suspensión de la presente invención puede disolverse, tal como, por ejemplo, los medios de disolución in vitro usados para ensayar el producto, o fluidos gastrointestinales. Los medios de disolución in vitro adecuados usados para ensayar la disolución del ingrediente o principios activos desde la forma de dosificación en suspensión de la presente invención incluyen los descritos en la página 786 de USP 23 (1995).

20 Una realización de la presente descripción se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada adecuada para la administración de principios activos en una suspensión líquida que contiene: a) una parte de liberación inmediata, por ejemplo, una parte que contiene al menos un principio activo que se libera inmediatamente desde la forma de dosificación; y b) una parte de liberación controlada, por ejemplo, una parte que contiene al menos un principio activo que se libera en el torrente sanguíneo de un modo sustancialmente continuo durante un periodo controlado de tiempo tal como, por ejemplo, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración inicial de la forma de dosificación. Como se usa en este documento, "liberación inmediata" indica que las características de disolución de al menos un principio activo cumplen las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen ese principio activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que en tampón fosfato pH 5,8, usando un aparato USP 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80 % del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se libera de los mismos en 30 minutos después de la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, US 24 especifica que en tampón fosfato pH 7,2, usando un aparato USP 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera de los mismos en 60 minutos después de la dosificación, véase USP 24, 2000 Versión, 19 - 20 y 856 (1999). Además, la suspensión de ibuprofeno puede analizarse para la disolución usando tampón acetato pH 5,6 usando un aparato USP 2 (palas) a 50 rpm, donde al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma en 60 minutos después de la dosificación para una dosis de liberación inmediata.

La parte de liberación inmediata puede contener uno o más principios activos que están dispersados a nivel molecular, por ejemplo, fundidos o disueltos, dentro de la forma de dosificación, o el principio activo puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. En realizaciones en las que el principio activo está en forma de partículas, las partículas (ya sean recubiertas o no recubiertas) normalmente tienen un tamaño promedio de partículas de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2000 micrómetros. En una realización, dichas partículas están en forma de cristales que tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 300 micrómetros. En otra realización, las partículas están en forma de gránulos o perlas que tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 2000 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros o de aproximadamente 26 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros.

La parte de liberación controlada contiene al menos un principio activo en una multiplicidad de partículas que tienen propiedades de liberación controlada. En una realización, el núcleo de estas partículas en la parte de liberación controlada puede estar compuesto del principio activo en una forma cristalina pura, que está sustancialmente recubierta con una composición de liberación controlada. Como alternativa, los núcleos de partícula pueden estar compuestos de una mezcla de gránulos compuestos de uno o más principios activos con ingredientes opcionales, tales como aglutinantes, excipientes y similares conocidos en la técnica y dichos gránulos también están sustancialmente recubiertos con una composición de liberación controlada. En otra realización, las partículas de principio activo pueden estar dispersadas en una matriz compuesta de una composición de liberación controlada. En otra realización más, uno o más principios activos pueden estar químicamente unidos o "complejados" a una resina, por ejemplo, una resina de intercambio iónico, para formar partículas, que pueden estar opcionalmente recubiertas sustancialmente con un recubrimiento de liberación controlada. Como se usa en este documento, "sustancialmente recubierto" indica que menos de aproximadamente el 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1 % del área superficial de la partícula está expuesto, por ejemplo, no cubierto, con un recubrimiento deseado.

60 Un especialista en la técnica apreciaría fácilmente sin experimentación excesiva que la resina de intercambio iónico particular para su uso en esta realización depende de varios factores tales como, por ejemplo, la carga iónica del

principio activo. Un ejemplo de una resina de intercambio iónico adecuada para principios activos AINE incluye, aunque sin limitación, colestiramina, que está disponible en el mercado en Rohm & Haas con el nombre comercial "Duolite® AP143". Detalles adicionales de la formación de complejos con resinas poliméricas son bien conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 4.221.778; 4.847.077 y 0.001.392.

- 5 En una realización particular, la parte de liberación controlada de la forma de dosificación está sustancialmente libre de resinas de intercambio iónico. Por "sustancialmente libre de resinas de intercambio iónico", se entiende que la cantidad de resina de intercambio iónico, basándose en el peso total de todas las partículas de principio activo en la forma de dosificación, es menor de aproximadamente el 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,5 % o menor de aproximadamente el 0,1 %.
- 10 Una o más capas de recubrimiento en las partículas pueden estar compuestas por cualquier composición de liberación controlada adecuada expuesta en las reivindicaciones. Un ejemplo de una composición de liberación controlada adecuada está compuesta de, basándose en el peso total de la composición de liberación controlada, aproximadamente más de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 %, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, de un polímero formador de película insoluble o más de aproximadamente el 0 % y menos de aproximadamente el 10 %, por ejemplo, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 20 %, de un polímero entérico. La proporción ponderal de polímero entérico a polímero formador de película insoluble en la composición de liberación controlada puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5:99,5 a aproximadamente 20:80, por ejemplo, de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 10:90. También pueden usarse composiciones de liberación controlada similares en la matriz en la cual pueden estar dispersadas partículas de principio activo.
- 15
- 20 Los polímeros formadores de película insoluble adecuados incluyen, aunque sin limitación, acetato de celulosa, etilcelulosa, poli (etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimetilamónioetil metacrilato) 1:2:0,1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma con el nombre comercial, "EUDRAGIT RS", y copolímero y mezclas de los mismos. En una realización, el polímero formador de película insoluble se selecciona entre acetato de celulosa y/o etilcelulosa.
- 25 Los polímeros entéricos adecuados incluyen, aunque sin limitación, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, polivinilacetato ftalato, polímeros basados en polimetacrilato, y copolímeros y mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros basados en polimetacrilato adecuados incluyen, aunque sin limitación, poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial, polímeros "EUDRAGIT S", y poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma GmbH con el nombre comercial, polímeros "EUDRAGIT L". En una realización, el polímero entérico se selecciona entre compuestos no de acrilato, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, polivinilacetato ftalato, y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 30
- 35 En una realización, la composición de liberación controlada contiene, basándose en el peso total de la composición de liberación controlada, menos de aproximadamente el 1 % o menos de aproximadamente el 0,25 % de polímeros entéricos.
- Las partículas de principio activo recubiertas con una composición de liberación controlada contienen, basándose en el peso total en seco de dichas partículas recubiertas, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % de la composición de liberación controlada en forma de al menos una capa de recubrimiento.
- 40
- Las partículas de principio activo recubiertas pueden formarse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Dichos procedimientos de formación y recubrimiento de partículas adecuados incluyen granulación a alta cizalla, granulación en lecho fluido, por ejemplo, granulación en rotor, recubrimiento en lecho fluido, coacervación, secado por pulverización, aglutinación por pulverización, y similares y se describen por ejemplo en In
- 45 Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets Volumen 3, editado por Herbert A. Lieberman y Leon Lachman, Capítulos 2, 3, y 4 (1982). En una realización, el diámetro promedio de las partículas recubiertas con una composición de liberación controlada es de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros.
- 50
- 55 La forma de dosificación de la presente invención contiene un principio activo de acuerdo con la reivindicación 1 o adicionalmente más principios activos. Los principios activos adecuados incluyen ampliamente, por ejemplo, agentes farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado oral, aromatizantes y mezclas de los mismos. Los agentes farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistaminas, antitusivos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimuladores del sistema nervioso central, descongestivos, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones contra las migrañas, productos para enfermedades de movilidad, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones contra la osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, inductores del sueño, agentes del tracto urinario y mezclas de los mismos.

Los aromatizantes adecuados incluyen mentol, menta, aromas de menta, aromas de frutos, chocolate, vainilla, aromas de chicle, aromas de café, aromas de licores y combinaciones de los mismos.

5 Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato cálcico, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, carbonato de dihidroxialuminio y sodio; laxantes estimulantes, tales como bisacodilo, casoera sagrada, danthron, senna, fenoltaleina, aloe, aceite de ricino, aceite ricinoléico, y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H₂, tales como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida, antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina, y metronidazol; antidiarreicos, tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos, tales como ondasetrón, analgésicos, tales como mesalamina.

15 Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, aunque sin limitación, dimeticona y simeticona, se describen en las patentes de Estados Unidos N° 4.606.478, 5.275.822, y 6.103.260. Como se usa en este documento, el término "simeticona" se refiere a una clase más amplia de polidimetilsiloxanos, incluyendo, aunque sin limitación, simeticona y dimeticona.

Ejemplos de principios activos son bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos, y sales, esterés, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Ejemplos de principios activos son analgésicos, antiinflamatorios, y antipiréticos, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo a) derivados de ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y similares; b) derivados de ácido acético, por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindaco, tolmetina, y similares; c) derivados de ácido fenámico, por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, y similares; d) derivados de ácido bifenilcarboxílico, por ejemplo, diflunisal, flufenisal, y similares; e) oxicams, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, y similares; f) AINE selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2); y g) sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

30 Ejemplos de principios activos son AINE derivados de ácido propiónico que son analgésicos/fármacos antiinflamatorios no esteroideos farmacéuticamente aceptables que tienen un -CH(CH₃)COOH o -CH₂CH₂COOH libre o un grupo salino farmacéuticamente aceptable, tal como -CH(CH₃)COO-Na⁺ o CH₂CH₂COO-Na⁺, que normalmente están unidos directamente o mediante una funcionalidad carbonilo a un sistema anular, preferiblemente un sistema de anillo aromático.

Ejemplos de derivados de ácido propiónico útiles incluyen ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbuprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, y sales, derivados, y combinaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En la invención, el derivado de ácido propiónico es ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal arginina, lisina o histidina de ibuprofeno. Otras sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno se describen en las patentes de Estados Unidos N° 4.279.926, 4.876.231, 5.424.075 y 5.510.385.

40 Ejemplos de principios activos son acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, esterés, isómeros, y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de principios activos son pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfenol, difenidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratedina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos, y sales, esterés, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 La cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente o de los principios activos puede estar presente en un "volumen monodosis", que puede estar en forma de un polvo o una suspensión acuosa. "Cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, es una cantidad de principio activo que produce la respuesta terapéutica deseada tras su administración oral. Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente la "cantidad terapéuticamente eficaz" de un principio activo para un paciente dado considerando factores tales, por ejemplo, el principio activo particular que se está administrando; las características de biodisponibilidad del principio activo; el régimen de dosis deseado; la edad y peso del paciente; y similares. Como se usa en este documento, un "volumen monodosis" puede ser cualquier volumen conveniente para administrar por vía oral una dosis de un producto dado a un paciente.

55 En esta realización, el "volumen monodosis" está normalmente acompañado por directrices de dosificación, que enseñan al paciente a tomar una cantidad del principio activo que puede ser un volumen monodosis o de múltiples dosis dependiendo de, por ejemplo, la edad o peso del paciente. Normalmente, el volumen monodosis de la suspensión contendrá una cantidad de principio activo que es terapéuticamente eficaz para el paciente más

pequeño. Por ejemplo, volúmenes monodosis adecuados pueden incluir una cucharilla de té (aproximadamente 5 ml), una cucharilla de postre (aproximadamente 15 ml), una medida de gotero, o un mililitro.

De acuerdo con la invención, la forma de dosificación puede proporcionarse a un mamífero que necesite tratamiento, en particular tratamiento de alivio del dolor, en una única administración que proporcione la liberación del principio activo en la sangre durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, durante un periodo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas. A tiempo cero, se proporciona una dosis inicial del principio activo, es decir, se administra, al mamífero mediante el ingrediente o principios activos en la parte de dosis de liberación inmediata. El principio activo sigue librándose en la sangre después de aproximadamente cuatro, por ejemplo, es decir, aproximadamente ocho, diez, o doce horas desde la administración inicial de la formulación que contiene el principio activo mediante el ingrediente o principios activos en parte de dosis de liberación controlada. En otras palabras, la formulación aún retiene principio activo no disuelto después de aproximadamente cuatro, por ejemplo, es decir, aproximadamente ocho, diez, o doce horas desde la administración inicial.

En la práctica de la presente invención, la forma de dosificación puede estar compuesta de, basándose en el peso total del principio activo, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 75 % de una parte de dosis de liberación inmediata del principio activo; y de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 25 % de una parte de dosis de liberación controlada del principio activo. La parte de dosis de liberación inmediata y la parte de dosis de liberación controlada pueden combinarse con un vehículo para formar una mezcla seca que puede suspenderse de forma improvisada cuando se necesite, o una suspensión líquida lista para su uso.

Los constituyentes adecuados del vehículo pueden incluir, aunque sin limitación, agentes de estructura; agentes de dilatación; tensioactivos; azúcares; sustancias tamponantes tales como ácido cítrico y citrato sódico; glicina y ácido clorhídrico, fosfato sódico, y fosfato potásico; conservantes y agentes bacterioestáticos tales como ésteres de ácido p-hidroxibenzóico; colorantes; y diversos aromatizantes y edulcorantes habitualmente usados en farmacéutica.

Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, cualquier agente edulcorante conocido tal como azúcares, alcoholes de azúcar, edulcorantes de elevada intensidad, y mezclas de los mismos. Los azúcares adecuados incluyen, aunque sin limitación, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz de elevado contenido en fructosa, y maltosa. Los alcoholes de azúcar adecuados incluyen, aunque sin limitación, sorbitol, xilitol, y manitol. Los edulcorantes de elevada intensidad adecuados incluyen, aunque sin limitación, supralosa, aspartamo, sacarina, y acesulfamo K.

En la invención se usa una cantidad eficaz de un agente tamponante para que el pKa del principio activo AINE contenido en la parte de liberación controlada de la forma de dosificación líquida en suspensión sea mayor que el pH de la forma de dosificación líquida global en suspensión.

Además, el vehículo también puede estar compuesto de agua, o mezclas agua y un co-disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable conocido en la técnica tal como, por ejemplo, glicoles, alcoholes y glicerol.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede incluir cualquier sistema de suspensión conocido en la técnica, tal como los que normalmente incluyen uno o más agentes de estructura y/o uno o más agentes de dilatación, en una realización la forma de dosificación contiene, basándose en el peso total de la forma de dosificación líquida en suspensión, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, de un sistema de suspensión. Los sistemas de suspensión adecuados incluyen los descritos en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.374.659, 5.621.005, y 6.409.907.

Los agentes de estructura que son adecuados para su uso en la presente invención incluyen polímeros hidrófilos tales como hidrocolóides. Ejemplos de hidrocolóides adecuados incluyen signatos, agar, gomo guar, algarroba, carragenina, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, goma xantana, gelano, maltodextrina, galactomanano, pusatulan, laminarina, escleroglucano, goma arábiga, inulina, karaya, goma whelan, goma rhamsan, zooglan, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosana, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones de la presente invención, la goma xantana es el agente de estructura.

La goma xantana es un carbohidrato natural de elevado peso molecular, específicamente, un polisacárido. Una goma xantana que es adecuada para su uso en la presente invención es un polisacárido de elevado peso molecular producido por *Xanthomonas campestris*. Técnicas y cepas para producir este polisacárido se describen en las patentes de Estados Unidos N° 4.752.580 y 3.485.719. En una realización, la goma xantana puede tener una viscosidad en un porcentaje de solución salina de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1700 cP (mPs-seo), medida a 25 °C con un viscosímetro Brookfield Synchro-Lectric modelo LV a 60 rpm, huso n° 3. Las gomas xantana adecuadas están disponibles en, por ejemplo, CP Kelco, con el nombre comercial, "Keltrol", "Keltrol TF", y "Keltrol 1000".

Un agente de dilatación, cuando se expone a un entorno acuoso apropiado, se expande sin formar un sistema de red. El almidón pregelatinizado es un agente de dilatación particularmente bueno. El almidón pregelatinizado, también conocido como almidón "instantáneo", está pre-cocido de modo que se hincha y empieza a espesar instantáneamente cuando se añade a agua fría. Un almidón pregelatinizado particularmente adecuado se prepara a partir de almidón alimentario de maíz, ceroso final estabilizado modificado, y está disponible en el mercado en

National Starch Company como "INSTAMT STARCH. ULTRASPERSEM". Otros agentes de dilatación adecuados incluyen, aunque sin limitación, celulosa microcristalina y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

5 En una realización, el sistema de suspensión está compuesto de un agente de estructura de goma xantana con un agente de dilatación de almidón pregelatinizado. En otra realización, el sistema de suspensión está compuesto de, basándose en el peso total de la forma de dosificación líquida en suspensión, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,40 % de goma xantana y de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 3,0 % de un almidón pregelatinizado tal como el disponible en el mercado en National Starch Company con el nombre comercial "INSTAMT STARCH. ULTRASPERSEM".

10 La forma de dosificación es la forma de una composición farmacéutica en suspensión acuosa y está compuesta de, basándose en el peso total del principio activo por volumen (p/v o g/100 ml) de la suspensión farmacéutica acuosa, de más de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 40 %, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,2 %, o de aproximadamente el 1,6 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % de al menos un principio activo.

15 El principio activo es ibuprofeno, la cantidad de principio activo en la forma de dosificación en suspensión es, basándose en el peso total del principio activo por volumen (p/v) de la forma de dosificación en suspensión acuosa, de aproximadamente el 50 a aproximadamente 200 mg, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg por cucharilla de té de forma de dosificación en suspensión acuosa, o es aproximadamente de 40 mg de principio activo por 1 ml de la forma de dosificación en suspensión acuosa, que es equivalente a, basándose en el peso total del principio activo por volumen (p/v) de la forma de dosificación en suspensión acuosa, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 %.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una composición líquida en suspensión medible que incluye, basándose en el peso total de la suspensión: a) de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 40 % de al menos un principio activo; de acuerdo con la reivindicación 1 b) de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 % de agua; c) de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % de un sistema de suspensión; d) de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 40 %, por ejemplo, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % de un agente edulcorante; y e) de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 0,2 % de excipientes. En esa realización, basándose en el peso total del principio activo, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 % del principio activo está en la parte de dosis de liberación inmediata y de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % del principio activo está en la parte de dosis de liberación controlada. En esta misma realización, basándose en el peso total de la suspensión líquida, de aproximadamente el 0,025 % a aproximadamente el 30 % de esa forma de dosificación está compuesta de principio activo en la parte de dosis de liberación inmediata y de aproximadamente el 0,0125 % a aproximadamente el 0,025 % de esa forma de dosificación está compuesta de principio activo en la parte de dosis de liberación controlada.

35 En ciertas realizaciones, la viscosidad de la suspensión de la presente invención puede variar de aproximadamente 400 cps a aproximadamente 1500 cps medida por un viscosímetro Brookfield DV-1+ usando un huso nº 31 y velocidad de 12 rpm en condiciones de temperatura de aproximadamente 25 °C.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a una forma de dosificación acuosa en suspensión que contiene partículas de principio activo que están sustancialmente cubiertas o recubiertas con una capa del recubrimiento de liberación controlada, y/o que contiene partículas de principio activo que están dispersadas en una matriz compuesta de la composición de liberación controlada.

45 Las formas de dosificación de la presente invención pretenden suministrar una cantidad eficaz de principio activo, en una o dos administraciones diarias. Una "cantidad eficaz" de analgésico es una que proporcione alivio del dolor en un paciente. Por ejemplo, una dosis típica para adultos de ibuprofeno puede variar de aproximadamente 2,9 a aproximadamente 12 mg/kg de peso del paciente dada cada 4 a 6 horas, variando una dosis diaria típica de aproximadamente 11,6 a aproximadamente 72 mg/kg/día. Por lo tanto, la administración de una cantidad eficaz de ibuprofeno a un adulto típico de 70 kg puede implicar una administración una o dos veces al día de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 60 ml de la formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 40 mg/ml de ibuprofeno. Una dosis pediátrica típica de ibuprofeno puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg dada cada 4 a 6 horas, variando una dosis diaria típica de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/kg/día. La administración de una cantidad eficaz de ibuprofeno a un niño típico de 15 kg puede implicar administración una o dos veces al día de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 30 ml de la formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 20 mg/ml de ibuprofeno.

55 La administración oral de las formas de dosificación de la presente invención proporciona al usuario los principios activos, en una dosis de liberación inmediata opcional así como en una dosis de liberación controlada que continua liberando el principio activo desde la forma de dosificación después de aproximadamente 6 horas, por ejemplo, después de aproximadamente 8 horas o después de aproximadamente 10 horas desde la administración. De forma beneficiosa, hemos descubierto inesperadamente como estabilizar de forma eficaz las características de liberación de la parte de liberación controlada de la forma de dosificación durante toda la vida útil del producto y durante todo el

5 periodo de tratamiento, independientemente de si la forma de dosificación está diseñada como una forma de dosificación líquida, tal como una suspensión, o como una forma de dosificación seca que puede reconstituirse con agua antes de la administración. Específicamente, hemos superado el reto de evitar que el principio activo se libere de las partículas en el producto antes de la ingesta, posibilitando de este modo una liberación controlada del principio activo a partir de esas mismas partículas en los fluidos g.i.

10 De forma ventajosa, las formulaciones de la presente invención pueden usarse en una diversidad de formatos incluyendo, por ejemplo, (i) formulaciones en polvo o suspensiones líquidas monodosis medibles de forma precisa; (ii) formulaciones granulares multidosis que tienen una significativa flexibilidad de dosis obtenible midiendo una diferente cantidad de gránulos a resuspender en una base según se necesite; (iii) suspensiones líquidas multidosis; y (iv) gotas concentradas en las que el principio activo está suspendido, que es particularmente útil en aplicaciones pediátricas.

Además, como la formulación es conveniente para administrarla y tragarla, y la cantidad de dosis diaria de principio activo está reducida, se consigue el cumplimiento global del paciente. Se prevén beneficios adicionales en la práctica pediátrica debido a la facilidad de tragar y administrar.

15 A diferencia de las suspensiones farmacéuticas de liberación controlada de la técnica previa, que requiere que se aplique una serie de recubrimientos entéricos al agente activo farmacéutico para producir una suspensión estable en almacenamiento, las partículas farmacéuticas suspendidas de la presente invención solamente tienen que recubrirse con una capa del nuevo recubrimiento de liberación sostenida para conseguir estabilidad en presencia de agua u otros co-disolventes miscibles en agua.

20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, aunque no se pretende limitar la invención de ningún modo.

Ejemplo 1: Preparación de solución de recubrimiento de liberación controlada

25 Se prepara una solución de recubrimiento dispersando copolímero de metacrilato, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma, Inc. con el nombre comercial "Eudragit L-100", y acetato de celulosa en un disolvente que contenía, basándose en el peso total del disolvente, un 98 % de acetona y un 2 % de agua en condiciones ambientales.

La solución de recubrimiento resultante contenía, en base a la solución de recubrimiento en húmedo total, un 7,6 % de acetato de celulosa, un 0,4 % de copolímero de metacrilato, un 90,2 % de acetona, y un 1,8 % de agua.

30 Las cantidades relativas de sólidos fueron, basándose en el porcentaje ponderal total de la solución de recubrimiento seca, un 95 % de acetato de celulosa y un 5,0 % de copolímero de metacrilato.

Ejemplo 2: Preparación de principio activo recubierto

Preparación de pre-mezcla de ibuprofeno: se combinó ibuprofeno USP en polvo con dióxido de silicio coloidal para formar la siguiente pre-mezcla de ibuprofeno:

<i>Componente</i>	<i>Porcentaje ponderal*</i>
Dióxido de silicio coloidal	2,00 %
Ibuprofeno USP	98,00 %
<u>*basándose en el peso total de la pre-mezcla de ibuprofeno</u>	

40 Preparación de gránulos de ibuprofeno recubiertos: la mezcla de ibuprofeno preparada anteriormente después se recubrió con la solución de recubrimiento de liberación controlada en húmedo preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 a una velocidad de aproximadamente 20,0 g/min en una unidad de recubrimiento de lecho fluido Glatt GPCG-5/9 Wurster en condiciones de temperatura del producto de aproximadamente 29-32 °C. Los gránulos de ibuprofeno recubiertos resultantes contenían, basándose en el peso total en seco de los gránulos de ibuprofeno y el recubrimiento de liberación controlada, aproximadamente un 20 % del recubrimiento de liberación controlada.

Ejemplo 3: Producción de la base de suspensión que contiene dosis de liberación inmediata y dosis de liberación controlada

Preparación de la base de suspensión

Tabla A: Componentes de la base de suspensión

Ingredientes	Nombre comercial	Porcentaje (p/v)	mg/5 ml
Agua purificada,		50,0	2,
Pregelatinizado	Ultrasperse	1,5	0,
Goma xantana	Xantural	0,18	0,

Glicerina, USP		10,0	0,
Sacarosa, NF		30,0	1,
Polisorbato 80 K		0,05	0,
Ácido cítrico		0,18	0,
Sodio		0,20	0,
Agua purificada		22,4	0,
TOTAL		114,5	5,

5 Como se indica en la Tabla A anterior, se cargó agua USP purificada en un tanque de mezcla equipado con un mezclador de alta cizalla Scott Turbon y se mezcló a aproximadamente 500 rpm a aproximadamente 1000 rpm para crear un buen vórtice. El almidón pregelatinizado y la goma xantana se añadieron después al tanque de mezcla y se mezclaron durante 20 minutos. La glicerina después se añadió a la misma y se mezcló durante 5 minutos. La sacarosa se añadió después a la misma y se mezcló durante 10 minutos. El polisorbato 80 NF, el ácido cítrico USP y el benzoato sódico NF se añadieron secuencialmente, y después la mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos. El resto del agua purificada se añadió después a la misma mezcla para formar la base de suspensión.

Preparación de suspensión con principios activos:

10 Después de tamizar 2000,0 mg de ibuprofeno USP a través de un tamiz de malla 50, se añadieron 25,0 ml de la base de suspensión preparada anteriormente al mismo con mezcla hasta que la mezcla fue homogénea.

Después se tamizaron 1276 mg del ibuprofeno recubierto de liberación controlada preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (que contenía un 78,4 % de ibuprofeno activo) en tamices de malla entre 60 y 80 y después se añadió a la mezcla.

15 La suspensión resultante después se diluyó a un volumen de 100,0 ml con base de suspensión adicional y se mezcló hasta que la suspensión resultante fue homogénea. Después de tamizar la suspensión resultante a través de un tamiz de malla 40, la suspensión tamizada final resultante contenía 100 mg/5 ml de la dosis de ibuprofeno de liberación inmediata y 50 mg/5 ml de la dosis de ibuprofeno de liberación controlada. Las cantidades relativas de las partículas de ibuprofeno fueron, en base a la dosis total de la suspensión tamizada fina:

20	Ibuprofeno USP (dosis de liberación inmediata)100,0 mg/5 ml
	Ibuprofeno recubierto (dosis de liberación controlada)50,0 mg/5 ml

Ejemplo 4: Análisis de disolución de la base de suspensión que contiene dosis de liberación inmediata y dosis de liberación controlada

25 Se colocaron 900 ml de una disolución de tampón acetato pH 5,6 en cada uno de los tres recipientes de un aparato USP tipo II con palas. Después se añadió independientemente una muestra de 5,0 ml de la suspensión final producida en el Ejemplo 3 a cada uno de los tres recipientes y se mezcló a una velocidad de 50 rpm a 37 °C hasta que la mezcla fue homogénea.

Después de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, y 12 horas, respectivamente, después de ello, se retiraron independientemente muestras de 10 ml de la mezcla de suspensión/tampón de los recipientes.

30 Cada muestra de 10 ml se analizó independientemente para el contenido de ibuprofeno usando un cromatógrafo líquido de alta presión (HPLC) equipado con un autoinyector Waters® 717 y un detector Waters® 486 UV ajustado a una longitud de onda de 254 nm para derivar las curvas de disolución para el ibuprofeno a 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, y 12 horas respectivamente. Cada una de las muestras se comparó con una muestra de ibuprofeno convencional que contenía 0,167 mg de ibuprofeno/ml de medio de disolución de tampón acetato (pH 5,6), que se correlacionaba con la concentración teórica requerida para una liberación del 100 % de ibuprofeno.

35 La fase móvil usada en la HPLC se preparó usando una muestra que contenía acetonitrilo al 55 % y un 45 % de tampón fosfato potásico 18 mM. El volumen de inyección fue de 200 µl con un tiempo de procesamiento de aproximadamente 7 minutos y un caudal de bombeo de 1,5 ml/min. La columna usada para el análisis fue Phenomenex LUNA®5µm C8 (4,6 mm x 15 cm).

40 Los resultados de este análisis de disolución se exponen en la Figura 1, que indicó que la suspensión de la presente invención podía contener tanto una dosis de liberación inmediata de un principio activo como una dosis de liberación controlada de un principio activo mediante lo cual la dosis de liberación controlada liberaba ibuprofeno durante un periodo de aproximadamente 12 horas desde la administración inicial.

Ejemplo 5: Producción de la base de suspensión

45 Que contiene dosis de liberación controlada

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3, pero sin la adición de los 2000,0 mg de ibuprofeno USP.

La suspensión tamizada final resultante contenía 100 mg/5 ml de la dosis de ibuprofeno de liberación controlada.

Ejemplo 6: Análisis de disolución de la base de suspensión

Que contiene dosis de liberación controlada

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4, pero con muestras de la suspensión final producidas en el Ejemplo 5.

Los resultados del análisis de disolución se exponen en la Figura 2, que indicó que la suspensión de la presente invención podía contener una dosis de liberación controlada de un principio activo en ausencia sustancial de una dosis de liberación inmediata de un principio activo, por lo cual la dosis de liberación controlada liberaba ibuprofeno durante un periodo de aproximadamente 12 horas desde la administración inicial.

10

REIVINDICACIONES

1. Una dosis de dosificación farmacéutica líquida en suspensión que comprende:
- a) partículas de un AINE, estando dichas partículas sustancialmente cubiertas con una capa de una composición de liberación controlada, y
 - b) un vehículo para la administración de las partículas que comprende agua,
- 5 en la que la forma de dosificación farmacéutica líquida en suspensión tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 8 horas después de su administración inicial a un mamífero,
- 10 en la que la composición de liberación controlada está compuesta de, basándose en el peso total en seco del recubrimiento, más del 0 % y menos del 90 % de un polímero insoluble formador de película y de más del 0 % a menos del 10 % de un polímero entérico, en la que la proporción ponderal del polímero insoluble formador de película y el polímero entérico en el recubrimiento de liberación controlada es de 80:20 a 99:1;
- 15 en la que el AINE es ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dichas partículas están compuestas de un núcleo que está sustancialmente cubierto por la composición de liberación controlada, y
- 15 la suspensión comprende una cantidad eficaz de un agente tamponante para que el pKa de dicho AINE contenido en la parte de liberación controlada de la forma de dosificación líquida en suspensión sea mayor que el pH de la forma de dosificación líquida en suspensión global.
- 20 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende un vehículo para la administración de las partículas, en la que el vehículo comprende agua o una mezcla de agua y un glicol, alcohol o glicerol como co-disolvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el polímero insoluble formador de película es acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimetilamonioetil metacrilato) en una proporción ponderal 1:2:0,1 o un copolímero o mezcla de los mismos.
- 25 4. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero entérico es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, polivinilacetato ftalato, un polímero basado en polimetacrilato o un copolímero o mezclas de los mismos.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 4, en la que el polímero basado en polimetacrilato es poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) en una proporción ponderal de 1:2 y/o poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) en una proporción ponderal de 1:1.
- 30 6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho recubrimiento de liberación controlada contiene, basándose en el peso total de la composición de liberación controlada, menos del 1 % de polímero entérico.
7. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.