

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 308**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004 E 04795819 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1694297**

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

30 Prioridad:

30.10.2003 US 697546

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

20.06.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 408 308 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.

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

Antecedentes de la Invención

- 10 Los agentes terapéuticos para tratar dolor, inflamación y fiebre incluyen analgésicos, antiinflamatorios, y antipiréticos. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son un tipo de tales agentes terapéuticos. Incluyen derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico, derivados de ácido bifenilcarbodílico, oxicamos y AINES selectivos de ciclooxigenasa (COX-2).

- 15 Los ácidos propiónicos incluyen por ejemplo ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. El ibuprofeno en particular es un AINE bien conocido ampliamente usado que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Durante varios años ha estado disponible comercialmente en muchas formas como un medicamento sin receta. El ibuprofeno es químicamente conocido como ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico.

- 20 Los AINES se administran típicamente en una base diaria de una a cuatro veces, con la dosis diaria comprendida entre aproximadamente 50 y 2000 miligramos, preferentemente entre 100 y 1600 y más preferentemente entre 200 y 1200.

- 25 El acetaminofeno es un analgésico bien conocido, con una dosis diaria comprendida entre aproximadamente 325 y aproximadamente 4000 miligramos, preferentemente entre 650 y 4000 miligramos. El acetaminofeno fue usado por primera vez en medicina por Van Mering en 1893, pero solamente desde 1949 ha ganado popularidad como una alternativa efectiva a la aspirina para usos analgésicos en el mercado de medicamentos sin receta. La farmacología de APAP la analiza B. Ameer et al., *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 un analgésico son bien conocidos por personas expertas en la técnica.

- 30 Se conoce la administración de AINES, acetaminofeno, y otros medicamentos en múltiples dosis durante 12 o 24 horas. Por ejemplo, se conoce la administración de múltiples dosis que contienen cantidades iguales de ibuprofeno durante 12 a 24 horas. Además, también se conoce la administración de una dosis inicial más alta, seguida de dosis de mantenimiento relativamente bajas. Véase, por ejemplo, Palmisano et al., *Advances in Therapy*, Vol, 5, N° 4, Julio/Agosto 1988 (uso de múltiples dosis de ketoprofeno (dosis inicial de 150 mg seguida de dosis posteriores de 75 mg) e ibuprofeno (dosis inicial de 800 mg seguida de dosis posteriores de 400 mg).

- 35 En particular, con respecto a los analgésicos administrados por vía oral, el deseo de extender la duración del efecto terapéutico llevó al desarrollo de formulaciones de liberación controlada que permiten una única administración diaria. Beneficiosamente, la administración única diaria mejora la conformidad del paciente con dosis recomendadas durante el tratamiento terapéutico.

- 40 Las formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada se han usado durante mucho tiempo para optimizar el suministro del medicamento y mejorar la conformidad del paciente, reduciendo especialmente el número de dosis de medicina que el paciente debe tomar en un día. Para este fin, a menudo se desea reducir la velocidad de liberación de un medicamento u otro principio activo de una forma de dosificación en fluidos gastrointestinales ("g.i.") de un paciente, especialmente con el fin de proporcionar una acción prolongada del medicamento en el cuerpo.

- 45 La velocidad a la que un medicamento suministrado por vía oral llega a su sitio de acción en el cuerpo depende de un número de factores, incluyendo la velocidad y extensión de absorción del medicamento en la sangre a través de la mucosa g.i. Sin embargo, antes de que el medicamento se pueda absorber en la sangre, deber primer disolverse en los fluidos g.i. Para muchos medicamentos, la absorción a través de las membranas g.i es relativamente rápido en comparación con su disolución en los fluidos g.i, lo que hace de la disolución del medicamento la etapa que limita la velocidad en la absorción del medicamento. Por lo tanto, un formulador puede controlar de manera efectiva la velocidad de absorción del medicamento en la sangre modificando la velocidad de disolución del medicamento.

- 50 También es particularmente deseable para una forma de dosificación farmacéutica suministrar más de un medicamento, cada uno a una velocidad modificada. Debido a que la aparición y duración de la eficacia terapéutica de los medicamentos varía mucho, así como su respectiva absorción, distribución, metabolismo y eliminación, a menudo es deseable modificar la liberación de diferentes medicamentos de diferentes manera, o tener un primer medicamento liberado inmediatamente de la forma de dosificación, mientras un segundo medicamento se libera de una manera "modificada", por ejemplo, de manera retrasada o controlada.

- 65 Los mecanismos bien conocidos por los que una forma de dosificación puede suministrar un medicamento a una velocidad controlada (por ejemplo, liberación mantenida, prolongada, extendida 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 deseable de liberación controlada para un principio activo particular.

Desfavorablemente, muchas aplicaciones de liberación controlada emplean unidades sólidas de dosificación que tienen un tamaño y peso final grande. La administración de tales unidades de dosificación presenta un problema especialmente para aquellos pacientes con dificultades para tragar, tales como niños y ancianos. Por lo tanto, es además deseable proporcionar tales medicinas de liberación controlada bien en forma sólida masticable u oralmente desintegrable o en forma líquida. Para muchos pacientes, las formas de dosis orales líquidas son más preferentes porque pueden tragarse sin la etapa adicional de masticado.

Las formas orales líquidas se han usado comúnmente para suministrar medicaciones liberadas inmediatamente durante muchos años. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Números 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 significativos retos de formulación. En particular, típicamente se emplean partículas cubiertas o químicamente pegadas para llevar la parte del medicamento de liberación modificada. Las propiedades de tales partículas, así como aquellas del vehículo líquido para suspenderlas, deben ser compatibles para que las partículas puedan mantenerse en un estado uniformemente disperso. Un reto particular es la prevención de una liberación prematura del medicamento de las partículas suspendidas durante la vida de almacenaje de la forma de dosis líquida antes de la ingesta por un paciente. Además, el mantenimiento del perfil de disolución deseado así como la deseada uniformidad de dosis de la forma de dosificación líquida a lo largo de su vida útil son retos adicionales que se tratarán al formular un producto de suspensión oral líquido de liberación controlada.

En la patente de Estados Unidos N° 5.527.545, microgránulos de principio activo se cubrieron con cuatro revestimientos secuenciales con el fin de preservar las características de la forma de dosificación en una suspensión líquida. Sin embargo, no solamente la etapa con múltiples revestimientos aumentó el coste general y el tiempo de ciclo del producto, sino que también las formas de dosis resultantes no pudieron proporcionar una dosis de liberación inmediata al usuario.

Por lo tanto, sería además 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 es sólo aceptable, sino que también está en una forma estable que garantiza el perfil de liberación requerido después de la administración. También sería deseable tener tal producto analgésico de suspensión que proporcione tanto una dosis de liberación inmediata como una dosis de liberación mantenida de analgésico al paciente.

Resumen de la invención

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

a) una primera parte que contiene un AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE o acetaminofeno de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata después del 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 o acetaminofeno de las partículas de una manera controlada después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución,

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

Otra realización de la presente divulgación se dirige a una forma de dosificación en suspensión líquida que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en:

a) una primera parte que contiene un AINE y/o acetaminofeno, liberándose el AINE o acetaminofeno de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata después del 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 o acetaminofeno de las partículas de una manera controlada después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y

c) agua, o una mezcla de agua y un codisolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes y glicerol,

donde 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 divulgación se dirige a un método de administrar acetaminofeno y/o un AINE en una forma de dosificación farmacéutica a un mamífero que necesite la misma, dicho método comprendiendo, consistiendo o consistiendo esencialmente en proporcionar a un mamífero la forma de dosificación de tal manera que el mamífero reciba una dosis de liberación inmediata de dicho acetaminofeno y/o AINE al comienzo 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, donde no se proporciona más acetaminofeno y/o AINE durante dicho periodo de tiempo de 12 horas.

Otra realización de la presente divulgación se dirige a una forma de dosificación farmacéutica en suspensión líquida que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en:

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

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

Otra realización de la presente divulgación se dirige a una forma de dosificación farmacéutica en suspensión líquida que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en:

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

b) agua, o mezclas de agua y un codisolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes y glicerol,

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

Otra realización de la presente divulgación se dirige a un método de administración de acetaminofeno y/o AINE en una forma de dosificación farmacéutica en suspensión líquida a un mamífero que necesite la misma, el método comprendiendo, consistiendo o consistiendo esencialmente en proporcionar a un mamífero dicha forma de dosificación de tal manera 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, donde no se proporciona más acetaminofeno y/o AINE durante dicho periodo de tiempo de 12 horas.

Otra realización de la presente divulgación se dirige a una forma de dosificación farmacéutica en suspensión líquida que comprende, consiste en, y/o consiste esencialmente en:

a) partículas que contienen AINE y/o acetaminofeno, estando las partículas sustancialmente cubiertas por una capa de una composición de liberación controlada, la composición de liberación controlada comprendiendo, en base al peso total de la composición de liberación controlada, más de aproximadamente el 9% y menos de aproximadamente el 90% de un polímero que forma una película insoluble y más de aproximadamente el 9% a menos que aproximadamente el 10% de un polímero entérico; y

b) agua, o mezclas de agua y un codisolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes y glicerol,

donde 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

La Figura 1 representa un gráfico de principio activo liberado (mg) contra tiempo (horas) para una forma de dosificación en suspensión líquida 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) contra tiempo (horas) para una forma de dosificación en suspensión líquida que contiene solamente una dosis de liberación controlada de ibuprofeno.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, la expresión “cubre sustancialmente” o “sustancialmente continuo” significa que el revestimiento es generalmente continuo y generalmente cubre la superficie completa de la capa central o subyacente, de manera que poco o nada del principio activo o la capa subyacente esté expuesto.

Como se usa en el presente documento, "ATDAIRD" significará la duración terapéutica media de acción de una dosis efectiva de liberación inmediata de un principio activo particular. Por ejemplo, la duración típica de acción, es decir, periodo de efecto terapéutico, de una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno o ketoprofeno es aproximadamente de 4 a aproximadamente 6 horas. Por consiguiente, la ATDAIRD para ibuprofeno y ketoprofeno es 5 horas. La duración típica de acción de una dosis de liberación inmediata de naproxeno es aproximadamente de 8 a aproximadamente 12 horas. La ATDAIRD para naproxeno es por lo tanto 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.

Como se usa en el presente documento, "liberación modificada" se aplicará a la liberación alterada o disolución de un principio activo en un medio de disolución, tal como fluidos g.i. El ingrediente o ingredientes activos que pueden liberarse de una manera modificada pueden estar contenidos, por ejemplo, dentro de formas de dosis, revestimientos, o partículas, o en cualquier parte de los mismos, tales como, por ejemplo, partículas dispersas a través de un medio de suspensión líquido. Los tipos de liberación modificada incluyen: 1) liberación controlada; o 2) liberación retrasada. Por "liberación controlada" se entiende que, después de la administración, un principio activo se libera de la forma de dosificación de una manera sustancialmente continua y regulada, y el tiempo para la liberación completa, es decir, la reducción del principio activo de la forma de dosificación es más largo que el asociado con una forma de dosificación de liberación inmediata del mismo. Los tipos de liberación controlada incluyen prolongada, mantenida, extendida y similares. Por "liberación retrasada" se entiende que, después de la administración, hay al menos un periodo de tiempo en el que un principio activo no se está liberando de la forma de dosificación.

Como se usa en el presente documento, "medio de disolución" significará cualquier medio líquido adecuado en el que la forma de dosificación en suspensión de la presente invención puede disolverse, tal como, por ejemplo, el medio de disolución in vitro usado para testar el producto, o fluidos gastrointestinales. Medios de disolución in vitro adecuados para testar la disolución del ingrediente o ingredientes activos de la forma de dosificación en suspensión de la presente invención incluyen aquellos descritos en la página 786 de USP 23 (1995).

Una realización de la presente invención se dirige a una forma de dosificación farmacéutica líquida 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 de 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 una manera sustancialmente continua durante un periodo de tiempo controlado tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración inicial de la forma de dosificación. Como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" significa que las características de disolución de al menos un principio activo cumple las especificaciones de USP para pastillas de liberación inmediata que contienen ese principio activo. Por ejemplo, para pastillas de acetaminofeno, USP 24 especifica que en un tampón de fosfato de 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 del mismo en 30 minutos después de la dosis, y para pastillas de ibuprofeno, USP 24 especifica que en tampón de fosfato de 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 del mismo en 60 minutos después de la dosis. Véase USP 24, Versión 2000, 19-20 y 856 (1999). Además, la suspensión de ibuprofeno puede analizarse para disolución usando tampón de acetato de 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 del mismo en 60 minutos después de la dosis para una dosis de liberación inmediata.

La parte de liberación inmediata puede contener uno o más ingredientes activos que se dispersan en el nivel molecular, por ejemplo, se funden o disuelven, dentro de la forma de dosificación, o el principio activo puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar cubiertas o no cubiertas. En realizaciones donde el principio activo está en forma de partículas, las partículas (ya estén cubiertas o no cubiertas) tienen típicamente un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 1 micrón a aproximadamente 2000 micrones. En una realización, tales partículas están en forma de cristales que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micrón a aproximadamente 300 micrones. En otra realización, las partículas están en forma de gránulos o bolitas que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 200 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 1000 micrones o desde aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 400 micrones.

La parte de liberación controlada contiene al menos un principio activo en una multiplicidad de partículas que tiene propiedades de liberación controlada. En una realización, el núcleo de estas partículas en la parte de liberación controlada puede estar comprendido por el principio activo en una forma pura y cristalina, que está sustancialmente cubierta por una composición de liberación controlada. Alternativamente, los núcleos de las partículas pueden estar comprendidos por una mezcla de gránulos formados por uno más principios activos con ingredientes opcionales, tales como aglutinantes, excipientes y similares conocidos en la técnica, y tales gránulos también están sustancialmente cubiertos por una composición de liberación controlada. En otra realización, las partículas de principio activo pueden estar dispersas a lo largo de una matriz comprendida por una composición de liberación controlada. En otra realización más, uno o más ingredientes activos pueden estar químicamente pegados o "formar un complejo" con una resina, por ejemplo, una resina de intercambio de ión, para formar partículas, que pueden

opcionalmente estar sustancialmente cubiertas por un revestimiento de liberación controlada. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente cubierto" significará que menos de aproximadamente el 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1% del área de superficie de la partícula está expuesta, por ejemplo, no cubierta, por un revestimiento deseado.

5 Un experto en la técnica apreciará fácilmente sin una exagerada experimentación que la resina de intercambio de ión particular para su uso en esta realización es dependiente de varios factores tales como, por ejemplo, la carga iónica del principio activo. Un ejemplo de una resina de intercambio de ión adecuada para principios activos de AINES incluye, aunque no se limita a, colestiramina, que está comercialmente disponible en Rohm & Haas bajo el nombre comercial, "Duolite® AP143". Los detalles adicionales de formación de complejos con resinas poliméricas son bien conocidos en la técnica y se desvelan en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Números 4.221.778; 4.847.077 y 6.001.392.

15 En una realización particular, la parte de liberación controlada de la forma de dosificación está sustancialmente libre de resinas de intercambio de ión. Por "sustancialmente libre de resinas de intercambio de ión" se entiende que la cantidad de resina de intercambio de ión, en base al peso total de todas las partículas de principio activo en la forma de dosificación, es inferior a aproximadamente el 1%, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,5% o inferior a aproximadamente 0,1%.

20 La una o más capas de revestimiento sobre las partículas pueden estar comprendidas por cualquier composición de liberación controlada adecuada como se define en las reivindicaciones. Un ejemplo de una composición de liberación controlada adecuada está comprendida por, en base al peso total de la composición de liberación controlada, desde aproximadamente más de aproximadamente 0% a aproximadamente 90%, por ejemplo, desde aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de un polímero que forma una película insoluble y más de aproximadamente 0% y menos de aproximadamente 10%, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, de un polímero entérico. La proporción de peso de polímero entérico con el polímero que forma una película insoluble en la composición de liberación controlada está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5:99,5 y aproximadamente 20:80, por ejemplo, entre aproximadamente 5:95 y aproximadamente 10:90. También pueden usarse composiciones de liberación controlada similares en la matriz a través de la cual las partículas de principio activo pueden dispersarse.

35 Los polímeros que forman la película insoluble adecuados incluyen, aunque no se limitan a, acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(etilacrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetil metacrilato cloruro) 1:2:0,1, que están comercialmente disponible en Rohm Pharma bajo el nombre comercial, "EUDRAGIT RS", y copolímeros y mezclas de los mismos. En una realización, el polímero que forma la película insoluble se selecciona de acetato de celulosa y/o etilcelulosa.

40 Los polímeros entéricos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, polímeros con base de polimetacrilato, y copolímeros y mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros basados en polimetacrilato adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido metacrilato, metil metacrilato) 1:2, que está disponible comercialmente en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDAGRIT S", y poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1, que está disponible comercialmente en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDAGRIT L". En una realización, el polímero entérico se selecciona de compuestos de no-acrilato, tales como hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, y copolímeros y mezclas de los mismos.

50 En una realización, la composición de liberación controlada contiene, en base al peso total de la composición de liberación controlada, menos de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 0,25% de polímeros entéricos.

Las partículas de principio activo con una composición de liberación controlada contienen, en base al peso total seco de tales partículas cubiertas, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% de la composición de liberación controlada en la forma de al menos una capa de revestimiento.

55 Las partículas de principio activo cubiertas pueden estar formadas mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los métodos adecuados que forman y cubren partículas incluyen granulación muy fina, granulación de lecho fluido, por ejemplo, granulación con rotor, revestimiento de lecho fluido, coacervación, secado por pulverización, aglutinación por pulverización, y similares y se describen por ejemplo en 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 medio de las partículas cubiertas con una composición de liberación controlada es desde aproximadamente 20 a aproximadamente 400 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 50 micrones a aproximadamente 300 micrones.

65 La forma de dosificación de la presente invención contiene al menos un principio activo de acuerdo con la reivindicación 1 o además uno o más ingredientes activos. Los principios activos adecuados incluyen en términos

generales, por ejemplo, preparados farmacológicos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado oral, saborizantes y mezclas de los mismos. Los preparados farmacológicos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, agentes antiinfectivos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, inductores del sueño, agentes del tracto urinario y mezclas de los mismos.

Los saborizantes adecuados incluyen mentol, menta, sabores a menta, sabores a fruta, chocolate, vainilla, sabores a chicle, sabores a café, sabores a licores y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio de dihidroxialuminio; laxativos estimulantes, tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, senna, fenoltaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico, y ácido dehidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H₂, tales como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de 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 ondansetrón, analgésicos, tales como mesalamina.

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

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

Los 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) oxicamos, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, y similares; f) AINE selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2); y g) sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

Los 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.

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

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 Números 4.279.926, 4.876.231, 5.424.075 y 5.510.385.

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

Los ejemplos de principios activos son pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfenol, difenidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos, y sales, ésteres, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, una 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 el presente 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 el presente documento, un "volumen monodosis" puede ser cualquier volumen conveniente para administrar por vía oral una dosis de un producto dado a un paciente.

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 múltiple del volumen monodosis 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 que contiene el principio activo de acuerdo con la reivindicación 1 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 agente 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 tampones 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 saborizantes 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, sucralosa, aspartamo, sacarina, y acesulfamo K.

En la invención se usa una cantidad eficaz de un agente tampón 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 soluble 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 Números 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 hidrofílicos tales como hidrocoloides. Ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen signatos, agar, gomo guar, algarroba, carragenina, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, goma xantana, gelano, maltodextrina, galactomanano, pusatulan, laminarina, escleroglucano, goma arábica, 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 Números 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-seg), medida a 25 °C con un viscosímetro Brookfield Synchro-Lectric modelo LV a 60 rpm, huso nº 3. Las gomas xantana adecuadas están disponibles en, por ejemplo, CP Kelco, bajo 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, estabilizado y modificado, y está disponible en el mercado en National Starch Company como "INSTAMT STARCH. ULTRAPERSEM". Otros agentes de dilatación adecuados incluyen, aunque sin limitación, celulosa microcristalina y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

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 comprendido por, 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. ULTRAPERSEM".

La forma de dosificación es la forma de una composición farmacéutica en suspensión acuosa y está comprendida por, 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.

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 %.

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 comprendida por el 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.

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.

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 revestimiento de liberación controlada, y/o que contiene partículas de principio activo que están dispersadas en una matriz compuesta por la composición de liberación controlada.

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 la 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.

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 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.

De forma ventajosa, las formulaciones de la presente invención pueden usarse en una diversidad de formatos incluyendo, por ejemplo, (i) formulaciones secas 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.

A diferencia de las suspensiones farmacéuticas de liberación controlada de la técnica anterior, que requiere que se aplique una serie de revestimientos 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 revestimiento de liberación sostenida para conseguir estabilidad en presencia de agua u otros co-disolventes solubles en agua.

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

Ejemplo 1: Preparación de solución con revestimiento de liberación controlada

Se prepara una solución de revestimiento dispersando copolímero de metacrilato, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma, Inc. Bajo 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 revestimiento resultante contenía, en base a la solución de revestimiento 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.

Las cantidades relativas de sólidos fueron, basándose en el porcentaje ponderal total de la solución de revestimiento seca, un 95,00% 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%

*basándose en el peso total de la pre-mezcla de ibuprofeno

Preparación de gránulos de ibuprofeno recubiertos: La mezcla de ibuprofeno preparada anteriormente después se recubrió con la solución de revestimiento 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 revestimiento 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 revestimiento de liberación controlada, aproximadamente un 20% del revestimiento 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	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,

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:

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.

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:

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

Se colocaron 900 ml de un medio de disolución de tampón de 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.

5 Cada muestra de 10 ml se analizó independientemente para el contenido de ibuprofeno usando un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (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 de acetato (pH 5, 6), que se correlacionaba con la concentración teórica requerida para una liberación del 100% de ibuprofeno.

10 La fase móvil usada en la HPLC se preparó usando una muestra que contenía 55% de acetonitrilo 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).

15 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.

20 **Ejemplo 5: Producción de la base de suspensión 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.

25 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

30 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.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica en suspensión líquida adecuada para la administración de AINE en una suspensión líquida, estando dicha forma de dosificación en forma de una suspensión líquida que comprende:

- 5 a) una primera parte que contiene un AINE, liberándose dicho AINE de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y
- 10 b) una segunda parte de partículas que contienen un AINE, liberándose dicho AINE de las partículas de una manera controlada después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución, y que además comprende
- 15 c) un vehículo para la administración de la primera parte y la segunda parte que está comprendido por agua, donde dichas partículas en dicha segunda parte están comprendidas por un núcleo que está sustancialmente cubierto por un revestimiento sobre el mismo, y dicho revestimiento está comprendido por una composición de liberación controlada,
- 20 donde dicha composición de liberación controlada está comprendida por, en base al peso total de la liberación controlada, más del 0% y menos del 100% de un polímero que forma una película insoluble y más del 0% y menos del 10% de un polímero entérico, donde la proporción de peso del polímero o polímeros que forman la película insoluble y el polímero o polímeros entéricos es de 80:20 a 99:1,
- 25 donde la suspensión comprende una cantidad efectiva de un agente tampón con el fin de que el pKa de dicho AINE contenido en la parte de liberación controlada de la forma de dosificación en suspensión líquida sea mayor que el pH de la forma de dosificación en suspensión líquida general y, donde el AINE es ibuprofeno, ácido 2-4(isobutilfenil) propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- donde la forma de dosificación farmacéutica tiene una duración de efecto terapéutico durante al menos 8 horas desde su administración.

30 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, donde el polímero que forma la película insoluble es acetato de celulosa, etilcelulosa, poli(etilacrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetil metacrilato cloruro) en una proporción de peso 1:2:0,1 o una mezcla de los mismos.

35 3. La forma de dosificación de las reivindicaciones 1 ó 2, donde el polímero entérico es hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, polímero con base de polimetacrilato o un copolímero y mezclas de los mismos.

40 4. La forma de dosificación de la reivindicación 3, donde el polímero entérico se selecciona de un poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) en una proporción de peso de 1:2 y/o poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) en una proporción de peso de 1:1.

45 5. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde las partículas cubiertas en dicha segunda parte están compuestas por, en base al peso total en seco de las partículas cubiertas en la segunda parte, del 10% al 40% de la composición de liberación controlada.

6. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde dicho AINE es ibuprofeno.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 1 que comprende, en base al peso total de la forma de dosificación en suspensión líquida:

- 50 a) desde aproximadamente 0,25% a aproximadamente 30% de una primera parte que contiene dicho AINE, liberándose dicho AINE de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución;
- 55 b) desde aproximadamente 0,0125% a aproximadamente 0.025% de una segunda parte de partículas que contienen dicho AINE, liberándose dicho AINE de la forma de dosificación de una manera controlada después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y
- c) desde aproximadamente 20% a aproximadamente 70% de agua, o mezclas de agua y un codisolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes y glicerol.

60 8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, comprendida por, en base al peso total del principio activo:

- a) desde el 25% al 75% de principio activo en la primera parte; y
- b) desde el 75% al 25% de principio activo en la segunda parte.

9. La forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero necesite el mismo.