

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 267**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2007 E 07840963 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2190418**

54 Título: **Régimen de dosificación de ibuprofeno de liberación inmediata y de liberación sostenida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.01.2014

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**LEE, DER-YANG;
BUNICK, FRANK y
SCHWING, JAMES**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 438 267 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

Régimen de dosificación de Ibuprofeno de liberación inmediata y de liberación sostenida.

5 La presente invención se refiere a un nuevo régimen de dosificación para los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, particularmente los ácidos propiónicos. Este régimen de dosificación proporciona un efecto terapéutico sostenido sobre periodos de tiempo prolongados.

10 Antecedentes de la invención

Los agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre incluyen analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son un tipo de dichos agentes terapéuticos. Incluyen derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico, derivados de ácido bifenilcarboxílico, oxicamas y ciclooxigenasa – 2 (COX – 2) selectiva de AINES.

15 Los ácidos propiónicos incluyen por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno.

El ibuprofeno en particular, es ampliamente utilizado y un AINE muy conocido que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. El ibuprofeno es químicamente conocido como ácido 2 – (4 – isobutilfenil) –propiónico. Ha estado disponible comercialmente como un fármaco de venta sin receta médica en muchas formas durante varios años.

Los AINES se administran típicamente en una base diaria de una a cuatro veces, con una dosis diaria que oscila entre 50 y 2000 miligramos, preferiblemente de 100 a 1600 y más preferiblemente entre 200 y 1200 miligramos.

25 Es conocida la administración de AINES y otros fármacos en dosis múltiples entre 12 o 24 horas. Por ejemplo, es conocida la administración de dosis múltiples que contienen las mismas cantidades de ibuprofeno entre 12 y 24 horas. Se conocen también formas de dosificación de liberación sostenida que contienen ibuprofeno.

30 En Palmisano et al., *Advances in Therapy*, Vol. 5, Nº 4, July / August 1988 se informa sobre el estudio de ketoprofeno e ibuprofeno para el tratamiento de la dismenorrea primaria. Esta referencia describe el empleo de dosis múltiples de ketopreno (dosis inicial de 150 mg seguida por dosis posteriores de 75 mg) e ibuprofeno (dosis inicial de 800 mg seguida por dosis posteriores de 400 mg).

35 Se realizó un estudio PK / PD del dolor dental de una institución única aleatorizado paralelo de doble ciego controlado con placebo durante un periodo de observación de 12 horas para evaluar los perfiles de seguridad, eficacia, farmacodinámica, farmacocinética de algunos regímenes de dosificación de ibuprofeno. En concreto, se comparó una dosis única de comprimidos de liberación prolongada de 600 mg de ibuprofeno con la dosis total de comprimidos de 200 mg de liberación inmediata de ibuprofeno administradas en tres regímenes de dosificación diferentes además de placebo en el tratamiento del dolor dental post – operatorio que oscila entre moderado y severo. Se administró el ibuprofeno en comprimidos de liberación prolongada de 600 mg o en uno o más comprimidos de liberación inmediata de 200 mg de ibuprofeno. Un subgrupo de pacientes tenían tanto la evaluación farmacodinámica como la evaluación farmacocinética (grupo PK). El otro subgrupo de pacientes tenían únicamente las evaluaciones de la eficacia analgésica (grupo sin PK). Los pacientes de ambos grupos se asignaron al azar a uno de los cinco tratamientos siguientes:

45	Ibuprofeno de liberación prolongada	Dosis única de 600 mg a las 0 horas
	Ibuprofeno de liberación inmediata	Dosis única de 600 mg a las 0 horas
	Ibuprofeno de liberación inmediata	400 mg a las 0 horas; 200 mg a las 4 horas
50	Ibuprofeno de liberación inmediata	200 mg a las 0, 4 y 8 horas
	Placebo	

55 Se obtuvieron evaluaciones de los pacientes del intenso dolor y del alivio del dolor así como muestras de sangre para los análisis plasmáticos de ibuprofeno en el centro de estudio a las 0, 0,25, 0,5 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 8,5, 9, 10, 11 y 12 horas. Se utilizó una técnica de cronometraje para medir el inicio del alivio del dolor significativo. El estudio reveló que la administración de ibuprofeno 400 / 200 / 0 proporciona un excelente alivio del dolor durante todo el periodo de estudio de 12 horas. Durante las primeras cuatro horas, el tratamiento 400 / 200 / 0, junto con el tratamiento de liberación inmediata 600 / 0 / 0, proporcionó un alivio superior del dolor sobre otros tratamientos. Durante el intervalo de 4 a 12 horas, el tratamiento 400 / 200 / 0 sólo proporciona las más altas puntuaciones del alivio del dolor, a pesar de que no se administró más ibuprofeno después de las primeras cuatro horas.

65 Los solicitantes han descubierto recientemente que el ibuprofeno puede proporcionarse a un mamífero, en la forma preferente a un ser humano, en una etapa de dosificación única específica para lograr el efecto terapéutico mejorado, especialmente del alivio del dolor, en comparación con los regímenes de dosificación conocidos y en una forma de dosis conveniente / conforme. En particular, puede proporcionarse ibuprofeno a mamíferos en una forma de dosificación para proporcionar una dosis inicial de liberación inmediata seguida por una segunda dosis de

liberación sostenida de ibuprofeno. No se requieren más dosis para proporcionar una C_{min} de 5 – 10 mcg / mL para un periodo de al menos 8 horas tras la administración de la forma de dosificación.

Resumen de la invención

5 El documento WO9641617 revela un comprimido de doble capa que contiene una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

10 El documento EP0255002 revela una forma de dosificación que comprende una dosis de liberación inmediata de un componente activo que tiene una actividad antiinflamatoria y una dosis de liberación controlada del compuesto activo.

15 El documento US2004 / 186180 revela una forma de dosificación que comprende una parte de liberación inmediata que contiene una dosis inicial de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y una parte de liberación *burst* retardada que contiene una segunda dosis del fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

En Lopes et al se revelan sistemas de entrega bifásicos de minicomprimidos comprimidos diseñados para liberar el fármaco de orden cero.(International Journal of Pharmaceutics, 2006, 323, 93 – 100)

20 En Maggi et al. se revelan comprimidos bicapa que comprenden una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada. (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1999, 48, 37 – 42)

25 La invención proporciona una forma de dosificación que comprende una parte de liberación inmediata que contiene una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y una parte de liberación sostenida que contiene una segunda dosis de dicho ibuprofeno, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, siendo dicha dosis inicial al menos el doble de dicha segunda dosis y, en el que la forma de dosificación se selecciona de:

30 a) Comprimido 1 bicapa (sin recubrimiento)
Formulación de liberación inmediata de ibuprofeno

	Principio	W / W %
35	Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	94,0
	Croscarmelosa de sodio (Ac – Di - Sol®)	5,50
	Amarillo # 6 FD & C	Trazas
	Estearato de magnesio	0,50

40 Formulación de liberación sostenida de ibuprofeno

40	Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	29,5
	Lactosa (flujo rápido)	31,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13
45	Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26
	Rojo # 40 FD & C	0,50
	Estearato de magnesio	0,50

b) Comprimido 2 bicapa (sin recubrimiento)

50 Formulación de liberación inmediata de ibuprofeno

	Principio	W / W %
55	Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	70,0
	Croscarmelosa de sodio (Ac – Di - Sol®)	5,50
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	24,0
	Amarillo # 6 FD & C	Trazas
	Estearato de magnesio	0,50

60

Formulación de liberación sostenida de ibuprofeno

	Principio	W / W %
	Ibuprofeno (Grado 115)	44,0
	Lactosa (flujo rápido)	16,5
5	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13
	Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26
	Rojo # 40 FD & C	Trazas
	Estearato de magnesio	0,50

10

c) Comprimido 1 recubierto bicapa

La parte de liberación inmediata del comprimido bicapa de la opción (a) se recubre con:

	Principio	W / W %
15	Gelatina (Bloom 275)	30
	Agua	70
	Total	100

20

La parte de liberación sostenida del comprimido bicapa de la opción (a) se recubre con:

	Principio	W / W %
25	Goma Gellan, LT 100	0,53
	Gelcarin GP 812	2,43
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	12,73
	Agua	84,30
30	Total	100,00

d) Comprimido 2 recubierto bicapa

La parte de liberación inmediata del comprimido bicapa de la opción (b) se recubre con:

	Principio	W / W %
35	Gelatina (Bloom 275)	30
	Agua	70
40	Total	100

La parte de liberación sostenida del comprimido bicapa de la opción (b) se recubre con:

	Principio	W / W %
45	Goma Gellan, LT 100	0,53
	Gelcarin GP 812	2,43
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	12,73
50	Agua	84,30
	Total	100,00

55 Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A y 1B representan el perfil de disolución del ibuprofeno y los niveles de absorción tal y como se describe en el Ejemplo 1 la función del tiempo para el régimen de dosificación.

Las Figuras 2A y 2B representan un perfil de disolución del ibuprofeno y los niveles de absorción tal y como se describe en el Ejemplo 2 la función del tiempo para el régimen de dosificación.

60 Las Figuras 3A y 3B representan un perfil de disolución del ibuprofeno y los niveles de absorción tal y como se describe en el Ejemplo 3 la función del tiempo para el régimen de dosificación.

Las Figuras 4A y 4B representan un perfil de disolución del ibuprofeno y los niveles de absorción tal y como se describe en el Ejemplo 4 la función del tiempo para el régimen de dosificación.

65

Descripción detallada de la invención

- 5 Como se utiliza en la presente, "ATDAIRD" se entenderá como la "duración terapéutica media de la acción de una dosis de liberación inmediata eficaz" de un principio activo particular. Por ejemplo, la duración típica de la acción de una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno es de 4 a 6 horas. En consecuencia, el ATDAIRD del ibuprofeno es de 5 horas. La duración terapéutica de la acción de un principio activo particular puede determinarse fácilmente a partir de las instrucciones de dosificación en el etiquetado de los productos de liberación inmediata que contienen ese principio activo particular.
- 10 La utilidad de los AINES en la presente invención son los derivados de los AINES de ácido propiónico y sales anteriores farmacéuticamente aceptables.
- 15 En la invención, el derivado de ácido propiónico es el ibuprofeno y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- 20 En su forma preferente, el derivado del ácido propiónico es el ibuprofeno, 2 – (4 – isobutilfenil) –propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como la arginina, lisina o histidina de ibuprofeno. Otras sales farmacéuticamente aceptables se describen en las Patentes US N° 4.279.926, 4.873.231, 5.424.075 y 5.510.385.
- 25 Según la divulgación de AINE se proporciona a un mamífero que necesite tratamiento, en particular un tratamiento del alivio del dolor, un régimen de dosificación específico durante un periodo prolongado, preferiblemente un periodo de 12 horas. En el tiempo cero, se proporciona una etapa de dosificación única que contiene una dosis inicial de AINE, es decir; se le administra también una segunda dosis de liberación sostenida de AINE. Además, no se administra AINE para el restante periodo de tiempo.
- 30 La segunda etapa de dosis proporciona una liberación sostenida del activo farmacéutico. La liberación sostenida puede ser por ejemplo, de orden cero o de primer orden. La liberación de orden cero es una variante del sistema del fármaco de liberación sostenida o controlada que produce la liberación del fármaco del estado estacionario conforme avanza el tiempo de tal manera que el fármaco lo libera en un perfil plasmático constante. La liberación del fármaco de primer orden es donde la velocidad de eliminación del fármaco a partir del plasma es proporcional a la concentración plasmática.
- 35 La dosis inicial de AINE puede ser por ejemplo, el intervalo que oscila entre 0,10 y 15 mg / kg, y la segunda dosis de liberación sostenida puede ser por ejemplo, el intervalo que oscila entre 0,05 y 7,5 mg / kg, en el que "kg" se refiere al peso del sujeto que recibe la dosis. La dosis inicial de AINE es de al menos el doble de la segunda dosis de AINE. En algunas realizaciones de la invención en el que se emplea ibuprofeno, la dosis inicial oscila entre 400 y 800 mg o entre 5,7 y 12 mg / kg y la segunda dosis de liberación sostenida oscila entre 200 y 300 mg o entre 2,9 y 4,3 mg / kg. En otra realización, la dosis inicial de ibuprofeno oscila entre 300 y 600 mg o entre 4,3 y 8,6 mg / kg, y la segunda dosis de liberación sostenida oscila entre 300 y 600 mg o entre 4,3 y 8,6 mg / kg.
- 40 En una realización particular de la invención en la que se emplea ibuprofeno, la dosis inicial es de 400 mg o de 5,7 mg / kg, y la segunda dosis de liberación sostenida es de 200 mg o de 2,9 mg / kg. Por otra parte, la dosis inicial en dicha realización se encuentra dentro del rango terapéutico para el principio activo particular empleado, y es el doble del nivel de la segunda dosis, que también se encuentra dentro del rango terapéutico para el principio activo particular empleado.
- 45 Se concibe un derivado de ácido propiónico que puede administrarse a un mamífero durante un periodo de 12 horas, proporcionando en primer lugar, una etapa de dosificación única al mamífero de una dosis inicial del derivado de ácido propiónico en el comienzo del periodo de 12 horas que también proporciona una segunda dosis de liberación sostenida del derivado de ácido propiónico, en el que la dosis inicial es al menos el doble de la segunda dosis. No se proporciona además el derivado de ácido propiónico durante el periodo de 12 horas.
- 50 Se proporciona un primer pico de concentración plasmática en el rango terapéutico para el principio activo particular empleado 0,5 veces en el ATDAIRD del principio activo tras la administración de la dosis inicial y una segunda concentración plasmática en el rango terapéutico para el principio activo particular empleado entre 0,8 y 1,2 veces en el ATDAIRD tras la administración de la dosis inicial. La concentración plasmática de AINE es dos veces del ATDAIRD tras la administración de la dosis inicial que se encuentra por debajo del rango terapéutico conocido para el principio activo particular empleado.
- 55 Cuando el principio activo tiene un ATDAIRD de 5 horas, se proporciona un primer pico de concentración plasmática en el rango terapéutico para el principio activo particular empleado entre 10 y 30 minutos tras la administración de la dosis inicial, y una segunda concentración plasmática en el rango terapéutico para el principio activo particular empleado entre 2 y 6 horas, alternativamente entre 2 y 8 horas tras la administración de la dosis inicial.
- 60 Se concibe una concentración plasmática de AINE de 10 horas tras la administración de una dosis inicial que puede ser inferior al rango terapéutico conocido para el principio activo particular empleado.
- 65

5 Puede proporcionarse un primer pico de concentración plasmática de ibuprofeno de 20 a 30 mcg / mL en el mamífero aproximadamente entre 30 y 120 minutos tras la administración de la dosis inicial y una segunda concentración plasmática de ibuprofeno de 10 a 30 mcg / mL en el mamífero aproximadamente entre 3 y 6 horas tras la administración de la dosis inicial. Puede proporcionarse un primer pico de concentración plasmática de ibuprofeno de 20 a 30 mcg / mL en el mamífero aproximadamente entre 30 y 120 minutos tras la administración de la dosis inicial y una segunda concentración plasmática de ibuprofeno de 10 a 30 mcg / mL aproximadamente entre 3 y 6 horas tras la administración de la dosis inicial. La concentración plasmática del ibuprofeno de 10 horas tras la administración de la dosis inicial puede ser menor a 10 mcg / mL. La concentración plasmática de ibuprofeno de 6 horas tras la segunda dosis puede ser menor a 15 mcg / mL.

10 Las dosis iniciales y segundas dosis se administran en una etapa de dosificación única, en una forma de dosificación sólida única. Dicha forma de dosificación comprende una etapa de dosificación única que comprende una parte de liberación inmediata que contiene la dosis inicial de AINE y una parte de liberación sostenida que contiene la segunda dosis de AINE. Dicha forma de dosificación sólida única puede ser un comprimido multicapas donde se proporciona la primera dosis de liberación inmediata en una capa y se proporciona una segunda dosis de liberación sostenida en una segunda capa. También se revela una forma de dosificación sólida única suministrada en un comprimido multiparticulado en el que se proporciona la primera dosis de liberación inmediata en una parte de partículas y se proporciona la segunda dosis de liberación sostenida en una segunda parte de partículas o similares.

20 La dosis inicial cumple con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para los comprimidos de liberación inmediata que contienen ese principio activo. Por ejemplo, para los comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en un tampón fosfato de pH 7,2, utilizando un sistema USP Apparatus 2, (paletas) a 50 rpm, al menos el 80 % del ibuprofeno contenido en forma de dosificación se libera en los 60 minutos que siguen a la dosificación. (véase USP 24, 2000 Version, 19 – 20 and 856 (1999)).

25 Se calcularon los perfiles sanguíneos pk para varios regímenes de dosificación utilizando un programa de simulación. El software simulador de PKPlus™ Module de Gastroplus™ disponible en Simulations Plus, Incorporated, se utilizó por primera vez para determinar el mejor tipo del modelo CAT (compartimentación del tránsito y absorción) para la dosificación de liberación inmediata de ibuprofeno. Se obtuvieron datos plasmáticos por vía intravenosa para el ibuprofeno en el siguiente estudio, "Pharmacokinetics and absolute bioavailability alter oral administration of ibuprofeno lisen in man", Biopharmaceutics & Drug Disposition 11 (3): 265 – 78, April, 1990. Marin W., Koelowske G., Toberich H., Kerman T.

35 El ibuprofeno se dosificó en 200 mg o 400 mg de una solución por vía intravenosa durante un tiempo de infusión de 5 minutos. La concentración plasmática para los siguientes puntos temporales se introdujo en el módulo PK Plus en las horas 0,0, 0,017, 0,033, 0,05, 0,067, 0,1, 0,167, 0,333, 0,5, 0,667, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0. Se obtuvieron los datos de la concentración plasmática vs el tiempo utilizando gráficos de resumen del software de digitalización de gráficos UN –SCAN – ITTM disponible en Silk Scientific Inc. La parte del módulo PK Plus estimó parámetros farmacocinéticos y realizó cálculos para la bondad de ajuste y modelos de criterio de información de Akaike para los que no tienen compartimentación, para los que tienen uno, dos y tres compartimentos. A partir del valor más bajo del criterio de información de Akaike, se seleccionaron por tener el mejor ajuste los modelos de dos y tres compartimentos.

45 Una vez que se obtuvieron los modelos farmacocinéticos basados en la información anterior, se seleccionó el modelo de absorción a partir de una dosificación oral. A partir de estos modelos, se obtuvo una concentración plasmática simulada (Cp) vs las curvas de tiempo para tres tratamientos de liberación inmediata; tres dosis de 200 mg de ibuprofeno en intervalos de 4 horas; una dosis única de 600 mg de ibuprofeno y una dosis de 400 mg seguida por una dosis de 200 mg 4 horas después. Tras la inspección de las curvas, se determinó que el modelo de tres compartimentos confirió sólo una nimia ventaja de ajuste y, se consideraron los dos modelos lineales farmacocinéticos compartimentales.

50 Se modificaron numerosas pantallas diferentes con el software de Gastroplus™ para generar curvas de dosificación óptimas. La pantalla Compound ha seguido los siguientes parámetros que pueden variar:

55 Forma de dosificación: dosis múltiples mezcladas

Dosis inicial (mg) 400 (ejemplo)

Dosis posteriores (mg): 200 (ejemplo)

Intervalos de dosificación (horas): 4

Volúmenes de dosis (mL): 250

pH para ref. de solubilidad: 1

60 Solubilidad (mg / mL @ pH = 7): 1

Tiempo medio de precipitación (seg): 900

Densidad de partículas del fármaco (g / mL): 1,2

Radio de partícula eficaz (μ): 25

65 Coeficiente de difusión (cm² X 10⁵) = 0,9388

Peff – Permeabilidad eficaz (cm / s X 10⁴): 10

Peso molecular = 206,28

Referencia Log D = 3,72 @ pH = 1X

La pantalla Physiology en Gastroplus™ tiene los siguientes parámetros que pueden variarse.

Estómago: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,70; Tiempo de tránsito (horas) = 0,25

Duodeno: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,00; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

5 Yeyuno 1: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,20; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

Yeyuno 2: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,40; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

Íleon 1: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,60; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

Íleon 2: permeabilidad eficaz = 10; pH = 6,80; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

10 Íleon 3: permeabilidad eficaz = 10; pH = 7,20; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

Íleon 4: permeabilidad eficaz = 10; pH = 7,50; Tiempo de tránsito (horas) = 0,47

Colon: permeabilidad eficaz = 10; pH = 5,00; Tiempo de tránsito (horas) = 18,00

15 La pantalla de PKa Tablet en Gastroplus™ calcula la solubilidad del pH del compuesto de referencia en función del valor de pKa añadido.

A partir de estas simulaciones, utilizando un modelo G1 de una persona en ayunas se obtuvo la depuración optimizada y las microconstantes. La fracción de ibuprofeno no unido al plasma se fijó en un 1,5 % y el valor de depuración óptimo fue de 0,04789 litros / hora / kg a partir de un peso corporal humano.

20 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitadores de su alcance.

Ejemplos 1 - 4

25 Las cifras mostradas anteriormente se obtuvieron a partir de curvas de disolución simuladas. Una disolución típica para los comprimidos de ibuprofeno utilizada en un USP Apparatus # 2 (paletas) que giran a 50 rpm en 900 mL de tampón fosfato de pH 7,2 a 37 °C. El tampón fosfato se prepara disolviendo 6,067 g de fosfato de potasio dibásico anhidro y fosfato de potasio monobásico anhidro en 800 mL de agua desionizada. A continuación se diluye a 1000 mL con agua desionizada y se mezcla completamente. Aproximadamente se extraen muestras de 10 mililitros del recipiente de disolución en varios puntos de tiempo (indicados en las gráficas) y se analizan en un cromatografía de líquidos de alta presión a medida con una columna μ - Bondapark® C – 18 de Waters y un detector de UV a 254 nm. La velocidad del flujo es de 2,0 mL / min. El volumen de inyección es de 100 microlitros. La fase móvil es acetronilo y ácido acético 0,1 M preparados en una proporción de 55 : 45 respectivamente.

30 Cada uno de los siguientes ejemplos representa una dosis de 2 comprimidos por dosis.

35 **EJEMPLO 1:** el comprimido bicapa de 300 mg de ibuprofeno (sin recubrimiento) consiste en una capa de liberación inmediata (LI) de 200 mg y una capa de liberación sostenida (LS) de 100 mg, dicho comprimido tiene un perfil de liberación con una liberación inmediata seguida por una liberación retardada de primer orden.

40 **TABLA 1: Fórmula de liberación inmediata de 200 mg de ibuprofeno**

Principio	W / W %	Fabricante	Mg / Comprimido
Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	94,0	Albermarle Corp., Orangeburg, SC	200,0
Croscarmelosa de sodio (Ac – Di - Sol®)	5,50	FMC Corp. Newark, DE	11,7
Amarillo # 6 FD & C	Indicio	Colorcon West Point, PA	
Estearato de magnesio	0,50	Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO	1,10
Total			212,8

TABLA 2: Fórmula de liberación sostenida de 100 mg de ibuprofeno

	Principio	W / W %	Fabricante	Mg / Comprimido
5	Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	29,5	Albermarle Corp., Orangeburg, SC	100,0
	Lactosa (flujo rápido)	31,0	Foremost farms Baraboo, WI	105,09
10	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13	The Dow Chemical Company, Midland, MI	44,07
	Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26	Aqualon (Division of Hercules Inc.) Wilmington, DE	88,13
15	Rojo # 40 FD & C	Indicio	Colorcon West Point, PA	
	Estearato de magnesio	0,50	Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO	1,69
	Total (mg)			338,98

La forma de dosificación se hace con los principios de la **TABLA 1** y la **TABLA 2** de la siguiente manera:

Mezcla:

- El ibuprofeno en polvo, la croscarmelosa de sodio y el amarillo # 6 FD & C (**TABLA 1**) se desagrupan individualmente a través de un tamiz de malla # 40..
- El ibuprofeno en polvo desaglomerados, la croscarmelosa de sodio y el amarillo # 6 FD & C se mezclan a partir de (a) en un mezclador en v adecuado durante 15 minutos.
- El estearato de magnesio (**TABLA 1**) también se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40, se añade a continuación a la mezcla (b) y se mezcla durante 3 minutos.
- El ibuprofeno en polvo, la lactosa, el hidroxipropilmetilcelulosa, el hidroxipropilcelulosa y el rojo # 40 FD & C (**TABLA 2**) se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40.
- El ibuprofeno en polvo, la lactosa, el hidroxipropilmetilcelulosa, el hidroxipropilcelulosa y el rojo # 40 FD & C se mezclan a partir de (d) en un mezclador en v adecuado durante 15 minutos.
- El estearato de magnesio (**TABLA 2**) también se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40, se añade a continuación a la mezcla (e) y se mezcla durante 3 minutos.

Fabricación de comprimidos:

- La mezcla final a partir de (f) se pesa (338,98 mg) y se pinchó ligeramente de forma manual con un punzón superior (3 / 8 ") en el interior de la boquillas para formar una 1^{era} capa precomprimida.
- La mezcla final a partir de (c) se pesa también (212,8 mg) y se carga en la parte superior de la 1^{era} capa en el interior de la boquillas para formar una 2^a capa.
- El comprimido bicapa (551,78 mg) se hace con una fuerza de compresión de 3000 lbs en una prensa Carver (Menomonee Falls, WI) equipada con un conjunto de herramientas redondas de 3 / 8" poco profundas.

EJEMPLO 2: el comprimido bicapa de 300 mg de ibuprofeno (sin recubrimiento) consiste en una capa de LI y una capa de LS de 150 mg, dicho comprimido tiene un perfil de liberación con una liberación inmediata seguida por una liberación de primer orden.

TABLA 3: Fórmula de liberación inmediata de 200 mg de ibuprofeno

	Principio	W / W %	Fabricante	Mg / Comprimido
55	Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	70,0	Albermarle Corp., Orangeburg, SC	150,0
	Croscarmelosa de sodio (Ac - Di - Sol®)	5,50	FMC Corp. Newark, DE	11,8
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	24,0	FMC Corp. Newark, DE	51,4
60	Amarillo # 6 FD & C	Indicio	Colorcon West Point, PA	
	Estearato de magnesio	0,50	Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO	1,10
	Total (mg)			214,3

TABLA 4: Fórmula de liberación sostenida de 150 mg de ibuprofeno

Principio	W / W %	Fabricante	Mg / Comprimido
Ibuprofeno (Grado 115)	44,0	Albermarle Corp., Orangeburg, SC	150,0
Lactosa (flujo rápido)	16,5	Foremost farms Baraboo, WI	56,25
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13	The Dow Chemical Company, Midland, MI	44,32
Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26	Aqualon (Division of Hercules Inc.) Wilmington, DE	88,64
Rojo # 40 FD & C	Indicio	Colorcon West Point, PA	
Estearato de magnesio	0,50	Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO	1,70
Total (mg)			340,91

Mezcla:

- El ibuprofeno en polvo, la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina y el amarillo # 6 FD & C (**TABLA 3**) se desagrupan individualmente a través de un tamiz de malla # 40..
- El ibuprofeno en polvo desaglomerado, la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina y el amarillo # 6 FD & C se mezclan a partir de (a) en un mezclador en v adecuado durante 15 minutos.
- El estearato de magnesio (**TABLA 3**) también se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40, se añade a continuación a la mezcla (b) y se mezcla durante 3 minutos.
- El ibuprofeno en polvo, la lactosa, el hidroxipropilmetilcelulosa, el hidroxipropilcelulosa y el rojo # 40 FD & C (**TABLA 4**) se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40.
- El ibuprofeno en polvo desaglomerado, la lactosa, el hidroxipropilmetilcelulosa, el hidroxipropilcelulosa y el rojo # 40 FD & C se mezclan a partir de (d) en un mezclador en v adecuado durante 15 minutos.
- El estearato de magnesio (**TABLA 4**) también se desagrupan a través de un tamiz de malla # 40, se añade a continuación a la mezcla (e) y se mezcla durante 3 minutos.

Fabricación de comprimidos:

- La mezcla final a partir de (f) se pesa (340,91 mg) y se pinchó ligeramente de forma manual con un punzón superior (3 / 8 ") en el interior de la boquilla para formar una 1^{era} capa precomprimida.
- La mezcla final a partir de (c) se pesa también (214,3 mg) y se carga en la parte superior de la 1^{era} capa en el interior de la boquilla para formar una 2^a capa.
- El comprimido bicapa (555,21 mg) se hace con una fuerza de compresión de 3000 lbs en una prensa Carver (Menomonee Falls, WI) equipada con un conjunto de herramientas redondas de 3 / 8" poco profundas.

EJEMPLO 3: el comprimido recubierto bicapa de 300 mg de ibuprofeno consiste en una capa de LI de 200 mg y una capa de LS de 100 mg, dicho comprimido tiene un perfil de liberación con una liberación inmediata seguida por una liberación retardada de orden zero.

TABLA 5: Fórmula de liberación inmediata de solución de recubrimiento de gelatina

Principio	W / W %	Sólido %	Fabricante
Gelatina (Bloom 275)	30	100	KIND % KNOX Sioux City, IA
Agua	70		
Total	100	100	

Etapa A: Preparación de una solución de recubrimiento de gelatina (TABLA 5)

- Se sumerge un matraz en un baño caliente a 75 °C
- Se añade el agua al matraz y se deja que la temperatura del agua se equilibre.

3. Se dispersa la gelatina en el matraz y la mezcla se agita hasta que se haya disuelto por completo la gelatina.
4. Se coloca la solución de gelatina en un horno a 60 °C durante 12 horas.

5 **TABLA 6: Fórmula de liberación sostenida de una dispersión de recubrimiento polimérico**

Principio	W / W %	Sólido %	Fabricante
Goma Gellan, LT 100	0,53	3,38	Kelco Biopolymer Tadworth Survey, Surrey KT20 5HQ, UK
Gelcarin GP 812	2,43	15,49	FMC Corp. Newark, DE
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	12,73	81,13	The Dow Chemical Company, Midland, MI
Agua	84,30		
Total	100,00	100,00	
Total	100,00		

25 **Etapa B: Preparación de una dispersión de recubrimiento polimérico (TABLA 6)**

1. Se sumerge un matraz en un baño caliente a 90 °C
2. Se añade el agua al matraz y se deja que la temperatura del agua se equilibre. Mantener la temperatura a 90 °C durante todos los procesos de preparación
3. Se dispersa la goma Gellan, LT 100 en el matraz y la mezcla se agita hasta que se haya disuelto por completo.
4. Se dispersa el Gelcarin GP 812 en el matraz y la mezcla se agita hasta que se haya disuelto por completo.
5. Se dispersa el HPMC en el matraz y la mezcla se agita hasta que se haya dispersado bien.

35 El comprimido bicapa obtenido a partir del **EJEMPLO 1** se recubre con una solución de polímero a partir de la **TABLA 6** alrededor de la capa inferior de LS (2ª capa preparada a partir de la **TABLA 2**) y la solución de gelatina a partir de la **TABLA 5** alrededor de la capa superior de LI (1ª capa preparada a partir de la **TABLA 1**). Con ello se consigue una forma de dosificación con liberación burst seguida por una liberación de orden cero.

40 **EJEMPLO 4:** el comprimido bicapa de 300 mg de ibuprofeno consiste en una capa de LI de 150 mg y una capa de LS de 150 mg, dicho comprimido tiene un perfil de liberación con una liberación inmediata seguida por una liberación retardada de orden cero.

45 El comprimido bicapa obtenido a partir del **EJEMPLO 2** se recubre con una solución de polímero a partir de la **TABLA 6** alrededor de la capa inferior de LS (2ª capa preparada a partir de la **TABLA 4**) y la solución de gelatina a partir de la **TABLA 5** alrededor de la capa superior de LI (1ª capa preparada a partir de la **TABLA 3**). Con ello se consigue una forma de dosificación con liberación burst seguida por una liberación de orden cero.

50 **Parte I: Procedimiento de recubrimiento de comprimidos (EJEMPLO 3 & EJEMPLO 4)**

55 Una unidad de moldeo de ciclo térmico a escala de un laboratorio que tiene una forma redonda de una dimensión de 3 / 8" se utiliza para aplicar la parte de la cubierta del núcleo del comprimido bicapa. La unidad de moldeo comprende un conjunto de un único molde hecho a partir de una parte del molde superior que comprende una cavidad de molde superior y una parte de conjunto del molde inferior que comprende una cavidad de molde inferior. Se prepararon dos conjuntos de comprimidos recubiertos tal y como se describe en el **EJEMPLO 3** y en el **EJEMPLO 4**. El núcleo del comprimido bicapa preparado como se describe en el **EJEMPLO 1** y en el **EJEMPLO 2** se introduce en la cavidad. La parte del conjunto del molde inferior se repite primero en una etapa caliente a 90 °C durante dos minutos. La solución de revestimiento del recubrimiento polimérico (**TABLA 6**), preparada según se describe en la **Etapa B**, se inyecta en la cavidad de molde superior para cubrir la parte de la capa de LS (**TABLA 2** o **TABLA 4**) de dicho comprimido.

60 Una parte del conjunto del molde superior en blanco se acopla a la parte del conjunto del molde inferior. El conjunto del molde se repite a continuación para una etapa fría a 2 °C durante 60 segundos para endurecer la primera parte del recubrimiento. Se repite la parte del conjunto del molde superior en una etapa caliente a 90 °C durante 2 minutos.

La parte del conjunto del molde inferior, que se ha mantenido a 2 °C, se acopla a la parte del conjunto de molde superior, de tal manera que el núcleo del **EJEMPLO 1** o el **EJEMPLO 2** se acopla al primer núcleo del conjunto de molde superior.

- 5 La solución de recubrimiento de gelatina (**TABLA 5**), preparada y descrita en la **Etapa A**, se inyecta en la parte del molde superior y cubre la parte de la capa de LI (**TABLA 1** o **TABLA 3**) de los núcleos de los comprimidos. La parte del conjunto del molde superior se repite a continuación en una etapa fría a 2 °C durante 90 segundos para endurecer la segunda parte del recubrimiento. A continuación se elimina la parte del conjunto del molde inferior y la forma de dosificación finalizada, en un comprimido moldeado recubierto con dos mitades de los 2 materiales de recubrimiento, se expulsa desde la cavidad del molde superior. El aumento de peso del material de recubrimiento se registra (es decir; la diferencia entre la forma de dosificación finalizada y el núcleo). Los comprimidos recubiertos se secan en un horno a 50 °C durante 24 horas.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende una parte de liberación inmediata que contiene una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una parte de liberación sostenida que contiene una segunda dosis de dicho ibuprofeno, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, siendo dicha dosis inicial al menos el doble de dicha segunda dosis y, en el que la forma de dosificación se selecciona de:

- a) Comprimido 1 bicapa (sin recubrimiento)
Formulación de liberación inmediata de ibuprofeno

Principio	W / W %
Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	94,0
Croscarmelosa de sodio (Ac – Di - Sol®)	5,50
Amarillo # 6 FD & C	Trazas
Estearato de magnesio	0,50

- Formulación de liberación sostenida de ibuprofeno

Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	29,5
Lactosa (flujo rápido)	31,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13
Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26
Rojo # 40 FD & C	0,50
Estearato de magnesio	0,50

- b) Comprimido 2 bicapa (sin recubrimiento)
Formulación de liberación inmediata de ibuprofeno

Principio	W / W %
Ibuprofeno en polvo (Grado 115)	70,0
Croscarmelosa de sodio (Ac – Di - Sol®)	5,50
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	24,0
Amarillo # 6 FD & C	Trazas
Estearato de magnesio	0,50

- Formulación de liberación sostenida de ibuprofeno

Principio	W / W %
Ibuprofeno (Grado 115)	44,0
Lactosa (flujo rápido)	16,5
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	13
Hidroxipropilcelulosa (HPC EXF)	26
Rojo # 40 FD & C	Trazas
Estearato de magnesio	0,50

- c) Comprimido 1 recubierto bicapa
La parte de liberación inmediata del comprimido bicapa de la opción (a) se recubre con:

Principio	W / W %
Gelatina (Bloom 275)	30
Agua	70
Total	100

ES 2 438 267 T3

La parte de liberación sostenida del comprimido bicapa de la opción (a) se recubre con:

	Principio	W / W %
5	Goma Gellan, LT 100	0,53
	Gelcarin GP 812	2,43
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	12,73
	Agua	84,30
10	Total	100,00

d) Comprimido 2 recubierto bicapa

La parte de liberación inmediata del comprimido bicapa de la opción (b) se recubre con:

	Principio	W / W %
15	Gelatina (Bloom 275)	30
	Agua	70
20	Total	100

La parte de liberación sostenido del comprimido bicapa de la opción (b) se recubre con:

	Principio	W / W %
25	Goma Gellan, LT 100	0,53
	Gelcarin GP 812	2,43
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M, Grago CR)	12,73
	Agua	84,30
30	Total	10,00

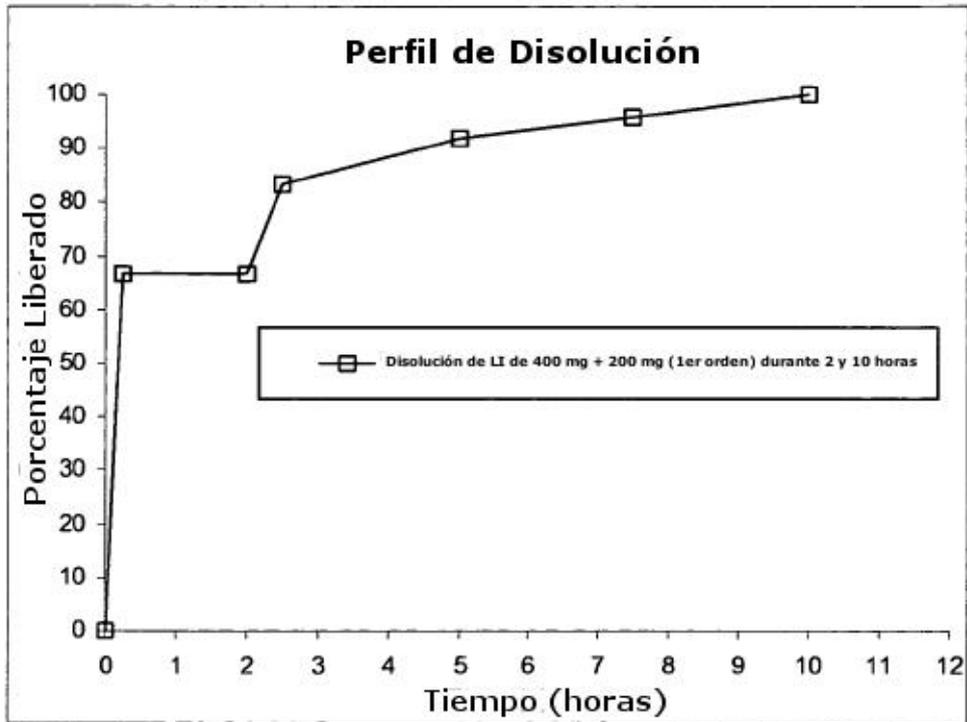


Figura 1 A

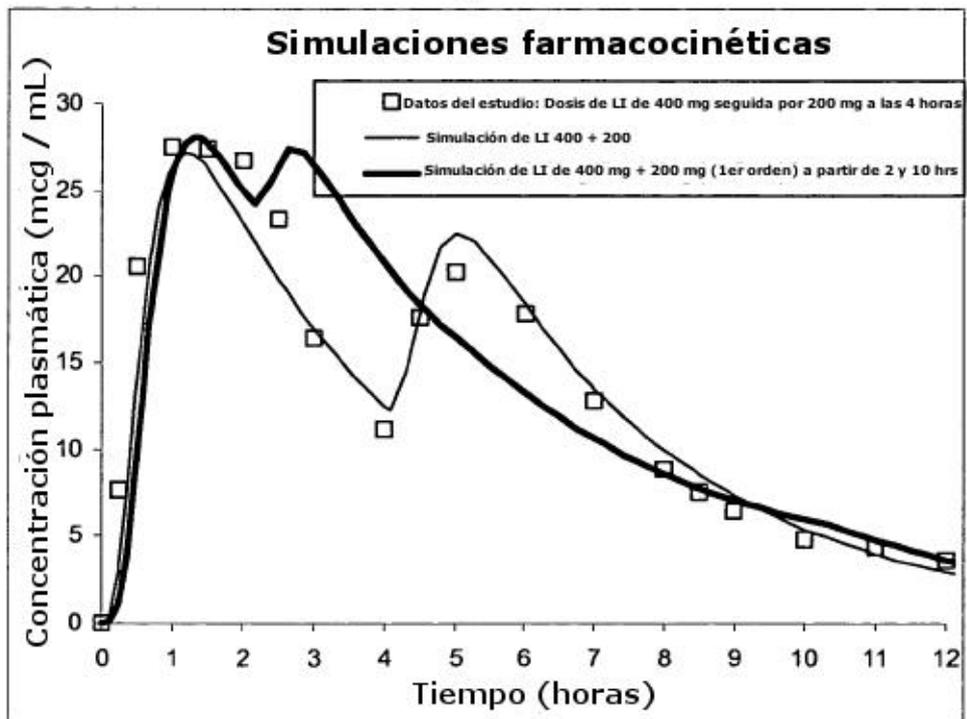


Figura 1 B

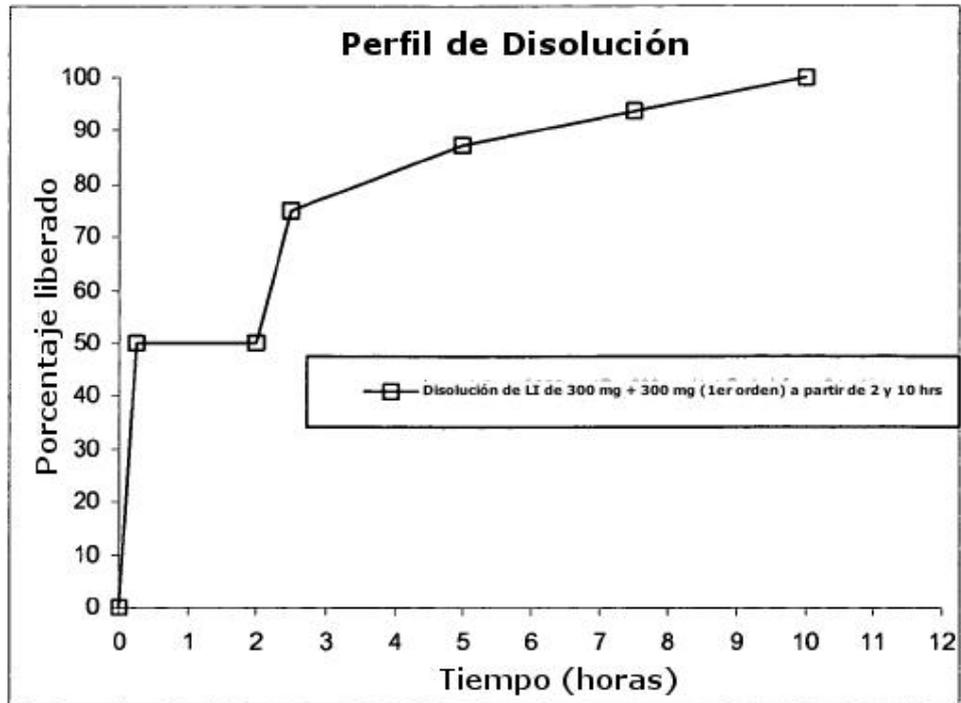


Figura 2 A

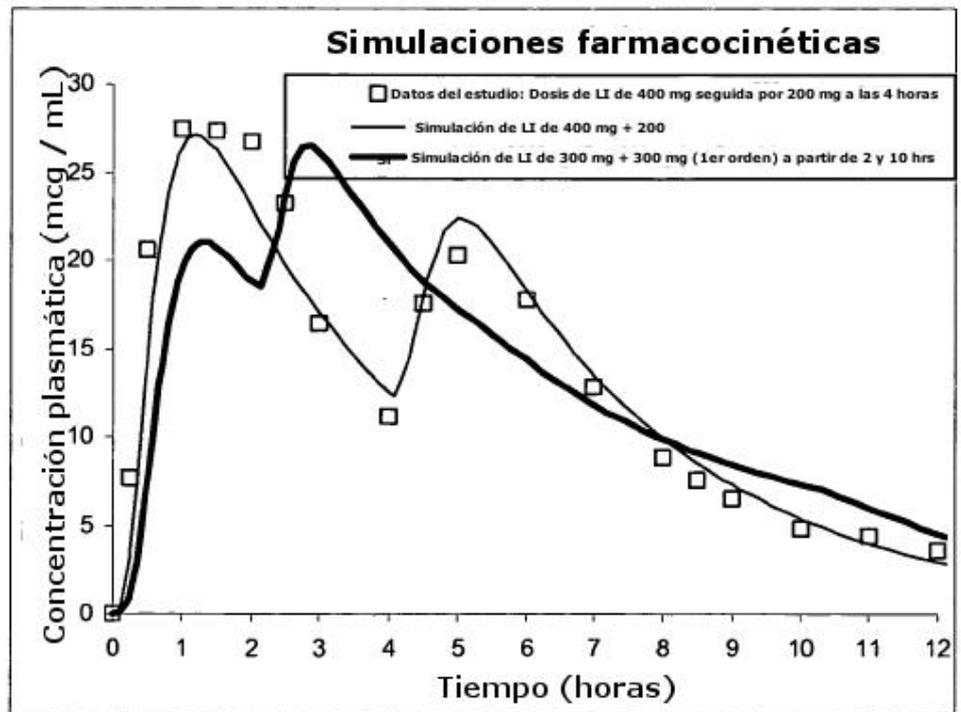


Figura 2 B

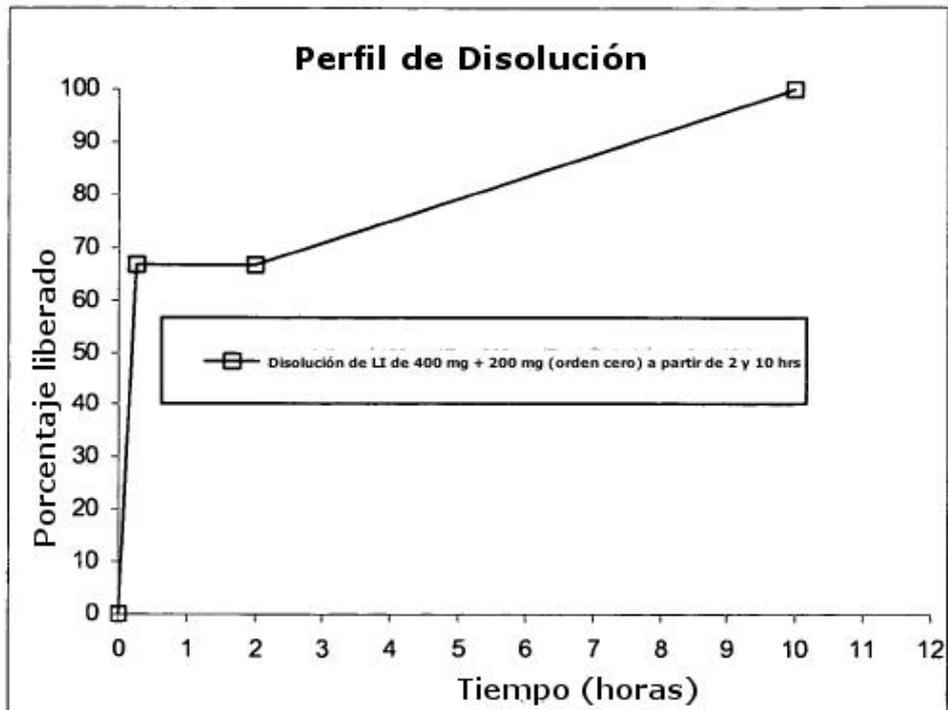


Figura 3 A

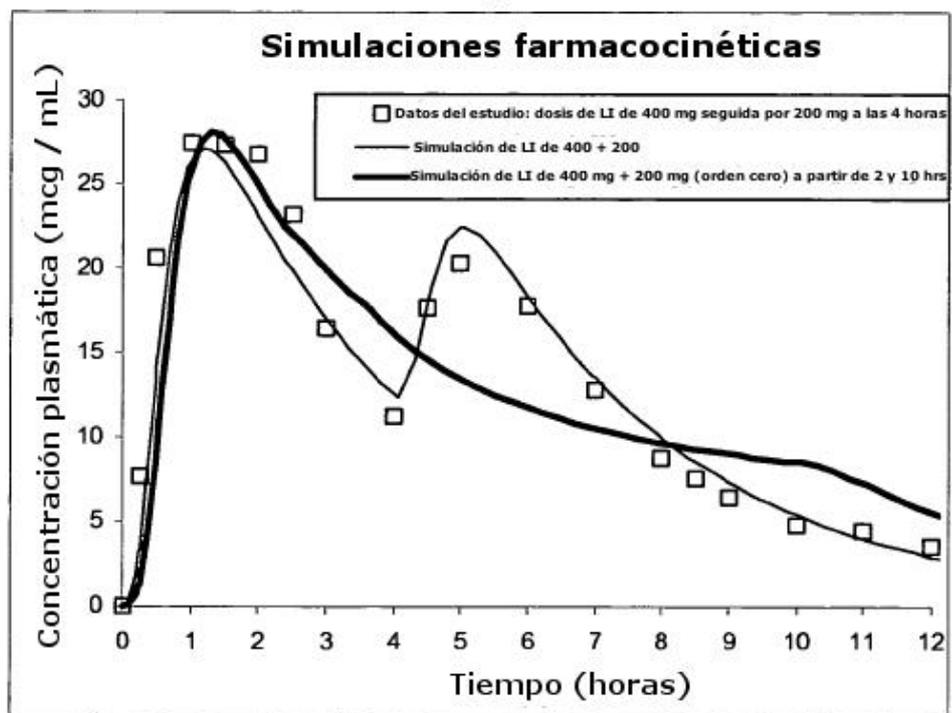


Figura 3 B

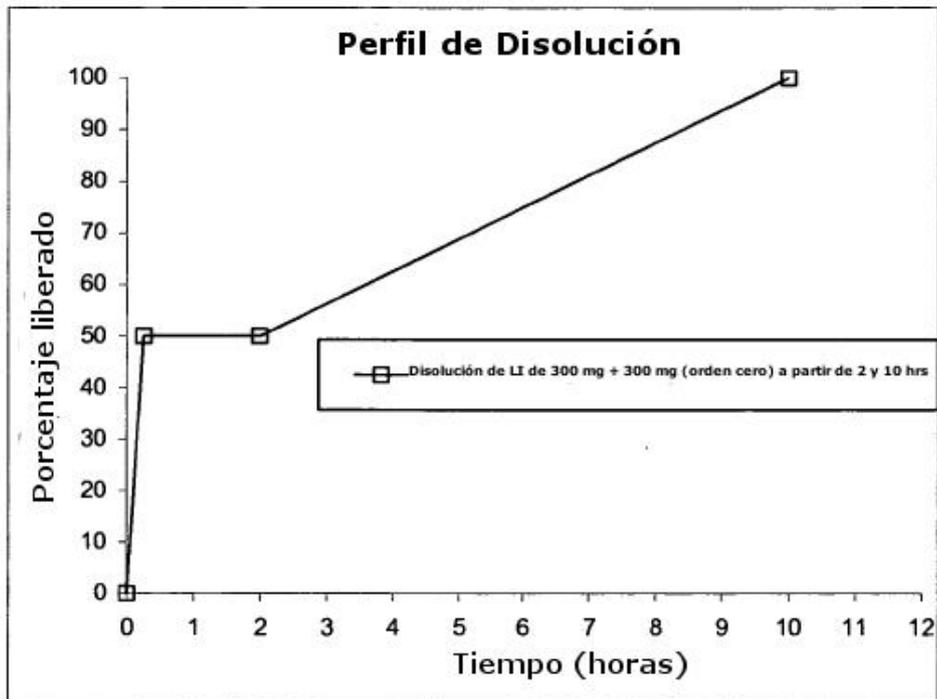


Figura 4 A

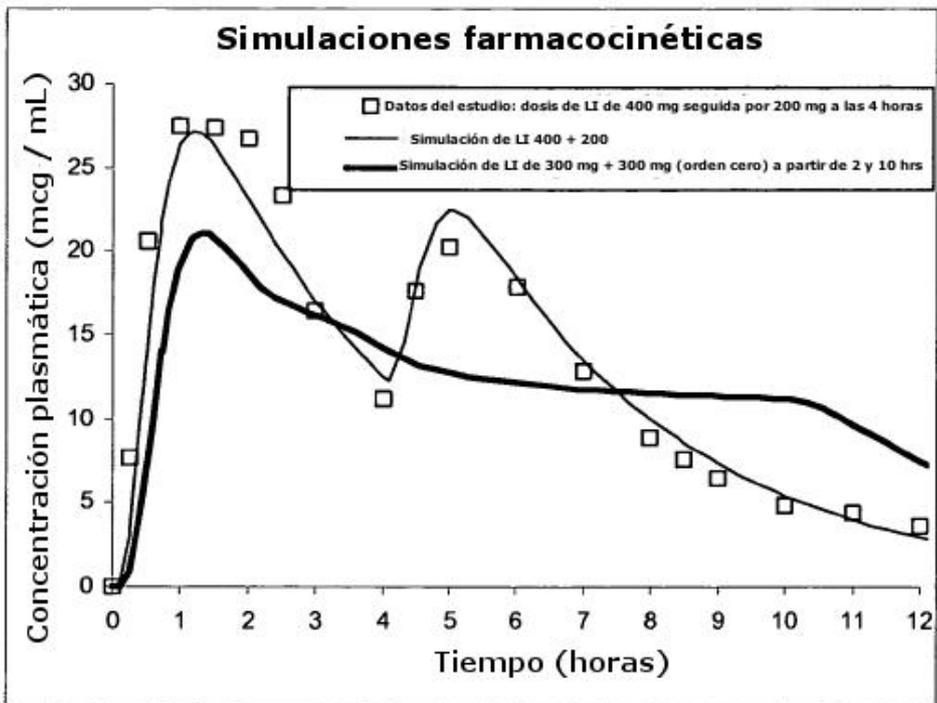


Figura 4 B