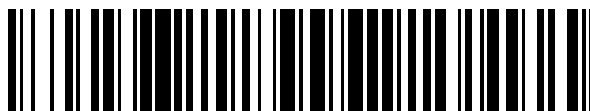


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 848**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 07868792 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2091515**

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

30 Prioridad:

21.11.2006 US 860260 P

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

16.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEE, DER-YANG;
CHEN, JEN-CHI;
CHEN, VINCENT y
SHEN, ROBERT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 494 848 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 modificada.

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación modificada adecuada para formas de dosis líquidas para la administración de al menos dos principios activos. Más específicamente, la forma de dosis libera los principios activos a velocidades que proporcionan concentraciones de plasma farmacéuticamente aceptables de todos los principios activos contenidos en los mismos durante un periodo de tiempo similar.

10 **Antecedentes de la invención**

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 bifencilcarbodílico, oxicam y AINEs selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

15 Los derivados de ácido propiónico incluyen por ejemplo ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. Ibuprofeno en particular es un AINE muy usado y muy conocido que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Ha estado disponible en el mercado como un medicamento sin receta de muchas formas durante varios años. Ibuprofeno es químicamente conocido como ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico.

20 Los AINEs de liberación inmediata típicamente se administran aproximadamente cada 4 a 6 horas. Típicamente, una dosis diaria de AINEs oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 2000 miligramos, preferentemente entre aproximadamente 100 y 1600 y más preferentemente entre 200 y 1200 miligramos.

25 Otros muchos principios activos se administran con más frecuencia debido a su duración relativamente más corta. Por ejemplo, la concentración en plasma terapéuticamente efectiva de la fenilefrina descongestionante es aproximadamente 2,5 horas \pm 7 horas, y por ellos se administra típicamente cada 2 a 4 horas.

30 Con el fin de administrar un único producto que contenga un AINE y otro principio activo que tenga una concentración de plasma farmacéuticamente aceptable que tenga duración más corta, sería necesario control al liberación del último. Es bien conocido reducir la velocidad de liberación de un medicamento u otro principio activo de una forma de dosis en los fluidos gastrointestinales ("g.i.") de un paciente, especialmente con el fin de proporcionar una acción prolongada del medicamento en el cuerpo.

35 La velocidad a la que un medicamento oralmente administrado alcanza 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 un medicamento pueda absorberse en la sangre, primero debe disolverse en los fluidos g.i. Para muchos medicamentos, la absorción a través de las membranas g.i. es relativamente rápida en comparación con su disolución en los fluidos g.i. 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.

40 Debido a que la aparición y duración de la eficacia terapéutica de medicamentos varían mucho, como lo hacen sus respectiva absorción, distribución, metabolismo y eliminación, es conocido modificar la liberación de diferentes medicamentos de diferentes maneras, o tener un primer medicamento inmediatamente liberado de la forma de dosis, mientras un segundo medicamento se libera de una manera "modificada", por ejemplo, retrasada o controlada.

45 Los mecanismos bien conocidos por los que una forma de dosis puede administrar un medicamento a una velocidad modificada (por ejemplo, liberación constante, prolongada o retardada) incluyen difusión, erosión y osmosis. A veces es práctico diseñar formas de dosis que usan una combinación de los mecanismos anteriores para conseguir un perfil de liberación modificada particularmente deseable para un principio activo particular.

50 Desventajosamente, muchas aplicaciones de liberación modificada emplean unidades sólidas de dosis que tienen un peso y un tamaño final más grande. La administración de tales unidades de dosis presenta un problema, especialmente para aquellos pacientes con dificultad para tragar, tales como niños y ancianos. Por lo tanto, es además deseable proporcionar tales medicinas de liberación modificada bien en una forma sólida masticable u oralmente capaz de desintegrarse o en una forma líquida. Para muchos pacientes, las formas de dosis orales líquidas son las más preferentes debido a que pueden tragarse sin el paso adicional de masticar.

55 Las formas líquidas orales se han usado comúnmente durante muchos años para administrar medicación con un perfil de liberación inmediata. Véase, por ejemplo, los números de patentes de Estados Unidos 5.374.659; 4.788.220; 4.975.465 y 5.183.829. Sin embargo, la incorporación de una medicación de liberación modificada en una forma de dosis líquida presenta retos significativos de formulación. En particular, las partículas recubiertas o químicamente unidas se emplean típicamente para llevar la parte de liberación modificada del medicamento. Por

65

ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.980.882 desvela el uso de un complejo medicamento-resina junto con un agente quelante para retrasar la velocidad de liberación del medicamento. La patente de Estados Unidos N° 4.847.077 desvela el uso de recubrimientos de difusión permeable al agua en partículas de complejo medicamento-resina con el fin de proporcionar una liberación continua prolongada del medicamento.

5 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 fármaco de las partículas suspendidas en el medio de suspensión durante la vida de almacenaje de la forma de dosis líquida antes de que el paciente las ingiera. Además, el mantenimiento del perfil deseado de disolución así como de la uniformidad deseada de dosis de la forma de dosis líquida a lo largo de su vida útil son retos adicionales a los que hay que dirigirse cuando se formula un producto de suspensión oral o líquido de liberación modificada. Desventajosamente, estos problemas se tienen a menudo cuando se formula un producto que contiene, por ejemplo, un ibuprofeno de liberación inmediata y un segundo principio activo de liberación modificada, tal como fenilefrina, debido a la interacción entre el ibuprofeno y los agentes de recubrimiento conocidos en la técnica.

10 La solicitud de patente de Estados Unidos 20060057205 desvela formas de dosis líquida que comprenden fenilefrina y al menos un segundo fármaco tal como un analgésico, donde la forma de dosis comprende partículas de un complejo de ambos medicamentos con una resina de intercambio iónico y donde las partículas están cubiertas por un recubrimiento de liberación modificada tal como polimetacrilato. Sin embargo, se ha descubierto que los derivados de ácido propiónico no recubiertos tales como ibuprofeno pueden interactuar con recubrimientos de liberación modificada semipermeables, tales como aquellos que contienen etilcelulosa y polimetacrilato. Perjudicialmente, esta interacción a menudo compromete la velocidad de liberación y las propiedades de liberación modificada planeada del fármaco recubierto.

15 Por lo tanto, sería deseable tener una forma de dosis de liberación modificada que contenga partículas de ibuprofeno y partículas de liberación modificada de otro principio activo, tal como fenilefrina, que no es solamente aceptable, sino que también está en una forma estable que garantiza el perfil de requerido de liberación después de su administración. En particular, sería además deseable tener tal producto analgésico que proporcionase una dosis de liberación inmediata del ibuprofeno y una dosis de liberación constante del segundo principio activo al usuario sin interacción entre el ibuprofeno y el recubrimiento de liberación constante.

Resumen de la invención

20 La invención proporciona una forma de dosis farmacéutica, tal como un forma de dosis adecuada para la administración de AINEs en una suspensión líquida, dicha forma de dosis comprendiendo, consistiendo en y/o consistiendo esencialmente en:

- 35 a) una primera parte que contiene un primer principio activo, tal como un AINE, donde el primer principio activo se libera de la forma de dosis de una manera sustancialmente inmediata después del contacto de la forma de dosis con un medio de disolución; y
- 40 b) una segunda parte que contiene
- i) partículas de resina de intercambio iónico que tienen un segundo principio activo, que puede ser el mismo o diferente del primer principio activo y en una realización puede ser como fenilefrina, unido a las mismas para formar partículas de complejo medicamento-resina;
 - 45 ii) una capa de recubrimiento semipermeable que sustancialmente cubre cada una de dichas partículas de complejo medicamento-resina; y
 - iii) una capa protectora de recubrimiento que sustancialmente cubre cada una de dichas partículas en (ii),

50 donde el segundo principio activo se libera de la segunda parte de una manera de liberación modificada después del contacto de la forma de dosis con el medio de disolución, y donde la duración del efecto terapéutico del segundo principio activo como forma liberada de la segunda parte de la forma de dosis es sustancialmente la misma que la duración del efecto terapéutico del primer principio activo, y los métodos para su administración como aquí los reivindicados.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el porcentaje liberado (esto es, disolución) de fenilefrina en partículas cubiertas por una capa de recubrimiento semipermeable de etilcelulosa como la preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 frente a tiempo en tres medios diferentes.

60 La Figura 2 representa el porcentaje liberado (esto es, disolución) de fenilefrina en partículas cubiertas por una capa de recubrimiento semipermeable de etilcelulosa y una capa de recubrimiento entérico exterior como la preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 frente a tiempo en tres medios diferentes.

65 La Figura 3 representa el porcentaje liberado (esto es, disolución) de fenilefrina en partículas cubiertas por una capa de recubrimiento de etilcelulosa en una suspensión que contiene ibuprofeno de liberación inmediata como

la preparada de acuerdo con el Ejemplo 7 frente a tiempo.

La Figura 4 representa el porcentaje liberado (esto es, disolución) de fenilefrina en partículas cubiertas por una capa de recubrimiento de etilcelulosa y una capa de recubrimiento entérico exterior que contiene ibuprofeno de liberación inmediata como la preparada de acuerdo con el Ejemplo 8 frente a tiempo.

Descripción detallada de la invención

Se cree que un experto en la técnica, en base a la descripción en el presente documento, puede utilizar la presente invención hasta su máxima expresión. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que la invención pertenece. También, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias aquí mencionadas se incorporan como referencia. Como aquí se usan, todos los porcentajes son por peso a menos que se especifique lo contrario. Además, todos los rangos aquí expuestos pretenden incluir cualquier combinación de valores entre dos extremos, inclusive.

Como aquí se usan, las expresiones “cubre sustancialmente” o “sustancialmente continuo/a” significan que el recubrimiento es generalmente continuo y generalmente cubre la superficie completa del núcleo o capa subyacente, de manera que nada del principio activo o capa subyacente está expuesta.

Como aquí se usa, “ATDAIRD” significará 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 acción, esto es, el 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 o ketoprofeno es 5 horas. La duración de acción típica 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 de acción típica de una dosis de liberación inmediata de fenilefrina es aproximadamente de 2 horas a 4 horas. La ATDAIRD para fenilefrina es por lo tanto 3 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 el principio activo particular.

Como aquí se usa, “liberación modificada” se aplicará a la liberación o disolución alterada de un principio activo en un medio de disolución, tales como fluidos g.i. El principio o principios activos que pueden liberarse de una manera modificada pueden estar contenidos, por ejemplo, en formas de dosis, recubrimientos o partículas o en una parte de los mismos, tales como, por ejemplo, partículas dispersas en un medio líquido de suspensión. Los tipos de liberación modificada incluyen: 1) liberación extendida o 2) liberación retrasada. En general, las formas de dosificación de liberación modificada se formulan para hacer que el principio o principios activos están disponibles durante un periodo extendido de tiempo después de la ingestión, lo que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la dosificación del mismo principio o principios activos en una forma de dosis convencional.

Por “liberación extendida” se entiende que, después de la administración, un principio activo se libera de la forma de dosis de una manera sustancialmente continua y regulada, y el tiempo para la liberación completa, esto es disminución, del principio activo de la forma de dosis es más largo que el asociado con una forma de dosis de liberación inmediata. Los tipos de liberación extendida incluyen liberación controlada, constante, prolongada, de orden cero y similares.

Por “liberación retrasada” se entiende que, después de la administración, hay al menos un periodo de tiempo en el que el principio activo no se está liberando de la forma de dosis, esto es, la liberación del principio o principios activos ocurre en otro momento diferente a inmediatamente después de la administración oral.

Como aquí se usa, “medio de disolución” significará cualquier medio líquido adecuado en el que la forma de dosis de suspensión de la presente invención puede disolverse, tal como, por ejemplo, el medio de disolución in vitro usado para probar el producto, o fluidos gastrointestinales. Medios de disolución in vitro adecuados usados para probar la disolución del principio o principios activos de la forma de dosis de suspensión de la presente invención incluyen aquellos descritos en la página 786 de USP 23 (1995), que aquí se incorpora como referencia.

Como aquí se usa, “sustancialmente cubierto” significará que menos de aproximadamente 20%, por ejemplo, menos de aproximadamente 15% o menos de aproximadamente 1,0% del área de superficie está expuesta, por ejemplo, no cubierta con un recubrimiento deseado.

“Entérico” significará que es capaz de disolverse en un pH superior a aproximadamente 5,0 o superior a aproximadamente 5,5 o superior a aproximadamente 6,0 o aquel que se encuentra en los intestinos.

“Formas de dosis líquidas” pueden incluir de manera no exclusiva suspensiones o elixires, donde uno o más de los principios activos está disuelto, parcialmente disuelto o en un estado no disuelto o suspendido.

5 Como aquí se usa “complejo medicamento-resina” significará la forma unida de cualquiera de los principios activos, incluyendo aunque sin limitar los principios activos farmacéuticos, y la resina de intercambio iónico. El complejo medicamento-resina también es referido en la técnica como “resinado”.

10 Como aquí se usa, “liberación inmediata” significa que las características de disolución de al menos un principio activo cumplen las especificaciones de USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen ese principio activo. Un principio activo que tiene una propiedad de liberación inmediata puede disolverse en los contenidos gastrointestinales sin la intención de retrasar o prolongar la disolución del principio activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, USP 24 especifica que en pH 5,8 tampón fosfato, usando USP aparato 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma en 30 minutos después de la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, USP 24 especifica que en pH 7,2 tampón fosfato, usando USP aparato 2 (palas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma en 60 minutos después de la dosificación. Véase USP 24, Versión 19-20 y 856 (1999). Además, la suspensión de ibuprofeno puede analizarse para disolución usando pH 5,6 tampón acetato usando USP aparato 2 (palas) a 50 rpm, donde al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosis se libera de la misma en 60 minutos después de la dosificación para una dosis de liberación inmediata.

20 Como aquí se usa, “velocidad de liberación” de un medicamento se refiere a la cantidad de medicamento liberado de una forma de dosis por tiempo de unidad, por ejemplo, miligramos de medicamento liberado por hora (mg/hr). Las velocidades de liberación de medicamento se calculan bajo condiciones de pruebas de disolución de forma de dosis *in vitro* conocidas en la técnica. Como aquí se usa, una velocidad de liberación de medicamento obtenida en un tiempo especificado “después de la administración” se refiere a la velocidad de liberación de medicamento *in vitro* obtenida en el tiempo especificado después del comienzo de una prueba apropiada de disolución, por ejemplo, aquellas expuestas en USP 24.

25 “Efecto terapéutico”, como aquí se usa, significará cualquier efecto o acción de un principio activo deseado para diagnosticar, tratar, curar, mitigar o prevenir enfermedad o afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo.

30 “Semipermeable”, como aquí se usa, significará que el agua puede pasar a través, y se permite que otras moléculas, incluyendo los principios activos aquí descritos, se dispersen lentamente a través de tal membrana cuando la membrana está en contacto con un medio apropiado de disolución, por ejemplo, fluido gastrointestinales o medio de disolución *in vitro*.

35 Como aquí se usa, “insoluble en agua” significará que las composiciones son sustancialmente insolubles, prácticamente insolubles o solamente ligeramente solubles en agua como lo define la Farmacopea de Estados Unidos, 24ª edición. Estas composiciones requieren al menos aproximadamente 100 partes de disolvente por parte de dichas composición para una completa disolución.

40 “Erosionable” como aquí se usa significará que la composición se disuelve por medio de erosión de superficie cuando están en contacto con un medio apropiado de disolución.

45 Como aquí se usa, el “recubrimiento protector” significará un recubrimiento que no reacciona con otras partículas o principios activos en el vehículo seco, por ejemplo, la matriz de la forma de dosis o en realizaciones en forma de dosis líquida, el medio de vehículo líquido.

50 Como aquí se usa, el término “fenilefrina” significa benceno-metanol, 3-hidroxi- α -[(metilamino)metil] e incluye, aunque no se limita a, sales farmacéuticamente aceptable, ésteres, isómeros o derivados de los mismos.

55 Como aquí se usa, una “partícula” es un cristal, un gránulo, un aglomerado o cualquier material sólido no disuelto.

60 Una realización de la presente invención está dirigida a una forma de dosis farmacéutica de liberación modificada adecuada para la administración de principios activos 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 dosis; y b) una parte de liberación modificada, por ejemplo, una parte que contiene al menos un principio activo que se libera al flujo sanguíneo de una manera sustancialmente continua durante un periodo modificado de tiempo.

65 En una realización, el principio activo se libera de la segunda parte de una manera de liberación modificada después del contacto de la forma de dosis con el medio de disolución de tal manera que la duración del efecto terapéutico de la liberación modificada del segundo principio activo como el liberado de la segunda parte de la forma de dosis sea sustancialmente el mismo que la duración del efecto terapéutico de liberación inmediata del primer principio activo. “Sustancialmente la misma que la duración del efecto terapéutico inmediata del primer principio activo” significará que la duración del efecto terapéutico del segundo principio activo es el mismo o está dentro de

aproximadamente 1 hora, esto es, por ejemplo, dentro de aproximadamente ½ hora o dentro de aproximadamente 15 minutos o dentro de aproximadamente 10 minutos de la duración del primer principio activo. En otra realización, el efecto terapéutico de liberación modificada del segundo principio activo como el liberado de la segunda parte de la forma de dosis puede ser, por ejemplo, al menos desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, o desde aproximadamente 4 hora a aproximadamente 8 horas o desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas, después de la administración inicial de la forma de dosis.

La parte de liberación inmediata puede contener uno o más principios activos que están dispersos en el nivel molecular, por ejemplo, fundidos o disueltos, en la forma de dosis o el principio activo puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. En realizaciones donde el principio activo está en forma de partículas, las partículas (ya estén recubiertas o no recubiertas) 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 tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 2000 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 1000 micrones o desde aproximadamente 25 micrones a aproximadamente 400 micrones.

La parte de liberación modificada contiene al menos un principio activo en una multiplicidad de partículas que tienen propiedades de liberación modificada. En una realización, el núcleo de estas partículas en la parte de liberación modificada puede estar comprendido por el principio activo en una forma pura y cristalina que está sustancialmente cubierto por una composición de liberación modificada. Alternativamente, los núcleos de partícula pueden estar comprendidos por una mezcla de gránulos formados por uno o 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 modificada. En otra realización, las partículas de principio activo pueden estar dispersas en una matriz comprendida por una composición de liberación modificada.

En otra realización más, uno o más principios activos pueden estar químicamente unidos o "ser complejos" de una resina, por ejemplo, una resina de intercambio iónico, para formar partículas de complejo medicamento-resina (o partículas de resina de principio activo), que primero se cubren sustancialmente con una capa de recubrimiento semipermeable, después se cubren sustancialmente con una capa de recubrimiento protectora. Un experto en la técnica apreciará fácilmente sin excesiva experimentación que la resina de intercambio iónico particular para su uso en esta realización depende de varios factores tales como, por ejemplo, la carga iónica del principio activo. Un ejemplo de una resina de intercambio iónico para principios activos de AINE incluye, aunque no se limita a, copolímeros de benceno estireno/divinilo y colestiraminas, que están disponibles en el mercado en Rohm & Haas bajo la marca "Duolite® AP143". Un ejemplo de resina de intercambio iónico adecuada para principios activos con carga positiva, tales como fenilefrina o pseudoefedrina, incluye, aunque no se limita a, una resina de intercambio iónico catiónico de ácido sulfónico derivada de un copolímero de benceno estireno/divinilo sulfatado, tales como los disponibles en el mercado de Rohm & Haas bajo el nombre comercial general "Amberlite", por ejemplo "Amberlite IRP69", y aquellos disponibles en el mercado de Dow Chemical Company, bajo el nombre comercial "Dowex", por ejemplo, "Dowex Marathon", "Dowex Monosphere" y "Dowex XYS-40010.00." Los productos Amberlite IRP 60 y Dowex XYS-40010.00 son polímeros sulfatados compuestos por poliestireno de enlace cruzado con aproximadamente 8% de divinilbenceno con una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq./g de resina seca (H+-forma). El producto Amberlite IRP-69 está formado por partículas con forma irregular con un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 47 µm a aproximadamente 149 µm donde el producto Dow XYS-40010.00 está formado por partículas esféricas con un rango de tamaño de partícula de aproximadamente 45 µm a aproximadamente 150 µm. Otra resina de intercambio iónico adecuada, "Dow XYS-40013.00." es un polímero formado por poliestireno de enlace cruzado con aproximadamente 8% de divinilbenceno y funciona con un grupo de amonio cuaternario; su capacidad de intercambio está normalmente entre en rango de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 meq./g de resina seca. Otra resina de intercambio iónico adecuada incluye potasio de polacrilina, que es también conocido como polímero de ácido metacrílico con sal de potasio divinilbenceno. Ejemplos adecuados de polacrin de potasio incluyen, aunque no se limitan a aquellos disponibles en el mercado de Rohm & Haas bajo el nombre comercial "Amberlite IRP-64", que es una resina de intercambio iónico catiónico que se deriva de un copolímero de ácido metacrílico y benceno divinilo. Los detalles adicionales de la formación de complejos con resinas poliméricas son bien conocidos en la técnica y se desvelan, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Números 4.221.778; 5.980.882; 4.847.077 y 6.001.392.

Las resinas de intercambio iónico se clasifican generalmente en varios tipos, incluyendo cationes ácidos fuertes, cationes bases fuertes, cationes ácidos débiles y cationes bases débiles. En general, el medicamento se mezcla con una suspensión acuosa de una resina adecuada, y el complejo resina-medicamento después se lava y seca. La unión del medicamento con la resina puede demostrarse analizando el pH del medio que eluye del lavado o midiendo un cambio en la concentración de sodio del lavado.

En realizaciones donde es deseable unir fenilefrina con una resina de intercambio iónico por medio de una mezcla acuosa, el hidrocloreto de fenilefrina (PHE-HCl) y la resina primero se combinan en una mezcla. Después, el ión de sodio de la resina puede intercambiarse con la forma protonada de fenilefrina (PHE-H⁺). Típicamente, el

complejo resultante medicamento-resina tiene una proporción de peso de fenilefrina con resina de aproximadamente 20:80 a aproximadamente 80:20, esto es, por ejemplo, desde aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30.

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

10 De acuerdo con la presente invención, las partículas de complejo medicamento-resina están sustancialmente cubierto" se entiende que aproximadamente el 80%, por ejemplo aproximadamente el 85% o aproximadamente el 99% de la superficie de partícula está cubierto.

15 Ejemplos de recubrimientos semipermeables adecuados incluyen, aunque no se limitan a, polímeros tales como acetato de celulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos no entéricos y copolímeros y mezclas de los mismos. Polimetacrilatos no entéricos ejemplares incluyen, aunque no se limitan a, poli(etil acrilato, metil metacrilato) 2:1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDAGRIT NE"; poli(metil acrilato, metil meacrilato, ácido metacrílico) 7:3:1 que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDAGRIT FS"; poli(etil acrilato, metil metacrilato, trietilamonioetil metacrilato cloruro) 1:2:0,2, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDAGRIT RL"; poli(etil acrilato, metil metacrilato, trietilamonioetil metacrilato cloruro 1:2:0,1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDAGRIT RS", y copolímeros y mezclas de los mismos. Acetato de celulosa, que es también conocido en la técnica bajo los términos generales de acetil celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa, está disponible en el mercado como etilcelulosa de éter, está disponible en el mercado en Dow Corporation bajo el nombre comercial "ETHOCEIL". En una realización, el recubrimiento semipermeable puede seleccionarse de acetato de celulosa, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

25 Las partículas de complejo recubierto medicamento-resina después se cubren sustancialmente con un recubrimiento protector. Por "se cubren sustancialmente" se entiende que aproximadamente 80%, por ejemplo, aproximadamente 85% o aproximadamente 99% de la superficie de partícula recubierta se cubre después con una capa de recubrimiento protectora.

35 Ejemplos de recubrimientos protectores adecuados incluyen aquellos formados por polímeros entéricos que incluyen, aunque no se limitan a ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (también conocido como ftalato de hipromelosa), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca, polímeros con base de polimetacrilato entérico y copolímeros y mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros con base de polimetacrilato entérico adecuados incluyen, aunque no se limitan a poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDAGRIT S"; poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDAGRIT L-100, L-30D, L 12.5 y L12.5 P"; y poli(ácido metacrílico, etil acrilato) 1:1, que está disponible en el mercado en Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT L30-D 55 y L-100-55", en Eastman Chemical bajo el nombre comercial "Eastacryl 30D", en Colorcon Corporation bajo el nombre comercial "Acryl-EZE" y en BASF Fine Chemical bajo el nombre comercial "Kollicoat MAE 30D". En una realización, el polímero entérico puede seleccionarse de compuesto no-acrilato, tales como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca y copolímeros y mezclas de los mismos.

40 En una realización, el recubrimiento protector también puede proporcionarse en forma de un lípido, tal como un éter de ácido graso, una cera o mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres de ácido graso incluyen, aunque no se limitan a ésteres de ácido graso de sacarosa; mono-, di- y triglicéridos; gliceril behenato; gliceril palmitoestearato; gliceril tristearato; gliceril triaureato; gliceril miristato; GLYCOWAX-932; glicéridos de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol-32; ésteres de ácido graso tales como aquellos que tienen una longitud de cadena de ácido graso de aproximadamente C₁₀-C₄₀ y mezclas de los mismos.

55 Ejemplos de ceras adecuadas incluyen, aunque no se limitan a cera de carnauba, cera espermaceti, cera de abeja, cera de candelilla, cera de goma laca, cera de carnauba, cera microcristalina y cera de parafina y similares y mezclas de las mismas.

60 Opcionalmente, el recubrimiento semipermeable y/o recubrimiento protector puede incluir un plastificante. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicol de polietileno; glicol de propileno; glicerina; sorbitol; trietil citrato; tributil citrato; dibutil sebecato; aceites vegetales como aceite de ricino, aceite de colza, aceite de oliva y aceite de sésamo; surfactantes tales como polisorbatos, lauril sulfato sódico y sulfosuccinatos dioctil-sodio; monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales; triacetina; acetiltributil citrato; dietiloxalato; dietilmalato; dietil fumarato; dietilmalonato; dioctilftalato; dibutilsuccinato; gliceroltributirato; glicerol monoestearato; aceite de ricina hidrogenado; triglicéridos y glicéridos sustituidos y mezclas de los mismos.

5 En una realización, un plastificante adecuado puede usarse en una cantidad, en base al peso seco total del recubrimiento semipermeable, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40%, esto es, por ejemplo, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o desde aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

10 En una realización, un plastificante adecuado puede usarse en una cantidad, en base al peso seco total del recubrimiento protector, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40%, esto es, por ejemplo, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o desde aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

15 En una realización, las partículas de liberación modificada están sustancialmente libres de polímeros entéricos, esto es, por ejemplo, las partículas de liberación modificada contienen, en base al peso total de las partículas de liberación modificada, menos de aproximadamente 1 por ciento o menos de aproximadamente 0,25 por ciento de polímeros entéricos.

20 En una realización, el complejo medicamento-resina puede tratarse con un agente de solvatación o impregnación que se añade mientras el principio activo y la resina se están mezclando o después de que el principio activo se haya unido a la resina. Ejemplos de agentes de impregnación incluyen, aunque no se limitan a, sorbitol, glicol de polietileno, glicerol, glicol de propileno, manitol, lactitol, lactosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos. El agente de impregnación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5 partes a aproximadamente 50 partes por peso de la resina seca.

25 En una realización, un agente quelante puede añadirse a la forma de dosis con el fin de estabilizar el complejo medicamento-resina inhibiendo la oxidación del complejo medicamento-resina. Los agentes quelantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ácido etilendiamino tetraacético (AEDT) y sales de AEDT que incluyen, aunque no se limitan a, edetato de calcio disódico, edetato trisódico, edetato disódico y edetato sódico. El agente quelante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,005 por ciento a aproximadamente 10 por ciento por peso de la forma de dosis final.

30 Las partículas de complejo principio activo-resina, que contienen una primera capa de recubrimiento semipermeable y una segunda capa de recubrimiento protectora, producen una composición de liberación modificada que contiene, en base al peso seco total de tal composición de liberación modificada, desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 80 por ciento de la primera capa de recubrimiento semipermeable y desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 99 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento de la segunda capa de recubrimiento protectora.

35 El grosor de cada uno de las dos capas de recubrimiento puede variar dependiendo de las propiedades de liberación modificada deseada, los principios activos seleccionados y similares, pero típicamente pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 micrones y aproximadamente 500 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 micrones a aproximadamente 100 micrones.

40 El peso seco por área de superficie de la primera capa de recubrimiento en las partículas es desde aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm², esto es, por ejemplo desde aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 5 mg/cm². El peso seco por área de superficie de la segunda capa de recubrimiento en las partículas es desde aproximadamente 0,1 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm², por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 8 mg/cm².

45 El aumento de peso de las partículas de complejo principio activo-resina después de la adición de la primera capa de recubrimiento semipermeable a las mismas es, en base al peso seco de las partículas de complejo principio activo-resina no cubiertas, desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 200 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 150 por ciento. El aumento de peso de las partículas de complejo principio activo-resina después de la adición de la segunda capa de recubrimiento protectora es, en base al peso seco de las partículas de complejo principio activo-resina cubiertas con la primera capa de recubrimiento semipermeable, desde aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 400 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 40 por ciento a aproximadamente 400 por ciento.

50 Las partículas de principio activo cuberitas pueden formarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los métodos adecuados para formar y cubrir partículas incluyen granulación muy fina, granulación de lecho fluido, por ejemplo, granulación con rotor, recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento Wurster, coacervación, secado con pulverización, solidificación con 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).

55 En una realización donde las partículas se forman uniendo el agente activo con una resina de intercambio iónico para formar un complejo medicamento-resina, las partículas resultante de completo primero se cubren con la capa semipermeable usando revestimiento de lecho fluido Wurster, después se cubren usando revestimiento de lecho fluido Wurster con capa entérica. Los materiales de recubrimiento pueden pulverizarse en las partículas por

medio de una solución o dispersión que contiene disolventes incluyendo aunque sin limitar a agua, etanol, metanol, acetona, hexano, ciclohexano, cloruro de metileno, isopropano y mezclas de los mismos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.847.077.

5 En una realización el diámetro medio del complejo medicamento-resina es desde aproximadamente 20 micrones a aproximadamente 400 micrones, o desde aproximadamente 20 micrones a aproximadamente 300 micrones. En una realización, el diámetro medio de las partículas del complejo medicamento-resina cubiertas con la primera capa de recubrimiento es desde aproximadamente 20 a aproximadamente 800 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 50 micrones a aproximadamente 400 micrones y el diámetro medio de las partículas del
10 complejo medicamento-resina cubiertas con la primera y segunda capa de recubrimiento es desde aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 100 micrones a aproximadamente 400 micrones.

15 La forma de dosis de la presente invención contiene uno o más agentes o principios activos. Los principios activos adecuados en términos generales incluyen, por ejemplo, medicamentos, minerales, vitaminas y otros nutraceuticos, agentes de cuidado oral, aromatizantes y mezclas de los mismos. Medicamentos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, anti-infectivos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetitos, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema
20 central nervioso, estimulantes del sistema central nerviosos, descongestionantes, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes del tracto urinario y mezclas de los mismos.

25 Los aromatizantes adecuados incluyen mentol, menta, sabores a menta, sabores a fruta, chocolate, vainilla, sabores a chicle, sabores a café, sabores a licor y combinaciones de los mismos.

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,
30 carbonato sódico dihidroxialuminio; laxativos estimulantes, tales como bisacodilo, cáscara sagrada, danthron, sena, fenoltaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido dehidrocólico y mezclas de los mismos; antagonistas de receptor H2, tales como famotidina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sacraflato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida, antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina,
35 tetraciclina y metrodinazol; antidiarreicos, tales como diferóxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos, tales como ondansetrón, analgésicos, tales como mesalamina.

Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, aunque no se limitan a dimeticona y simeticona, son aquellos desvelados en las patentes de Estados Unidos números 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260. Como aquí se usa, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, incluyendo aunque sin limitar a simeticona y dimeticona.

40 En una realización de la invención, al menos un principio activo puede seleccionarse de bisacodil, albuterol, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.
45

En otra realización, al menos un principio activo se selecciona de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), 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 meclofenámico, ácido flufenámico y similares; d) derivados de ácido bifenilcarbodílico, por ejemplo, diflunisal, flufenal y similares; e) oxicamos, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares; f) AINEs selectivos de ciclooxigenasa-2-(COX-2) ; g) aspirina y h) sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.
50

55 En una realización particular, al menos un principio activo se selecciona de AINE derivados de ácido propiónico, que son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos farmacéuticamente aceptables que tienen un $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ libre o un grupo de sal farmacéuticamente aceptable, tal como $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^- \text{Na}^+$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- \text{Na}^+$, que típicamente se unen directamente o por medio de una funcionalidad de carbonilo a un sistema de anillo, preferentemente un sistema de anillo aromático.
60

Ejemplos de derivados de ácido propiónico útiles incluyen ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, oxaprozina, fenbuprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxapropeno, pranoprofeno, microprofeno, tiopropeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos.
65

En una realización de la invención, el derivado de ácido propiónico se selecciona de ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

5 En otra realización, el derivado de ácido propiónico es ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como arginina, lisina o sal histidina de ibuprofeno. Otras sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.279.926, 4.873.231, 5.424.075 y 5.510.385.

10 En otra realización particular de la invención, al menos un principio activo puede seleccionarse de acetaminofeno, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

15 En otra realización particular de la invención, al menos un principio activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenidramida, clofedianol, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, éteres, isómeros y mezclas de los mismos.

20 En una realización particular el principio activo que está unido a un complejo de resina se selecciona de fenilefrina, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorfeniramina y mezclas de los mismos. En una realización las partículas con base de resina están unidas usando sales de hidrocloreuro e hidrobromuro de fenilefrina, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorfeniramina y mezclas de los mismos.

25 En otra realización particular, al menos un principio activo es un AINE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro principio activo unido al complejo de fármaco-resina es fenilefrina y/o pseudoefedrina.

30 En una realización, una cantidad terapéuticamente aceptable del principio o principios activos puede estar presente un "volumen de dosis de unidad", que puede tener forma de un polvo o una solución acuosa. "Cantidad terapéuticamente aceptable", como aquí se usa, es una cantidad de principio activo que produce la respuesta terapéutica deseada después de su administración oral. Un experto en la técnica puede fácilmente determinar la "cantidad terapéuticamente efectiva" de un principio activo para un paciente dado considerando factores tales como, 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 aquí se usa, un "volumen de dosis de unidad" puede ser cualquier volumen conveniente para administrar oralmente una dosis de un producto dado a un paciente.

35 En esta realización, el "volumen de dosis de unidad" está típicamente acompañado por las direcciones de dosificación, que instruyen al paciente a tomar una cantidad del principio activo que pueden ser múltiples del volumen de dosis de unidad dependiendo de, por ejemplo, la edad o peso del paciente. Típicamente, el volumen de dosis de unidad de la suspensión contendrá una cantidad de principio activo que es terapéuticamente aceptable para el paciente más pequeño. Por ejemplo, volúmenes adecuados de dosis de unidad pueden incluir una cucharadita (aproximadamente 5 mL), una cucharada (aproximadamente 15 mL), un gotero o un mililitro.

40 De acuerdo con la invención, una forma de dosis que contiene AINE puede proporcionarse a un mamífero que necesite tratamiento, en particular tratamiento de alivio de dolor, en una única administración que proporciona la liberación del principio activo en la sangre durante un periodo extendido de tiempo, por ejemplo, durante un periodo de aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 6 horas. En el tiempo cero, se proporciona, es decir, se administra una dosis inicial del AINE al mamífero por medio de principio o principios activos en la parte de dosis de liberación inmediata. El segundo principio activo se libera después a la sangre a lo largo de aproximadamente las siguientes cuatro a aproximadamente 6 horas desde la administración inicial que contiene el principio activo a través el principio o principios activos en la parte de liberación modificada. En otras palabras, las formulaciones siguen manteniendo el segundo principio activo no disuelto después de aproximadamente cuatro o aproximadamente seis horas desde la administración inicial.

45 En la práctica de la presente invención, la forma de dosis puede comprender, en base al peso total del principio activo, desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 40 por ciento de una parte de partícula de dosis de liberación inmediata del primer principio activo; y desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 40 por ciento, esto es, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de una parte de dosis de liberación modificada del segundo principio activo cubierto dual. Como aquí se usa, "parte" significará la cantidad del principio activo identificado junto con cualquier componente adicional, pero no incluirá el vehículo líquido o, en forma de dosis sólidas, la matriz u otro vehículo seco con el que las partículas de dosis de liberación inmediata pueden combinarse. La parte de dosis de liberación inmediata y la parte de dosis de liberación modificada pueden combinarse con un vehículo apropiado para formar: 1) una mezcla seca que puede suspenderse extemporáneamente cuando se necesite; 2) una forma de dosis líquida lista para ser usada, tal como un elixir o suspensión; o 3) una forma de dosis sólida o semi-sólida.

60 65

5 Los constituyentes adecuados del vehículo pueden incluir, aunque sin limitación, disolventes; agentes estructuradores; agentes hinchadores; surfactantes; azúcares; sustancias amortiguadoras tales como ácido cítrico y citrato sódico; glicina y ácido hidroclicórico, fosfato sódico y fosfato potásico; conservantes y agentes bacteriostáticos tales como ésteres de ácido p-hidroxibenzoico; colorantes y varios aromatizantes y edulcorantes comúnmente usados en medicamentos.

10 Ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a cualquier agente edulcorante conocido tales como azúcares, alcoholes de azúcar, edulcorantes de alta intensidad y mezclas de los mismos. Azúcares adecuados incluyen, aunque no se limitan a sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz de alta fructosa y maltosa. Alcoholes de azúcar adecuados incluyen, aunque no se limitan a, sorbitol, xilitol y manitol. Los edulcorantes de alta intensidad adecuados incluyen, aunque no se limitan a sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo-K.

15 En una realización, se usa una cantidad efectiva de un agente amortiguador con el fin de tener el pKa de al menos un principio activo contenido en la parte de liberación modificada de la forma de dosis de suspensión líquida superior al pH de la forma de dosis de suspensión líquida total.

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

20 En cierta realización la forma de dosis puede incluir cualquier sistema de suspensión conocido en la técnica, tales como aquellos que típicamente incluyen uno o más agentes estructuradores y/o uno o más agentes hinchadores. En una realización, la forma de dosis contiene, en base al peso total de la forma de dosis de suspensión líquida, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, de un sistema de suspensión. Los sistemas de suspensión adecuados incluyen aquellos desvelados, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos números 5.374.659, 5.621.005 y 5.409.907.

25 Los agentes estructuradores que son adecuados en la presente invención incluyen polímeros hidrofílicos tales como hidrocoloides. Ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen alginatos, agar, goma guar, algarroba, carragenano, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantana, goma gellan, maltodextrina, galactomanano, pusstulan, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, goma karaya, goma welan, goma rhamosan, zooglan, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones de la presente invención, la goma xantana es el agente estructurador.

35 La goma xantana es un carbohidrato natural de alto peso molecular, específicamente, un polisacárido. Una goma xantana que es adecuada para su uso en la presente invención es un polisacárido de alto peso molecular producido por Xanthomonas campestris. Las técnicas y variedades para producir este polisacárido se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.752.580 y 3.485.719, cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia. En una realización, la goma xantana puede tener una viscosidad en solución de sal de uno por ciento de desde aproximadamente 1000 a aproximadamente 1700 cP (mPa·seg), como se mide a 25 °C con un viscosímetro modelo Brookfield Synchro-Lectric a 60 rpm, eje nº 3. Gomas xantanas adecuadas están disponibles, por ejemplo, en CP Kelco, bajo el nombre comercial "Keltrol", "Keltrol TF" y "Keltrol 1000".

45 Una goma hinchador, cuando se expone a un medio acuoso apropiado, se expande sin formar un sistema de red. Almidón pregelatinizado es un agente hinchador particularmente bueno. El almidón pregelatinizado, conocido como almidón "instantáneo", está precocinado para que se hinche y comience a espesarse instantáneamente cuando se añade a agua fría. Un almidón pregelatinizado particularmente adecuado se prepara a partir de almidón de maíz modificado, estabilizado y ceroso, y está disponible en el mercado en National Starch Company como "INSTANT STARCH, ULTRAPERSE-M". Otros agentes hinchadores adecuados incluyen, aunque no se limitan a celulosa microcristalina y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

50 En una realización, el sistema de suspensión comprende un agente estructurador de goma xantana con un agente hinchador de almidón pregelatinizado. En otra realización, el sistema de suspensión comprende, en base al peso total de la forma de dosis de suspensión líquida, desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 1 por ciento o desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,40 por ciento de goma xantana y desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento o desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 3,0 por ciento de un almidón pregelatinizado tal como el disponible en el mercado en National Starch Company bajo el nombre comercial "INSTANT STARCH, ULTRAPERSE-M".

60 En realizaciones donde la forma de dosis es en forma líquida, por ejemplo, suspensiones o elixires, el pH de la forma de dosis líquida debería optimizarse para minimizar la solubilidad y maximizar la estabilidad química de cualquier principio activo no cubierto contenido en los mismos. En una realización donde el principio activo no cubierto es básico, por ejemplo, carbonato cálcico, el pH de la forma de dosis puede estar lo más cerca posible a 2 unidades pH por encima del pKa de ese principio activo no cubierto básico. En realizaciones donde el principio activo no cubierto es ácido, por ejemplo, ibuprofeno, el pH de la forma de dosis puede estar lo más cerca posible a 2 unidades pH por debajo del pKa de ese principio activo no cubierto ácido. En ciertas realizaciones que emplean

ibuprofeno como el principio activo no cubierto, el pH de la forma de dosis puede estar en el rango desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0, por ejemplo, desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,0.

5 La forma de dosis puede amortiguarse usando agentes ajustadores de pH conocidos para mantener el pH de la suspensión en el rango pH deseado. Agentes ajustadores de pH adecuados pueden estar presentes en la forma de dosis en cantidades suficientes para proporcionar el grado deseado de amortiguación de pH. Los agentes ajustadores de pH estarán típicamente presentes en el rango de desde aproximadamente 0 a aproximadamente 1 gramo por 100 mL de la forma de dosis.

10 En una realización que contiene ibuprofeno como el agente activo no cubierto y un sistema de suspensión que tiene polímeros alcalinos, tal como por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, el agente ajustador de pH puede seleccionarse de ácidos orgánicos débiles, tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico y similares que tiene características de sabor aceptables para su uso en suspensiones orales enmascaradas con sabor.

15 En una realización, la forma de dosis puede contener opcionalmente conservantes microbianos que tienen una actividad dentro del rango de pH deseado de la forma de dosis. Conservantes útiles en tales suspensiones farmacéuticas incluyen, aunque no se limitan a, benzoato sódico, sorbato potásico, sales de edetato (también conocidas como sales de ácido etilendiaminotetraacético o AEDT, tal como, edetato disódico) y parabenos (tales como, metilo, etilo, propil y ésteres de ácido butil p-hidroxibenzoico). Los conservantes enumerados anteriormente son ejemplares, y cada conservante debe evaluarse sobre una base empírica, en cada formulación, para asegurar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los métodos para evaluar la eficacia de conservantes en formulaciones farmacéuticas son conocidos para aquellos expertos en la técnica.

20 En ciertas realizaciones opcionales, la forma de dosis de la invención puede emplear un surfactante para su uso como agentes humectante para ayudar en la dispersión de ciertos agentes activos hidrofóbicos. En otras ciertas realizaciones, la forma de dosis de la invención puede estar sustancialmente libre de surfactante. Como aquí se usa, "sustancialmente libre de surfactante" significará que la suspensión contiene menos de aproximadamente 0,1%, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,05% de un surfactante. Ejemplos de surfactantes incluyen, aunque no se limitan a ésteres de oleato de sorbitán, tales como monooleato de sorbitán de polioxietileno también conocido como polisorbato 80.

25 En una realización, la forma de dosis está en forma de una composición de suspensión farmacéutica acuosa y comprende, en base al peso total del principio activo por volumen (p/v o g/100 ml) de la suspensión farmacéutica acuosa, desde más de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 30 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 20 por ciento, o desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento o desde aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 5 por ciento del primer principio activo y desde más de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento o desde aproximadamente 0,03 por ciento a aproximadamente 5 por ciento del segundo principio activo de liberación modificada.

35 En otra realización donde el primer principio activo es ibuprofeno, la cantidad del primer principio activo en la parte de liberación inmediata de la forma de dosis de suspensión es, en base al peso total del primer principio activo por volumen (p/v) de la forma de suspensión acuosa, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg por cucharadita de forma de dosis de suspensión acuosa, o es aproximadamente 20 mg del primer principio activo por 1 mL de la forma de dosis de suspensión acuosa, que es equivalente, en base al peso total del primer principio activo por volumen (p/v) de la forma de dosis de suspensión acuosa, a desde aproximadamente 0,25 por ciento a aproximadamente 4 por ciento, y el segundo principio activo es fenilefrina o pseudoefedrina, la cantidad del segundo principio activo en la parte de liberación modificada de la forma de dosis de suspensión, en base al peso total del segundo principio activo por volumen (p/v) de la forma de suspensión acuosa, es desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por cucharadita de forma de dosis de suspensión acuosa o es aproximadamente 1,5 mg del segundo principio activo por 1 mL de la forma de dosis de suspensión acuosa, que es equivalente, en base al peso total del segundo principio activo por volumen (p/v) de la forma de dosis de suspensión acuosa, a desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 0,3 por ciento.

40 Una realización de la presente invención está dirigida a una composición de suspensión líquida medible que incluye, en base al peso total de la suspensión: a) desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 40 por ciento de un primer principio activo de liberación inmediata; b) desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 80 por ciento de agua; c) desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de un sistema de suspensión; d) desde aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 40 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 40 por ciento de un agente edulcorante; e) desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento de excipientes; y desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de una segunda parte de partículas de liberación modificada.

65 En otra realización, la forma de dosis de la presente invención comprende, en base al peso total de la forma de dosis, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, desde

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento de la primera parte de liberación inmediata; y desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 5 por ciento de la segunda parte de liberación modificada. En una realización, la segunda parte de liberación modificada de la forma de dosis comprende, en base al peso total de la segunda parte, desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 80 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento de la primera capa de recubrimiento semipermeable; desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 80 por ciento de la segunda capa de recubrimiento protectora; y desde 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de las partículas de complejo medicamento-resina.

De acuerdo con la presente invención, la forma de dosis contiene, en base al peso total de la forma de dosis, desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 5 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 3 por ciento del primer principio activo; y desde aproximadamente 0,005 por ciento a aproximadamente 1 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento del segundo principio activo.

En ciertas realizaciones, la viscosidad de la suspensión de la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 400 cps y aproximadamente 1500 cps como lo mide el Viscosímetro Brookfield DV-1+ usando un eje # 321 y velocidad de 12 rpm bajo condiciones de temperatura de aproximadamente 25 °C.

Las formas de dosis de la presente invención pretenden administrar una cantidad efectiva de un primer principio activo, tal como un AINE, que tiene una ATDAIRD de aproximadamente 5, en la misma forma de dosis que una cantidad efectiva de un segundo principio activo, tal como fenilefrina o pseudoefedrina, que tiene una ATDAIRD de aproximadamente 3 en una administración de tal manera que ambos principios activos pueden liberarse de la forma de dosis a lo largo del periodo más largo ATDAIRD.

Una "cantidad efectiva" de un analgésico es aquella que proporciona alivio del dolor en un paciente. Por ejemplo, una dosis típica para adulto de ibuprofeno puede oscilar entre aproximadamente 2,9 y aproximadamente 12 mg/kg de peso del paciente dados cada 4 a 6 horas, para una dosis típica diaria que oscila entre aproximadamente 11,6 a aproximadamente 72 mg/kg/día. Por lo tanto, la administración de una cantidad efectiva de ibuprofeno a un adulto típico de 70 kg puede incluir una administración diaria de una vez o dos veces de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 60 ml de la formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 40 mg/ml ibuprofeno. Una dosis pediátrica típica de ibuprofeno puede oscilar entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg dados cada 4 a 6 horas, para una dosis diaria típica que oscila entre aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/kg/día. La administración de una cantidad efectiva de ibuprofeno a un niño típico de 15 kg puede incluir una administración diaria de una vez o dos veces de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 60 ml de la formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 20 mg/ml ibuprofeno.

Una "cantidad efectiva" de un descongestionante es aquella que proporciona alivio efectivo de la congestión, esto es, una medicación que destruye la congestión, en los conductos y/o senos nasales, reduciendo la inflamación. Por ejemplo, una dosis típica para adulto de fenilefrina puede oscilar entre aproximadamente 0,14 y aproximadamente 0,29 mg/kg de peso del paciente dados cada 6 horas, o desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg dados cada 6 horas para un adulto típico, con una dosis diaria típica que oscila entre aproximadamente 0,06 a aproximadamente 10 mg/kg/día, o aproximadamente 0,86 mg/kg/día o aproximadamente 60 mg de fenilefrina por día para un adulto típico. Por lo tanto, la administración de una cantidad efectiva de fenilefrina a un adulto típico de 70 kg puede incluir una administración diaria de una vez a cuatro veces de aproximadamente 2,5 ml a aproximadamente 10 ml, o aproximadamente 5 mL, de una formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 3 mg/ml fenilefrina. Una dosis pediátrica típica de fenilefrina puede oscilar entre aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 mg/kg dados cada 2 a 4 horas, o aproximadamente 3,75 mg a aproximadamente 11,25 mg dados cada 6 horas para un niño típico, para una dosis diaria típica que oscila entre aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,7 mg/kg/día, o aproximadamente 2 mg/kg/día, o aproximadamente 30 mg de fenilefrina por día para el niño típico. La administración de una cantidad efectiva de fenilefrina a un niño típico de 15 kg puede incluir una administración diaria de una vez a cuatro veces de aproximadamente 2,5 ml a aproximadamente 10 ml de la formulación de la presente invención que contiene, por ejemplo, 1,5 mg/ml fenilefrina.

En una realización, la administración oral de las formas de dosis de la presente invención proporciona al usuario el primer principio activo, tal como AINEs, en una dosis de liberación modificada que continúa la liberación del segundo principio activo de la forma de dosis para que la duración de su efecto terapéutico sea comparable con la del primer principio activo.

En una realización, la forma de dosis líquida contiene una parte de liberación inmediata que contiene ibuprofeno y fenilefrina, y una parte de liberación modificada que contiene una cantidad adicional de fenilefrina. En esta realización, la dosis de liberación inmediata de ibuprofeno puede oscilar entre aproximadamente 25 mg/5mL a aproximadamente 200 mg/5mL de suspensión, por ejemplo, aproximadamente 50 mg/5mL de suspensión, y una dosis de liberación inmediata de fenilefrina puede oscilar entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 15 mg

de suspensión de fenilefrina de liberación inmediata/5mL; por ejemplo, desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10 mg de suspensión de fenilefrina de liberación inmediata/5mL. En esta realización, la dosis de liberación modificada de fenilefrina puede oscilar entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 20 mg de fenilefrina de liberación modificada/5ml de suspensión; por ejemplo, entre aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg de suspensión de fenilefrina de liberación modificada/5mL.

Otra realización de la presente invención está dirigida a un método para aliviar la congestión nasal y respiratoria en personas que lo necesiten con la administración oral de pseudoefedrina o fenilefrina, así como mejorar las condiciones asociadas tales como dolor de cabeza, dolor de articulaciones, conductos nasales acuosos, ojos llorosos, congestión y dolor de los senos nasales, tos, exudación excesiva de mocos y bronquitis por medio de la administración al sujeto de formas de dosis de la presente invención a tales personas.

Beneficiosamente, hemos descubierto de manera inesperada cómo estabilizar de manera efectiva las características de liberación de la parte de liberación modificada de la parte de dosis a lo largo de la vida útil del producto y a lo largo del periodo de tratamiento, con independencia de que la forma de dosis esté diseñadas como una forma de dosis líquida, tal como una suspensión, o como una forma de dosis seca que puede reconstituirse con agua antes de su administración. Específicamente, hemos superado el reto de prevenir la liberación del principio activo de la partículas en el producto antes de su ingestión, mientras se permite la liberación modificada del principio activo de esas mismas partículas en los fluidos g.i..

Además hemos descubierto cómo extender la duración del efecto terapéutico del segundo agente activo cubierto a una duración comparable con la que posee el primer agente activo no cubierto superando la interacción entre el primer agente activo y el recubrimiento semipermeable del segundo agente activo.

Ventajosamente, las formulaciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de formatos incluyendo, por ejemplo, (i) formulaciones secas o suspensiones líquidas de dosis única medibles de manera precisa; (ii) formulaciones granulares multi-dosis que tiene una significativa flexibilidad de dosis que se obtiene al medir diferentes cantidades de gránulos para que se vuelvan a suspender en un base según sea necesario; (iii) suspensiones líquidas multi-dosis; y (iv) gotas concentradas en las que el principio activo está suspendido, lo que particularmente útil en aplicaciones pediátricas.

Además, ya que la formulación es conveniente para administrar y tragar, y el número de dosis diarias de principio activo se reduce, se consigue la conformidad general de paciente. En la práctica pediátrica los beneficios adicionales se anticipan debido a la facilidad para tragar y administrar.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, pero no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Preparación de partículas de complejo fenilefrina-resina

2125,0 g de hidrocloreuro de fenilefrina se disolvieron en 2000,0 g de agua desionizada en un recipiente de acero inoxidable adecuado. 2500,0 g de resina de intercambio iónico Amberlite IRP-69 disponible en el mercado en Rohm & Haas Corporation, se añadió al mismo y se agitó usando un mezclador de laboratorio a 100 RPM durante al menos 12 horas. El lodo resultante se filtró a través de un papel de filtro Wattman #4 usando filtración con vacío. El sólido resultante se secó con aire durante 1-2 horas para producir las partículas húmedas de resina, que después se secaron en un secador GPCG-1 con lecho de fluido Glatt durante 10 minutos a 50 °C. Las partículas secas resultantes contenían aproximadamente 32,0% de fenilefrina. El resto de fenilefrina no unida permaneció en la solución de lodo no filtrada.

Ejemplo 2: Preparación de primera solución e recubrimiento con etilcelulosa semipermeable

Se preparó una solución de recubrimiento dispersando 690 gramos de etilcelulosa, que está disponible en el mercado en Dow Chemical Corporation bajo el nombre comercial "Ethocel 10 CPS", 150 g de citrato de acetilbutilo (ATBC) y 20 mg de estearato de magnesio USP en un disolvente que contenía, en base al peso total de disolvente, 3780 g de acetona y 3780 g e alcohol de isopropilo (una mezcla 50:50) bajo condiciones ambientes. La solución se mezcló usando un mezclador de laboratorio a 75 RPM durante al menos 60 minutos.

La solución de recubrimiento resultante contenía, en base al peso total de la solución de recubrimiento, 8,19% de etilcelulosa, 1,78% de citrato de acetilbutilo, 0,24% de estearato de magnesio, 44,89% de acetona y 44,89% de alcohol de isopropilo. La solución contenía 10% de sólidos. Las cantidades relativas de sólidos fueron, en base al porcentaje de peso total de la solución de recubrimiento seca, 80,23% etilcelulosa, 17,44% de ATBC y 2,33% de estearato de magnesio.

Ejemplo 3: Preparación de segunda solución de recubrimiento protector (entérico)

Se preparó una solución de recubrimiento dispersando 4193,1 g de dispersión de copolímero de metacrilato (30% sólidos), disponible en el mercado bajo el nombre comercial "Eudragit L30D-55", que está disponible en el mercad en Rohm Pharma, en 2396,0 g de agua purificada, y se mezcló a 25 RPM bajo condiciones ambientes durante 5 minutos. 50,8 g de monoestearato de glicerol y 126,8 g de trietilacetato se añadieron al mismo con mezcla a 50 RPM durante al menos 30 minutos.

La solución de recubrimiento resultante contenía, en base a la solución de recubrimiento mojada total, 61,97% de Eudragit L30D-55 (30% del cual era sólido), 0,75% de monoestearato de glicerol, 1,87% de trietilcitrato y 35,41% de agua purificada.

Las cantidades relativas e sólidos fueron, en base al porcentaje de peso total de la solución de recubrimiento seca, 87,63% Eudragit L30D-55, 3,53% monoestearato de glicerol y 8,83% de trietilcitrato.

Ejemplo 4: Preparación de Complejo de fenilefrina medicamento-resina cubierto con una única capa de etilcelulosa semipermeable

1000,0 gramos de las partículas de complejo medicamento-resina del Ejemplo 1 se colocaron en un unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se cubrieron con solución de recubrimiento de etilcelulosa preparada de acuerdo con el Ejemplo 2 pulverizando la solución a una velocidad de 15,0 g/min bajo condiciones de temperatura del producto de aproximadamente 37-42 °C, con una presión de aire de atomización de aproximadamente 2 bar. Los gránulos de fenilefrina cubiertos resultantes contenían, en base al peso total seco de los gránulos de fenilefrina cubiertos, aproximadamente 47,9% del recubrimiento semipermeable.

Ejemplo 5: Preparación de complejo de fenilefrina medicamento-resina cubierto con una capa semipermeable y una capa entérica exterior

750,0 gramos de partículas cubiertas de fenilefrina preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 se colocaron en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se cubrieron con la solución de recubrimiento entérico Eudragit L30D preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 pulverizando la solución a una velocidad de aproximadamente 15,0 g/min bajo condiciones de temperatura del producto de aproximadamente 54-71 °C y con una presión de aire de atomización de aproximadamente 2 bar. Los gránulos de fenilefrina cubiertos resultantes contenían, en base al peso total seco de los gránulos de fenilefrina doblemente cubiertos, aproximadamente 65,7 % del recubrimiento entérico protector. La cantidad de ingredientes en las partículas finales secas doblemente cubiertas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Formulación de partícula cubierta seca

Ingredientes	Nombre comercial	Porcentaje % (p/p)
Fenilefrina HCl		5,7
Resina Medicamento Amberlite	Amberlite IRP-69	12,0
Eudragit L30d-55 (polímero entérico)		57,6
Etilcelulosa	Ethocel 10 CPS	13,2
Citrato de tributilo acetilado		3,0
Monoestearato de glicerol		2,3
Trietilcitrato		5,8
Estearato de magnesio		0,4
TOTAL		114,5a/100MI

Ejemplo 6: Producción de la base de suspensión que contiene dosis de ibuprofeno de liberación inmediata

Tabla 2: componentes de la base de suspensión

	Ingredientes	Nombre comercial	Peso (g)/ 100 mL	Peso de lote (g) para Lote de 2 Litros
5	Agua purificada , USP*		65,0	1300,0
10	Almidón pregelatinizado	Ultrasperse M	1,50	30,0
	Goma Xantana, NF	Xantural 180	0,180	3,60
	Glicerina, USP		10,0	200,0
15	Sacarosa, NF	Bottler's Floc Free	30,0	600,0
	Polisorbato 80 K NF		0,050	1,00
	Ácido cítrico anhidro, USP		0,180	3,60
	Acesulfamo-K		0,100	2,00
20	Ibuprofeno USP		2,00	40,0
	Agua purificada, USP, q.s. a 100 mL		5,49	109,8
	TOTAL		114,5 α/ 100 mL	2290,0
25	*Agua estéril para irrigación USP			

Como se indica en la Tabla 2 más arriba, 1300,0 g de agua purificada USP se cargaron en un tanque de mezclas equipado con un mezclador muy fino Scott Turbon y se mezclaron a aproximadamente 500 rpm a aproximadamente 1000 rpm con el fin de 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 se añadió después al mismo y se mezcló durante 5 minutos. La sacarosa se añadió después al mismo y se mezcló durante 12 minutos. El polisorbato-80 NF, ácido cítrico anhidroso USP y acesulfamo-K se añadieron secuencialmente, y después la mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos. El ibuprofeno USP se añadió al lote y se mezcló durante 20 minutos a aproximadamente 500 rpm y 1000 rpm. El resto del agua purificada se añadió después al mismo y se mezcló durante 10 minutos.

Ejemplo 7: Producción de la suspensión que contiene dosis de ibuprofeno de liberación inmediata y un complejo e fenilefrina-resina cubierto con una única capa semipermeable

600 mg de las partículas cubiertas de fenilefrina preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 se añadieron a un matraz volumétrico adecuado de 100 mL y se diluyeron a un volumen de 100,0 mL con la base de suspensión preparada de acuerdo con el Ejemplo 6, después se mezclaron dando la vuelta manualmente hasta que la suspensión resultante fue visualmente homogénea. La suspensión resultante contenía 100 mg/5mL de la dosis de ibuprofeno de liberación inmediata y 5 mg/5mL de la dosis de fenilefrina.

Ejemplo 8: Producción de la suspensión que contiene dosis de ibuprofeno de liberación inmediata y un complejo fenilefrina-resina cubierto con una capa semipermeable y un capa entérica protectora externa

1724,0 mg de fenilefrina cubierta preparada de acuerdo con el Ejemplo 5, que contenía 5,7% de HCl de fenilefrina activo, se añadió a un matraz volumétrico adecuado de 100 mL. La suspensión resultante se diluyó después a un volumen de 100,00 mL con base de suspensión como la preparada de acuerdo con el Ejemplo 6 y se mezcló dando la vuelta manualmente hasta que la suspensión resultante fue homogénea. La suspensión final resultante contenía 100 mg/5mL de la dosis de ibuprofeno de liberación inmediata y 5 mg/5mL de la dosis de fenilefrina de liberación modificada.

Ejemplo 9: Análisis de disolución de las suspensiones del Ejemplo 7 y Ejemplo 8Medio de disolución:

60 Medio pH 1 (0,1H HCl): 1000 mL de 0,1N HCl se prepararon en cada uno de los recipientes de un aparato USP Tipo II con palas. Una muestra de 0,5 mL de la suspensión final producida en el Ejemplo 7 se añadió después independientemente a cada uno de los tres recipientes y se mezcló a una velocidad de 50 r.p.m a 37 °C hasta que la mezcla fue visualmente homogénea.

65 Este procedimiento se repitió, pero con la sustitución de la muestra del Ejemplo 7 por una muestra del Ejemplo 8.

Este procedimiento también se repitió dos veces más, pero con la sustitución de aproximadamente 20,5 mg de partículas del Ejemplo 4 y aproximadamente 133,0 mg de partículas del Ejemplo 5, respectivamente. Estos se calcularon en base a una dosis de aproximadamente 4,1 mg fenilefrina como una base libre.

5 Medio cambio de pH 1 hora: 750 mL de 0,1N HCl se colocaron en cada uno tres recipientes adicionales de un aparato USP Tipo II con palas. Una muestra de 0,5 mL de la suspensión final producida en el Ejemplo 7 se añadió después independientemente a cada uno de los tres recipientes y se mezcló a una velocidad de 50 r.p.m a 37 °C hasta que la mezcla fue visualmente homogénea. Después de 1 horas, una muestra de 10 mL se retiró del
10 recipiente, después se añadieron 250 mL de 0,2M Na₃PO₄ al mismo, con un cambio de la composición del medio a aproximadamente 990 mL de 0,05M tampón de fosfato de sodio a un pH de aproximadamente 6,9.

Este procedimiento se repitió, pero con la sustitución de la muestra del Ejemplo 7 por una muestra del Ejemplo 8.

15 Este procedimiento también se repitió dos veces más, pero con la sustitución de aproximadamente 20,5 mg de partículas del Ejemplo 4 y aproximadamente 133,0 mg de partículas del Ejemplo 5, respectivamente. Estos se calcularon en base a una dosis de aproximadamente 4,1 mg fenilefrina como una base libre.

20 Medio pH 7,2 (tampón fosfato): 1000 mL de 0,05M tampón KH₂PO₄, ajustado a pH 7,2 con NaOH, se colocó en cada uno de tres recipientes adicionales de un aparato USP Tipo II con palas. Una muestra de 0,5 mL de la suspensión final producida en el Ejemplo 7 se añadió después independientemente a cada uno de los tres recipientes y se mezcló a una velocidad de 50 r.p.m a 37 °C hasta que la mezcla fue visualmente homogénea.

25 Este procedimiento se repitió, pero con la sustitución de la muestra del Ejemplo 7 por una muestra del Ejemplo 8.

Este procedimiento también se repitió dos veces más, pero con la sustitución de aproximadamente 20,5 mg de partículas del Ejemplo 4 y aproximadamente 133,0 mg de partículas del Ejemplo 5, respectivamente. Estos se calcularon en base a una dosis de aproximadamente 4,1 mg fenilefrina como una base libre.

30 Muestras y análisis:

35 Después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas, respectivamente, a partir de entonces, muestras de 10 mL de la mezcla suspensión/tampón se retiraron independientemente de cada uno de los recipientes.

40 Cada muestra de 10 mL se analizó después independientemente para contenido de ibuprofeno y fenilefrina usando un cromatógrafo de líquidos alta resolución (HPLC) equipado con un módulo de separación Waters® Alliance 2695 y un detector PDA Waters® 2996 fijado en una longitud de onda de 270 nm con el fin de derivar las curvas de disolución para fenilefrina e ibuprofeno a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas, respectivamente. Cda una de las muestras de disolución se comparó con una estándar mezclada que contenía fenilefrina (base libre) en 0,004 mg/mL e ibuprofeno (ácido libre) en 0,10 mg/mL, que se correlacionó con la concentración teórica requerida para el 100% de liberación de base libre de fenilefrina y ácido libre de ibuprofeno.

45 La fase móvil usada en HPLC se preparó usando 20 mM dodecilsulfato sódico (SDS) en 0,2% H₃PO₄ / metanol / acetonitrilo (40/35/25). El volumen de inyección fue 50 µL con un tiempo de funcionamiento de aproximadamente 10 minutos y un flujo de bomba de 1,0 mL/min. La columna usada para análisis fuer una Phenomenex Luna C8(2), 3 µm, 4,6 x 75 mm.

50 Los resultados del análisis HPLC se ilustran en las Figuras 1 a 4, con cada punto en el gráfico representando una media del porcentaje de fenilefrina disuelto en los tres recipientes.

55 Una comparación de las Figuras 1 y 3 demostró que la velocidad de liberación de fenilefrina de las partículas cubiertas con etilcelulosa aumentó sustancialmente cuando las partículas se colocaron en una suspensión que contenía ibuprofeno. Sin embargo, una comparación de las Figuras 2 y 4 demostró que la velocidad de liberación de fenilefrina de las partículas cubiertas con una capa interior de etilcelulosa y una capa exterior de polímero entérico permanecía sustancialmente igual cuando la partículas se colocaron en una suspensión que contenía ibuprofeno.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis farmacéutica que comprende:
- 5 a) una primera parte que contiene un primer principio activo comprendido por un AINE derivado de ácido propiónico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el primer principio activo se libera de la forma de dosis de una manera sustancialmente inmediata después del contacto de la forma de dosis con un medio de disolución; y
- 10 b) una segunda parte que contiene
- i. partículas de resina de intercambio iónico que tienen un segundo principio activo unido a las mismas para formar partículas de complejo medicamento-resina;
- 15 ii. una capa de recubrimiento semipermeable que sustancialmente cubre dichas partículas de complejo medicamento-resina para formar partículas cubiertas; y
- iii. una capa de recubrimiento protectora que sustancialmente cubre dichas partículas cubiertas, donde el segundo principio activo se libera de la segunda parte de una manera de liberación modificada después del contacto de la forma de dosis con el medio disolución, y donde el segundo principio activo es el mismo o diferente del primer principio activo.
2. La forma de dosis de la reivindicación 1, donde la duración del efecto terapéutico del segundo principio activo cuando se libera de la segunda parte de la forma de dosis es sustancialmente igual que la duración del efecto terapéutico del primer principio activo.
- 20 3. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que además comprende un vehículo para la administración del primer principio activo y el segundo principio activo.
- 25 4. La forma de dosis de la reivindicación 3, donde el vehículo se selecciona del grupo consistente en disolventes, agentes estructuradores, agentes hinchadores, agentes de suspensión, surfactantes, edulcorantes, agentes amortiguadores, conservantes, agentes bacteriostáticos, colorantes, agentes aromatizantes y mezclas de los mismos.
- 30 5. La forma de dosis de la reivindicación 3, donde el vehículo comprende agua y la forma de dosis tiene forma de una suspensión líquida.
- 35 6. La forma de dosis de la reivindicación 3, donde el vehículo se selecciona del grupo consistente en agua o mezclas de agua y un co-disolvente mezclable en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes, glicerol y mezclas de los mismos.
- 40 7. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dichas partículas de resina de intercambio iónico en dicha segunda parte comprenden copolímeros de benceno estireno/divinilo, colestiraminas, potasio de polacrilina y mezclas de los mismos.
- 45 8. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicha capa de recubrimiento semipermeable comprende uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en acetato de celulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos no entéricos y mezclas de los mismos.
- 50 9. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicha capa de recubrimiento protectora comprende polímeros entéricos seleccionados del grupo consistente en ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca, polímeros con base de polimetacrilato entérico y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 55 10. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicha capa de recubrimiento protectora comprende un lípido, una cera o mezclas de los mismos.
- 60 11. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicha capa de recubrimiento protectora se selecciona del grupo consistente en ésteres de ácido graso de sacarosa; monoglicéridos; diglicéridos; triglicéridos; gliceril behenato; gliceril palmitoestearato; gliceril tristearato; gliceril trilaureato; gliceril miristato; GLYCOWAX-932; glicéridos de lauroil macrogol-32; glicérido de estearoil macrogol-32; ésteres de ácido graso que tienen una longitud de cadena de ácido graso de aproximadamente C₁₀-C₄₀; y mezclas de los mismos.
- 65 12. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicha capa de recubrimiento protectora comprende una cera seleccionada del grupo consistente en cera de carnauba, cera espermaceti, cera de abeja, cera de candelilla, cera de goma laca, cera de carnauba, cera microcristalina y cera de parafina y similares y mezclas de las mismas.
13. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la capa de recubrimiento semipermeable comprende, en base al peso total seco de la capa de recubrimiento semipermeable, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40% de un plastificante.

14. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde el recubrimiento protector comprende, en base al peso total seco del recubrimiento protector, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40% de un plastificante.
- 5 15. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la proporción de peso de la capa de recubrimiento semipermeable con la capa de recubrimiento protectora es desde aproximadamente 10:90 a aproximadamente 90:10.
- 10 16. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la segunda parte comprende, en base al peso total seco de la segunda parte,
a) desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 80 por ciento de la primera capa de recubrimiento;
b) desde aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento de la segunda capa de recubrimiento; y
c) desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 50 por ciento de las partículas del complejo medicamento-resina.
- 15 17. La forma de dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que además comprende, en base al peso total de la forma de dosis, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de la primera parte; y desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% de la segunda parte.
- 20 18. La forma d dosis de la reivindicación 1 o reivindicación 2 que además comprende, en base al peso total de la forma de dosis,
a) desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% del primer principio activo; y
b) desde aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1% del segundo principio activo.
- 25 19. La forma de dosis se la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde el segundo principio activo es fenilefrina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable.
- 30 20. La forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 5 donde el segundo principio activo es un descongestionante y el vehículo es agua o mezclas de agua, o mezclas de agua y un co-disolvente mezclable en agua farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en glicoles, alcoholes, glicerol y mezclas de los mismos;
donde la duración del efecto terapéutico del descongestionante cuando se libera de la segunda parte de la forma de dosis es sustancialmente la misma que la duración del efecto terapéutico del AINE.
- 35 21. La forma de dosis de acuerdo con la reivindicación 2 donde la segunda parte contiene:
i. partículas de resina de intercambio iónico que tienen un segundo principio activo unido a las mismas para formar partículas de complejo medicamento-resina, formado dicho segundo principio activo por fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dichas partículas de resina de intercambio iónico comprende un co-polímero sulfatado de benceno de estireno o divinilo o un co-polímero de ácido metacrílico y divinilbenceno;
40 ii. una capa de recubrimiento semipermeable que sustancialmente cubre dichas partículas de complejo medicamento-resina para formar partículas cubiertas, formada dicha capa de recubrimiento semipermeable por etilcelulosa o polimetacrilato no entérico; y
iii. una capa de recubrimiento protectora que sustancialmente cubre dichas partículas cubiertas, donde el segundo principio activo se libera de la segunda parte de una manera de libración modificada después del contacto de la
45 forma de dosis con el medio disolución, y donde la duración del efecto terapéutico del segundo principio activo cuando se libera de la segunda parte de la forma de dosis es de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas y la duración del efecto terapéutico del primer principio activo es de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas.
- 50 22. Una forma de dosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde el derivado de ácido propiónico se selecciona de ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, oxaprozina, fenbuprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos, especialmente
55 ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.
- 60 23. Una forma de dosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde el derivado de ácido propiónico se selecciona de ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como arginina, lisina o sal histidina de ibuprofeno.
- 65 24. Una forma de dosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero que lo necesite, que comprende la administración de la forma de dosis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en una cantidad efectiva para proporcionar alivio de dolor al mamífero durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente cuatro horas a aproximadamente seis horas después de la administración de la forma de dosis.

- 5 **25.** Una forma de dosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento de congestión de senos nasales en un mamífero que lo necesite, que comprende la administración de la forma de dosis de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en una cantidad efectiva para proporcionar alivio de dolor al mamífero durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente cuatro horas a aproximadamente seis horas después de la administración de la forma de dosis.

Figura 1: Disolución de PHE: Medio Ap. 2, 50 rpm, 1000 mL (Ejemplo 4)

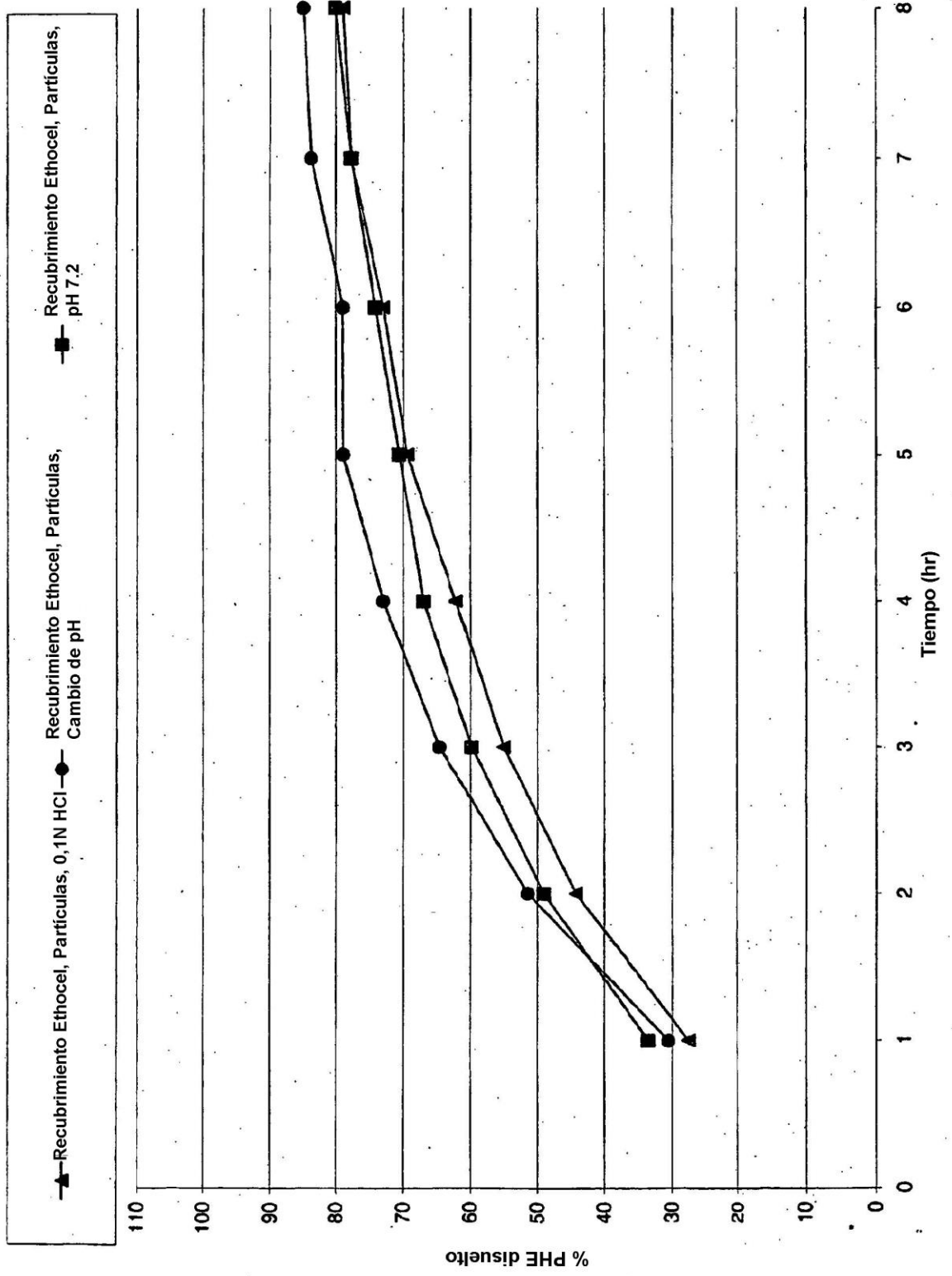


Figura 2: Disolución de PHE: Medio Ap. 2, 50 rpm, 1000 mL (Ejemplo 5)

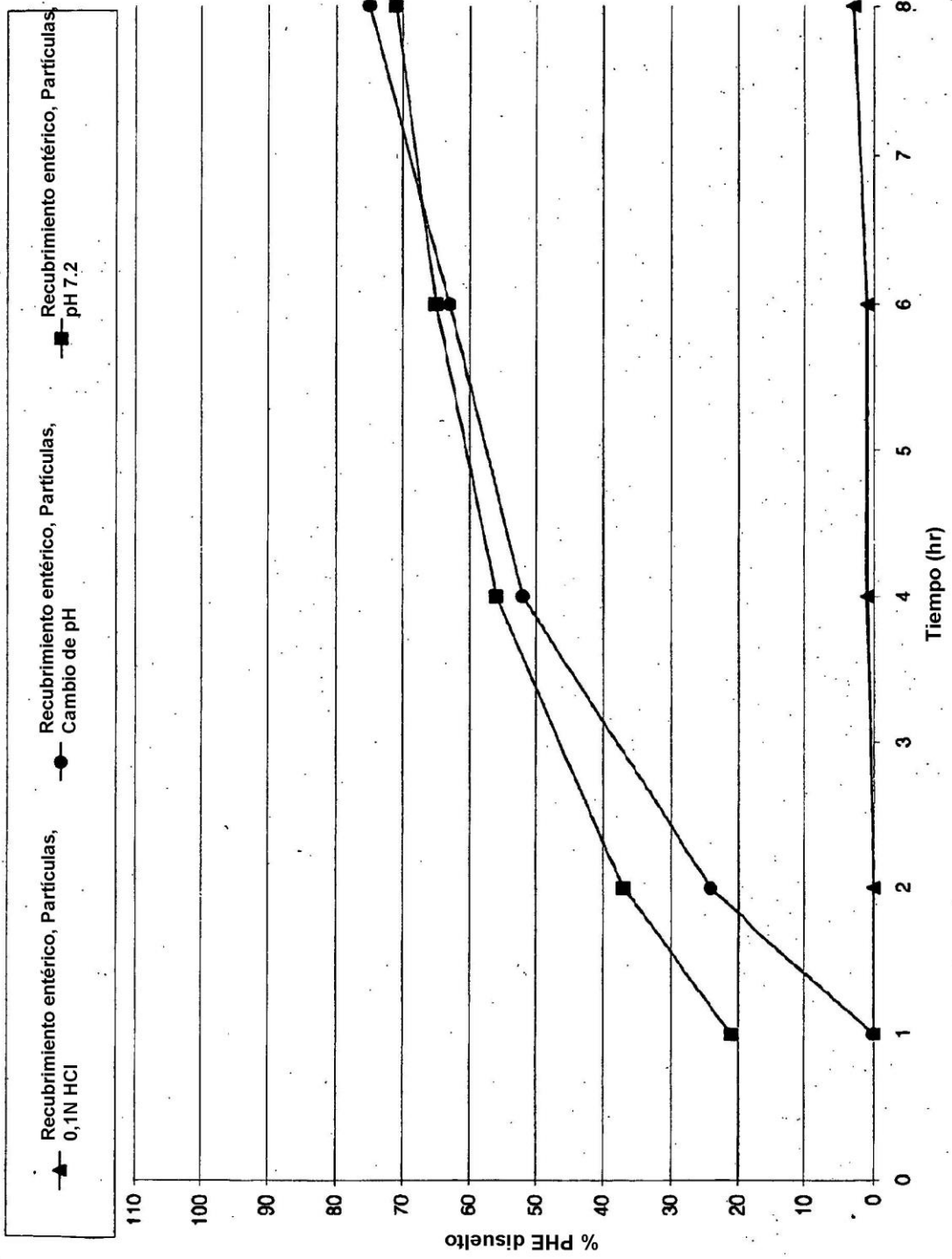


Figura 3: Disolución de PHE: Medio Ap. 2, 50 rpm, 1000 mL (Ejemplo 7)

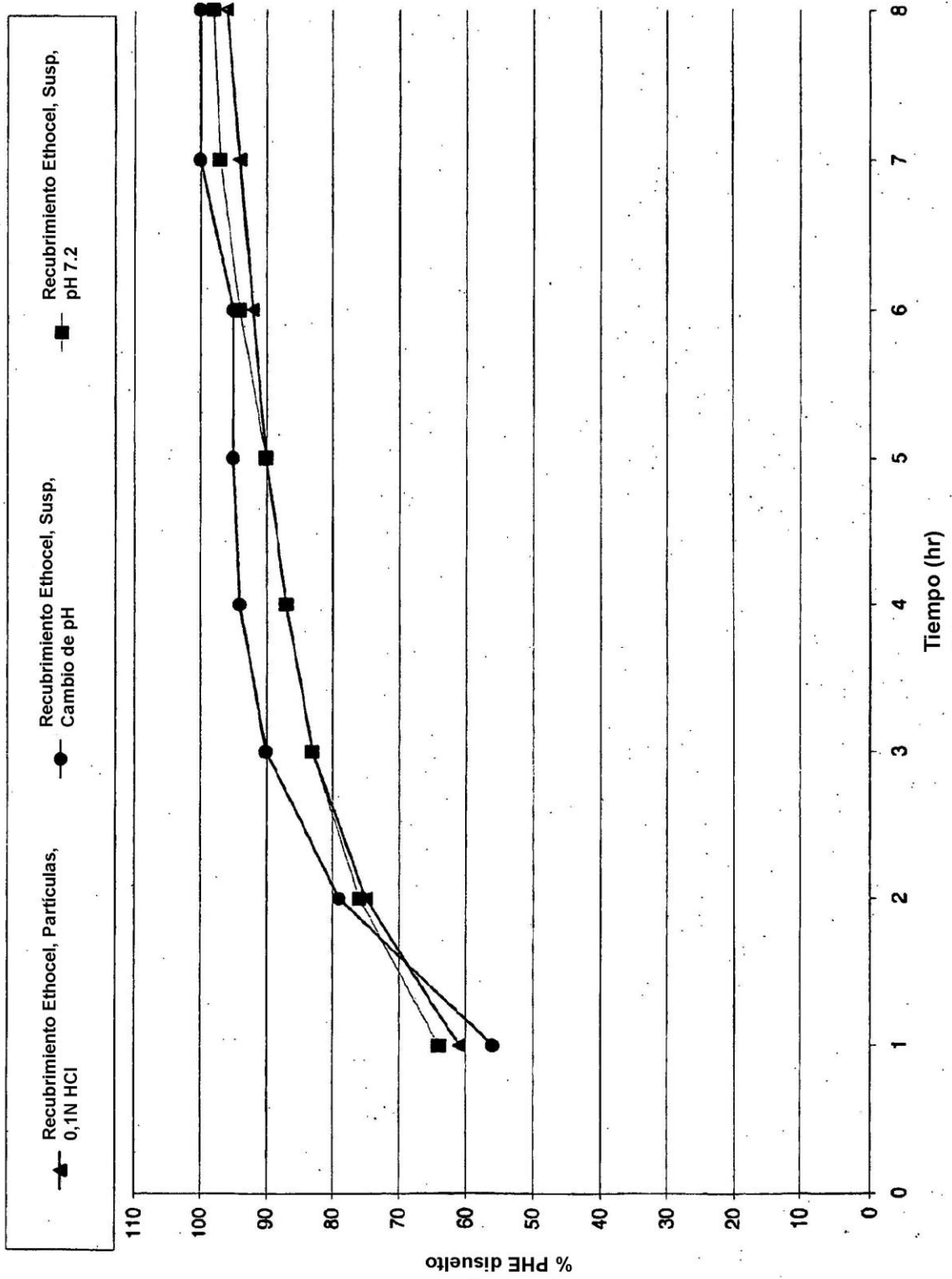


Figura 4: Disolución de PHE: Medio Ap. 2, 50 rpm, 1000 mL (Ejemplo 8)

