

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 005**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2009 E 09722765 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2276465**

54 Título: **Formulación de liberación prolongada que contiene una cera**

30 Prioridad:

**21.03.2008 US 70332 P**

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

**16.12.2014**

73 Titular/es:

**MYLAN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1311 Pineview Drive White Birch Tower II 5th  
Floor  
Morgantown, WV 26505**

72 Inventor/es:

**CHATTARAJ, SARAT, C.;  
BHAT, PAVAN;  
REDELMAN, GLENN, A.;  
WARGO, DAVID, J. y  
ADDICKS, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 525 005 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación de liberación prolongada que contiene una cera

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas****Antecedentes de la invención**

10 **[0001]** La ciprofloxacina es un antibiótico de amplio espectro activo contra bacterias tanto gram-positiva como gram-negativa. La acción bacteriana de la ciprofloxacina es el resultado de la inhibición de la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, que son necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

15 **[0002]** Los comprimidos de ciprofloxacina fueron introducidos por Bayer Pharmaceuticals con los nombres comerciales Cipro<sup>®</sup> y Ciproxin<sup>®</sup>. Posteriormente, en 1991 se introdujo una formulación intravenosa de Cipro<sup>®</sup>. Cipro<sup>®</sup> está disponible en más de 100 países y ha sido aprobado para el tratamiento de 14 tipos de infecciones, en particular infecciones del tracto urinario tales como cistitis aguda sin complicaciones, pielonefritis, y prostatitis bacteriana crónica.

20 **[0003]** El 13 de diciembre de 2002 fue aprobada una versión de liberación prolongada de la ciprofloxacina por la FDA y comercializada por Bayer Pharmaceuticals con el nombre comercial Cipro XR<sup>®</sup>. Los comprimidos de Cipro XR<sup>®</sup> son comprimidos bicapa recubiertos que consisten una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada de tipo matriz erosionable. Los comprimidos de Cipro XR<sup>®</sup> están formulados para liberar al menos parte del principio farmacéutico activo en un periodo de tiempo prolongado. Aproximadamente el 35 % de la dosis está  
25 contenida dentro del componente de liberación inmediata, mientras que el 65 % restante está contenida en una matriz de liberación lenta.

30 **[0004]** Los comprimidos producidos por Bayer contienen una combinación de dos tipos de sustancia farmacológica de ciprofloxacina, clorhidrato de ciprofloxacina y betaína de ciprofloxacina (base). Cipro XR<sup>®</sup> está disponible en forma de comprimidos con una concentración de 500 mg o 1000 mg (equivalentes de ciprofloxacina). Los principios inactivos son crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice coloidal anhidro, ácido succínico, y dióxido de titanio. Los comprimidos de Cipro XR<sup>®</sup> son comprimidos recubiertos de una película casi blanca a ligeramente amarillenta que tienen una forma oblonga.

35 **[0005]** Las concentraciones máximas en plasma de ciprofloxacina se obtienen entre 1 aproximadamente y 4 horas aproximadamente después de la dosificación con Cipro XR<sup>®</sup>. En comparación con los tratamientos de liberación inmediata de ciprofloxacina de 250 mg, que han sido aprobados para el tratamiento de infecciones del tracto urinario sin complicaciones, la C<sub>máx</sub> de Cipro XR<sup>®</sup> 500 mg una vez al día es superior, mientras que el área bajo la curva a lo largo de 24 horas es equivalente. Además, los resultados de los estudios farmacocinéticos demuestran  
40 que Cipro XR<sup>®</sup> se puede administrar con o sin alimentos (por ejemplo, comidas con alto contenido en grasas y bajo contenido en grasas, y en condiciones de ayuno).

45 **[0006]** La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2006/027537 describe formulaciones de liberación prolongada de fármacos poco solubles en agua.

50 **[0007]** La patente de Estados Unidos n.º 6.039.974 describe una composición de un comprimido bicapa que comprende, en una primera capa, un descongestionante, cera de carnauba, y un antiadherente; y un antihistamínico en una segunda capa. La patente desvela una alta cantidad de carnauba en la primera capa (del 50 % al 81 %) y una cantidad comparativamente baja de PFA (principio farmacéutico activo).

**[0008]** Aún existe la necesidad de producir formulaciones de liberación prolongada de PFA que sean bioequivalentes a formas de dosificación disponibles en el mercado o formas de dosificación USP, tales como Cipro XR<sup>®</sup>.

55 **Resumen de la invención**

**[0009]** De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una formulación de liberación prolongada que comprende una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata, en la que dicha porción de liberación prolongada comprende un principio farmacéutico activo seleccionado entre ciprofloxacina, y/o una de

5 sus sales, solvatos, o hidratos (de aquí en adelante "PFA") y al menos un material a base de cera o ceroso (de aquí en adelante "cera"). En general, está previsto que el término "cera" signifique ácidos grasos, derivados de ésteres de ácidos grasos, alcoholes superiores, derivados de ésteres de alcoholes superiores, y otros descritos en este documento.

5 **[0010]** En principio, la cera se podría seleccionar del grupo que consiste en ácidos grasos superiores, derivados de éster de ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, y derivados de alcoholes superiores. No obstante, para la presente invención, la cera se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera blanca, cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, cera de parafina, y esperma de ballena.

10 **[0011]** De acuerdo con algunas realizaciones, la cantidad de cera en la porción de liberación prolongada oscila entre el 2 % en p/p aproximadamente y el 40 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la cantidad de cera en la porción de liberación prolongada oscila entre el 4 % en p/p aproximadamente y el 30 % en p/p aproximadamente de la porción de liberación prolongada. De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, la cantidad de cera en la porción de liberación prolongada oscila entre el 6 % en p/p aproximadamente y el 23 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada.

20 **[0012]** De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el PFA es una base libre y/o una sal solubles en agua (incluyendo la sal soluble de una base libre insoluble). De acuerdo con otra realización de la presente invención, el PFA en la porción de liberación inmediata se selecciona del grupo que consiste en propranolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, galantamina, bupropion, diltiazem, oxibutinina, hidroclorotiazida, metformina, opamina, ciprofloxacina, vancomicina, norvancomicina, daunorrubicina, alcaloides de la vinca, cetirizina, venlafaxina, analgésicos opioides, teofilina, verapamilo, amlodipina, tramadol, timolol, trospio, pramipexol, y sus sales, hidratos, o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 **[0013]** De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, una cantidad de dicho PFA en la porción de liberación prolongada oscila entre el 5 % en p/p aproximadamente y el 75 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación prolongada contiene una mezcla de una base libre y una sal del PFA.

35 **[0014]** De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación prolongada además comprende un componente formador de matriz adicional. El componente formador de matriz se puede seleccionar, por ejemplo, entre ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, y ácido behénico. De acuerdo con otra realización de la presente invención, el componente formador de matriz se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, polímeros hidrófilos, polietilenglicoles, polímeros o copolímeros de acrilato dependientes del pH, y agentes formadores de poros.

40 **[0015]** De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación prolongada comprende uno o más aditivos. En una realización, se usa fosfato de calcio dibásico (que se puede seleccionar, por ejemplo, entre las formas dihidratadas o anhidras) como agente de relleno insoluble para la matriz de la porción de liberación prolongada de la formulación. La cantidad de fosfato de calcio dibásico en general oscila entre el 3 % en p/p aproximadamente y el 30 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada. En algunas realizaciones se usa fécula o celulosa microcristalina como agente de relleno insoluble.

50 **[0016]** De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación inmediata comprende un PFA, que puede ser el mismo o diferente que el PFA en la porción de liberación prolongada. El PFA puede ser una base libre, sal, solvato, o hidrato, o sus mezclas. En algunas realizaciones, el PFA está presente en forma de mezcla de la base libre y la sal. En general, la cantidad del PFA en la porción de liberación inmediata oscila entre el 5 % en p/p aproximadamente y el 80 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación inmediata.

55 **[0017]** En general, las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata se combinan en un comprimido, comprimido bicapa, una cápsula, o cualquier otra forma de dosificación adecuada (de aquí en adelante "forma de dosificación"). De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, una cantidad de la porción de liberación prolongada en la forma de dosificación oscila entre 9:1 aproximadamente y 1:9 aproximadamente.

**[0018]** En principio, después de 1 hora aproximadamente se puede liberar del 5 % aproximadamente al 75 % aproximadamente del PFA en la formulación, y después de 6 horas aproximadamente se libera del 25 % aproximadamente al 100 % aproximadamente del PFA en la formulación.

5 **[0019]** En general, una relación de concentración máxima para condiciones de ayuno a una concentración máxima para condiciones de alimentación oscila entre 0,8 aproximadamente y 1,2 aproximadamente.

**[0020]** En general, una relación del área bajo la curva para condiciones de ayuno a un área bajo la curva para condiciones de alimentación oscila entre 0,8 aproximadamente y 1,2 aproximadamente.

10

**[0021]** La presente invención es una formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprende una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata, en la que la porción de liberación prolongada comprende ciprofloxacina, una de sus sales, solvatos o hidratos o sus mezclas (de aquí en adelante denominado "ciprofloxacina") y al menos una cera que se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera blanca, 15 cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, cera de parafina y esperma de ballena. De acuerdo con otra realización de la presente invención, la cera es cera de carnauba. La porción de liberación prolongada además puede comprender un componente formador de matriz adicional. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación inmediata también comprende ciprofloxacina, una de sus sales, solvatos o hidratos o sus mezclas. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación 20 inmediata se selecciona entre un PFA diferente de aquel en la porción de liberación prolongada, es decir, el PFA es diferente a la ciprofloxacina. De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, la porción de liberación prolongada además comprende ácido esteárico.

**[0022]** En general, una formulación farmacéutica puede comprender una porción de liberación prolongada e inmediata, la porción de liberación prolongada que comprende un PFA y una cera, la cantidad de cera que es inferior 25 al 50 % en peso aproximadamente de la porción de liberación prolongada. En la presente invención, el PFA en la porción de liberación prolongada es ciprofloxacina. El PFA en la porción de liberación inmediata puede ser idéntico o diferente.

30 **[0023]** Otro aspecto de la presente divulgación es un método de formación de una porción de liberación prolongada que comprende un PFA y una cera y, una porción de liberación inmediata, y la combinación de las dos porciones dentro de una forma de dosificación adecuada.

**[0024]** Un aspecto adicional de la presente divulgación es un método de tratamiento de un sujeto que 35 comprende la administración de una formulación de liberación prolongada que comprende una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata, en la que la porción de liberación prolongada está constituida de un PFA y al menos una cera.

**[0025]** Otro aspecto de la divulgación es un método de tratamiento de una infección bacteriana que 40 comprende la administración de una formulación que comprende porciones de liberación prolongada e inmediata, la porción de liberación prolongada que comprende ciprofloxacina y una cera, la cantidad de cera que oscila entre el 2 % aproximadamente y el 40 % en peso aproximadamente de la porción de liberación prolongada. Por ejemplo, la infección bacteriana puede ser una infección respiratoria o una infección urinaria.

45 **[0026]** Se ha descubierto que las formulaciones de la presente invención proporcionan la liberación prolongada de uno o más PFA de un comprimido bicapa y se pueden emplear incluso para PFA poco solubles en agua, tales como base libre de ciprofloxacina. Se cree que el uso de una cera en una cantidad inferior al 50 % en peso de la porción de liberación prolongada proporciona una matriz erosionable a partir de la cual se libera con el tiempo una cantidad suficiente de PFA.

50

#### **Descripción detallada**

**[0027]** Un aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica de liberación prolongada (de aquí en adelante "formulación") que comprende una porción de liberación prolongada y una porción de liberación 55 inmediata, en la que la porción de liberación prolongada comprende un principio farmacéutico activo (PFA) seleccionado entre ciprofloxacina, una de sus sales, solvatos o hidratos o sus mezclas y al menos una cera que se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera blanca, cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, cera de parafina y esperma de ballena.

**[0028]** La formulación de liberación prolongada se suministra en una forma de dosificación adecuada. El experto en la materia será capaz de construir una forma de dosificación apropiada que contenga tanto las porciones de liberación prolongada como de liberación inmediata de la presente invención. Si la forma de dosificación es un comprimido bicapa, entonces al menos parte de una cara del comprimido bicapa contiene la porción de liberación prolongada y al menos parte de la cara opuesta del comprimido bicapa contiene la porción de liberación inmediata.

**[0029]** Cada una de las porciones de liberación prolongada y de liberación inmediata, así como la forma de dosificación final que contiene la formulación, se describirá con mayor detalle a continuación.

## 10 Porción de liberación prolongada

**[0030]** El término "liberación prolongada" se refiere al hecho de que el PFA se libera de la porción de liberación prolongada a una velocidad tal que se mantienen niveles del PFA en sangre terapéuticamente beneficiosos durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, el PFA se libera de la porción de liberación prolongada durante un periodo de tiempo que oscila entre 30 minutos aproximadamente y 12 horas aproximadamente después de su administración, preferentemente durante un periodo de tiempo que oscila entre 30 minutos aproximadamente y 8 horas aproximadamente después de su administración.

**[0031]** La porción de liberación prolongada de la presente formulación comprende un PFA seleccionado entre ciprofloxacina y una cera que se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera blanca, cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, cera de parafina y esperma de ballena. Se cree que la cera, y cualquier componente formador de matriz asociado como se describe a continuación, proporciona una matriz de la cual se libera el PFA durante un periodo de tiempo prolongado.

**[0032]** El PFA se puede seleccionar entre principios farmacéuticos activos solubles e insolubles en agua (incluyendo sales, solvatos, e hidratos del PFA). El experto en la materia se dará cuenta que un PFA insoluble en otras circunstancias puede ser soluble cuando está en forma de sal. Únicamente a modo de ejemplo, la ciprofloxacina es más soluble como sal que la base libre sola.

**[0033]** El PFA en la porción de liberación prolongada puede estar presente como base libre o como una de sus sales, solvatos, o hidratos. En algunas realizaciones, el PFA es una sal. En principio, el PFA puede ser la sal de clorhidrato, la sal del ácido sulfúrico, la sal de citrato, la sal del ácido málico, la sal de estearato, la sal de fosfato, la sal de succinato, la sal del ácido láctico, la sal del ácido aspártico, la sal del ácido glutámico, la sal del ácido glucónico, la sal de acetato, la sal de besilato, o la sal de formato. En algunas realizaciones de la presente invención, el PFA puede estar presente en una mezcla de dos formas, tales como, por ejemplo, la base libre y una sal, o una mezcla de dos formas salinas diferentes.

**[0034]** Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que al combinar una sal y una base libre se permite que el experto en la materia controle la liberación de un PFA particular puesto que cada una de las formas salina y en base libre pueden tener velocidades de solubilidad diferentes. También se cree que dicha combinación puede ayudar efectivamente en el suministro de una liberación prolongada del PFA con el tiempo.

**[0035]** Por ejemplo, la porción de liberación prolongada contiene la base libre de un PFA y la sal de clorhidrato del mismo PFA. En la presente invención, el PFA es ciprofloxacina y/o una de sus sales, solvatos, o hidratos. En una realización, el PFA es ciprofloxacina.

**[0036]** En algunas realizaciones, la cantidad de PFA en la porción de liberación prolongada oscila entre el 5 % en p/p aproximadamente y 75 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, preferentemente entre el 30 % en p/p aproximadamente y el 70 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, y más preferentemente del 55 % en p/p aproximadamente al 65 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada.

**[0037]** En las realizaciones en las que la porción de liberación prolongada comprende la base libre de un PFA y la sal del mismo PFA, la cantidad de base libre a sal puede oscilar entre 1:2 aproximadamente y 2:1 aproximadamente.

**[0038]** La cera proporciona el perfil de liberación prolongado deseado para la formulación al crear una matriz, sola o en combinación con otro componente formador de matriz, a partir de la cual se libera el PFA. En principio, en la porción de liberación prolongada se puede usar cualquier cera siempre que sea segura para las formulaciones

farmacéuticas orales y no interfiera con el mecanismo de acción del PFA. Dichas ceras incluyen ceras de origen animal o vegetal, ceras sintéticas, y ceras semisintéticas. En particular, las ceras pueden incluir ácidos grasos superiores, derivados de éster de ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, y derivados de éster de alcoholes superiores. Por ejemplo, la cera puede ser un éster de un alcohol monohídrico de elevado peso molecular o un ácido graso de elevado peso molecular.

**[0039]** Ácidos grasos superiores incluyen, sin limitación, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácido montánico, y sus mezclas.

10

**[0040]** Derivados de éster de ácidos grasos superiores incluyen, sin limitación, glicerilo, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol, polietilenglicol y otros ésteres de los ácidos grasos superiores mencionados anteriormente; glicéridos de ácidos grasos saturados derivados de animales o vegetales, sus mezclas, y aceites hidrogenados disponibles a partir de dichos glicéridos de origen animales o vegetal; glicéridos de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido ricinoleico.

15

**[0041]** Alcoholes superiores incluyen, sin limitación, pentadecanol, hexadecanol, heptadecanol, octadecanol, nonadecanol, eicosanol, alcohol de lana, y colesterol.

20

**[0042]** Derivados de éster de alcoholes superiores incluyen, sin limitación, palmitato de colesterilo y palmitato de fitosterol.

**[0043]** La cera puede ser una cera insoluble en agua farmacéuticamente aceptable de alto punto de fusión (por ejemplo, que funde por encima de 35 °C), tal como una grasa saturada. Para la presente invención, las ceras se seleccionan entre cera de carnauba, cera blanca, cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, parafina, o esperma de ballena. En realizaciones preferidas, la cera es cera de carnauba o una de sus mezclas o derivados.

25

**[0044]** En general, menos del 50 % aproximadamente de la porción prolongada está constituida de cera. En algunas realizaciones, la cantidad de cera en la porción de liberación prolongada oscila entre el 2 % en p/p aproximadamente y el 40 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, preferentemente entre el 4 % en p/p aproximadamente y el 30 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, más preferentemente entre el 6 % en p/p aproximadamente y el 23 % en p/p aproximadamente de la porción de liberación prolongada, incluso más preferentemente entre el 7 % en p/p aproximadamente y el 11 % en p/p aproximadamente de la porción de liberación prolongada.

30

**[0045]** Los expertos en la materia reconocerán que la liberación del PFA a partir de la porción de liberación prolongada se puede modificar variando las cantidades o tipo de cera en la porción de liberación prolongada, al combinar dos o más ceras en cantidades variables, o al combinar una o más ceras con otro componente formador de matriz que pudiera modular la liberación del PFA, tal como, por ejemplo, un polímero, un copolímero, un agente canalizador, un carbohidrato, un ácido inorgánico, o un ácido orgánico.

40

**[0046]** En algunas realizaciones de la presente invención, los componentes solubles formadores de matriz adecuados que se pueden combinar con la cera incluyen ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Otros componentes formadores de matriz adecuados incluyen polímeros hidrófilos tales como hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa hidrófila, óxido de polietileno y polietilenglicoles. Sin embargo, otros componentes formadores de matriz adecuados incluyen polímeros y copolímeros de acrilato dependientes del pH (incluyendo, pero no limitado a, Eudragit L100-55, Eudragit S100, y Eudragit L100) de Rohm and Haas y otros agentes formadores de poros tradicionales. Agentes formadores de poros incluyen, sin limitación, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa, fructosa, xilitol, sorbitol, y electrolitos (por ejemplo, cloruro sódico, cloruro de potasio, etc.). En algunas realizaciones, la cera se combina con el ácido esteárico para formar una matriz.

50

**[0047]** Si la cera se combina con un componente formador de matriz adicional, la cantidad de componente formador de matriz adicional oscila entre el 1 % aproximadamente y el 15 % en peso aproximadamente de la porción de liberación prolongada, preferentemente entre el 2 % aproximadamente y el 8 % en peso aproximadamente de la porción de liberación prolongada.

55

**[0048]** La porción de liberación prolongada también se puede combinar con otros aditivos y/o excipientes (de forma colectiva "aditivos") para dar una liberación apropiada del PFA a partir de la porción de liberación prolongada para ayudar en el proceso de formación de comprimidos. Aditivos adecuados incluyen acidificantes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes osmóticos, diluyentes, absorbentes, colorantes, pigmentos, disgregantes, dispersantes, 5 encapsulantes, adyuvantes de flujo, endurecedores, potenciadores de la permeación, emolientes, estabilizantes, adyuvantes de formación de comprimidos, agentes deslizantes, lubricantes, plastificantes, estabilizantes, agentes anti-adherentes, y agentes humectantes. Cualquier aditivo utilizado debe ser farmacéuticamente aceptable y compatible con el PFA, la cera, y los otros componente(s) formador(es) de matriz. Por otra parte, dentro de estos parámetros, se puede utilizar cualquier combinación de aditivos en la porción de liberación prolongada de la 10 presente invención.

**[0049]** El aditivo(s) se puede añadir mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclando directamente con el material de liberación prolongada a base de cera y el principio activo o añadiendo el aditivo mientras se mezcla el granulado que contiene el material de liberación prolongada a base de cera y el principio 15 activo.

**[0050]** Los aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, azúcares (por ejemplo, glucosa), goma arábiga, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, almidón pregelatinizado, alginato sódico, zeína, polivinilpirrolidona, carbómero, polímeros del 20 ácido acrílico, óxido de polietileno y similares o sus mezclas.

**[0051]** Disgregantes adecuados incluyen ácido alginico, croscarmelosa, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, polacrilina de potasio y glicolato sódico de almidón.

25 **[0052]** Lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio del ácido esteárico, benzoato sódico de aceite vegetal hidrogenado, y estearil fumarato de sodio.

**[0053]** Agentes de relleno adecuados incluyen carboximetilcelulosa, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido fosfórico, ácido sórbico, ácido tartárico, trietil-citrato, electrolitos, sacarosa, manitol, sorbitol, dextrosa, lactosa, 30 celulosa microcristalina, fructosa, xilitol, almidones, y similares, o sus mezclas.

**[0054]** Acidificantes adecuados incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, clorhidrato de cisteína, y clorhidrato de 35 glicina.

**[0055]** Agentes humectantes adecuados incluyen polietilenglicoles y sus ésteres o éteres, tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato sódico, n-dodecilsulfato, n-tetradecilsulfato, n-hexadecilsulfato, n-tetradeciloxietilsulfato, n-hexadeciloxietilsulfato o n-octadeciloxietilsulfato de sodio, potasio o magnesio, n-dodecanosulfonato de sodio, potasio o magnesio, n-tetradecanosulfonato, n-hexadecanosulfonato o n- 40 octadecanosulfonato de sodio, potasio o magnesio y similares.

**[0056]** En algunas realizaciones, la porción de liberación prolongada puede comprender un PFA, como se ha definido anteriormente, una cera, como se ha definido anteriormente, otro componente formador de matriz, un agente de relleno, un disgregante, y un acidificante. En otras realizaciones, el PFA y la cera se combinan con ácido 45 esteárico, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, y ácido succínico. En otras realizaciones adicionales, el PFA y la cera se combinan con ácido esteárico, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, ácido succínico, y un lubricante, tal como estearato de magnesio.

**[0057]** En algunas realizaciones, se usa fosfato de calcio dibásico (que se puede seleccionar, por ejemplo, 50 entre las formas dihidratada o anhidra) como agente de relleno insoluble para la matriz de la porción de liberación prolongada de la formulación. La cantidad de fosfato de calcio dibásico puede oscilar entre el 3 % en p/p aproximadamente y el 30 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada. En otra realización, como agente de relleno insoluble se usó almidón o celulosa microcristalina.

55 **[0058]** En general, la cantidad de aditivo en la porción de liberación prolongada oscila entre el 8 % en p/p aproximadamente y el 80 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, preferentemente entre el 9 % en p/p aproximadamente y el 60 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada, lo más preferentemente entre el 12 % en p/p aproximadamente y el 40 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación prolongada.

**Porción de liberación inmediata**

**[0059]** La porción de liberación prolongada se combina con una porción de liberación inmediata de manera que se pueden conseguir niveles del PFA en sangre terapéuticamente beneficiosos tras su administración por vía oral, o poco después. El término "liberación inmediata" se refiere al hecho de que la liberación de un PFA no se retrasa significativamente en la formulación, por ejemplo, por medio de un recubrimiento protector o mediante el embebido del PFA en una matriz. La porción de liberación inmediata está diseñada para liberar al menos parcialmente el PFA en 3 minutos aproximadamente a 60 minutos aproximadamente tras la administración de la formulación, preferentemente la porción de liberación inmediata está diseñada para liberar al menos parcialmente el PFA en 5 minutos aproximadamente a 35 minutos tras la administración de la formulación.

**[0060]** La porción de liberación inmediata de la formulación de liberación prolongada comprende un PFA, y opcionalmente uno o más aditivos. Se puede usar cualquier PFA, incluyendo, pero no limitado a, los enumerados anteriormente.

**[0061]** Como con la porción de liberación prolongada, el PFA en la porción de liberación inmediata puede estar presente en forma de base libre o una de sus sales, solvatos, o hidratos o sus mezclas. En algunas realizaciones, el PFA es una sal. En otras realizaciones, el PFA es la sal de clorhidrato, la sal del ácido sulfúrico, la sal de citrato, la sal del ácido málico, la sal de estearato, la sal de fosfato, la sal de succinato, la sal del ácido láctico, la sal del ácido aspártico, la sal del ácido glutámico, la sal del ácido glucónico, la sal de acetato, o la sal de formato.

**[0062]** En las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata se pueden usar los mismos PFA o PFA diferentes. A modo de ejemplo general, en una porción de liberación inmediata se puede usar amlodipina.

**[0063]** El experto en la materia reconocerá que si se usa el mismo PFA en las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata, en cada porción se pueden usar sales, solvatos, o hidratos del PFA diferentes. Por ejemplo, se puede usar la sal de clorhidrato de un PFA en una porción mientras que en la otra porción se usa la sal de citrato del mismo PFA. De forma similar, en una porción se puede usar la base libre de un PFA mientras que en la otra porción se usa la sal, el solvato o el hidrato del mismo PFA.

**[0064]** El PFA en la porción de liberación inmediata puede estar presente como mezcla de dos formas, tales como, por ejemplo, la base libre y la sal, independientemente de si el PFA en la porción de liberación inmediata es el mismo que el PFA en la porción de liberación prolongada. En algunas realizaciones, la porción de liberación inmediata contiene la base libre de un PFA y la sal del PFA. En otras realizaciones, la porción de liberación inmediata contiene la base libre de un PFA y la sal de clorhidrato del PFA. En otras realizaciones más el PFA es ciprofloxacina. En otras realizaciones adicionales, la ciprofloxacina se encuentra tanto en la porción de liberación prolongada como en la porción de liberación inmediata.

**[0065]** En algunas realizaciones, la cantidad de PFA en la porción de liberación inmediata oscila entre el 5 % en p/p aproximadamente y el 80 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación inmediata, preferentemente entre el 55 % en p/p aproximadamente y el 75 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación inmediata, y más preferentemente entre el 45 % en p/p aproximadamente y el 70 % en p/p aproximadamente por peso de la porción de liberación inmediata.

**[0066]** Cuando la porción de liberación inmediata contiene la base libre de un PFA y la sal del mismo PFA, la cantidad de base libre a sal oscila entre 0,1:1 aproximadamente y 1:0,1 aproximadamente, preferentemente entre 0,4:1 aproximadamente y 1:0,4 aproximadamente.

**[0067]** En algunas realizaciones, la porción de liberación inmediata también se puede combinar con aditivos, tales como aquellos desvelados anteriormente, para dar una liberación adecuada del PFA a partir de la porción de liberación inmediata o para ayudar en el proceso de formación de comprimidos.

**[0068]** En algunas realizaciones, el PFA en la porción de liberación inmediata se combina con un aglutinante, un adyuvante del flujo, un disgregante, y un agente deslizante. En otras realizaciones, el PFA en la porción de liberación inmediata se combina con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica, y dióxido de silicio coloidal, tal como Cab-O-Sil<sup>®</sup> fabricado por Cabot Corporation.

**[0069]** En general, la cantidad de aditivo en la porción de liberación inmediata oscila entre el 10 %

aproximadamente y el 90 % en peso aproximadamente de la porción de liberación inmediata, preferentemente entre el 15 % aproximadamente y el 70 % en peso aproximadamente de la porción de liberación inmediata, más preferentemente entre el 15 % aproximadamente y el 40 % en peso aproximadamente de la porción de liberación inmediata.

5

### **Formulación final**

**[0070]** En algunas realizaciones, las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata se combinan en un comprimido, comprimido bicapa, o cápsula. En formas de realización en comprimido bicapa, la porción de liberación prolongada ocupa al menos una parte de una cara del comprimido y la porción de liberación inmediata ocupa al menos una parte de la cara opuesta del comprimido. De hecho, ninguna porción tiene que ocupar toda la cara del comprimido bicapa. El experto en la materia será capaz de diseñar un comprimido bicapa con la forma adecuada (por ejemplo, redonda u ovalada) para optimizar la liberación del PFA.

**[0071]** La forma de dosificación también puede contener otros aditivos (tales como aquellos descritos anteriormente) para mejorar adicionalmente la liberación del fármaco, ayudar en el proceso de formación de comprimidos, o incrementar la masa del comprimido. Dentro del alcance del experto en la materia está determinar cuánto aditivo se ha de incluir y el objetivo que se desea conseguir añadiendo el mismo. Otros principios farmacéuticamente aceptables que se pueden añadir incluyen agentes colorantes, conservantes, edulcorantes artificiales, aromatizantes, antioxidantes, y similares. Por ejemplo, la forma de dosificación puede estar recubierta con cualquier recubrimiento tradicional que impida la adhesión de los comprimidos, o que permita la impresión sobre los comprimidos. Además, la forma de dosificación puede estar recubierta con agentes enmascarantes del sabor u otros polímeros biodegradables para facilitar su ingestión.

**[0072]** En algunas realizaciones, la cantidad de porción de liberación prolongada a porción de liberación inmediata en la forma de dosificación oscila entre 9:1 aproximadamente y 1:9 aproximadamente. En otras realizaciones, la cantidad de porción de liberación prolongada a porción de liberación inmediata en la forma de dosificación oscila entre 7:1 aproximadamente a 1:7 aproximadamente. En otras realizaciones adicionales, la cantidad de porción de liberación prolongada a porción de liberación inmediata en la forma de dosificación oscila entre 5:1 aproximadamente y 1:5 aproximadamente.

**[0073]** La cantidad total de PFA o las cantidades de cualquiera de las porciones en la formulación final pueden variar dependiendo de la dosis deseada. La cantidad total de PFA usada depende de la edad, peso, sexo, condición clínica, enfermedad del paciente o cualquier otro criterio médico. Las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención se pueden administrar una o más veces al día, según determine el proveedor de cuidados médicos del paciente. La forma de dosificación de la invención es adecuada para la administración dos veces al día.

**[0074]** En algunas realizaciones de la presente invención, las formulaciones de liberación prolongada proporcionan un perfil de disolución en medio acuoso tal que después de 1 hora aproximadamente se libera del 5 % aproximadamente al 75 % aproximadamente del PFA; y después de 6 horas aproximadamente se libera del 25 % aproximadamente al 100 % aproximadamente del PFA. El medio y el aparato de disolución fueron los siguientes: 900 ml de disolución de HCl 0,1 N a 37 °C ± 0,5 °C, y un dispositivo de 2 paletas a 50 rpm.

**[0075]** En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación prolongada proporcionan un perfil de disolución en medio acuoso tal que después de 0,25 horas aproximadamente se libera del 0 % aproximadamente al 20 % aproximadamente del PFA; después de 0,5 horas aproximadamente se libera del 15 % aproximadamente al 35 % aproximadamente del PFA; después de 1 hora aproximadamente se libera del 35 % aproximadamente al 50 % aproximadamente del PFA; después de 2 horas aproximadamente se libera del 50 % aproximadamente al 75 % aproximadamente del PFA; después de 6 horas aproximadamente se libera del 60 % aproximadamente al 85 % aproximadamente del PFA; y después de 8 horas aproximadamente se libera más del 80 %.

**[0076]** En otras realizaciones más, las formulaciones de liberación prolongada proporcionan un perfil de disolución en medio acuoso tal que después de 0,25 horas aproximadamente se libera del 0,25 % aproximadamente al 30 % aproximadamente del PFA a partir de la formulación de liberación prolongada; después de 0,5 horas aproximadamente se libera del 20 % aproximadamente al 60 % aproximadamente del PFA; después de 0,75 horas aproximadamente se libera del 35 % aproximadamente al 70 % aproximadamente del PFA; después de 1 hora aproximadamente se libera del 50 % aproximadamente al 85 % aproximadamente del PFA; y después de 6 horas aproximadamente se libera del 65 % aproximadamente al 100 % aproximadamente del PFA.

- [0077]** Se llevaron a cabo estudios para determinar el efecto del alimento sobre la dosificación de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. El área bajo la curva ("AUCL") se midió tanto para condiciones de alimentación como de ayuno. El AUCL se refiere al área bajo la curva de la concentración de PFA total en plasma-tiempo desde tiempo cero hasta la última concentración cuantificable. En algunas realizaciones, la relación del área bajo la curva para condiciones de ayuno al área bajo la curva para condiciones de alimentación para las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención oscila entre 0,8 aproximadamente y 1,2 aproximadamente. En otras realizaciones, esta relación oscila entre 0,9 aproximadamente y 1,1 aproximadamente.
- 10 **[0078]** También se midió la concentración máxima ("CPEAK") tanto para las condiciones de alimentación como en ayunas. La CPEAK se refiere a la concentración máxima del fármaco obtenida directamente a partir de los datos sin interpolación. En algunas realizaciones, la relación de concentración máxima para condiciones de ayuno a concentración máxima para condiciones de alimentación para las formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada de la presente invención oscila entre 0,8 aproximadamente y 1,2 aproximadamente. En otras realizaciones, esta relación oscila entre 0,9 y 1,1 aproximadamente.

#### **Método de formación de la formulación de liberación prolongada**

- [0079]** También se desvelan métodos de preparación de las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata, así como de la forma de dosificación. Las porciones de liberación prolongada y liberación inmediata se pueden preparar mediante los mismos métodos o métodos diferentes. Estos métodos son conocidos de forma general por los expertos en la materia.

- [0080]** En general, la porción de liberación prolongada se prepara mediante granulación, preferentemente mediante granulación en estado fundido en caliente. Los principios se pueden añadir en cualquier orden durante el proceso de granulación. La granulación puede tener lugar de cualquier forma convencional para producir una mezcla. Por ejemplo, se puede preparar usando un recipiente con camisa equipado con un mezclador planetario, o usando una extrusora de fusión en caliente o un granulador de lecho fluido, se puede recubrir y mezclar en una mezcladora de doble carcasa, un mezclador con forma de V, un mezclador de doble cono, una mezcladora de cinta, y similares.

- [0081]** En una realización, la cera (y cualquiera de los componentes formadores de matriz opcionales) se añade a un tanque de mezcla con camisa equipado con un mezclador montado con una abrazadera vertical. Los materiales se calientan hasta una temperatura que depende del tipo de cera y de los demás componentes. En algunas realizaciones, el componente(s) se calienta(n) hasta una temperatura de entre 80 °C y 165 °C. El material(es) se mezcla(n) para producir una solución fundida.

- [0082]** El PFA se añade, se mezcla, y se granula con la solución fundida. A continuación la granulación de la porción de liberación prolongada se enfría, o se deja enfriar, para producir un material enfriado de liberación prolongada.

- [0083]** A continuación el material enfriado de liberación prolongada se muele para producir el material molido de la porción de liberación prolongada. En este punto, los aditivos se mezclan con el material molido, se descargan, y a continuación se tamizan, para producir la mezcla de formulación de liberación prolongada. Estos se pueden procesar posteriormente para formar partículas, cuentas, microcápsulas, pellas, etc.

- [0084]** En general, la porción de liberación inmediata se produce mediante granulación, preferentemente mediante granulación en mojado. En primer lugar, se produce la suspensión de granulación. Se pueden añadir aditivos, tales como polivinilpirrolidona, a la suspensión de granulación. El PFA y cualquier aditivo se añaden a un recipiente, se mezclan, y se granulan con la suspensión de granulación. A continuación la granulación de liberación inmediata se seca usando una secadora de lecho fluido, se muele, se combina/mezcla con cualquier aditivo, se descarga, y a continuación se tamiza. Estos se pueden procesar posteriormente para formar partículas, cuentas, microcápsulas, pellas, etc.

- 55 **[0085]** Las porciones de liberación prolongada e inmediata, una vez preparadas mediante sus procesos de granulación correspondientes, tienen aproximadamente las siguientes distribuciones de tamaño de partícula:

Tamaño del tamiz (Malla)	Porción de liberación prolongada	Porción de liberación inmediata
	% de retención	% de retención
# 20	1	1
# 40	32	25
# 60	19	17
# 80	11	9
# 100	5	4
# 140	9	10
Pan	23	34

**[0086]** En algunas realizaciones de la presente invención, una mayoría de las partículas en la porción de liberación prolongada tienen un tamaño de al menos malla 40. En algunas realizaciones, la mayoría de las partículas en la porción de liberación inmediata tienen un tamaño de al menos malla 40 aproximadamente. En otras realizaciones más, la mayoría de las partículas totales en las porciones de liberación prolongada e inmediata tienen un tamaño que oscila entre malla 40 aproximadamente y malla 140 aproximadamente.

**[0087]** Para producir un comprimido bicapa, las porciones de liberación prolongada e inmediata se comprimen, por ejemplo, en una prensa rotatoria de comprimidos bicapa. En este momento se puede añadir cualquier aditivo o lubricante adicional. Los comprimidos compactados a continuación se recubren con una o más soluciones de recubrimiento. Por ejemplo, una solución de recubrimiento puede estar comprendida de Clear Opadry<sup>®</sup>, disponible en Colorcon<sup>®</sup>, y se aplica al comprimido bicapa.

**[0088]** De forma alternativa, cantidades adecuadas de las porciones de liberación prolongada e inmediata (gránulos, partículas, cuentas, pellas, microcápsulas, etc.) se pueden combinar en una cápsula como es sabido por los expertos en la materia.

**Ejemplos**

**Ejemplos 1-4:**

**[0089]** La Tabla 1 muestra comprimidos bicapa de ciprofloxacina, cada uno de los Ejemplos 1-4 contiene una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata.

Porción de liberación prolongada ("LP")	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4	
	(65,3 %/34,7 %)		(66,5 %/33,5 %)		(66,5 %/33,5 %)		(66,5 %/33,5 %)	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Cera de Carnauba	52,9	9,5	53,8	9,2	53,8	9,2	52,9	9,0
Ácido esteárico	17,6	3,2	18,0	3,1	18,0	3,1	17,6	3,0
HCl de ciprofloxacina	218,6	39,4	340,9	58,3	147,4	25,2	218,6	37,4
Base de ciprofloxacina	138,8	25,0	23,0	3,9	216,5	37,0	138,8	23,7
Ácido succínico	-	-	20	3,4	20	3,4	30	5,1
Celulosa microcristalina	31,6	5,7	32,2	5,5	32,2	5,5	31,6	5,4
Fosfato dibásico de calcio	31,6	5,7	32,2	5,5	32,2	5,5	31,6	5,4
Almidón pregelatinizado	55,5	10,0	56,5	9,6	56,5	9,6	55,5	9,4
Dióxido de silicio coloidal	2,8	0,5	2,9	0,5	2,9	0,5	2,8	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	5,55	1,0	5,7	1,0	5,7	1,0	5,55	1,0
Peso de la capa de LP	555		585		585		585	
Porción de liberación inmediata ("LI")								
Polivinilpirrolidona	5,9	2,0	5,7	1,9	5,7	1,9	5,9	2,0
HCl de ciprofloxacina, USP	116,2	45,2	-	-	183,4	62,2	116,2	45,2
Base de ciprofloxacina	73,8	28,7	183,4	62,2	-	-	73,8	28,7
Celulosa microcristalina	82,9	28,1	90,1	30,5	90,1	30,5	82,9	28,1
Croscarmelosa sódica	11,8	4,0	11,4	3,9	11,4	3,9	11,8	4,0
Dióxido de silicio coloidal	1,47	0,5	1,42	0,5	1,42	0,5	1,48	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato	2,95	1,0	2,85	1,0	2,85	1,0	2,95	1,0

sódico (94/6)				
Peso de la capa de LI	295	295	295	295
Peso total del comprimido, mg	850	880	880	880

**[0090]** Cada uno de los Ejemplos 1 a 4 incluye una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata en un comprimido bicapa. La porción de liberación prolongada en cada uno de estos ejemplos comprende una mezcla de la base libre y la sal de clorhidrato de ciprofloxacina. El PFA se libera de una matriz de cera de carnauba y ácido esteárico. Hay presentes otros aditivos para ayudar en la liberación y en el proceso de fabricación/formación de comprimidos.

**[0091]** La porción de liberación inmediata en cada uno de estos ejemplos comprende una mezcla de la base libre y la sal de clorhidrato de ciprofloxacina o la sal de clorhidrato de ciprofloxacina sola. El PFA se mezcla con aditivos para ayudar en la liberación y en el proceso de fabricación/formación de comprimidos. Se añadió agua purificada y a continuación se extrajo durante el procesamiento.

**[0092]** La cantidad de porción de liberación prolongada en estos comprimidos bicapa está entre el 65 % aproximadamente y el 67 % en peso aproximadamente del comprimido.

**[0093]** Se realizó un estudio de disolución del medio en el Ejemplo 1 y se demostró que la disolución del comprimido bicapa dependía del pH.

**[0094]** Se realizaron otros estudios de disolución sobre la formulación de los Ejemplos 1 y 4. La Tabla 2 muestra los resultados de disolución para comprimidos bicapa recubiertos (Ejemplos 1 y 4) y no recubiertos (Ejemplo 1). Estos comprimidos estaban recubiertos con Orange Opadry II™ (85F13899) y/o Clear Opadry™ (YS-1-7006) (ambos que están disponibles en ColorCon). El estudio de disolución se realizó en un aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm en 900 ml de disolución de HCl 0,1 N a 37 °C ± 0,5 °C.

25 Tabla 2:

Tiempo (horas)	Ejemplo 1		Ejemplo 4
	Comprimido no recubierto	Comprimido recubierto	Comprimido recubierto
0,25	41 %	41 %	42 %
0,5	48 %	47 %	56 %
0,75	54 %	52 %	69 %
1,0	60 %	57 %	86 %
1,5	74 %	68 %	99 %
2,0	87 %	84 %	100 %
4,0	100 %	102 %	100 %
6,0	100 %	102 %	100 %

**Ejemplos 5-8:**

**[0095]** La Tabla 3 muestra porciones de liberación prolongada similares a las de los Ejemplos 1-4. Estas porciones de liberación prolongada se pueden combinar con porciones de liberación inmediata tales como, por ejemplo, las de los Ejemplos 1-4. Naturalmente, cualquier porción de liberación inmediata se puede combinar con las porciones de liberación prolongada de los Ejemplos 5-8, incluso porciones de liberación inmediata que comprenden un PFA diferente.

35 Tabla 3:

Principios	Ejemplo 5		Ejemplo 6		Ejemplo 7		Ejemplo 8	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Parte I								
Cera de Carnauba	72,9	8,6	72,9	8,6	72,9	8,6	72,9	8,6
Ácido esteárico	24,3	2,9	24,3	2,9	24,3	2,9	24,3	2,9
HCl de ciprofloxacina	301,32	35,4	301,32	35,4	301,32	35,4	301,32	35,4
Base de ciprofloxacina	191,34	22,5	212,6	25,0	212,6	25,0	212,6	25,0
Parte II								

HCl de ciprofloxacina	33,48	3,9	33,48	3,9	33,48	3,9	33,48	3,9
Base de ciprofloxacina	21,26	2,5	-	-	-	-	-	-
Celulosa microcristalina	117,25	13,8	116,15	13,7	150,15	17,7	75,15	8,8
Lactosa, anhidra	-	-	-	-	-	-	75,0	8,8
Almidón pregelatinizado	76,5	9,0	76,5	9,0	42,5	5,0	42,5	5,0
Dióxido de silicio coloidal	3,825	0,5	4,25	0,5	4,25	0,5	4,25	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	7,65	0,9	8,5	1,0	8,5	1,0	8,5	1,0
Peso del comprimido (mg)	850 mg		850 mg		850 mg		850 mg	

**[0096]** Las porciones de liberación prolongada en cada uno de los Ejemplos 5-8 contienen una mezcla de base libre de ciprofloxacina y sal de clorhidrato de ciprofloxacina. El PFA se libera de una matriz comprendida de cera de carnauba y ácido esteárico. Estas porciones de liberación prolongada se pueden combinar con una capa de liberación inmediata.

**[0097]** La Tabla 4 muestra los resultados de los estudios de disolución del PFA a partir de las porciones de liberación prolongada o comprimidos de los Ejemplos 5-8 (en estos estudios de disolución no se combinaron porciones de liberación inmediata).

10

Tabla 4:

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
0,25 horas	25 %	23 %	23 %	30
0,5 horas	41 %	41 %	42 %	54
0,75 horas	56 %	52 %	58 %	71
1,0 horas	70 %	64 %	70 %	84
1,5 horas	90 %	84 %	92 %	98
2,0 horas	99 %	96 %	97 %	100
4,0 horas	102 %	-	-	101
6,0 horas	103 %	-	-	103

**[0098]** Las condiciones de disolución de los Ejemplos 5-8 fueron las siguientes: Aparato USP 2 (paletas) a 50 rpm en 900 ml de disolución de HCl 0,1 N a 37 °C ± 0,5 °C.

**Ejemplos 9-11:**

**[0099]** Los Ejemplos 9 a 11 muestran matrices monolíticas de liberación prolongada comprendidas de base libre de ciprofloxacina y clorhidrato de ciprofloxacina. El PFA se libera de una matriz comprendida de ácido esteárico, cera de carnauba, y polietilenglicol, como se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5:

Principios	Ejemplo 9		Ejemplo 10		Ejemplo 11	
	mg	%	mg	%	mg	%
Cera de Carnauba	40	4,9	40	4,9	40	4,7
Ácido esteárico	40	4,9	40	4,9	40	4,7
Polietilenglicol 8000	16	2,0	16	2,0	16	1,9
Clorhidrato de ciprofloxacina	334,8	41,3	334,8	41,3	334,8	39,2
Base de ciprofloxacina	212,6	26,2	212,6	26,2	212,6	24,9
Celulosa microcristalina	73,3	9,0	77,3	9,5	77,3	9,0
Ethocel FP 10cps	73,3	9,0	77,3	9,5	77,3	9,0
Almidón pregelatinizado	-	-	-	-	45	5,3
Dióxido de silicio coloidal	4,0	0,5	4,0	0,5	4,0	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	8,0	1,0	8,0	1,0	8,0	0,94

Croscarmelosa sódica	8,0	1,0		
Peso del comprimido (mg)	810 mg		810 mg	
			855 mg	

**[0100]** Los Ejemplos 9 a 11 se pueden combinar en un comprimido o cápsula con una porción de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención.

5 **[0101]** Los Ejemplos 12 y 13 (Tabla 6) muestran el efecto de dos niveles diferentes de cera de carnauba (10 % frente a 5 %). Los Ejemplos 12 y 13 también se fabricaron mediante granulación en estado fundido en caliente. Se incorporó Polietilenglicol 8000 con cera de carnauba y ácido esteárico para formar la matriz. Los gránulos enfriados y secos se tamizaron a través de un tamiz de malla del calibre 18, a continuación se mezclaron con aditivos extragranulares y se comprimieron en comprimidos usando una prensa Carver.

10

Tabla 6:

EXPERIMENTO	Ejemplo 12		Ejemplo 13	
	mg	%	mg	%
Cera de Carnauba	80,0	10,0	40,0	5,0
Ácido esteárico	40,0	5,0	40,0	5,0
Polietilenglicol 8000	16,0	2,0	16,0	2,0
Polivinilpirrolidona	14,8	1,9	14,8	1,9
HCl de ciprofloxacina	334,8	41,8	334,8	41,8
Base de ciprofloxacina	212,6	26,6	212,6	26,6
Fosfato dicálcico (A-Tab)	73,8	9,2	113,8	14,2
Dióxido de silicio coloidal	4,0	0,5	4,0	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	8,0	1,0	8,0	1,0
Croscarmelosa sódica	16,0	2,0	16,0	2,0
Peso del comprimido (mg)	800 mg		800 mg	

15 **[0102]** Se realizó un estudio de disolución para los Ejemplos 12 y 13 (véase Tabla 7) usando condiciones de disolución similares a las de los ejemplos anteriores.

Tabla 7:

	Ejemplo 12	Ejemplo 13
0,25 horas	20 %	36 %
0,5 horas	33 %	57 %
0,75 horas	43 %	75 %
1 hora	54 %	84 %
1,5 horas	70 %	89 %
2 horas	84 %	91 %
4 horas	93 %	91 %
6 horas	94 %	91 %

20 **[0103]** En contraste con la presente invención, el Ejemplo comparativo (Tabla 8) proporciona un sistema monolítico fabricado por granulación. En este ejemplo, se mezcló HCl de ciprofloxacina y base de ciprofloxacina y se granuló con una suspensión de Eudragit NE 30D<sup>®</sup> (disponible en Rohm & Haas) en un recipiente con camisa. Los gránulos enfriados y secos se molieron por molienda Fitz y se mezclaron con aditivos extragranulares que incluyen, 25 celulosa microcristalina (disponible en FMC Bio Polymer), fosfato de calcio dibásico dihidratado (Emcompress), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6) y se comprimieron en comprimidos.

Tabla 8:

	Ejemplo comparativo 1	
	mg	%
Eudragit NE 40D	160	10,8
HCl de ciprofloxacina	669,6	45,2
Base de ciprofloxacina	425,2	28,7
Celulosa microcristalina	101,5	6,9
Fosfato cálcico dibásico, dihidrato (Emcompress)	101,5	6,9
Dióxido de silicio coloidal	7,4	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	14,8	1,0
Peso del comprimido (mg)	1480 mg	

**[0104]** Los Ejemplos 15 y 16 (Tabla 9) utilizan cera de carnauba y ácido esteárico en la porción de liberación prolongada como matriz para la liberación del PFA. Se incorporó ácido succínico a la matriz durante la granulación.

Tabla 9:

Porción de liberación prolongada	Ejemplo 15		Ejemplo 16	
	mg	%	mg	%
Cera de Carnauba	81,0	9,1	81,0	9,2
Ácido esteárico	27,0	3,03	27,0	3,1
HCl de ciprofloxacina	334,8	37,6	334,8	38,0
Base de ciprofloxacina	212,6	23,9	212,6	24,1
Ácido succínico	45,0	5,05	30,0	3,40
Celulosa microcristalina	48,4	5,43	48,4	5,5
Fosfato dibásico de calcio	48,4	5,43	48,4	5,5
Almidón pregelatinizado	85,0	9,54	85,0	9,7
Dióxido de silicio coloidal	NA	NA	4,3	0,5
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	8,5	0,95	8,5	0,97
Peso de la capa de liberación prolongada (LP)	890,7 mg		880,0 mg	
Liberación inmediata (LI)				
Polivinilpirrolidona K29/32	17,0	1,9	17,0	1,9
Agua Purificada	(78,0)		(78,0)	
HCl de ciprofloxacina, USP	334,8	37,4	334,8	38,0
Base de ciprofloxacina	212,6	23,8	212,6	24,2
Celulosa microcristalina	283,85	31,7	268,85	32,5
Croscarmelosa sódica	34,0	3,8	17,0	1,9
Dióxido de silicio coloidal	4,25	0,47	4,25	0,48
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	8,50	0,95	8,50	0,96
Peso de la capa de LI	895,0 mg		880 mg	
Peso total del comprimido	1785,7 mg		1760 mg	

10 **[0105]** El Ejemplo 17 (Tabla 10) utiliza cera de carnauba y ácido esteárico en la porción de liberación prolongada como matriz para la liberación del PFA. Se incorporó una mayor cantidad de ácido succínico a la matriz durante la granulación. Se incrementó la cantidad de PFA en la porción de liberación prolongada del siguiente ejemplo en comparación con los Ejemplos 15 y 16.

Tabla 10:

	Ejemplo 17	
	mg	%
Capa de liberación prolongada		
Cera de Carnauba	105,78	9,0
Ácido esteárico	35,26	3,0
HCl de ciprofloxacina	437,2	37,4
Base de ciprofloxacina	277,64	23,7
Ácido succínico	60,0	5,13
Avicel PH-200	63,2	5,40
Fosfato dibásico de calcio	63,2	5,40
Starch 1500 (almidón pregelatinizado)	111,0	9,49
Dióxido de silicio coloidal (Cab-o-Sil, M5)	5,62	0,48
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	11,1	0,95
Peso de la capa de liberación prolongada (LP)	1170,0 mg	
Capa de liberación inmediata (LI)		
Povidona K29/32	11,8	2,0
Agua purificada*	(54,14)	
HCl de ciprofloxacina, USP	232,4	39,4
Base de ciprofloxacina	147,56	25,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	165,78	28,1
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica)	23,6	4,0
Dióxido de silicio coloidal (Cab-o-Sil, M5)	2,96	0,50
Estearato de magnesio/laurilsulfato sódico (94/6)	5,9	1,0
Peso de la capa de LI	590,0 mg	
Peso total del comprimido	1760 mg	

**[0106]** Se realizó un estudio de disolución para los Ejemplos 15, 16, y 17 (véase Tabla 10) usando 5 condiciones de disolución similares a las de los ejemplos anteriores.

Tabla 11:

Tiempo	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17
0,25 horas	50 %	47 %	39 %
0,5 horas	64 %	62 %	50 %
0,75 horas	79 %	78 %	60 %
1 hora	92 %	89 %	72 %
1,5 horas	98 %	97 %	93 %
2 horas	98 %	98 %	98 %
4 horas	100 %	99 %	99 %
6 horas	101 %	101 %	100 %

10 **[0107]** Estudio de bioequivalencia para comprimidos bicapa de liberación prolongada de ciprofloxacina

**[0108]** Se realizó un estudio *in vivo* de bioequivalencia con monodosis en ayunas sobre voluntarios sanos comparando las formulaciones de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la presente invención con comprimidos de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer.

15

**[0109]** El estudio de bioequivalencia en ayunas se realizó en seres humanos. El objetivo de este estudio era investigar la bioequivalencia de comprimidos de 1000 mg de liberación prolongada de ciprofloxacina de la presente invención con comprimidos de 1000 mg de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer después de una única dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) administrada en condiciones de ayuno. Treinta y cinco (35) sujetos sanos y no fumadores con edades comprendidas entre 18 y 50 años completaron este estudio de bioequivalencia cruzado abierto, monodosis, aleatorio, de dos periodos y dos tratamientos. Se recogieron muestras de sangre en serie (1 x 10 ml) en tubos con heparina a pre-dosis (dentro de los 30 minutos previos a la dosificación), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, y 48 horas después de la dosificación. El análisis estadístico de los datos revela que los intervalos de confianza del 90 % se encuentran dentro del rango de bioequivalencia aceptable del 80 % y el 125 % para los

20

parámetros transformados con logaritmo natural LNAUCL, LNAUCI y LNCPEAK. Este estudio demuestra que las formulaciones de 1000 mg de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la presente invención son bioequivalentes a comprimidos de 1000 mg de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer después de una sola dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) administrada en condiciones de ayuno.

5

**[0110]** En la Tabla 12 se muestra la media de los parámetros farmacocinéticos de la ciprofloxacina en treinta y cinco sujetos sanos después de una única dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) de comprimidos de liberación prolongada de ciprofloxacina (de acuerdo con la invención) en condiciones de ayuno.

10 Tabla 12:

Parámetro	Media aritmética A = presente invención	Media aritmética B = Cipro <sup>®</sup> XR
AUCL (µg x h/ml)	22,75	24,73
AUCL (µg x h/ml)	23,35	25,41
CPEAK (µg/ml)	3,902	4,227
TPEAK (h)	2,600	2,386

**[0111]** También se realizó un estudio de bioequivalencia en condiciones de alimentación en seres humanos sanos. El objetivo de este estudio era investigar la bioequivalencia de las formulaciones de liberación prolongada de ciprofloxacina de la presente invención a los comprimidos de 1000 mg de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer después de una sola dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) administrada en condiciones de alimentación. Treinta y cuatro (34) sujetos sanos y no fumadores con edades comprendidas entre 18 y 56 años completaron este estudio de bioequivalencia cruzado abierto, monodosis, aleatorio, de dos periodos y dos tratamientos. Se recogieron muestras de sangre en serie (1 x 10 ml) en tubos con heparina a pre-dosis (dentro de los 45 minutos previos a la dosificación), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, y 48 horas después de la dosificación. Las muestras de plasma se almacenaron a -70 °C ± 15 °C hasta el envío para su análisis. El análisis estadístico de los datos revela que los intervalos de confianza del 90 % se encuentran dentro del rango de bioequivalencia aceptable del 80 % y el 125 % para los parámetros transformados con logaritmo natural LNAUCL, LNAUCI y LNCPEAK. Este estudio demuestra que los comprimidos de 1000 mg de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la presente invención son bioequivalentes a comprimidos de 1000 mg de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer después de una sola dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) administrada en condiciones de ayuno.

**[0112]** En la Tabla 13 se muestra la media de los parámetros farmacocinéticos de la ciprofloxacina en treinta y cinco sujetos sanos después de una única dosis oral de 1000 mg (1 x 1000 mg) de la formulación de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la invención en condiciones de alimentación.

Tabla 13:

Parámetro	Media aritmética A = presente invención	Media aritmética B = Cipro <sup>®</sup> XR
AUCL (µg x h/ml)	21,26	21,25
AUCL (µg x h/ml)	22,04	22,12
CPEAK (µg/ml)	3,439	3,352
TPEAK (h)	3,706	2,926

35

**[0113]** Se fabricó una formulación de 500 mg, se dosificó y se compuso de forma proporcional a las formulaciones de 1000 mg descritas anteriormente. Se realizó el estudio de biodisponibilidad para 500 mg en condiciones en ayuno en treinta y tres sujetos sanos. Este estudio demuestra que los comprimidos de 500 mg de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la presente invención son bioequivalentes a comprimidos de 500 mg de Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer después de una sola dosis oral de 500 mg (1 x 500 mg) administrada en condiciones de ayuno. En la Tabla 14 se muestra la media de los parámetros farmacocinéticos de la ciprofloxacina en treinta y cuatro sujetos sanos después de una única dosis oral de 500 mg (1 x 500 mg) de la formulación de liberación prolongada de ciprofloxacina de acuerdo con la invención en condiciones de ayuno.

45

Tabla 14:

Parámetro	Media aritmética A = presente invención	Media aritmética B = Cipro <sup>®</sup> XR
AUCL ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )	10,95	11,53
AUCL ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )	11,43	12,06
CPEAK ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,252	2,211
TPEAK (h)	1,864	1,720

**[0114]** Se cree que cuando el PFA es ciprofloxacina, una formulación de acuerdo con la presente invención proporciona perfiles de disolución que son similares a los conseguidos con el producto Cipro XR<sup>®</sup> de Bayer. Como tal, algunas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención, cuando el PFA es ciprofloxacina, se pueden considerar "bioequivalentes" a Cipro XR<sup>®</sup>. No obstante, esta solicitud no está limitada a formulaciones que comprenden ciprofloxacina.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende una porción de liberación prolongada y una porción de liberación inmediata, dicha porción de liberación prolongada que comprende 5 ciprofloxacina y/o sus sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables; y una cera que se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera blanca, cera de abeja, monoestearato de glicerol, oleato de glicerol, cera de parafina y esperma de ballena.
2. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que una cantidad de 10 dicha cera en dicha porción de liberación prolongada oscila entre el 2 % aproximadamente y el 40 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación prolongada.
3. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 2, en la que dicha cantidad de cera está entre el 4 % aproximadamente y el 30 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación 15 prolongada.
4. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 3, en la que dicha cantidad de cera está entre el 6 % aproximadamente y el 23 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación 20 prolongada.
5. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que una cantidad de dicho principio farmacéutico activo en dicha porción de liberación prolongada está entre el 55 % aproximadamente y el 60 % en peso aproximadamente de la porción de liberación prolongada.
6. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que dicha porción de liberación inmediata comprende un principio farmacéutico activo seleccionado del grupo que consiste en 25 propranolol, metoprolol, tartrato de metoprolol, galantamina, bupropion, diltiazem, oxibutinina, hidroclorotiazida, metformina, opamina, ciprofloxacina, vancomicina, norvancomicina, daunorrubicina, alcaloides de la vinca, cetirizina, venlafaxina, analgésicos opioides, teofilina, verapamilo, amlodipina, tramadol, timolol, trospio, pramipexol, y sus sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables. 30
7. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que una cantidad de dicho PFA en dicha porción de liberación prolongada oscila entre el 5 % aproximadamente y el 75 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación prolongada. 35
8. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que una cantidad de dicho PFA en dicha porción de liberación prolongada oscila entre el 30 % aproximadamente y el 70 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación prolongada.
9. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que una cantidad de dicho PFA en dicha porción de liberación prolongada oscila entre el 55 % aproximadamente y el 60 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación prolongada. 40
10. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que dicha 45 ciprofloxacina es una mezcla de una base libre y una sal y en la que la relación de dicha base libre a dicha sal es de 1:2 aproximadamente a 2:1 aproximadamente.
11. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que dicha porción de liberación prolongada además comprende un componente formador de matriz seleccionado del grupo que 50 consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, polímeros hidrófilos, polietilenglicoles, polímeros o copolímeros de acrilato dependientes del pH, y agentes formadores de poros.
12. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que dicha porción de liberación prolongada además comprende fosfato de calcio dibásico en una cantidad del 3 % aproximadamente al 30 % en peso aproximadamente de dicha porción de liberación prolongada. 55
13. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 6, en la que dicha porción

de liberación inmediata comprende ciprofloxacina.

14. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que la relación de dicha porción de liberación prolongada a dicha porción de liberación inmediata en dicha formulación está entre 9:1  
5 aproximadamente y 1:9 aproximadamente.

15. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que dichas porciones de liberación prolongada e inmediata están comprendidas de partículas, en las que una mayoría de dichas partículas tienen un tamaño de al menos malla 40 aproximadamente.

10

16. La formulación farmacéutica de liberación prolongada de la reivindicación 1, en la que del 0 % aproximadamente al 20 % aproximadamente de dicha ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 0,25 horas; en la que del 15 % aproximadamente al 35 % aproximadamente de dicha ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 0,5 horas; en la que del 35 % aproximadamente al 50 % aproximadamente de dicha  
15 ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 1 hora; en la que del 50 % aproximadamente al 75 % aproximadamente de dicha ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 2 horas; en la que del 60 % aproximadamente al 85 % aproximadamente de dicha ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 6 horas; y en la que al menos el 80 % aproximadamente de dicha ciprofloxacina se libera de dicha formulación después de 8 horas aproximadamente, en la que el medio y el aparato de disolución usado comprende 900 ml de  
20 disolución de HCl 0,1 N a 37 °C ± 0,5 °C, y un dispositivo de 2 paletas a 50 rpm.