

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 563**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2007** **E 07717476 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015** **EP 1976492**

54 Título: **Sistemas de suministro de fármacos que comprenden fármacos débilmente básicos y ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

27.01.2006 US 762766 P

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

13.04.2015

73 Titular/es:

APTALIS PHARMATECH, INC. (100.0%)
845 Center Drive
Vandalia, OH 45377 , US

72 Inventor/es:

VENKATESH, GOPI, M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 563 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

Sistemas de suministro de fármacos que comprenden fármacos débilmente básicos y ácidos orgánicos

5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/762,766 presentado el 27 de enero de 2006.

10 Campo técnico

La presente invención se refiere al desarrollo de formas de dosificación de liberación modificada que comprenden una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil temporizada de un agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad de no más de 200 µg/ml a un pH de 6,8, y uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación exhibe perfiles de liberación comparables tanto de ingrediente activo como de ácido orgánico después de un retraso predeterminado (demora temporal) cuando la solución se somete a ensayo mediante la metodología de disolución de United States Pharmacopoeia (USP) usando un medio de disolución de dos etapas (en primer lugar 2 horas en HCl 0,1 N seguido de ensayo en un tampón a pH 6,8). De acuerdo con otro aspecto de la invención, se desvelan sistemas de suministro de fármacos orales para conseguir un objetivo de perfiles PK (farmacocinéticos, es decir, concentración de plasma-tiempo) adecuados para un régimen de dosificación de una vez o dos veces al día en pacientes con necesidad de medicación.

Antecedentes de la invención

Numerosos agentes terapéuticos son más eficaces cuando se proporcionan a velocidades constantes en o cerca de los sitios de absorción. La absorción de agentes terapéuticos proporcionados de ese modo da como resultado generalmente unas concentraciones en plasma deseadas que conducen a una eficacia máxima, y a un mínimo de efectos secundarios tóxicos. Se han dedicado numerosos esfuerzos a desarrollar sistemas de suministro de fármacos sofisticados tales como dispositivos osmóticos para aplicación oral. Sin embargo, existen casos en los que el mantenimiento de un nivel sanguíneo constante de un fármaco no es deseable. Por ejemplo, un objetivo principal de la cronoterapia para las enfermedades cardiovasculares es suministrar el fármaco en mayores concentraciones durante el momento de mayor necesidad, por ejemplo, en las primeras horas de la mañana, y en menores concentraciones cuando la necesidad es menor, por ejemplo, durante el final de la noche y las primeras horas de sueño. Además de un sistema de suministro de fármacos diseñados de forma apropiada, el momento de administración es igualmente importante. El perfil farmacocinético único necesario se puede calcular usando una simulación por ordenador y técnicas de modelado basadas en el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos, solubilidad, absorción a lo largo del tracto gastrointestinal y semivida de eliminación.

Mientras la forma de dosificación farmacéutica administrada oralmente pasa a través del tracto digestivo humano, el fármaco se debería liberar de la forma de dosificación y quedar disponible en forma de solución en o cerca del sitio para que se produzca la absorción del tracto gastrointestinal (GI). La velocidad a la que el fármaco pasa a solución y se libera de la forma de dosificación es importante para la cinética de absorción del fármaco. La forma de dosificación y por lo tanto el ingrediente activo se someten a valores de pH variables durante el tránsito, es decir, un pH que varía de aproximadamente 1,2 (pH del estómago durante el ayuno pero que puede variar entre 1,2 y 4,0 tras el consumo de alimentos) a aproximadamente 7,4 (pH de la bilis: 7,0-7,4 y pH intestinal: de 5 a 7). Además, el tiempo de tránsito de una forma de dosificación en las partes individuales del tracto digestivo puede variar considerablemente dependiendo de su tamaño y de las condiciones locales imperantes. Otros factores que influyen en la absorción del fármaco incluyen las propiedades fisicoquímicas de la propia sustancia farmacológica tales como pKa, solubilidad, energía cristalina, y área superficial específica. Las condiciones locales imperantes que desempeñan un papel importante incluyen las propiedades de los contenidos luminales (pH, tensión superficial, volumen, agitación y capacidad de tamponamiento) y los cambios que siguen a la ingestión de alimentos. Por lo tanto, a menudo es difícil conseguir la liberación del fármaco a velocidades constantes.

Los fármacos básicos y ácidos exhiben perfiles de solubilidad dependientes del pH que varían en más de 2 órdenes de magnitud en el intervalo de pH fisiológico. Los candidatos con los que es más difícil de trabajar son los compuestos farmacéuticamente activos débilmente básicos, que son prácticamente insolubles a pH > 6 y requieren altas dosis para que sean eficaces terapéuticamente. Después de entrar en la región intestinal, parte del fármaco liberado de la forma de dosificación puede precipitar en el entorno de pH hostil a menos que la velocidad de absorción sea mayor que la velocidad de liberación del fármaco. Alternativamente, el fármaco puede permanecer en el estado de solución supersaturada facilitado por la presencia de las sales biliares y la lecitina en el intestino. En la técnica anterior, se ha hecho evidente un muro de supersaturación de un orden de magnitud superior a la solubilidad acuosa. En el suceso de precipitación, existe la evidencia de redisolución para la absorción en una fase más lenta.

El documento de Patente US 4.367.217 describe una formulación de liberación sostenida de dipiridamol con el fármaco revestido sobre un núcleo de ácido orgánico.

Se han aplicado membranas de polímero funcional que comprenden combinaciones adecuadas de polímeros sintéticos tales como polímeros solubles en agua ((por ejemplo, Povidona), insolubles en agua (por ejemplo, etilcelulosa insoluble a valores fisiológicos de pH), gastrosolubles (por ejemplo, Eudragit EPO) o enterosolubles (por ejemplo, ftalato de hipromelosa resistente gástrico), a comprimidos o a núcleos de aglomerados que comprenden el compuesto activo y uno o más solubilizantes para conseguir la liberación del fármaco a velocidades constantes con un éxito limitado. Se ha descrito el desarrollo de composiciones farmacéuticas de compuestos activos altamente solubles en agua a valores de pH ácido o básico usando ácidos tampones, sales de ácido tampones farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, para proporcionar la liberación del fármaco a velocidades básicamente constantes. Se han usado ácidos orgánicos para mejorar la biodisponibilidad, para reducir la variabilidad inter e intrasujeto, y para minimizar el efecto de los alimentos en los compuestos activos farmacéuticos débilmente básicos. También se describen en la bibliografía formas de dosificación multiparticuladas que comprenden fármacos débilmente básicos para proporcionar perfiles de liberación prolongados. Estas formas de dosificación se obtienen por lo general mediante granulación o formación de capas del fármaco con uno o más ácidos orgánicos y revestimiento con una combinación de polímeros insolubles en agua y solubles en agua o entéricos.

Aunque la liberación de fármacos en estas divulgaciones se podría prolongar moderadamente, adolece de dos desventajas, a saber, fallan al mantener el perfil en plasma adecuado para conseguir un régimen de dosificación de una vez al día y parcialmente al completar la formación *in situ* de la forma salina, creando de ese modo una nueva entidad química. Incluso cuando los núcleos que contienen ácidos orgánicos se revisten con una membrana de polímero de liberación sostenida, el sistema de suministro falla al prolongar la liberación del ácido durante la disolución continuada y la absorción resultante del compuesto activo para proporcionar niveles de plasma adecuados 24 horas después de la ingestión oral. Además, se sabe que numerosos fármacos débilmente básicos forman sales en presencia de ácidos orgánicos, especialmente cuando se disuelven en disolventes comunes para la estratificación del fármaco o durante la granulación. Incluso en las formas de dosificación en las que el ácido orgánico y las capas de fármaco se separan mediante una membrana de liberación sostenida (SR), la formulación estratificada de fármaco contiene un ácido orgánico. En consecuencia, el compuesto activo en la dosificación acabada existe en forma salina parcial o totalmente neutralizada. Esto no es una situación aceptable basándose en consideraciones de normativa. Las agencias de normativa pueden considerar estos compuestos activos como nuevas entidades farmacológicas. De ese modo, existe la necesidad insatisfecha de desarrollar sistemas de suministro de fármacos que comprenden fármacos débilmente básicos con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y que requieren altas dosis y ácidos orgánicos en una forma sin alterar para liberar los compuestos activos de modo que se mantengan las concentraciones en plasma objetivo de C_{max} y C_{min} con el fin de ser adecuados para regímenes de dosificación de una vez al día. Después de investigaciones exhaustivas, se ha descubierto sorprendentemente que esta necesidad insatisfecha se puede satisfacer evitando que el ácido orgánico y el agente activo débilmente básico entren en contacto mutuo para formar una sal durante el procesamiento y/o en la forma de dosificación durante el almacenamiento, antes de su adición a un medio de disolución *in vitro* o antes de la administración oral. Esto se podría conseguir aplicando una membrana SR que controla la velocidad de disolución entre la capa de ácido en los núcleos inertes y la capa de fármaco aplicada sobre los núcleos que contienen el ácido para aislar estos dos componentes y también una membrana SR y/o TPR (revestimiento de demora temporal) sobre perlas de IR con el fin de sincronizar la liberación del ácido con la del fármaco.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para crear sistemas de suministro pulsátiles, que implican evitar que un agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 (por lo general soluble a valores de pH ácido, pero de apenas a prácticamente insoluble a valores de pH neutro o alcalino) y una semivida de eliminación de aproximadamente 2 horas o superior, y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable entren en contacto para formar un compuesto de adición de ácido. Además, las formas de dosificación que se describen en el presente documento proporcionan perfiles dirigidos de liberación de fármaco mediante la solubilización del fármaco antes de liberarlo en el entorno intestinal hostil en el que el fármaco es prácticamente insoluble, aumentando de ese modo la probabilidad de conseguir una concentración en plasma aceptable hasta 12-24 horas después de la dosificación con el fin de ser adecuado para un régimen de dosificación de dos veces o una vez al día.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que comprende una o más poblaciones de perlas revestidas que contienen uno o más agentes terapéuticos débilmente básicos que contienen nitrógeno (N) que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, una solubilidad de no más de aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8, y una proporción entre la dosis óptima más elevada y la solubilidad a pH 6,8 de al menos aproximadamente 100. Por ejemplo, si el régimen de dosificación para una forma de dosificación de liberación inmediata (IR) de un fármaco con una solubilidad de 0,05 mg/ml a pH 6,8 es 5 mg dos veces al día, la dosis óptima más elevada es 10 mg una vez al día y la proporción entre la dosis óptima más elevada (mg) y la solubilidad (mg/ml) a pH 6,8 sería de 200. La composición multiparticulada preparada de acuerdo con un aspecto de la presente invención comprenderá núcleos que contienen ácido orgánico revestidos con una membrana de barrera (por ejemplo, una SR (liberación sostenida)), sobre los que se estratifica un agente terapéutico débilmente básico con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, y se reviste además con una membrana SR y/o una

membrana de demora temporal de modo que tanto el ácido orgánico como el agente terapéutico débilmente básico exhiban perfiles de liberación de fármaco comparables.

Las composiciones multiparticuladas preparadas de acuerdo con un aspecto de la presente invención comprenden una o más poblaciones de perlas revestidas que exhiben perfiles de liberación de material compuesto similares tanto del ácido orgánico como del agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) cuando se someten a ensayo para disolución usando un Aparato 1 (cestas @ 100 rpm) o un Aparato 2 (palas @ 50 rpm) de United States Pharmacopoeia y una metodología de disolución en dos etapas (someter a ensayo en 700 ml de HCl (ácido clorhídrico) 0,1 N durante las primeras 2 horas y a continuación en 900 ml a pH 6,8 obtenido por adición de 200 ml de un modificador de pH). Otra realización de invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que comprende una o más poblaciones de perlas revestidas que exhiben el perfil de liberación de ácido que, más particularmente, es más lento en comparación con el del agente activo débilmente básico con el fin de evitar que el agente activo sin disolver se quede atrás en el interior de las perlas revestidas.

Una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con un aspecto de la invención comprende poblaciones de perlas revestidas de un agente activo farmacéutico débilmente básico con un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 que comprende:

a) una partícula núcleo que contiene ácido orgánico (cristal, aglomerado, perla, y similar, de ácido orgánico);

b) una membrana de barrera o de liberación sostenida sobre la partícula núcleo que contiene ácido que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua junto con un polímero soluble en agua o entérico formador de poros;

c) un fármaco débilmente básico estratificado sobre la partícula núcleo que contiene ácido revestida de barrera y provisto opcionalmente con un revestimiento de sello protector para formar una perla de liberación inmediata (IR);

d) si se proporcionan perlas de SR, una membrana de revestimiento SR sobre la perla IR que comprende un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua junto con un polímero soluble en agua que forma una perla SR; y/o

e) si se proporcionan perlas de liberación pulsátil temporizada (TPR), una membrana de revestimiento de demora temporal sobre la perla revestida de SR o directamente sobre la perla IR que comprende una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos para formar una perla TPR.

Las composiciones de acuerdo con aspectos particulares de la invención exhiben por lo general perfiles de liberación deseados o dirigidos tanto del agente activo como del ácido orgánico después de una demora temporal predeterminada de al menos 2 horas cuando se someten a ensayo para la liberación de fármaco y/o ácido orgánico usando la metodología de disolución de 2 etapas descrita anteriormente.

Se puede preparar una composición farmacéutica de un agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, una solubilidad de no más de aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8, y una proporción entre la dosis óptima más elevada y la solubilidad a pH 6,8 de no menos de aproximadamente 100 por llenado de las correspondientes poblaciones de perlas en una cápsula de gelatina dura o por compresión en un comprimido convencional o en la forma de ODT (comprimido de disgregación oral) de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

Una composición farmacéutica de un agente terapéutico débilmente básico en la forma de ODT preparada de acuerdo con otra realización de la presente invención se disgrega por contacto con la saliva en la cavidad bucal en aproximadamente 60 segundos formando una suspensión uniforme fácil de tragar (sin regusto arenoso o calcáreo). La composición farmacéutica de un agente activo farmacéutico débilmente básico en la forma de ODT puede comprender una o más poblaciones de perlas revestidas con un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 400 µm, tal como microcápsulas de sabor enmascarado que comprenden núcleos que contienen fármaco (cristales, gránulos, aglomerados, perlas y similares), y poblaciones de perlas de SR y perlas de liberación pulsátil temporizada (TPR) que comprenden núcleos que contienen ácido revestidos de SR. El enmascaramiento de sabor se puede conseguir mediante cualquier divulgación de la técnica anterior bien conocida. El ODT también puede incluir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 400 µm, o en algunas realizaciones no más de aproximadamente 300 µm, comprendiendo un disgregante (por ejemplo, crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada) y un alcohol azúcar (por ejemplo, manitol), un sacárido (por ejemplo, lactosa) o una combinación de los mismos, teniendo cada uno un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 30 µm y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables usados por lo general en las formulaciones de ODT, a saber, aromatizantes, un edulcorante, agentes colorantes, y un disgregante adicional.

El ODT de acuerdo con una realización exhibe las siguientes propiedades:

1) se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral en aproximadamente 60 segundos formando una suspensión uniforme fácil de tragar que comprende partículas de sabor enmascarado y/o revestidas (perlas de SR y/o TPR);

2) las partículas de sabor enmascarado, si están presentes, proporcionan una liberación rápida y básicamente completa de la dosis tras la entrada en el estómago (por ejemplo, mayor por lo general de aproximadamente un 75 % en aproximadamente 60 minutos);

3) las partículas revestidas (perlas de SR y/o TPR) proporcionan la liberación prolongada del agente activo para una absorción continuada a lo largo del tracto GI.

El ODT de acuerdo con una realización que comprende micropartículas de sabor enmascarado demuestra un enmascaramiento de sabor eficaz por liberación de no más de un 10 % en aproximadamente 3 minutos (el mayor tiempo de residencia habitual previsto para el ODT en la cavidad bucal) cuando se somete a ensayo de disolución en un fluido de saliva simulado (pH ~6,8) mientras se libera no menos de aproximadamente un 50 % de la dosis en aproximadamente 30 minutos cuando se somete a ensayo de disolución en HCl 0,1 N.

De acuerdo con ciertas realizaciones, los microgránulos de dispersión rápida y las perlas revestidas (perlas de IR, SR y/o TPR de sabor enmascarado) de uno o más agentes activos débilmente básicos pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 6:1 a 1:1, más particularmente de aproximadamente 4:1 a 2:1, para conseguir sensación de uniformidad en la boca. De acuerdo con ciertas realizaciones distintas, las perlas revestidas (perlas de IR, SR y/o TPR de sabor enmascarado) de uno o más agentes activos débilmente básicos pueden estar revestidas con un revestimiento compresible (por ejemplo, un revestimiento de lecho fluido con una dispersión acuosa plastificada de etilcelulosa) con el fin de minimizar la ruptura de la membrana durante la compresión con microgránulos de dispersión rápida.

Una composición farmacéutica de un agente activo farmacéutico débilmente básico en la forma de comprimido convencional de acuerdo con otra realización de la presente invención, puede comprender una o más poblaciones de perlas, tales como perlas de IR (cristales, gránulos, aglomerados, perlas y similares), y perlas de SR y/o perlas de TPR que comprenden núcleos que contienen ácido revestidos de SR. La composición farmacéutica de un agente activo farmacéutico débilmente básico en la forma de comprimido convencional se disgrega en las perlas constituyentes (partículas de sabor enmascarado, perlas de SR y/o perlas de TPR revestidas) tras la ingestión oral en aproximadamente 10 minutos. El comprimido convencional también puede incluir excipientes farmacéuticamente aceptables usados por lo general en formulaciones de comprimido de disgregación tales como diluyentes compresibles, cargas, agentes colorantes, y opcionalmente un lubricante.

El comprimido convencional preparado de acuerdo con una realización exhibe las siguientes propiedades:

1) se disgrega tras ingestión oral en aproximadamente 10 minutos en partículas IR y/o partículas revestidas (perlas de SR y/o TPR);

2) las partículas IR, si están presentes, proporcionan liberación rápida y básicamente completa (por ejemplo, más de aproximadamente un 95 %) de la dosis en aproximadamente 60 minutos, más particularmente en aproximadamente 30 minutos tras la entrada en el estómago;

3) las perlas de SR y/o TPR proporcionan liberación prolongada del agente activo para la absorción continuada a lo largo del tracto gastrointestinal (GI).

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica multiparticulada que comprende una o más poblaciones de perlas revestidas que comprenden uno o más agentes terapéuticos débilmente básicos que tienen una semivida de eliminación de aproximadamente 2 horas o mayor, en la que el agente activo está estratificado sobre núcleos que contienen ácido orgánico revestidos de SR. El sistema de suministro pulsátil desarrollado de acuerdo con este aspecto de la presente invención puede comprender poblaciones de perlas de IR, perlas de SR y perlas de liberación pulsátil temporizada. Los núcleos que contienen ácido orgánico revestidos de SR se preparan por lo general por estratificación de un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) sobre partículas inertes (por ejemplo, esferas de azúcar) a partir de una solución de aglutinante polimérico y se revisten con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa, con una viscosidad de aproximadamente 10 cps (0,01 Pa.s)) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona, Povidona K-25 o polietilenglicol, PEG 400) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa, HPMCP o HP-55). La población de perlas de IR que comprende núcleos que contienen ácido revestidos de SR se preparan mediante estratificación del fármaco sobre núcleos que contienen ácido revestidos de SR a partir de una solución de aglutinante polimérico y provisión de un revestimiento de sello protector de Opadry Clear o Pharmacoat™ 603. Las poblaciones de perlas de SR y TPR se preparan por revestimiento de perlas de IR con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, PVP K-25 o

PEG 400) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa, HPMCP o HP-55). La población de perlas de IR que comprende núcleos que contienen ácido revestidos de SR se prepara mediante estratificación del fármaco sobre los núcleos que contienen ácido revestidos de SR a partir de una solución de aglutinante polimérico y provisión de un revestimiento de sello protector de Opadry Clear. Las poblaciones de perlas de SR y TPR se preparan por revestimiento de perlas de IR con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, PVP K-25 o PEG 400). De acuerdo con un aspecto de la invención, cada población de perlas de SR o TPR libera tanto el fármaco como el ácido con velocidades comparables, como perfiles de liberación rápida o liberación sostenida después de una demora temporal predeterminada (por ejemplo, una demora temporal de hasta 10 horas) después de la administración oral. Las perlas de IR, si se incluyen en la forma de dosificación (cápsula o comprimido convencional o comprimido de disgregación oral), pueden comprender el fármaco estratificado directamente sobre los núcleos inertes y revestido con un revestimiento de sello protector o una membrana de enmascaramiento de sabor, que siendo parte de la dosis total, proporciona una absorción rápida (una dosis en bolo) tras la administración oral.

También se proporciona un método de fabricación de una composición farmacéutica multiparticulada en el que un sistema de suministro desarrollado de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos débilmente básicos en cantidades suficientes para administrarse oralmente a un paciente en un régimen de dosificación prescrito dos veces o una vez al día para proporcionar eficacia terapéutica.

El método de fabricación de una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con realizaciones particulares incluye la estratificación de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptables tal como ácido fumárico a partir de una solución de aglutinante polimérico sobre partículas inertes seleccionadas entre el grupo que consiste en esferas de azúcar y esferas de celulosa. Se puede usar revestimiento en lecho fluido o en un tanque para aplicar el ácido orgánico y la solución de aglutinante polimérico. De acuerdo con otras realizaciones, las partículas núcleo pueden ser cristales con una distribución de tamaño de partícula deseada, microgránulos, aglomerados o perlas que contienen uno o más ácidos orgánicos. De acuerdo con ciertas realizaciones, los microgránulos, los aglomerados extruidos esferonizados o los microcomprimidos comprimidos comprenden uno o más ácidos orgánicos, un aglutinante polimérico, que imparte características de resiliencia a los microgránulos secos, cargas/diluyentes hidrofílicos, y opcionalmente un aromatizante, un edulcorante y/o un disgregante. Estas partículas que contienen ácido orgánico se revisten de barrera con una membrana de polímero SR (liberación sostenida) que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps (0,01 Pa.s)) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona o polietilenglicol) o un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa (HPMCP o HP-55)). Los polímeros insoluble en agua y soluble en agua o entérico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50, más particularmente de aproximadamente 90:10 a 60:40 y el grosor de la membrana puede variar de aproximadamente un 3 % a un 50 %, más particularmente de aproximadamente un 5 % a un 30 % en peso de acuerdo con realizaciones particulares.

De acuerdo con realizaciones particulares, se aplican uno o más fármacos débilmente básicos sobre las partículas que contienen ácido revestidas de barrera a partir de una solución de aglutinante polimérico y además se aplica un revestimiento de sello protector con un polímero hidrofílico (por ejemplo, Pharmacoat™ 603 u Opadry® Clear) sobre perlas de fármaco estratificado para producir perlas de IR. La carga de ácido orgánico o de fármaco depende de las propiedades fisicoquímicas así como farmacológicas de los agentes activos débilmente básicos seleccionados para el desarrollo, y el fármaco y el ácido orgánico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 5:1 a 1:10, o más particularmente de aproximadamente 3:1 a 1:3 dependiendo de si se usan cristales de ácido orgánico o núcleos que contienen ácido orgánico de acuerdo con ciertas realizaciones.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, las perlas de IR que comprende núcleos que contienen ácido revestidos de barrera se revisten de barrera con una membrana de polímero SR que comprende un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad de 10 cps (0,01 Pa.s)) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona o polietilenglicol). Los polímeros insoluble en agua y soluble en agua pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50, más particularmente de aproximadamente 90:10 a 60:40 y el grosor de la membrana puede variar de aproximadamente un 3 % a un 50 %, más particularmente de aproximadamente un 5 % a un 30 % en peso de acuerdo con realizaciones particulares.

De acuerdo con otras realizaciones de la presente invención, las perlas de SR que comprenden perlas de fármaco estratificado se revisten con una membrana de demora temporal que comprende una combinación de un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad de 10 cps (0,01 Pa.s)) y un polímero entérico (por ejemplo, ftalato de hipromelosa (HPMCP o HP-55)) para producir perlas de TPR. De acuerdo con ciertas realizaciones distintas, los polímeros insoluble en agua y entérico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4, más particularmente de aproximadamente 3:1 a 1:1, y el grosor de la membrana puede variar de aproximadamente un 5 % a un 60 %, más particularmente de aproximadamente un 15 % a un 50 % en peso de acuerdo con realizaciones particulares.

Los sistemas poliméricos funcionales que se aplican a partir de composiciones acuosas o basadas en disolvente contienen por lo general plastificantes en concentraciones adecuadas. La forma de dosificación acabada puede ser una cápsula de liberación modificada (MR), un comprimido estándar (convencional) o un comprimido de disgregación oral (ODT) que comprende una población de perlas esféricas revestidas que contiene la sustancia activa sola o una combinación de dos o más poblaciones de perlas revestidas para proporcionar concentraciones en plasma objetivo adecuadas para un régimen de dosificación de una vez al día. Por ejemplo, una forma de dosificación una vez al día de un agente activo con una semivida de eliminación de aproximadamente 7 horas puede contener una mezcla de una población de perlas de IR que permite la liberación inmediata, una segunda población de perlas de TPR con una demora temporal menor (aproximadamente 3-4 horas), que permite una liberación rápida retrasada y una tercera población de perlas de TPR con una demora temporal mayor (aproximadamente 7-8 horas), que permite por lo general un perfil de liberación sostenida retrasada durante aproximadamente 8-12 horas, para mantener concentraciones en plasma aceptables en 12-24 horas, aumentando de ese modo la seguridad, eficacia terapéutica y cumplimiento del paciente mientras se reduce el coste del tratamiento. Alternativamente, la forma de dosificación acabada puede comprender una población de perlas de IR y una segunda población de perlas de TPR con una demora temporal de aproximadamente 7-8 horas seguido de un perfil de liberación sostenida durante 10-12 horas. La demora temporal alcanzable depende de la composición y el grosor del revestimiento de barrera, así como de la composición y el grosor del revestimiento de demora temporal. Algunos factores específicos que pueden afectar la consecución de formas de dosificación óptimas de dos veces o una vez al día incluyen, pero no se limitan a, el pKa del agente terapéutico (y su solubilidad por encima de un pH de 6,0), la semivida de eliminación, y el aumento de solubilidad en una solución acuosa de un ácido orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido aspártico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, y similares.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, también se proporciona un método de fabricación de una composición multiparticulada que comprende un agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad de no más de 200 µg/ml a un pH de 6,8. El método puede comprender las etapas de:

- a) preparar partículas núcleo (cristales con una distribución de tamaño de partícula de 20-500 µm, más particularmente de 100-300 µm, perlas o aglomerados) de uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables;
- b) revestir estos núcleos que contienen ácido con un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua o entérico con el fin de programar la liberación del ácido para un aumento de peso de aproximadamente un 3 % a un 50 %;
- c) estratificar dicho agente terapéutico débilmente básico que contiene nitrógeno (N) a partir de una solución de aglutinante polimérico y aplicar un revestimiento de sello protector sobre las perlas de fármaco estratificado para producir perlas de IR;
- d) aplicar un revestimiento de barrera (liberación sostenida) de un polímero insoluble en agua o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua para un aumento de peso de aproximadamente un 3 % a un 30 % para producir perlas de SR;
- e) aplicar un revestimiento de demora temporal (retraso temporal) de una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos con una proporción en peso de aproximadamente 10:1 a 1:4 para un aumento de peso de aproximadamente un 10 % a un 60 % en peso de la perla revestida para producir perlas de TPR; y
- f) llenar en cápsulas de gelatina dura o comprimir en comprimidos convencionales/comprimidos de disgregación oral (ODT) después de mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables y una o más poblaciones de perlas (por ejemplo, una combinación de perlas de IR, perlas de SR y/o perlas de TPR en una proporción deseada).

La composición que comprende una o más poblaciones de perlas (por ejemplo, una combinación de poblaciones de perlas de IR y TPR) puede exhibir las siguientes propiedades:

- a) la composición se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad oral formando una suspensión uniforme fácil de tragar (si está en forma de ODT) o se disgrega en aproximadamente 10 minutos tras la ingestión oral (si está en forma de comprimido convencional o cápsula);
- b) las perlas de IR, de sabor enmascarado o no, liberan rápidamente la dosis después de la entrada en el estómago (por ejemplo, por lo general más de aproximadamente un 50 %, más particularmente más de aproximadamente un 75 %, en aproximadamente 60 minutos);
- c) las perlas de SR o TPR liberan el fármaco durante un período de aproximadamente 4 a 20 horas en sincronización con la del ácido orgánico después que un retraso predeterminado (por ejemplo, hasta aproximadamente 10 horas) después de la administración oral;
- d) el perfil de liberación de fármaco compuesto de la composición es similar para conseguir un objetivo de liberación de fármaco *in vitro*/perfil de concentración en plasma *in vivo* con el fin de ser adecuado para un régimen de dosificación de dos veces o una vez al día.

Estas y otras realizaciones, ventajas y características de la presente invención se hacen evidentes cuando se proporcionan descripciones detalladas y ejemplos en las secciones posteriores.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra perfiles de pH-solubilidad para (a) clorhidrato de Ondansetrón, (b) Carvedilol, (c) Dipiridamol, y (d) Clonazepam;

la Figura 2 ilustra una sección transversal de un núcleo que contiene ácido orgánico revestido de SR de acuerdo con un aspecto de la invención;

la Figura 3 ilustra una sección transversal de una perla TPR que comprende un núcleo que contiene ácido orgánico revestido de SR de acuerdo con un aspecto particular de la invención;

la Figura 4 ilustra la liberación de ácido fumárico a partir de los cristales de ácido revestidos de SR revestidos con diferentes proporciones de EC-10/PEG del Ejemplo 1;

la Figura 5 ilustra los perfiles de liberación de dipiridamol a partir de las perlas de TPR del Ejemplo 2E;

la Figura 6 ilustra los perfiles de liberación de las perlas de TPR de carvedilol del Ejemplo 5 frente al Ejemplo Comparativo 4B;

la Figura 7 ilustra los perfiles de liberación del clorhidrato de ondansetrón a partir de perlas de TPR en la estabilidad (Ejemplo 5);

la Figura 8 ilustra los perfiles de liberación del clorhidrato de ondansetrón a partir de perlas de TPR revestidas con diferentes proporciones de EC-10/HP-55/TEC en un 50 % en peso del Ejemplo 5; y

la Figura 9 ilustra los perfiles de concentración en plasma-tiempo de Formulaciones de Ensayo de ondansetrón HCl (QD) y 8 mg de Zofrán (BID) del Ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

Todos los documentos citados se incorporan, en la parte pertinente, en el presente documento por referencia; no se pretende que la citación de cualquier documento será una admisión de que es técnica anterior con respecto a la presente invención.

Como se usa en el presente documento, así como en los ejemplos específicos del mismo, la expresión "agente activo farmacéutico débilmente básico" incluye la base, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, estereoisómeros y mezclas de los mismos. Esta expresión, que se define con mayor detalle en una sección posterior, se refiere a un agente terapéutico que contiene nitrógeno (N) que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, más particularmente a un agente que tiene una solubilidad de no más de 200 µg/ml a un pH de 6,8.

Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación inmediata" se refiere a una liberación mayor o igual de aproximadamente un 50 %, especialmente si se enmascara el sabor por incorporación en una forma de dosificación de comprimido de disgregación oral, preferentemente mayor de aproximadamente un 75 %, más preferentemente mayor de aproximadamente un 90 %, y de acuerdo con ciertas realizaciones mayor de aproximadamente un 95 % del agente activo en aproximadamente 2 horas, más particularmente en aproximadamente una hora después de la administración de la forma de dosificación. La expresión también se refiere a la liberación del agente activo de una forma de dosificación de liberación pulsátil temporizada caracterizada por un pulso de liberación inmediata después de la demora temporal designada. La expresión "demora temporal" se refiere a un período de tiempo en el que se libera menos de aproximadamente un 10 %, más particularmente básicamente nada, de la dosis (fármaco), y se consigue una demora temporal de al menos aproximadamente 2 a 10 horas mediante el revestimiento por lo general con una combinación de polímeros insolubles en agua y entéricos (por ejemplo, etilcelulosa y ftalato de hipromelosa).

A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes y las proporciones se calculan en peso basándose en la composición total.

Se puede usar un medio acuoso o de disolventes farmacéuticamente aceptables para preparar las partículas núcleo que contienen ácido orgánico para la estratificación del fármaco, a saber, las perlas que contienen ácido mediante estratificación de un ácido sobre núcleos inertes (por ejemplo, esferas de azúcar) o las perlas de IR mediante estratificación de fármaco sobre núcleos que contienen ácido o directamente sobre esferas de azúcar a partir de una solución de aglutinante polimérico apropiada en un equipo de lecho fluido. Además, se puede usar una dispersión acuosa de polímeros funcionales, que están disponibles en forma de dispersiones o de un sistema de disolventes, para disolver los polímeros funcionales para el revestimiento de perlas que contienen ácido, perlas de IR o perlas de SR.

Numerosos ingredientes farmacéuticamente activos (API) son débilmente básicos en el sentido de que estos ingredientes activos son de completamente a moderadamente solubles a valores de pH ácido, pero son de apenas a prácticamente insolubles a valores de pH neutro y alcalino. Sus valores de pKa están en intervalo de aproximadamente 5 a 14. Los datos de solubilidad dependiente del pH para ingredientes activos débilmente básicos habituales se presentan en la Figura 1. Por ejemplo, la solubilidad del dipiridamol en HCl (ácido clorhídrico) 0,1 N es aproximadamente 1 mg/ml, mientras que a pH 6,8 la solubilidad es solo 30 µg/ml. Aunque la solubilidad del carvedilol depende y varía con el pH de forma similar, no es tan obvio a partir de la Figura 1 ya que experimenta *in situ* rápidamente la formación de sal con el agente de tamponamiento tal como los ácidos cítrico, acético, y clorhídrico y, por lo tanto, la solubilidad observada es la de la sal formada *in situ*.

La Tabla 1 enumera el aumento de solubilidad de ingredientes activos débilmente básicos en tampones ácidos orgánicos. Se pueden identificar tres grupos distintos. Los ingredientes activos del Grupo A, que está representado por el clorhidrato de ondansetrón, exhiben un aumento dramático de solubilidad del ingrediente activo débilmente básico en un tampón con trazas de ácido fumárico. Por ejemplo, la solubilidad del ondansetrón de aproximadamente 26 mg/ml en el tampón que contiene solo 0,05 mg/ml de ácido fumárico permanece sin cambio tras el aumento de la concentración de ácido fumárico en el tampón hasta 5 mg/ml. En el Grupo B, representado por dipiridamol, carvedilol y lamotrigina, la solubilidad del fármaco débilmente básico aumenta con el aumento de concentración del ácido. En el Grupo C, representado por el clonazepam, el ácido orgánico tiene un impacto muy limitado, es decir, el aumento de solubilidad asciende por lo general a menos de aproximadamente 3 veces. Por ejemplo, las solubilidades del clonazepam son aproximadamente 11,6 y 6,9 µg/ml en tampones a pH 2,3 y 6,8 que contienen una concentración superior e inferior de ácido fumárico, respectivamente.

Se describirán con mayor detalle realizaciones específicas de la invención por referencia a las Figuras 2 y 3 anexas. En la Figura 2, un núcleo revestido de SR 10 que comprende un revestimiento de SR 12 se aplica sobre un núcleo que contiene ácido orgánico que comprende una capa de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en un aglutinante 14 revestido sobre un núcleo de partícula inerte 16. El núcleo de partícula inerte 16, la capa de revestimiento de ácido orgánico 14 y una capa SR de control de la velocidad de disolución 12 componen el núcleo que contiene ácido orgánico revestido de SR 10. En la Figura 3, se ilustra una perla TPR representativa. La perla TPR 20 comprende un revestimiento de demora temporal 22 aplicado sobre una capa SR principal 24, un revestimiento de sello protector 26 y una capa de fármaco débilmente básico 28 aplicados sobre un núcleo que contiene ácido revestido de SR 10. El fármaco débilmente básico se aplica por lo general a partir de una solución de aglutinante polimérico. El revestimiento SR sostiene la liberación del fármaco mientras que el revestimiento de demora temporal proporciona la demora temporal (un período de tiempo que exhibe menos de aproximadamente un 10 %, más particularmente básicamente nada, de la dosis liberada). De ese modo, el revestimiento de demora temporal 22, el revestimiento SR exterior sobre las perlas de IR 24, y el revestimiento SR interior 12 sobre el núcleo que contiene ácido controlan conjuntamente las propiedades de liberación tanto del fármaco como del ácido de las perlas de TPR.

Tabla 1: solubilidades de fármacos débilmente básicos en ácidos orgánicos

Concentración de ácido fumárico (mg/ml)	pH inicial	pH final	Solubilidad de clorhidrato de ondansetrón (mg/ml)	pH inicial	Solubilidad de dipiridamol (mg/ml)
5	2,13	2,01	26,9	2,98	6,24
2,5	2,26	2,14	27,0	3,42	1,80
1	2,48	2,40	26,1	3,68	0,93
0,25	2,79	2,75	26,2	3,88	0,65
0,05	3,19	3,49	26,0	4,33	0,27
0,01	3,64	4,05	26,1	4,71	0,13
0,0025	4,15	4,33	26,1	6,28	0,006
Solubilidad (mg/ml) de carvedilol en ácido tartárico		Solubilidad (mg/ml) de lamotrigina en ácido tartárico		Solubilidad (mg/ml) de clonazepam en ácido fumárico	
pH del tampón	(mg/ml)	pH del tampón	(mg/ml)	pH del tampón	(mg/ml)
2,12	2,51	2,43	4,48	2,3	0,0116
2,28	1,36	3,33	1,77	2,8	0,0103
2,54	0,731	4,36	1,61	3,2	0,0096

2,94	0,508	4,97	0,488	3,7	0,0098
3,64	0,121	5,66	0,226	4,8	0,0095
5,46	0,105	5,85	0,197	5,5	0,0093
5,90	0,028	6,50	0,161	6,2	0,0072
				6,8	0,0069

La novedad/utilidad de las formulaciones desarrolladas de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención se desvela usando clorhidrato de ondansetrón, lamotrigina, dipiridamol, y carvedilol como ejemplos de agentes terapéuticos débilmente básicos que contienen nitrógeno (N) que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad de no más de aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8. El clorhidrato de ondansetrón, un agente bloqueante selectivo del receptor 5-HT₃ de serotonina, es un agente antiemético y antivomitivo. Es bastante soluble a valores de pH ácido mientras que es prácticamente insoluble a un pH de 6,8. El dipiridamol, un agente antiplaquetario, es químicamente un derivado de dipiperidina. Es soluble en ácidos diluidos y prácticamente insoluble en agua, y tampones neutros y alcalinos.

El carvedilol, un beta-bloqueante con propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas adicionales, está indicado para el tratamiento de tensión alta (HF), enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva. La formulación comercial actual del carvedilol es liberación inmediata, y se administra dos veces al día. La forma de dosificación inmediata se absorbe rápida y considerablemente después de la administración oral, con una semivida de eliminación terminal entre 7 y 10 h. Es deseable comercialmente una dosificación una vez al día de una formulación de carvedilol y simplificaría el régimen de dosificación y aumentaría el cumplimiento del paciente. El carvedilol existe en forma de un racemato y contiene una α-hidroxi amina secundaria, con un pKa de 7,8. Exhibe una solubilidad acuosa previsible, es decir, por encima de un pH de 9 la solubilidad es < 1 µg/ml y su solubilidad aumenta con la disminución del pH y alcanza una meseta cerca de pH 5; su solubilidad es aproximadamente 23 µg/ml a un pH de 7 y aproximadamente 100 µg/ml a un pH de 5. A valores de pH inferiores (pH de 1 al 4), la solubilidad está limitada por la solubilidad de la forma protonada del carvedilol o su forma salina formada *in situ*. La forma salina de HCl es menos soluble que la propia forma protonada. El carvedilol se absorbe del tracto GI mediante transporte transcelular. La absorción *in vivo* en el intestino disminuye en el siguiente orden: yeyuno > íleon > colon. La mayor absorción se consigue en el yeyuno a un pH neutro. Dado que la disolución del fármaco es el factor limitante de velocidad para la absorción del carvedilol en la parte distal del tracto GI debido potencialmente a la disminución en la solubilidad, la forma de dosificación una vez al día de acuerdo con una realización comprendería al menos dos poblaciones de perlas - una población de perlas de IR y otra población de perlas de TPR que comprenden núcleos de ácido orgánico revestidos de SR. La loperidona es un agente antipsicótico y la lamotrigina, un agente anticonvulsivo, está indicada para el tratamiento de epilepsia.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, se aprovecha la ventaja de la propiedad de aumento de solubilidad de los tampones de ácido orgánico y, al mismo tiempo, se evita la formación de compuestos de adición de ácido *in situ* al tener una membrana de revestimiento SR entre la capa de ácido orgánico interior y la capa de fármaco débilmente básico. La membrana de revestimiento SR aplicada de ese modo controla de forma precisa la liberación del ácido orgánico de modo que asegura que no quede atrás nada de fármaco en la forma de dosificación por falta de solubilización de ácido en la perla TPR. En una realización, el núcleo activo de la forma de dosificación de la presente invención puede comprender una partícula inerte revestida con un ácido orgánico, un revestimiento SR, fármaco estratificado (perlas de IR), y además revestida de barrera o SR y/o revestida para demora temporal. La cantidad de ácido orgánico y la carga de fármaco en el núcleo dependerán del fármaco, la dosis, su solubilidad dependiente de pH, el aumento de solubilidad, y la semivida de eliminación. Los expertos en la materia podrán seleccionar una cantidad apropiada de fármaco/ácido para el revestimiento sobre el núcleo para conseguir el régimen de dosificación BID (dos veces al día) o QD (una vez al día) deseado. En una realización, la partícula inerte puede ser una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera de dióxido de silicio o similar. Alternativamente, los cristales de ácido orgánico con una distribución de tamaño de partícula deseada pueden funcionar como núcleos, especialmente para los fármacos del Grupo C y, en este caso, estos cristales se revisten con una membrana para programar la liberación del ácido que, de acuerdo con ciertas realizaciones, se sincroniza con la del fármaco para asegurar la liberación completa del fármaco antes del agotamiento del ácido.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el núcleo de la forma de dosificación puede comprender un cristal de ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) con un tamaño medio de partícula deseado o una partícula inerte tal como una esfera de azúcar estratificada con un ácido orgánico a partir de una solución de aglutinante polimérico. Los cristales de ácido orgánico o los núcleos que contienen ácido se revisten con un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua o entérico, y la composición y el grosor de la membrana SR se optimiza de modo que la liberación de ácido sea más lenta que, o esté sincronizada con, la disolución/liberación del fármaco de la perla, asegurando de ese modo que la liberación de ácido no se completa antes del agotamiento de la liberación del fármaco. En ciertos aspectos de la invención, los núcleos que contienen ácido pueden estar en forma de microgránulos o aglomerados que se pueden preparar mediante roto granulación, granulación con alta cizalladura y extrusión/esferonización o compresión (en forma de microcomprimidos de

aproximadamente 1-1,5 mm de diámetro) del ácido orgánico, un aglutinante polimérico y opcionalmente cargas/diluyentes.

5 Un agente activo débilmente básico tal como carvedilol se estratifica sobre las perlas que contienen ácido fumárico revestidas de SR a partir de una solución de aglutinante polimérico (por ejemplo, povidona) y un revestimiento de sello protector que comprende un polímero hidrofílico tal como Opadry® Clear o Pharmacoat 603 (hipromelosa 2910; 3 cps (0,003 Pa.s)) para formar perlas de IR. En una realización, las perlas de IR que contienen fármaco se pueden revestir dos veces - una membrana interna de revestimiento de barrera con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa) solo o en combinación con un polímero soluble en agua y una membrana de revestimiento de demora temporal (liberación con inicio retrasado) de aproximadamente 1 a 10 horas tras la administración oral. El polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes en una proporción en peso de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4, preferentemente en una proporción en peso de aproximadamente 2:1 a 1:1. El revestimiento de membrana comprende por lo general de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 60 %, preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 50 % en peso de las perlas revestidas. De acuerdo con otra realización más, las perlas de IR se pueden revestir simplemente con una combinación de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico en las cantidades mencionadas anteriormente.

20 La cápsula unitaria o la forma de dosificación de comprimido convencional de acuerdo con la presente invención puede comprimir perlas de TPR solas o en combinación con perlas de IR mientras que el ODT unitario puede comprender perlas de TPR solas o en combinación con perlas de liberación inmediata (IR) de sabor enmascarado. Las perlas de IR que no tienen una membrana de enmascaramiento de sabor proporcionarán una liberación rápida del fármaco débilmente básico en el tracto gastrointestinal en aproximadamente 60 minutos, preferentemente en 30 minutos después de la administración oral. Si son de sabor enmascarado, estas perlas exhiben enmascaramiento de sabor en la cavidad bucal y liberación básicamente completa del fármaco débilmente básico en el tracto gastrointestinal en aproximadamente 2 horas, preferentemente en una hora después de la administración oral. Las perlas de TPR liberarán el fármaco débilmente básico durante un período de hasta aproximadamente 4-20 horas en el tracto gastrointestinal después de una demora temporal de aproximadamente 1-10 horas después de la administración oral.

30 La presente invención también proporciona un método para fabricar una forma de dosificación multiparticulada farmacéuticamente elegante que tiene una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil temporizada de uno o más ingredientes activos débilmente básicos que comprenden núcleos que contienen ácido orgánico revestidos de SR, es decir, una serie de pulsos bien controlados en el tiempo de modo que los agentes activos y el ácido, estando depositados en capas bien separadas/aisladas, no entren en contacto mutuo para formar compuestos de adición de ácido hasta que la forma de dosificación entre en contacto con un medio de disolución o fluidos corporales después de la ingestión oral. La forma de dosificación producida de ese modo exhibe perfiles compuestos de liberación del agente activo y el ácido que son comparables, más particularmente, el perfil de liberación del ácido es más lento que el del fármaco de modo que no quede atrás nada de fármaco sin disolver en la forma de dosificación por falta de solubilización de ácido orgánico.

40 De acuerdo con una realización de la presente invención, el método puede incluir las etapas de:

45 a. proporcionar una partícula núcleo que contiene ácido orgánico (por ejemplo, un cristal de ácido orgánico con una distribución de tamaño de partícula deseada o una partícula que comprende una partícula inerte (por ejemplo, una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una esfera de dióxido de silicio) estratificada con un ácido orgánico a partir de una solución de aglutinante polimérico);

50 b. revestir la partícula núcleo que contiene ácido orgánico con una membrana de revestimiento de SR que consiste en un polímero insoluble en agua tal como EC-10 (etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps (0,01 Pa.s)) solo o en combinación con un polímero soluble en agua (por ejemplo, povidona o PEG 400) o un polímero entérico tal como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, HP-55);

55 c. aplicar una capa de un fármaco débilmente básico sobre la partícula núcleo que contiene ácido orgánico revestida de SR para formar una perla de IR;

d. aplicar una membrana de revestimiento de barrera sobre la perla de IR con una solución de un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua;

60 e. aplicar una membrana de revestimiento de demora temporal sobre las perlas de SR con una solución de un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico con una proporción de aproximadamente 9:1 a 1:4 para formar una partícula de fármaco de liberación pulsátil temporizada (partícula de TPR).

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, el método pueden incluir las etapas de

65 i. enmascarar el sabor de perlas de IR mediante coacervación de disolvente con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 100 cps (0,1 Pa.s)) solo o en combinación con un

formador de poro gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio) de acuerdo con la divulgación del documento en trámite junto con el presente de Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 11/213,266 presentado el 26 de agosto de 2005 (documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2006/0105038 publicado el 18 de mayo de 2006) o mediante revestimiento en lecho fluido con un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps (0,01 Pa.s)) solo o en combinación con un polímero gastrosoluble (por ejemplo, Eudragit E100 o EPO) de acuerdo con la divulgación del documento en trámite junto con el presente de Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 11/248,596 presentado el 12 de octubre de 2005 (documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2006/0078614 publicado el 13 de abril de 2006) o un formador de poro gastrosoluble (por ejemplo, carbonato de calcio) de acuerdo con la divulgación del documento en trámite junto con el presente de Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 11/256,653 presentado el 21 de octubre de 2005 (documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2006/0105039 publicado el 18 de mayo de 2006);

ii. granular una mezcla en polvo de un alcohol azúcar tal como manitol o un sacárido tal como lactosa y crospovidona usando, por ejemplo, la divulgación del documento en trámite junto con el presente de Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de serie 10/827,106 presentado el 19 de abril de 2004 (documento de Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2005/0232988 publicado el 20 de octubre de 2005), para producir microgránulos de dispersión rápida;

iii. mezclar una o más poblaciones de perlas de TPR de la etapa (e) solas o en combinación con perlas de IR de sabor enmascarado de la etapa (i), y/o perlas de SR de la etapa (d) en una proporción deseada para proporcionar un perfil en plasma de una vez al día deseado, microgránulos de dispersión rápida de la etapa (ii) y otros excipientes farmacéuticamente aceptables; y

iv. comprimir la mezcla de la etapa (iii) en comprimidos de disgregación oral que comprenden la dosis requerida de uno o más fármacos débilmente básicos, que se disgregarían rápidamente por contacto con la saliva en la cavidad bucal formando una suspensión uniforme fácil de tragar y que exhibe un perfil en plasma adecuado para un régimen de dosificación de dos veces o una vez al día con una incidencia reducida de sucesos adversos que incluyen no cumplimiento.

Se puede usar un medio acuoso o de disolvente farmacéuticamente aceptable para preparar las partículas núcleo basadas en las partículas inertes revestidas. El tipo de aglutinante inerte que se usa para unir el ácido orgánico soluble en agua o el fármaco débilmente básico a la partícula inerte o al núcleo que contiene ácido revestido de SR no es crítico, pero habitualmente se pueden usar aglutinantes solubles en agua o solubles en alcohol, tal como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o hidroxipropilcelulosa. El aglutinante se puede usar en cualquier concentración capaz de aplicarse a la partícula inerte. Por lo general, el aglutinante se usa en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 10 % en peso. El ácido orgánico o el fármaco débilmente básico puede estar presente preferentemente en esta formulación de revestimiento en forma de solución o suspensión. El contenido de sólidos de la composición de estratificación del fármaco puede variar dependiendo de la aplicación pero variará por lo general de aproximadamente un 5 a un 30 % en peso dependiendo de la viscosidad de la formulación de revestimiento y/o la solubilidad del fármaco.

De acuerdo con otras realizaciones, los núcleos que contienen ácido orgánico se pueden preparar mediante rotogranulación, o mediante granulación seguida de extrusión-esferonización o formación de comprimidos en microcomprimidos. El ácido orgánico, un aglutinante, y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes/cargas) se puede mezclar conjuntamente con un granulador de alta cizalladura, o un granulador de lecho fluido, tal como un granulador Glatt GPCG, y se anulan para formar aglomerados. La masa húmeda se puede extruir y esferonizar para producir partículas esféricas (aglomerados). La mezcla comprende partículas de ácido, un aglutinante y opcionalmente una carga/diluyente o los gránulos que contienen fármaco también se pueden comprimir en microcomprimidos (de aproximadamente 1-1,5 mm de diámetro) para producir aglomerados que contienen ácido orgánico. En estas realizaciones, el contenido de ácido podría ser tan alto como un 95 % en peso basado en el peso total del núcleo granulado, extruido o comprimido. Estos núcleos que contienen ácido se revisten con una membrana de SR antes de la estratificación del fármaco y el revestimiento posterior con polímeros funcionales.

Los revestimientos poliméricos individuales sobre los núcleos que contienen ácido y las perlas de IR podrán variar de aproximadamente un 5 a un 50 % en peso dependiendo de la solubilidad relativa del ácido orgánico con respecto al ingrediente activo, la naturaleza de ingrediente activo, la composición del revestimiento de barrera, y la demora temporal requerida. En una realización, los núcleos de ácido se pueden proporcionar con un revestimiento de barrera de un polímero insoluble en agua plastificado, tal como etilcelulosa (EC-10), a aproximadamente un 5-50 % en peso para sostener la liberación del ácido durante aproximadamente 5-20 horas. En ciertas realizaciones distintas, los núcleos de ácido se pueden proporcionar con un revestimiento de barrera de un ftalato (HP-55) de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) plastificado a aproximadamente un 10-50 % en peso mientras que las perlas de IR se revisten con etilcelulosa (EC-10) a un 5-20 % en peso para conseguir la liberación del fármaco sincronizada con la del ácido. En otra realización de la presente invención, las perlas de IR pueden no estar provistas con ningún revestimiento de barrera, y el revestimiento externo de demora temporal de EC-10/HP-

55/plastificante a aproximadamente 45,5/40/14,5 para un aumento de peso de aproximadamente un 30-50 % en peso controla la liberación del fármaco después de la demora temporal. La composición de la capa de membrana y los pesos individuales de los polímeros son factores importantes a considerar para conseguir un perfil de liberación de fármaco/ácido deseado y una demora temporal antes de una liberación de fármaco apreciable.

5 Los perfiles de liberación de fármaco/ácido a partir de las perlas de IR, las perlas revestidas de barrera/SR y las perlas de TPR se pueden determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10 El ensayo de disolución de las perlas de IR, de sabor enmascarado o no, se lleva a cabo con un Aparato USP 1 (cestas a 100 rpm) o un Aparato 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C mientras que el ensayo de disolución de las perlas de SR y TPR se lleva a cabo en un aparato USP usando un medio de disolución en dos etapas (en primer lugar 2 horas en 700 ml de HCl 0,1 N a 37 °C seguido de ensayo de disolución a pH = 6,8 obtenido mediante la adición de 200 ml de un modificador de pH). La liberación de fármaco/ácido con el tiempo se determina mediante HPLC en muestras retiradas a intervalos seleccionados.

15 Hay casos en los que el inicio de la liberación del fármaco debería comenzar varias horas después de la administración oral para proporcionar una concentración en plasma adecuada que sea adecuada para un régimen de dosificación de dos veces o una vez al día, dependiendo de la semivida de eliminación del ingrediente activo. De acuerdo con aspectos particulares de la invención, la liberación de fármaco se puede demorar hasta 20 aproximadamente 8-10 horas después de la administración oral.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención se proporciona un único perfil de liberación sostenida dirigido durante varias horas después de la administración oral, con o sin un pulso de liberación inmediata.

25 Se puede usar un medio acuoso o de disolvente farmacéuticamente aceptable para preparar las partículas del núcleo que contienen ácido orgánico o las perlas de IR que contienen fármaco mediante estratificación del fármaco sobre núcleos inertes tales como esferas de azúcar o sobre núcleos que contienen ácido revestidos de SR. El tipo de aglutinante inerte que se usa para unir el ácido orgánico soluble en agua a la partícula inerte o el fármaco débilmente básico sobre los núcleos ácidos revestidos de SR no es crítico, pero se usan habitualmente aglutinantes solubles en agua o solubles en alcohol y/o acetona. Algunos ejemplos representativos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboxialquilcelulosas, óxido de polietileno, polisacáridos tales como dextrano, almidón de maíz, que puede estar disuelto o disperso en agua, alcohol, acetona o las mezclas de los mismos. Los aglutinantes se usan por lo general en una concentración de aproximadamente un 0,5 a un 10 % en peso.

35 Algunas partículas inertes representativas usadas para estratificar el ácido o el ingrediente activo farmacéutico incluyen esferas de azúcar, esferas de celulosa y esferas de dióxido de silicio con una distribución de tamaño de partícula adecuada (por ejemplo, esferas de azúcar de malla 20-25 para preparar perlas revestidas para incorporación en una formulación de cápsula y esferas de azúcar de malla 60-80 para preparar perlas revestidas para incorporación en una formulación de ODT).

45 Algunos ejemplos de agentes terapéuticos débilmente básicos que contienen nitrógeno (N) que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfectivos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del SNC (sistema nervioso central), agonistas de receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas opioides, antagonistas opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas de histamina H₂, agentes antiasmáticos, y relajantes del músculo esquelético.

50 Algunos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables representativos que aumentan la solubilidad del agente activo farmacéutico incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares. La proporción de ácido orgánico con respecto al agente activo farmacéutico varía por lo general de aproximadamente 5:1 a 1:10, más particularmente de aproximadamente 3:1 a 1:3 en peso en algunas realizaciones de la presente invención.

55 Algunos ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles en la invención incluyen etilcelulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat SR#30D de BASF), acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros neutros basados en acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario tales como Eudragit NE, RS y RS30D, RL o RL30D y similares. Algunos ejemplos representativos de polímeros solubles en agua útiles en la invención incluyen polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polietilenglicol, y similares.

65 Algunos ejemplos representativos de polímeros entéricos útiles en la invención incluyen ésteres de celulosa y sus derivados (acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa), acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metametacrilato sensibles al pH y goma laca. Estos polímeros se pueden usar en forma de polvo seco o de dispersión acuosa. Algunos materiales disponibles en el mercado que se pueden usar son copolímeros de ácido metacrílico comercializados con el nombre

comercial Eudragit (L100, S100, L30D) fabricados por Rohm Pharma, Cellacelate (acetato ftalato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric (dispersión acuosa de acetato ftalato de celulosa) de FMC Corp. y Aqoat (dispersión acuosa de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa) de Shin Etsu K.K.

- 5 Los polímeros entéricos, insolubles en agua, y solubles en agua usados en la formación de las membranas están habitualmente plastificados. Algunos ejemplos representativos de plastificantes que se pueden usar para plastificar las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, glicéridos mono y diacetilados (disponibles en el mercado como Myvacet 9-45), y similares o las mezclas de los mismos. El plastificante, cuando se usa, puede comprender aproximadamente de un 3 a un 30 % en peso y más habitualmente aproximadamente de un 10 a un 25 % en peso basado en el polímero. El tipo de plastificante y su contenido dependen del polímero o polímeros y de la naturaleza del sistema de revestimiento (por ejemplo, acuoso o basado en disolvente, solución o basado en dispersión y los sólidos totales).

- 15 En general, es deseable imprimir la superficie de las partículas de fármaco estratificado antes de aplicar los revestimientos de membrana de barrera o separar las diferentes capas de membrana por aplicación de una película delgada de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Pharmacoat® 603 u Opadry® Clear). Aunque por lo general se usa HPMC, también se pueden usar otras imprimaciones tales como hidroxipropilcelulosa (HPC) o etilcelulosa de viscosidad inferior.

- 20 Los ingredientes farmacéuticos activos adecuados para la incorporación en los presentes sistemas de liberación pulsátiles controlados en el tiempo incluyen ingredientes farmacéuticos activos débilmente básicos, derivados, y sales de los mismos, que son restos bioactivos que contienen nitrógeno que tienen un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14, una solubilidad de no más de 200 µg/ml a un pH de 6,8, y una proporción entre la dosis óptima más elevada y la solubilidad a pH 6,8 de no menos de aproximadamente 100. La sustancia farmacológica se puede seleccionar entre el grupo de entidades químicas farmacéuticamente aceptables con actividad farmacológica demostrada en seres humanos.

- 30 Algunos ejemplos específicos de agentes terapéuticos débilmente básicos que contienen nitrógeno (N) incluyen sin limitación: olanzapina, un derivado de piperazinilo indicado para el tratamiento de esquizofrenia, ondansetrón o clorhidrato de ondansetrón, un antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ de serotonina indicado para la prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia o cirugía posoperatoria, dipiridamol, un derivado de dipiridina indicado para la prevención de complicaciones tromboembólicas posoperatorias de reemplazo de válvulas cardíacas, carvedilol, un agente bloqueante beta-adrenérgico indicado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca de origen isquémico o cardiomiopático, lamotrigina, un derivado de triazina indicado para la terapia de epilepsia en pacientes adultos y pediátricos, olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente psicotrópico indicado para el tratamiento de esquizofrenia, quetiapina, un derivado de piperazinilo indicado para el tratamiento de trastornos bipolares.

- 40 Los revestimientos de membrana se pueden aplicar al núcleo usando cualquier técnica de revestimiento usada habitualmente en la industria farmacéutica, pero es particularmente útil el revestimiento en lecho fluido. La presente invención se refiere a formas de múltiples dosis, es decir, productos farmacológicos en la forma de formas de dosificación multiparticuladas en forma de cápsulas de gelatina dura, o comprimidos convencionales y de disgregación oral que se comprimen usando una prensa de comprimidos rotatoria, que comprenden una o más poblaciones de perlas para administración oral para proporcionar perfiles PK dirigidos en pacientes con necesidad de tratamiento. Los comprimidos convencionales se dispersan rápidamente a la entrada del estómago mientras que los ODT se disgregan rápidamente por contacto con la saliva en la cavidad oral formando una suspensión uniforme de perlas revestidas que se puede tragar fácilmente. Se pueden comprimir una o más poblaciones de perlas revestidas junto con excipientes apropiados en comprimidos (por ejemplo, un aglutinante, un diluyente/carga, y un disgregante para comprimidos convencionales mientras que una granulación de dispersión rápida puede reemplazar la combinación de aglutinante-diluyente/carga en los ODT). Además, la comprensión en ODT se puede conseguir usando una prensa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar los punzones y los troqueles antes de la comprensión.

- 55 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formas de dosificación de cápsula que comprenden uno o más pulsos, cada uno con un inicio retrasado predeterminado y la totalidad del perfil de liberación de fármaco *in vitro* o el consiguiente perfil de concentración en plasma *in vivo* tras la administración oral de la forma de dosificación debería imitar el perfil deseado para conseguir la máxima eficacia terapéutica para mejorar el cumplimiento del paciente y la calidad de vida. Tales formas de dosificación, cuando se administran en el "momento correcto" o según se recomiendan por el médico, permitirían mantener una concentración de fármaco en plasma en un nivel potencialmente beneficioso para minimizar la aparición de efectos secundarios asociados a C_{max} o C_{min} .

Ejemplo 1:

A. Perlas de SR de ácido fumárico

Se cargaron cristales de ácido fumárico de malla 40-80 (3750 g) en un revestidor de lecho fluido, Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 9" (23 cm), una longitud de columna de 10" (25 cm) y tubería de 16 mm. Estos cristales de ácido se revistieron con una solución (con un 6 % de sólidos) de 250 g de etilcelulosa (Ethocel Premium 10 cps (0,01 Pa.s), denominada en lo sucesivo en el presente documento EC-10) y 166,7 g de polietilenglicol (PEG 400) con una proporción de 60/40 disuelta en acetona/agua 98/2 (6528,3 g) para un aumento de peso de hasta un 10 % en peso. Las condiciones de procesamiento fueron las que siguen a continuación: presión de aire de atomización: 2,0 bar; diámetro de boquilla: 1,00 mm; placa de distribución de fondo: B; intervalo de pulverización/agitación: 30 s/3 s; temperatura de producto mantenida a 35 ± 1 °C; volumen de entrada de aire: 145-175 pies cúbicos por minuto (cfm) y aumento de velocidad de pulverización de aproximadamente 8 a 30 g/min.

También se revistieron cristales de ácido fumárico como se ha descrito anteriormente usando diferentes proporciones de etilcelulosa y PEG. Más específicamente, se revistieron cristales de ácido con una solución de EC-10 (Ethocel Premium 10 cps (0,01 Pa.s))/PEG 400 con una proporción de 75/25 o 67,5/32,5 para un aumento de peso de hasta un 10 % en peso en cada caso. La Figura 4 muestra los perfiles de liberación de ácido fumárico a partir de los cristales de ácido fumárico revestidos con diferentes proporciones de EC-10/PEG.

B. Cristales de ácido tartárico revestidos de barrera

Se cargaron cristales de ácido tartárico de malla 60-100 (900 g) en un revestidor de lecho fluido, Glatt GPCG 1 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 6" (15 cm), una longitud de columna de 6" (15 cm), y 1 cm desde el fondo. Estos cristales de ácido se revistieron con una solución (con un 6 % de sólidos) de 202,5 g de etilcelulosa (Ethocel Premium 10 cps (0,01 Pa.s)) y 22,5 g de citrato de trietilo (TEC) para un aumento de peso de un 20 %. Las condiciones de procesamiento fueron las que siguen a continuación: presión de aire de atomización: 1,5 bar; diámetro de boquilla: 1,00 mm; placa de distribución de fondo: B; temperatura de producto mantenida a 33 ± 1 °C; velocidad de entrada de aire: 4-5 m/s y aumento de velocidad de pulverización de aproximadamente 5 a 8 g/min. Después del revestimiento, las perlas se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el exceso de disolvente residual. La liberación de ácido tartárico fue demasiado rápida. El 20 % de los cristales revestidos de SR liberaron un 67 % de ácido tartárico en una hora cuando se sometió a ensayo de disolución en HCl 0,1 N. Estos cristales revestidos se revistieron con EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60/25/15 disuelto en acetona/agua 95/5 para un aumento de peso de un 20 %. La liberación de ácido tartárico en los puntos temporales de 2 y 4 horas fue, respectivamente, un 66 % y un 93 % cuando se sometió a ensayo mediante la metodología de disolución de dos etapas.

Ejemplo 2:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 33,3 g) a alcohol desnaturalizado SD 3C al 95 % en volumen/agua 90/10 con un 4 % de sólidos mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y a continuación se añadió lentamente ácido fumárico (300 g) hasta disolución. Se cargó un equipo Glatt GPCG 3 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 6" (15 cm), y una columna de reparto de 8" (20 cm), con 866,7 g de esferas de azúcar de malla 25-30. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico mientras se mantenía la temperatura de producto a aproximadamente 33-34 °C y una velocidad de entrada de aire de aproximadamente 3,5-4,5 m/s. Los núcleos de ácido se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/humedad residual y se estabilizaron a través de tamices de malla 20-30.

B. Núcleos de ácido fumárico revestidos de SR

Los núcleos de ácido (1080 g) de la etapa anterior se revistieron con una solución (con un 7,5 % de sólidos) de 108 g de etilcelulosa (EC-10) y 12 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua 95/5 para un aumento de peso de un 10 % en peso.

C. Perlas de IR de dipiridamol que comprenden núcleos de ácido revestidos de SR

Se añadió lentamente dipiridamol (225 g) a una solución acuosa de polivinilpirrolidona Povidona K-29/32 (25 g) para disolver el fármaco. Los núcleos de ácido revestidos de SR se revistieron en el equipo Glatt GPCG 3, con la solución de fármaco y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Opadry Clear (aproximadamente un 2 % de aumento de peso) para formar perlas de IR con una carga de fármaco de un 17,29 % en peso.

D. Perlas de SR de dipiridamol

Las perlas de IR de dipiridamol (1080 g) de la etapa anterior se revistieron de barrera (revestido SR) mediante pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC (citrato de trietilo) 90/10 a un 5-10 % en peso y se secaron en el equipo Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las perlas secas se

tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

E. Perlas de TPR de dipiridamol

- 5 Las perlas de SR de dipiridamol (1080 g) con un 7 % del revestimiento del Ejemplo 2D se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55 (ftalato de hipromelosa)/TEC (citrato de trietilo) en una proporción de 50/35/15 para un aumento de peso de aproximadamente un 20 %.

- 10 Las perlas de TPR se secaron en equipo Glatt a la misma temperatura para eliminar el disolvente residual y se tamizaron. La Figura 5 muestra los perfiles de liberación de dipiridamol a partir de las perlas de TPR de dipiridamol.

Ejemplo 3:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

- 15 Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 20 g) a alcohol desnaturalizado SD 3C al 95 % en volumen/agua 90/10 con un 4 % de sólidos mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y a continuación se añadió lentamente ácido fumárico (200 g) hasta disolución. Se cargó el equipo Glatt GPCG 3 con 780 g de esferas de azúcar de malla 25-30. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico como se desvela en el Ejemplo 1. Los núcleos de ácido se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/humedad residual y se tamizaron a través de tamices de malla 20-30.

B. Núcleos de ácido fumárico revestidos de SR

- 25 Los núcleos de ácido (900 g) de la etapa anterior se revistieron con una solución (con un 7,5 % de sólidos) de 90 g de etilcelulosa (EC-10) y 10 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua 95/5 para un aumento de peso de un 10 % en peso.

C. Perlas de IR de lamotrigina

- 30 Se añadió lentamente lamotrigina (162 g) a una solución acuosa de Klucel LF (13 g) para disolver el fármaco. Los núcleos de ácido revestidos de SR (900 g) de la etapa anterior se revistieron en el equipo Glatt GPCG 3 con la solución de fármaco, y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Opadry Clear (aproximadamente un 2 % de aumento de peso) y se secaron en el equipo Glatt para producir perlas de IR.

D. Perlas de SR de lamotrigina

- 40 Las perlas de IR de lamotrigina se revistieron de barrera mediante pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC 70/30 a un 3-5 % en peso y se secaron en el equipo Glatt GPCG 3 a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las perlas secas se tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

E. Perlas de TPR de lamotrigina

- 45 Las perlas de SR de lamotrigina con un 5 % de revestimiento se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 42,5/42,5/15 para un aumento de peso de aproximadamente un 10-15 %. Las perlas de TPR se secaron en el equipo Glatt para eliminar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 20.

F. Cápsulas MR de lamotrigina, 50 mg:

- 50 Se llenaron cápsulas de gelatina dura con perlas de IR, perlas de SR (3 % de revestimiento) y perlas de TPR (10 % de revestimiento) en una proporción de 35/40/25.

Ejemplo 4:

A. Cristales de ácido tartárico revestidos de barrera

- 60 Se revistieron cristales de ácido tartárico de malla 60-100 (900 g) en un equipo Glatt GPCG 3 con una solución de ácido fumárico (90 g) y 10 g de Klucel LF en una proporción de 90/10 disuelta en alcohol desnaturalizado SD 3C al 95 % en volumen/agua con un 4 % de sólidos y se revistieron además con EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 65/20/15 disuelta en acetona/agua 95/5 con un 7,5 % de sólidos para un aumento de un 30 % en peso como se ha descrito en los ejemplos anteriores. Los cristales revestidos se secaron y se tamizaron para descartar los duplicados formados.

B. Perlas de IR de lamotrigina

Se añadió lentamente lamotrigina (540 g) a una solución acuosa de Klucel LF (60 g) hasta dispersar el fármaco de forma homogénea. Los núcleos de ácido revestidos de SR (900 g) de la etapa anterior se revistieron en el equipo Glatt GPCG 3 con la suspensión de fármaco, y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Opadry Clear para un 2 % de aumento de peso y se secaron en el equipo Glatt para producir perlas de IR.

C. Perlas de SR de lamotrigina

Las perlas de IR de lamotrigina (800 g) se revistieron de SR mediante pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC 85/15 para un aumento de peso de un 5-10 %. Las perlas de SR se secaron en el equipo Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual y se tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

D. Perlas de TPR de lamotrigina

Las perlas de SR de lamotrigina se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 45/40/15 para un aumento de peso de aproximadamente un 10-20 %.

E. Cápsulas MR de lamotrigina, 50 mg:

Se llenaron cápsulas de gelatina dura con perlas de IR, perlas de SR (5 % o 10 % de revestimiento) y perlas de TPR (10 % o 20 % de revestimiento) en una proporción de 35/40/25.

Ejemplo 5:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 33,3 g) a alcohol al 95 % en volumen/agua 90/10 con un 4 % de sólidos mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y a continuación se añadió lentamente ácido fumárico (300 g) hasta disolución. Se cargó un equipo Glatt GPCG 3 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 6" (15 cm), y una columna de reparto de 8" (20 cm), con 866,7 g de esferas de azúcar de malla 60-80. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico mientras se mantenía la temperatura de producto a aproximadamente 33-34 °C y la velocidad de entrada de aire a aproximadamente 3,5-4,5 m/s. Los núcleos de ácido se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/humedad residual y se tamizaron a través de tamices de malla 40-80.

B. Núcleos de ácido fumárico revestidos de SR

Los núcleos de ácido (800 g) del apartado anterior se revistieron con una solución (con un 7,5 % de sólidos) de 180 g de etilcelulosa (EC-10) y 20 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua 95/5 para un aumento de peso de un 10 % a un 20 %.

C. Perlas de IR de carvedilol

Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 77,8 g) a agua purificada (con un 6 % de sólidos) mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y se añadió lentamente Carvedilol (700 g) mientras se agitaba para dispersar el fármaco de forma homogénea. Los núcleos de ácido revestidos de SR (900 g) del apartado anterior se revistieron en el equipo Glatt GPCG 3 con la dispersión de fármaco, y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Opadry Clear (34,2 g para aproximadamente un 2 % de aumento de peso) y se secaron en el equipo Glatt para producir perlas de IR.

D. Perlas de SR de carvedilol

Las perlas de IR de carvedilol (1080 g) se revistieron de barrera (revestido SR) mediante pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC 90/10 a un 5 % en peso y se secaron en el equipo Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las perlas secas se tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

E. Perlas de TPR de carvedilol

Las perlas de SR de carvedilol se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 50/35/15 para un aumento de peso de aproximadamente un 10-20 % en peso. Las perlas de TPR se secaron en el equipo Glatt para eliminar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 20. La Figura 6 muestra los perfiles de liberación de las perlas de TPR de carvedilol.

F. Perlas de IR de sabor enmascarado

Las perlas de IR obtenidas en el apartado anterior se revistieron con EC-10/Eudragit E100 50/50 disuelto en acetona/IPA/agua 48,5/24/27,5 para un aumento de peso de un aproximadamente 10-20 % en peso.

G. Microgránulos de dispersión rápida

Se prepararon microgránulos de dispersión rápida que comprende en un alcohol azúcar tal como manitol y un disgregante tal como crospovidona siguiendo el procedimiento que se desvela en el documento en trámite junto con el presente de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0232988, publicado el 20 de octubre de 2005, los contenidos del cual se incorporan por la presente por referencia. Se mezcló D-manitol (152 kg) con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 µm o inferior (Pearlitol 25 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (Crospovidona XL-10 de ISP) en un granulador de alta cizalladura (GMX 600 de Vector) y se granularon con agua purificada (aproximadamente 32 kg) y se molieron en húmedo usando Comil de Quadro y se secaron en bandeja para una LOD (pérdida de peso) de menos de aproximadamente un 0,8 %. Los gránulos secos se tamizaron y material de mayor tamaño se molió para producir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 175-300 µm.

H. ODT de CR de carvedilol

Los microgránulos de dispersión rápida se mezclaron con perlas de TPR, perlas de SR, perlas de IR de sabor enmascarado y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como aroma, edulcorante, y disgregante adicional en una proporción de los microgránulos de dispersión rápida con respecto a las perlas de carvedilol multirrevestidas de 2:1, en una mezcladora en V de doble carcasa durante el tiempo suficiente para obtener una mezcla distribuida de forma homogénea para compresión. Los comprimidos que comprende perlas de sabor enmascarado, perlas de SR y perlas de TPR en una proporción de 35/40/25 como carvedilol se comprimieron usando una prensa de comprimidos de producción a escala con un sistema de lubricación externo con una dureza del medio de aproximadamente 5-7 kP. El ODT MR de carvedilol de 50 mg producidos de ese modo se disgregó rápidamente en la cavidad oral creando una suspensión uniforme a fin de tragar que comprendía las perlas de carvedilol revestidas, que proporcionó un perfil objetivo adecuado para un régimen de dosificación de una vez al día.

Ejemplo 6:

A. Núcleos que contienen ácido fumárico

Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 53,6 g) a alcohol al 95 % en volumen/agua 90/10 con un 4 % de sólidos mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y a continuación se añadió lentamente ácido fumárico (482,1 g) hasta disolución. Se cargó un equipo Glatt GPCG 5 equipado con un inserto Wurster de pulverización de fondo de 9" (23 cm), y una columna de reparto de 10" (25 cm), con 3750 g de esferas de azúcar de malla 25-30. Las esferas de azúcar se estratificaron con la solución de ácido fumárico mientras se mantenía la temperatura de producto a aproximadamente 33-35 °C y una velocidad de pulverización de 8-60 ml/min. Los núcleos de ácido se secaron en la unidad durante 10 min para eliminar el disolvente/humedad residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 40-80.

B. Núcleos de ácido fumárico revestidos de SR

Los núcleos de ácido (3750 g) del apartado anterior se revistieron con una solución (con un 7,5 % de sólidos) de 177,6 g de etilcelulosa (EC-10) y 19,7 g de citrato de trietilo (TEC) en una proporción de 90/10 disuelta en acetona/agua 95/5 para un aumento de peso de un 5 % en peso siguiendo los procedimientos que se han desvelado anteriormente.

C. Perlas de IR de dihidrato de clorhidrato de ondansetrón

Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 77,8 g) a alcohol al 95 % en volumen/agua 50/50 (4247,4 g de alcohol + 4247,4 g de agua con un 5 % de sólidos) mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y se añadió lentamente ondansetrón HCl (402,8 g) mientras se agitaba hasta la disolución del fármaco. Los núcleos de ácido revestidos de SR (3500 g) se revistieron en el equipo Glatt GPCG 5 con la solución de fármaco, y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Pharmacoat 603 (80,5 g para aproximadamente un 2 % de aumento de peso) y se secaron en el equipo Glatt para producir perlas de IR (tamaño del lote: 4028 g).

D. Perlas de SR de clorhidrato de ondansetrón

Las perlas de IR de clorhidrato de ondansetrón (3500 g) se revistieron de barrera (revestido SR) mediante pulverización de una solución (7,5 % de sólidos) de EC-10/TEC 90/10 a un 5 % en peso y se secaron en el equipo Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las perlas secas se

tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

E. Perlas de TPR de clorhidrato de ondansetrón

- 5 Las perlas de SR de clorhidrato de ondansetrón se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60,5/25/14,5 para un aumento de peso de un 20 % a un 45 % en peso. Las perlas de TPR se secaron en el equipo Glatt para eliminar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 30. Las perlas de TPR envasadas en botellas HDPE con sello de inducción se colocaron en estabilidad según las directrices de ICH. La Figura 7 muestra los perfiles de liberación de fármaco generados en las perlas de TPR en estabilidad acelerada (es decir, at 40 °C/75 % de RH) durante hasta 6 meses. La
- 10 Tabla 1 demuestra que la formulación de la presente invención es física y químicamente estable.

Tabla 1: estabilidad de perlas de TPR multirrevestidas en botellas HDPE con sello de inducción (Lote N° 1117-NHV-099)

Punto temporal (meses)	Descripción	Ensayo promedio (% de reivindicación de marca)	Humedad (%)	Impurezas totales (%)
Inicial	Perlas fluidas, esféricas, de color blanco a blanquecino	100,6	1,25	0,09
1 mes a ACC	Como anteriormente	100,6	1,02	0,14
2 mes a ACC	Como anteriormente	98,3	0,89	0,00
3 mes a ACC	Como anteriormente	97,5	1,04	0,115
6 mes a ACC	Como anteriormente	96,9	1,4	0,109

15

Ejemplo 7 (Comparativo):

A. Perlas de IR de carvedilol estratificadas en esferas de azúcar

- 20 Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa (Klucel LF, 77,8 g) a alcohol al 95 % en volumen/agua 90/10 (11667 g de alcohol + 1296 g de agua con un 6 % de sólidos) mientras se agitó vigorosamente hasta disolución y se añadió lentamente carvedilol (700 g) mientras se agitaba para disolver el fármaco. Se revistieron esferas de azúcar de malla 25-30 (900 g) en el equipo Glatt GPCG 3 con la solución de fármaco, y las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector de Opadry Clear (34,2 g para aproximadamente un 2 % de
- 25 aumento de peso) y se secaron en el equipo Glatt para producir perlas de IR (tamaño del lote: 1712 g).

B. Perlas de SR de carvedilol

- 30 Las perlas de IR de carvedilol (800 g) se revistieron de barrera (revestido SR) mediante pulverización de una solución (6 % de sólidos) de EC-10/TEC 80/10 a un 15 % en peso y se secaron en el equipo Glatt durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Se retiraron las muestras con un 5 %, 7,5 % y 10 % de revestimiento. Las perlas secas se tamizaron para descartar cualquier duplicado formado. Se realizó un ensayo de disolución de las perlas de SR revestidas con un 5 % y 10 % para demostrar el impacto de la incorporación de un
- 35 núcleo de ácido orgánico.

C. Difracción de rayos X en polvo

- Se generaron los patrones de difracción de rayos X en polvo para ácido fumárico, carvedilol, perlas de ácido fumárico revestidas de SR, perlas de IR de carvedilol, perlas de SR, y perlas de TPR del Ejemplo 6. El análisis de
- 40 estos patrones de rayos X demostró que el carvedilol existe en las perlas de IR y de TPR en el estado cristalino original y no en forma de una sal de formiato.

Ejemplo 8:

45 A. Núcleos que contienen ácido fumárico

Se prepararon núcleos que contienen ácido fumárico (con una carga de ácido fumárico de un 5,4 % en peso) mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente.

50 B. Núcleos que contienen ácido fumárico revestidos de SR

Los núcleos de ácido fumárico (3750 g) del apartado anterior se revistieron con una solución de EC-10 y PEG 400 B.1 en una proporción de 60/40 o TEC (B.2) en una proporción de 90/10 como plastificante, disuelta en

acetona/agua 98/2 (6 % de sólidos) para un aumento de peso de un 10 %.

C. Perlas de IR de clorhidrato de ondansetrón

- 5 Se prepararon las perlas de IR de clorhidrato de ondansetrón a partir de las soluciones B.1 y B.2 anteriores como se ha desvelado en el Ejemplo 3 C. Las perlas de fármaco estratificado se proporcionaron con un revestimiento de sello protector con Pharmacoat 603 (hipromelosa 2910; 3 cps (0,003 Pa.s)) para un aumento de peso de un 2 %.

D. Perlas de SR de clorhidrato de ondansetrón

- 10 Las perlas de IR de clorhidrato de ondansetrón (1080 g) se revistieron de barrera (revestido SR) mediante pulverización de una solución de EC-10 y PEG 400 (D.1) en una proporción de 60/40 o TEC (D.2) en una proporción de 90/10 como plastificante, disuelta en acetona/agua 98/2 (7,5 % de sólidos) para un aumento de peso de un 10 % y se secaron en el equipo Glatt a la misma temperatura durante 10 minutos para eliminar el exceso de disolvente residual. Las perlas secas se tamizaron para descartar cualquier duplicado formado.

E. Perlas de TPR de clorhidrato de ondansetrón

- 20 Las perlas de SR de clorhidrato de ondansetrón de las soluciones D.1 y D.2 anteriores se revistieron además con una membrana de revestimiento de demora temporal de EC-10/HP-55/TEC en tres proporciones de 45,5/40/14,5 (E.1 - lote N° 1084-066), 50,5/35/14,5 (E.2 - lote N° 1117-025) y 60,5/25/14,5 (E.3 - lote N° 1117-044) disuelta en acetona/agua 90/10 (7,5 % de sólidos) para un aumento de hasta un 50 % en peso. Las perlas de TPR se secaron en el equipo Glatt para eliminar el disolvente residual y se tamizaron a través de un tamiz de malla 18. La Figura 8 muestra los perfiles de liberación para el clorhidrato de ondansetrón a partir de las perlas de TPR revestidas con EC-10/HP-55/TEC en tres proporciones diferentes (E.1, E.2 y E.3). Más específicamente, la Figura 8 muestra los perfiles de liberación para las siguientes formulaciones:

- 30 (1) perlas de TPR del lote N° 1084-066 - el revestimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 45,5/40/14,5 en un 50 % en peso aplicado sobre perlas de IR revestidas con EC-10/PEG 400 60/40 en un 10 % mientras que las perlas de IR (5 % de fármaco estratificado a partir de ondansetrón/PVP 90/10) comprenden núcleos de ácido fumárico (4 % estratificado sobre esferas de azúcar a partir de ácido/Klucel) revestidos con EC-10/PEG 400 60/40 en un 10 %.

- 35 (2) perlas de TPR del lote N° 1117-025 - el revestimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 50,5/35/14,5 en un 50 % en peso aplicado sobre perlas de IR revestidas con EC-10/TEC 90/10 en un 10 % mientras que en las perlas de IR (6 % de fármaco estratificado a partir de ondansetrón/ Klucel LF 90/10) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificado sobre esferas de azúcar a partir de ácido/PVP) revestidos con EC-10/TEC 90/10 en un 10 %.

- 40 (3) perlas de TPR del lote N° 1117-044 - el revestimiento de EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 60,5/25/14,5 en un 50 % en peso aplicado sobre perlas de IR revestidas con EC-10/TEC 90/10 en un 10 % mientras que las perlas de IR (6 % de fármaco estratificado a partir de ondansetrón/Klucel LF 90/10) comprenden núcleos de ácido fumárico (estratificado sobre esferas de azúcar a partir de ácido/PVP) revestidos con EC-10/TEC 90/10 en un 10 %.

Ejemplo 9:

A. Prueba de concepto: formulaciones de ensayo

- 50 Se encapsularon perlas de IR (PE364EA0001) y perlas de TPR (lote N° PE366EA0001 con un revestimiento de demora temporal de un 30 %, lote N° PE367EA0001 con un revestimiento de demora temporal de un 45 %, y lote N° PE368EA0001 con un revestimiento de demora temporal de un 50 %) de clorhidrato de ondansetrón en una proporción de un 35 % / 65 % en cápsulas de gelatina dura para producir cápsulas de MR (liberación modificada) de 16 mg (lote N° PF380EA0001, lote N° PF381EA0001, y lote N° PF382EA0001) QD (dosificadas una vez al día) para un estudio piloto de biodisponibilidad en seres humanos en comparación con el fármaco comercializado Zofrán® de 8 mg (como ondansetrón) dosificado BID (dos veces al día).

B. Prueba de concepto: estudio PK humano

- 60 Se llevó a cabo un estudio piloto de POC (prueba de concepto) cruzado de 4 vías que incluyó 12 voluntarios sanos machos caucásicos de 18 a 55 años de edad con un periodo de descanso de 7 días. Cada voluntario se dosificó con 250 ml de agua mineral sin gas con una Formulación de Ensayo individual (16 mg) A (PF380EA0001), B (PF381EA0001), o C (PF382EA0001 del Ejemplo 4) a las 8 AM o dos Zofrán® (8 mg) a las 8 AM y las 4:30 PM después de una noche de ayuno (al menos 12 h y el almuerzo se sirvió a las 11 AM). Las muestras de sangre se tomaron a 0 (pre-dosis), 20 min, 40 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8,5 h (antes de la segunda dosis), 9 h 10 min, 9,5 h, 10 h, 10,5 h, 11,5 h, 12,5 h, 14,5 h, 17 h, 20 h, 22 h, 24 h y 36 h. La Figura 9 muestra los perfiles de

concentración en plasma-tiempo conseguidos. La figura demuestra que los perfiles en plasma de las Formulaciones de Ensayo A (PE280EA0001), B (PE281EA0001), y C (PE282EA0001) son los característicos de formulaciones de liberación sostenida, es decir, la semivida aparente es considerablemente mayor que con Zofrán. AUC o C_{max} de las Formulaciones de Ensayo no se desvía básicamente de la de Zofrán (es decir, AUC en un 625 % y C_{max} de aproximadamente un 70 % de Zofrán). El valor real de C_{max} para Zofrán de 8 mg fue de 30 ng/ml en comparación con el previsto de 24 ng/ml mientras que el valor real de C_{max} para el componente de IR fue de aproximadamente 24 ng/ml cuando se normalizó. Se absorbió aproximadamente un 70 % de Zofrán de 8 mg BID (dosificado en dos veces) en 24 h. Las Formulaciones de Ensayo A a C exhibieron la tendencia esperada después de la dosificación hasta el punto de cruce aproximadamente en 15-16 h; después de esto, la Fórmula C continuó exhibiendo un perfil inferior de concentración de plasma-tiempo contrario al comportamiento previsto.

Ejemplo 10:

A. Cristales de ácido tartárico revestidos de SR

Se revistieron de barrera cristales de ácido tartárico de malla 60-100 como se ha descrito en el Ejemplo 2B.

B. Perlas de IR de carvedilol (carga de fármaco: 40,9 % p/p)

Se prepararon perlas de IR como se ha descrito en el Ejemplo 5.

C. Y perlas de SR de carvedilol

Las perlas de IR obtenidas anteriormente se revistieron de SR con EC-10/TEC 90/10 para un aumento de peso de un 5-10 %.

D. Perlas de TPR de carvedilol

Las perlas de SR de carvedilol revestidas con un 5 % de revestimiento se revistieron con un revestimiento de demora temporal de un EC-10/HP-55/TEC en una proporción de 50/35/15 para un aumento de peso de hasta aproximadamente un 30 % en peso.

E. En cápsulas de CR de carvedilol, 50 mg

Se llenaron cápsulas de gelatina dura con perlas de IR, perlas de SR (5 % o 10 % de revestimiento) y perlas de TPR (30 % de revestimiento) en una proporción de 35/40/25.

A partir de estas demostraciones, es evidente que la incorporación de un ácido orgánico, como solubilizador para los fármacos débilmente básicos que exhiben un perfil de solubilidad dependiente del pH (es decir, que muestran una disminución de solubilidad en el pH intestinal de 6,8 de aproximadamente 2 órdenes de magnitud en comparación con su solubilidad máxima en el fluido GI) y el revestimiento funcional del ácido antes de aplicar el ingrediente farmacéuticamente activo tiene un impacto significativo en la demora temporal, y en un perfil de liberación de fármaco deseado pero completo antes del agotamiento del tampón. Además, el ingrediente farmacéutico activo permanece en forma inalterada en la forma de dosificación sólida hasta que se libera para la absorción en el tracto GI.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada formada por partículas que comprenden una o más poblaciones de perlas de liberación sostenida (SR) y/o una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil temporizada (TPR) de al menos un fármaco débilmente básico,
 5 en la que el fármaco débilmente básico comprende un fármaco que contiene nitrógeno (N) farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a 14 y una solubilidad de no más de aproximadamente 200 µg/ml a pH 6,8, y
 al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable
 10 en la que dichas perlas de SR comprenden partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas con un revestimiento de barrera interior sobre el que se estratifica el fármaco débilmente básico y se revisten además con una membrana de SR,
 en la que dichas perlas de TPR comprenden partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas con un revestimiento de barrera interior sobre el que se estratifica el fármaco débilmente básico y se revisten además con
 15 una membrana de demora temporal,
 de modo que el fármaco débilmente básico y el ácido orgánico no estén en contacto mutuo en la forma de dosificación y de modo que el ácido orgánico y el fármaco débilmente básico exhiban perfiles de liberación comparables.
- 20 2. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el fármaco débilmente básico y el ácido orgánico no entran en contacto mutuo durante la fabricación o en el almacenamiento en el estado sólido, evitando de ese modo la formación *in situ* de un compuesto de adición de ácido y el ácido orgánico no se agota hasta la finalización de la liberación del fármaco de la forma de dosificación cuando se somete a ensayo de disolución mediante la metodología de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States
 25 Pharmacopoeia (USP)) usando un medio de disolución de dos etapas (en primer lugar 2 horas en HCl 0,1 N seguido de ensayo en un tampón a pH 6,8).
3. Una composición farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el fármaco débilmente básico tiene una proporción entre la dosis óptima más elevada y la solubilidad a pH 6,8 de al menos
 30 aproximadamente 100.
4. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dichas perlas de TPR comprenden un revestimiento de demora temporal exterior que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, proporcionando dicho revestimiento de demora temporal exterior una demora
 35 temporal de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 horas antes del comienzo de la liberación del fármaco débilmente básico;
 en la que dicho revestimiento de demora temporal exterior se dispone sobre un revestimiento de SR que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua, proporcionando dicho revestimiento de SR un perfil de liberación sostenida;
 40 en la que dicho revestimiento de SR se dispone sobre perlas de liberación inmediata (IR) que comprenden el fármaco débilmente básico dispuesto sobre el revestimiento de barrera interior que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua o un polímero entérico, en donde dicho revestimiento de barrera interior proporciona un perfil de liberación sostenida;
 en la que dicho revestimiento de barrera interior se dispone sobre partículas núcleo que contienen ácido orgánico
 45 que comprenden al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable;
 en la que la proporción entre el fármaco débilmente básico y el ácido orgánico está dentro de un intervalo de 5:1 a 1:10.
5. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de un
 50 comprimido de disgregación oral (ODT).
6. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dichas perlas de TPR comprenden:
 55 un revestimiento de demora temporal exterior que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, proporcionando dicho revestimiento de demora temporal exterior una demora temporal de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 horas antes del comienzo de la liberación del fármaco débilmente básico;
 en la que dicho revestimiento de demora temporal exterior se dispone sobre perlas de liberación inmediata (IR)
 60 que comprenden el fármaco débilmente básico dispuesto sobre el revestimiento de barrera interior que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua o un polímero entérico, en donde dicho revestimiento de barrera interior proporciona un perfil de liberación sostenida;
 en la que dicho revestimiento de barrera interior se dispone sobre partículas núcleo que contienen ácido orgánico que comprenden al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable;
 65 en la que dicha forma de dosificación es adecuada para un régimen de dosificación de una vez al día en pacientes con necesidad de tal medicación.

7. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dichas perlas de TPR permiten la liberación de fármaco solubilizado en un entorno intestinal hostil en el que el fármaco es prácticamente insoluble después de la administración oral con el fin de ser adecuado para un régimen de dosificación de una vez al día en pacientes con necesidad de tal medicación.
8. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una población de perlas de IR, una primera población de perlas de TPR y una población de perlas de SR; o una población de perlas de IR, una primera población de perlas de TPR y una segunda población de perlas de TPR; en la que la proporción de la población de perlas de IR con respecto a la primera población de perlas de TPR con respecto a la población de perlas de SR, o la proporción de la población de perlas de IR con respecto a la primera población de perlas de TPR con respecto a la segunda población de perlas de TPR, varía de aproximadamente 10:90:0 a aproximadamente 40:10:50.
9. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho fármaco débilmente básico se selecciona entre el grupo que consiste en analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfectivos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del SNC (sistema nervioso central), agonistas de receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas opioides, antagonistas opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas de histamina H₂, agentes antiasmáticos y relajantes del músculo esquelético.
10. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 9 en la que dicho fármaco débilmente básico se selecciona entre el grupo que consiste en olanzapina, ondansetrón, clorhidrato de ondansetrón, dipiridamol, carvedilol, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.
11. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido glutámico y mezclas de los mismos.
12. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción del fármaco débilmente básico con respecto al ácido orgánico varía de aproximadamente 5:1 a 1:10 en peso para proporcionar perfiles farmacocinéticos objetivo adecuados para un régimen de dosificación de una vez al día.
13. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción del ácido orgánico con respecto al fármaco débilmente básico varía de aproximadamente 5:1 a 1:10 en peso.
14. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dichas partículas núcleo que contienen ácido orgánico comprenden:
- i. un cristal de ácido orgánico;
 - ii. una partícula inerte revestida con un ácido orgánico y un aglutinante polimérico; o
 - iii. un aglomerado o un microcomprimido que comprenden el ácido orgánico, un aglutinante polimérico y un diluyente/carga, preparados mediante rotogranulación, granulación-extrusión-esferonización o granulación-compresión.
15. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 14 en la que dicha perla de IR comprende una capa de fármaco que comprende el fármaco débilmente básico y un aglutinante polimérico en una proporción de fármaco con respecto a aglutinante de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 99:1; y dicho aglutinante polimérico se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.
16. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicha barrera interior comprende un polímero insoluble en agua solo, o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua en una proporción de aproximadamente 9:1 a 5:5 en la que dicho revestimiento de barrera interior se aplica para un aumento de peso de aproximadamente un 1,5 % a un 20 % en peso basado en el peso de las partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de SR.
17. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 14 en la que dicho polímero insoluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, copolímeros neutros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, y mezclas de los mismos.
18. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 14 en la que dicho polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa,

hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

19. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicho revestimiento de demora temporal comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una proporción de aproximadamente 9:1 a 1:3, respectivamente, para un aumento de peso de aproximadamente un 10 % a un 60 % en peso seco basado en el peso de la perla de TPR.
20. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 19 en la que el polímero entérico se selecciona entre el grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo sensibles al pH, goma laca, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
21. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 4 en la que al menos uno del revestimiento de SR (barrera), el revestimiento de barrera interior y el revestimiento de demora temporal exterior comprende además un plastificante seleccionado entre el grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, mono y diglicéridos acetilados, y mezclas de los mismos.
22. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 4 que comprende además perlas de IR que proporcionan una dosis de carga mediante la liberación de no menos de aproximadamente un 50 % del fármaco contenido en dichas perlas de IR en la primera hora después de la administración oral de la forma de dosificación.
23. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 4 que comprende además perlas de IR que comprenden dicho fármaco débilmente básico y un aglutinante polimérico estratificados sobre un núcleo inerte.
24. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una o más poblaciones de perlas de TPR, en la que dicho fármaco débilmente básico comprende carvedilol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cada población de perlas de TPR comprende partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de SR que comprenden ácido tartárico revestidas con un revestimiento de demora temporal que comprende etilcelulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa en una proporción de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 para un aumento de peso de un 5 % a un 60 %, exhibiendo cada población de perlas de TPR tras la administración oral de la forma de dosificación una demora temporal predeterminada y características de liberación diferentes.
25. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una o más poblaciones de perlas de TPR, en la que dicho fármaco débilmente básico comprende carvedilol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cada población de perlas de TPR comprende partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de SR que comprenden ácido tartárico revestidas con un revestimiento de demora temporal que comprende etilcelulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa en una proporción de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 para un aumento de peso de hasta un 50 %, exhibiendo cada población de perlas de TPR tras la administración oral de la forma de dosificación una demora temporal predeterminada y características de liberación diferentes.
26. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una o más poblaciones de perlas de TPR, en la que dicho fármaco débilmente básico comprende ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cada población de perlas de TPR comprende partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de SR que comprenden ácido fumárico revestidas con un revestimiento de demora temporal que comprende etilcelulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa en una proporción de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 para un aumento de peso de un 5 % a un 60 %, exhibiendo cada población de perlas de TPR tras la administración oral de la forma de dosificación una demora temporal predeterminada y características de liberación diferentes.
27. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una o más poblaciones de perlas de TPR, en la que dicho fármaco débilmente básico comprende ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y cada población de perlas de TPR comprende partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de SR que comprenden ácido fumárico revestidas con un revestimiento de demora temporal que comprende etilcelulosa y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa en una proporción de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:3 para un aumento de peso de hasta un 50 %, exhibiendo cada población de perlas de TPR tras la administración oral de la forma de dosificación una demora temporal predeterminada y características de liberación diferentes.
28. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 5 en la que dicho comprimido de disgregación oral comprende una población de perlas de SR, y/o una o dos poblaciones de perlas de TPR; en la que cada población de perlas de SR o TPR comprende respectivamente un revestimiento de SR o TPR

dispuesto sobre perlas que comprenden núcleos de ácido fumárico revestidos de liberación sostenida revestidos además con un fármaco débilmente básico, para proporcionar una farmacocinética objetivo adecuada para un régimen de dosificación de una vez o dos veces al día.

- 5 29. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1 que comprende perlas de liberación inmediata (IR) además de las perlas de liberación sostenida (SR) y/o una o más poblaciones de perlas de liberación pulsátil temporizada (TPR).
- 10 30. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 5 que se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad bucal en aproximadamente 60 segundos
- 15 31. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación exhibe un perfil farmacocinético adecuado para un régimen de dosificación de una vez o dos veces al día en pacientes con necesidad del mismo.
- 20 32. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 5, en la que dicho ODT comprende además microgránulos de dispersión rápida, en la que dichos microgránulos de disolución rápida comprenden un disgregante y un alcohol azúcar o un sacárido o una combinación de los mismos, y cada uno del disgregante y del alcohol azúcar o el sacárido tienen un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 30 μm , y en la que los microgránulos de dispersión rápida tienen un tamaño medio de partícula de no más de 400 μm .
- 25 33. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 32, en la que dicho ODT tiene una friabilidad de menos de un 1 % en peso, y un tiempo de disgregación de aproximadamente 60 segundos o inferior en contacto con la saliva.
- 30 34. Una forma de dosificación farmacéutica multiparticulada de la reivindicación 4 que comprende perlas de TPR, en las que el revestimiento de demora temporal comprende etilcelulosa con una viscosidad media de 10 cps (0,01 Pa.s) y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.
- 35 35. Un método para la preparación de la forma de dosificación multiparticulada de la reivindicación 1, que comprende:
 - a. preparar partículas núcleo que contienen ácido orgánico que comprenden al menos un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable;
 - 40 b. preparar partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de barrera interior mediante revestimiento de las partículas núcleo que contienen ácido orgánico con un revestimiento de barrera interior que comprende un polímero insoluble en agua solo, o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua o un polímero entérico en una proporción de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50 para un aumento de peso de hasta aproximadamente un 20 %, para proporcionar un perfil de liberación sostenida;
 - 45 c. preparar perlas de IR (liberación inmediata) mediante revestimiento de una solución que comprende el fármaco débilmente básico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un aglutinante polimérico, y aplicar opcionalmente un revestimiento de sello protector que comprende un polímero soluble en agua, sobre las partículas núcleo que contienen ácido orgánico revestidas de barrera interior;
 - 50 d. preparar perlas de SR mediante aplicación de un revestimiento de barrera (SR) de un polímero insoluble en agua solo, o un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua en una proporción de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 50:50 sobre las perlas de IR para un aumento de peso aproximadamente de un 1,5 % a un 20 % en peso seco de las perlas de SR revestidas;
 - 55 e. preparar perlas de TPR mediante aplicación de un revestimiento de demora temporal exterior que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico a las perlas de SR en una proporción de aproximadamente 9:1 a 1:3 para un aumento de peso aproximadamente de un 10 % a un 60 % del peso seco total de las perlas de TPR revestidas; y
 - f. llenar en una cápsula o comprimir para dar un comprimido o un comprimido de disgregación oral, perlas de SR y/o una o más poblaciones de perlas de TPR en cantidades suficientes para proporcionar un perfil farmacocinético adecuado para un régimen de dosificación de una vez al día en pacientes con necesidad de tal medicación.
- 60 36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35 en el que cada una de dichas etapas de revestimiento o aplicación comprende el revestimiento o la aplicación de una solución en un sistema de disolvente farmacéuticamente aceptable o de una dispersión acuosa.
- 65 37. Un método de acuerdo con la reivindicación 35 en el que la etapa (f) es la compresión en un comprimido de disgregación oral, y dicho método comprende además:
 - i. enmascarar el sabor de las perlas de SR y/o de una o más poblaciones de perlas de TPR mediante coacervación de disolvente o mediante revestimiento en lecho fluido antes de la compresión;
 - ii. proporcionar opcionalmente un revestimiento compresible sobre las perlas de IR, las perlas de SR y/o las

perlas de TPR con un polímero plastificado para eliminar/minimizar la fractura de la membrana durante la compresión;

iii. granular un alcohol azúcar o un sacárido, o una combinación de los mismos, y un disgregante, teniendo cada uno un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 30 μm para producir microgránulos de dispersión rápida con un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 400 μm ;

iv. mezclar las perlas de SR y una o más poblaciones de perlas de TPR con los microgránulos de dispersión rápida en donde la proporción de las perlas de SR y/o las una o más poblaciones de perlas de TPR con respecto a los microgránulos de dispersión rápida varía de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:2; y

v. comprimir la mezcla de la etapa (iv) para dar comprimidos de disgregación oral en una prensa de comprimidos rotatoria convencional.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 35 en el que la forma de dosificación multiparticulada es un comprimido de disgregación oral (ODT).

39. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, en el que dicha etapa de comprimir para dar comprimidos de disgregación oral comprende utilizar una prensa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo para lubricar los troqueles y los punzones antes de la compresión.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 35 en el que la forma de dosificación farmacéutica multiparticulada comprende cantidades terapéuticamente eficaces de las perlas de SR y/o una o más poblaciones de perlas de TPR, en el que cada una de las perlas de SR y/o una o más poblaciones de perlas de TPR exhiben características de liberación diferentes y una demora temporal predeterminada.

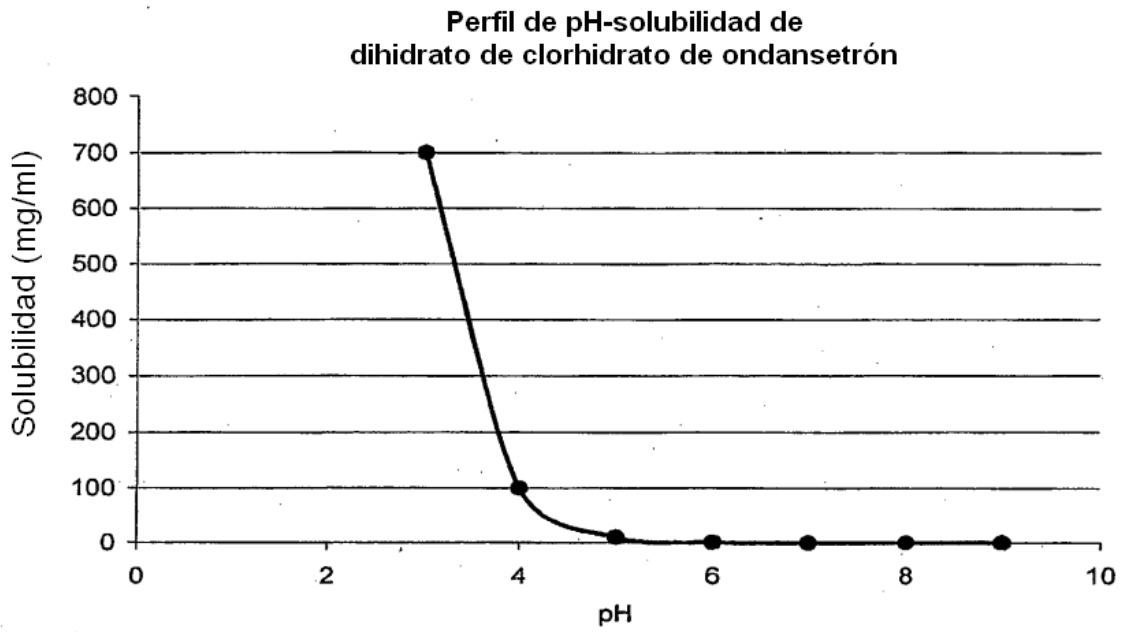


FIG. 1A

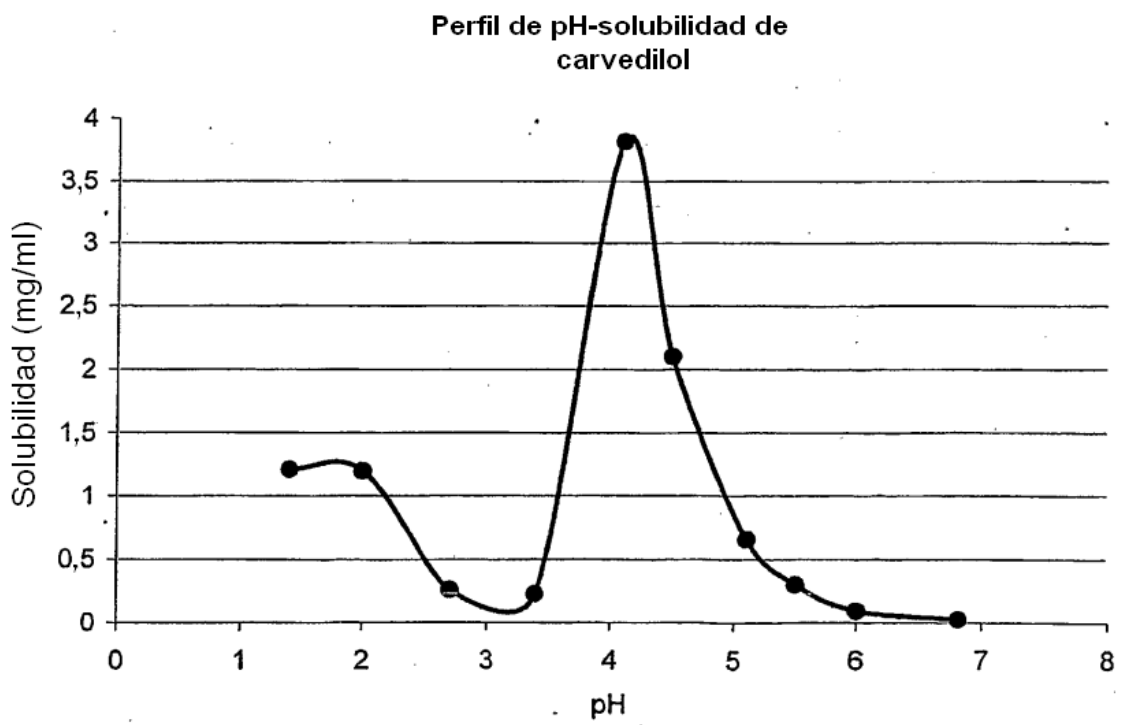


FIG. 1B

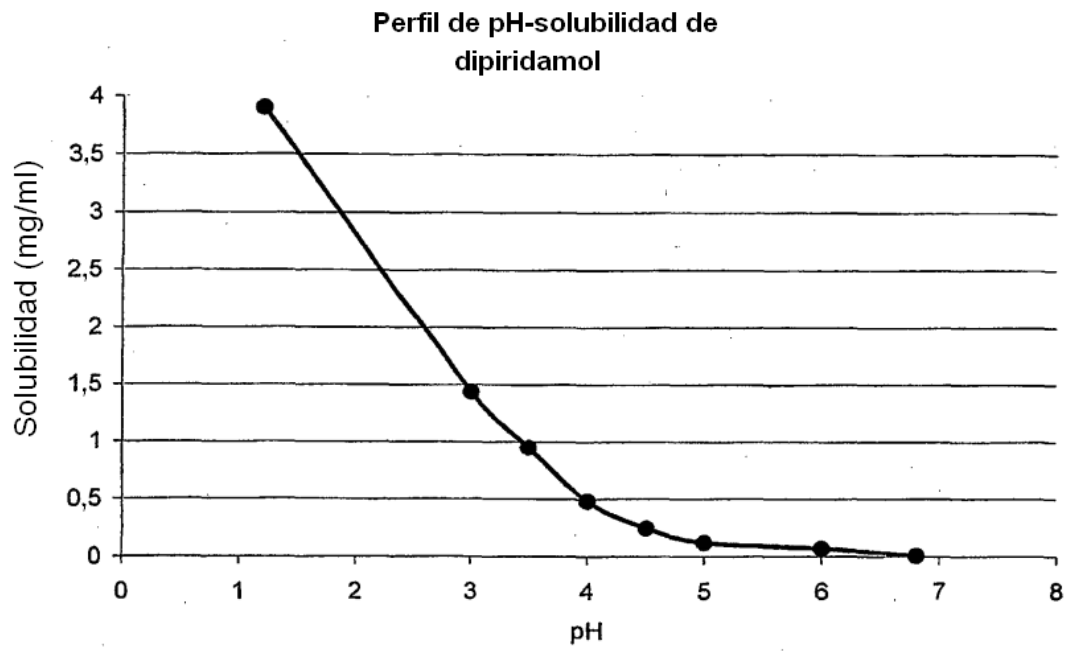


FIG. 1C

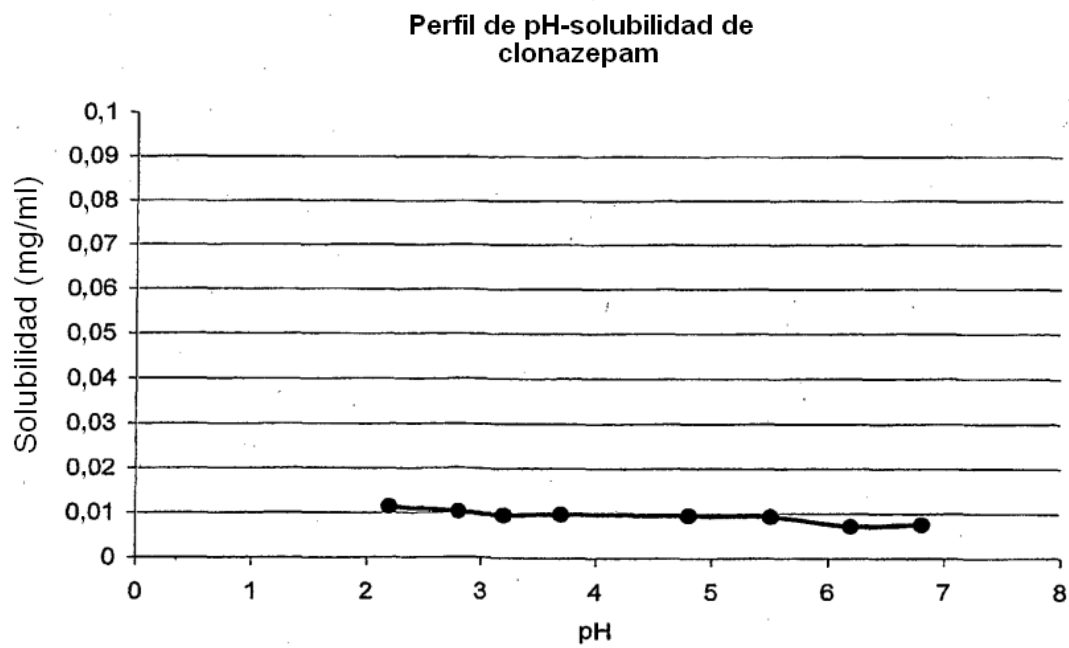


FIG. 1D

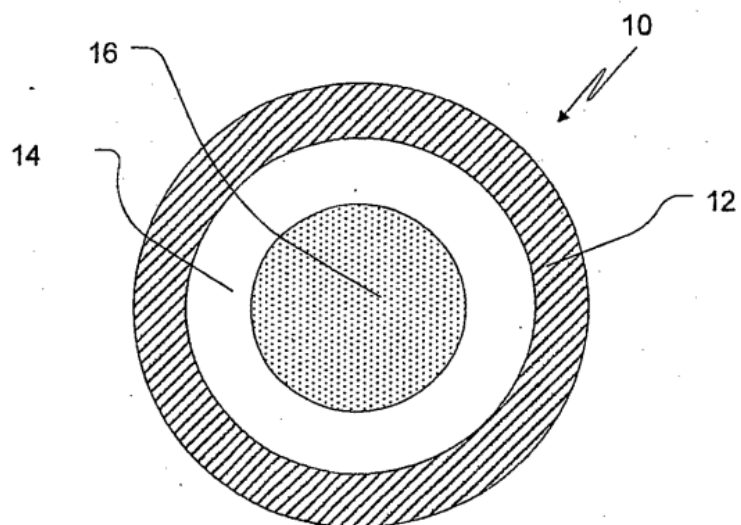


FIG. 2

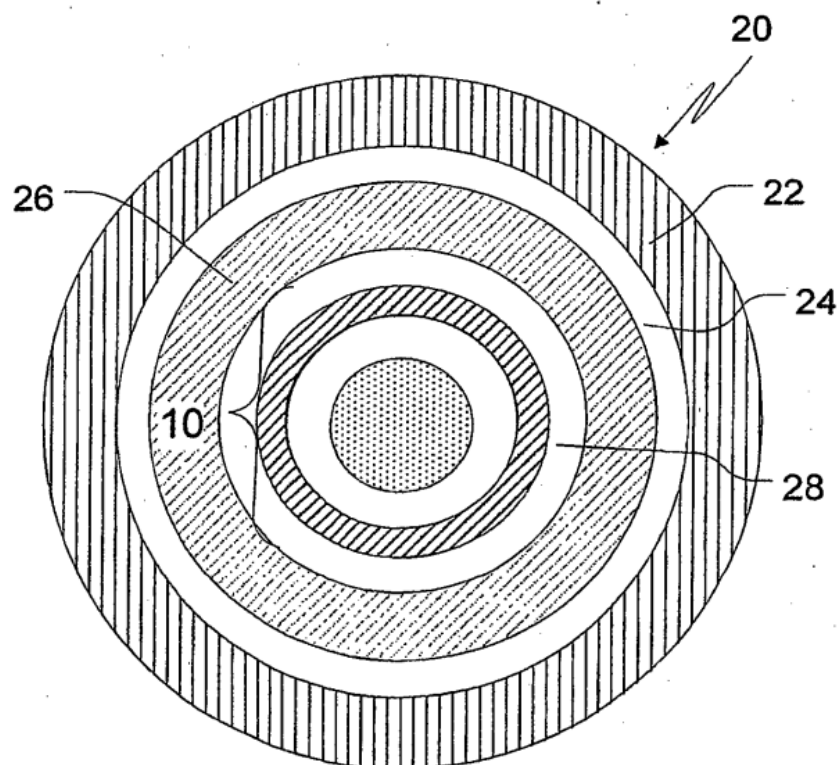


FIG. 3

Perfiles de disolución de cristales de ácido fumárico de malla 40-80 revestidos con un 10% de EC-10: PEG 400 en diferentes proporciones

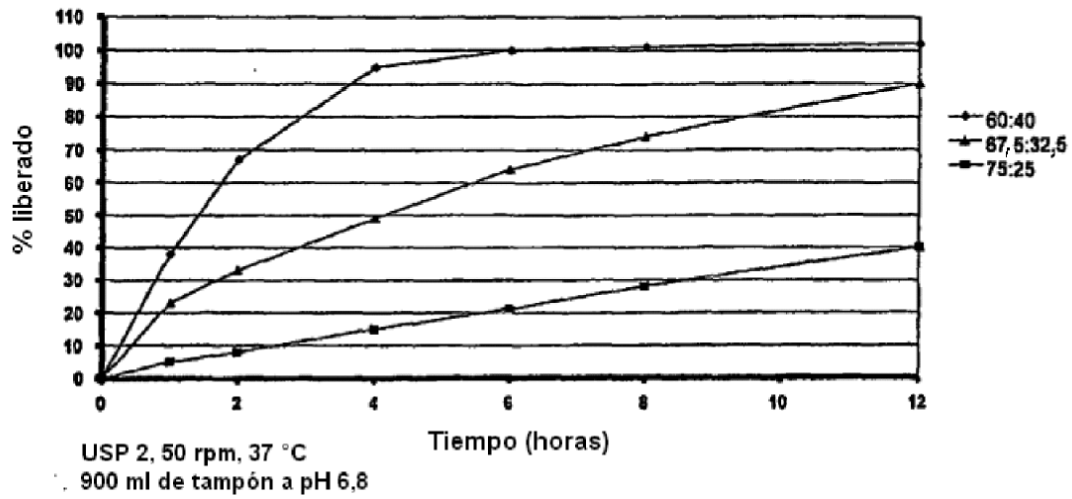


FIG. 4

Perfiles de liberación de dipiridamol a partir de perlas de TPR

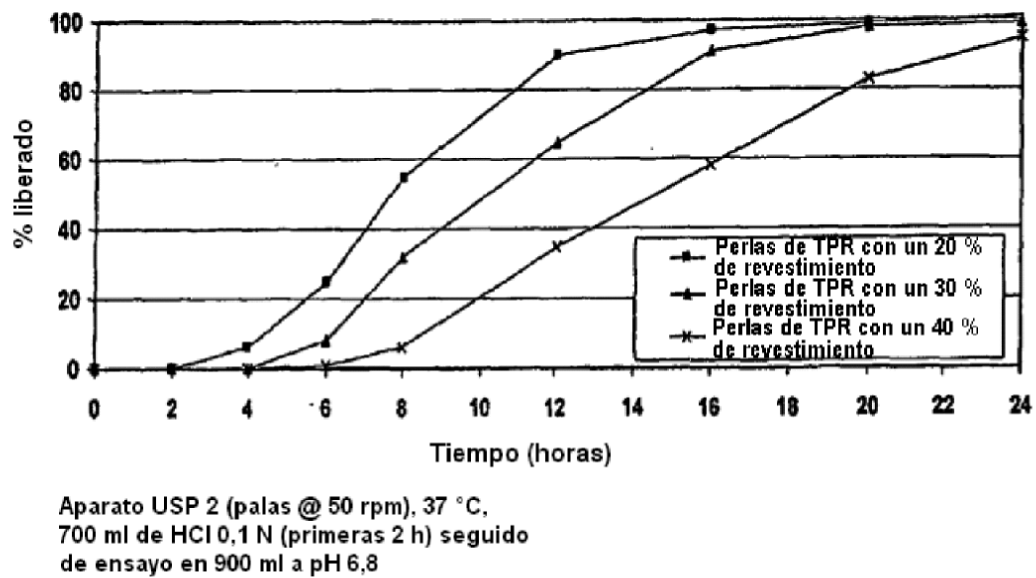
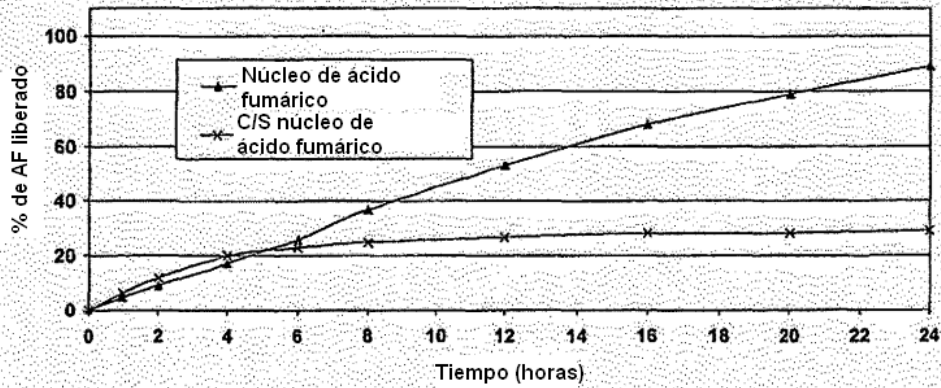


FIG. 5

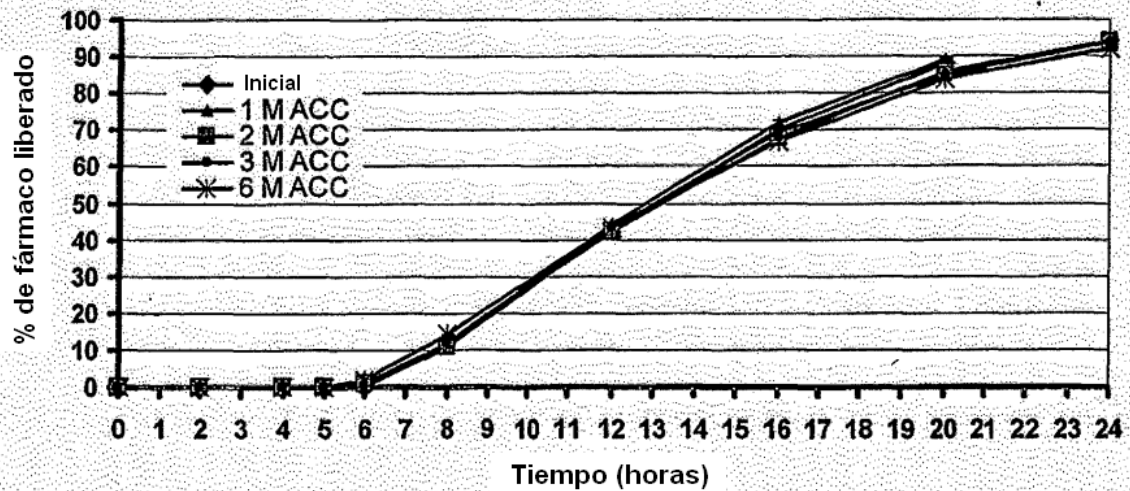
**Perfiles de liberación de carvedilol a partir de perlas de SR
con/sin núcleos de ácido fumárico
(revestimiento de SR de EC-10/TEC a un 10 %)**



Aparato USP 2 (palas @ 50 rpm),
37 °C, 900 ml a pH 6,8

FIG. 6

**Perfiles de liberación de fármaco de perlas de TPR de ondansetrón HCl
(lote 1117-NHV-099 almacenado en botellas HDPE con sello de inducción)**



USP 2, 50 rpm, 37 °C, 700 ml de HCl 0,1 N (primeras 2 h);
adición de 200 ml de modificador para tampón a pH 6,8 (tiempo restante)

FIG. 7

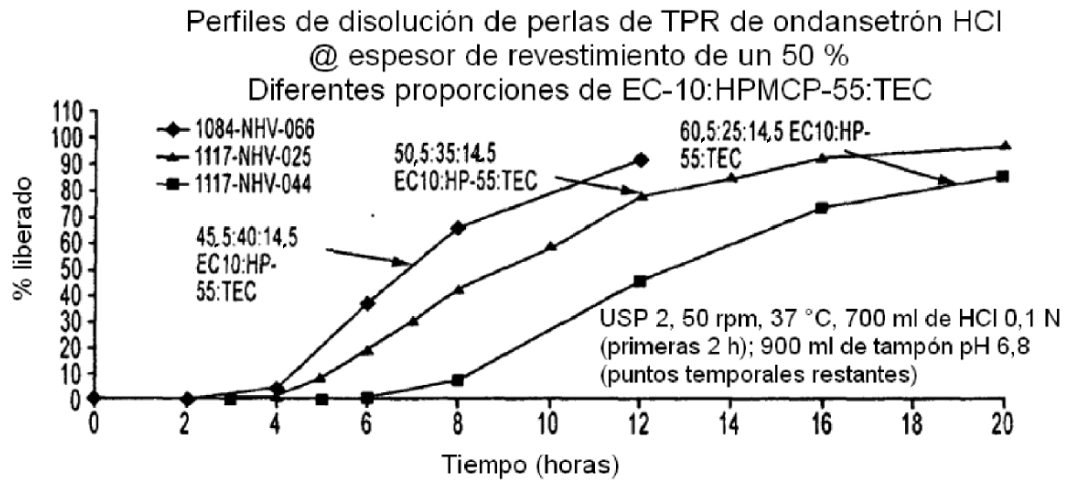


FIG.8

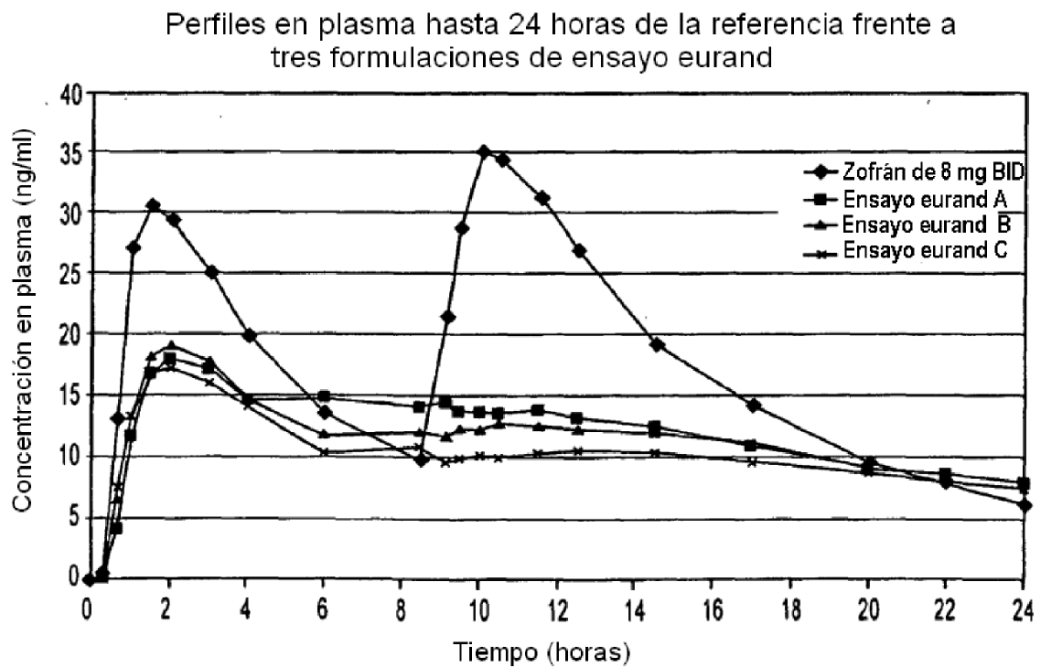


FIG.9