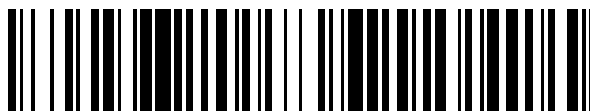


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 736**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009 E 09792287 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2331076**

54 Título: **Formulaciones masticables de liberación sostenida**

30 Prioridad:

04.09.2008 US 94363 P

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

28.05.2015

73 Titular/es:

**FARNAM COMPANIES, INC. (100.0%)
301 West Osborn
Phoenix, AZ 85013, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, ANDREW, XIAN;
KIGIN, PATRICIA, D.;
CHEN, HAI, LIANG y
FAN, JUN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 736 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

Formulaciones masticables de liberación sostenida

5 **Antecedentes****Campo técnico**

10 Esta divulgación se refiere a composiciones masticables y de liberación sostenida, y a formas de dosificación y a métodos de preparación y uso de tales composiciones y formas de dosificación.

Descripción de la técnica relacionada

15 Una dosificación farmacéutica masticable se define como una composición de fármaco que retiene ciertas propiedades de liberación de fármaco y sabor incluso después de haberla masticado en fragmentos más pequeños. Las formas de dosificación farmacéuticas masticables son de particular interés para aplicaciones veterinarias en animales de compañía por que los pacientes (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.) tienden a masticar cualquier forma de dosificación que se les dé por vía oral. En la medicina humana, las formas de dosificación masticables se prefieren para pacientes jóvenes o ancianos que tengan dificultades para tragar comprimidos o cápsulas intactas.

20 Muchos fármacos o ingredientes farmacéuticamente activos requieren una cinética de liberación específica, tal como liberación prolongada, incluyendo fármacos que tienen una semivida corta y aquellos que requieren niveles sostenidos en el plasma sanguíneo. Las formulaciones de liberación sostenida se desarrollan para evitar múltiples dosificaciones diarias y la falta de conformidad o conformidad reducida por parte de un paciente. Tales formulaciones también más preferentemente se aplican a pacientes con medicación crónica.

30 Los comprimidos son de lejos las formas de dosificación de liberación sostenida más populares. En general, los comprimidos de liberación sostenida se han preparado de dos maneras: comprimidos de matriz y recubiertos. En un comprimido de matriz, el fármaco normalmente se mezcla con un material de gelificación polimérico, que tras el contacto con agua puede formar una capa gruesa de gel que ralentiza la difusión del fármaco mientras experimenta una erosión lenta. Tanto la difusión como la erosión contribuyen a la liberación del fármaco. Un comprimido recubierto depende de pequeños poros en el recubrimiento para controlar la liberación de fármaco desde su núcleo.

35 Las composiciones de comprimido de liberación sostenida existentes, ya sean de matriz o recubiertos, no son adecuadas como una formulación masticable, puesto que dependen de que la matriz o recubrimiento esté intacto para controlar la liberación del fármaco. El masticado destruirá fácilmente la integridad de la matriz o recubrimiento, y dará como resultado un estallido o sobredosis de fármaco descontrolado y, en muchas ocasiones, un sabor inaceptable. Ciertos animales, tales como gatos, son extremadamente sensibles al sabor y no aceptarán voluntariamente ninguna forma de dosificación que tenga un sabor desagradable. Por consiguiente, hay aún una necesidad de desarrollar comprimidos de liberación sostenida que mejor retengan la capacidad de liberación sostenida y cierta propiedad de enmascaramiento del sabor después de ser masticados o fragmentados.

45 Otras formas de dosificación comunes para administración oral a pacientes animales o humanos con limitación del tragado son multiparticulados que comprenden una multiplicidad de partículas que contienen fármacos cuya totalidad presenta la dosis terapéuticamente útil pretendida de un fármaco. Una formulación multiparticulada puede estar representada por otros términos tales como polvos, gránulos, bolitas, microesferas, miniesferas, perlititas, saquitos, etc. Puede dosificarse como (1) polvo seco que se administra por vía oral y se traga con líquido, (2) dispersado en un líquido y después tragado o (3) colocado en una cápsula. Para el primer y segundo métodos de administración, pueden administrarse grandes cantidades de partículas. Por ejemplo, pueden suspenderse 5-10 gramos de bolitas esféricas en agua y tragarse fácilmente por un paciente humano. Para animales tales como caballos, una formulación multiparticulada puede mezclarse fácilmente con el pienso y consumirse voluntariamente, puesto que el sabor es aceptable.

55 Numerosos ingredientes activos requieren una cinética de liberación sostenida o de liberación prolongada, tal como dos veces al día, preferentemente una vez al día o incluso más preferentemente una vez cada 2-3 días. En tales casos, se hace uso de las formulaciones denominadas multiparticulados de liberación sostenida. Las formulaciones multiparticuladas de liberación sostenida conocidas dependen casi exclusivamente de un sistema de recubrimiento grueso para proporcionar una barrera a la liberación del fármaco, es decir "un recubrimiento de liberación sostenida". Esto se debe al área superficial aumentada en gran medida de las pequeñas partículas en comparación con un comprimido. Este gran aumento en el área superficial y su disolución rápida han hecho que las partículas o esferas de liberación sostenida sean casi imposibles sin el recubrimiento de barrera (véanse la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/0153908, y las Patentes de Estados Unidos N° 5.188.841, 6.699.506, 6.897.205 y 6.436.438). El recubrimiento de liberación sostenida evita que las formulaciones de multiparticulados se usen como una forma de dosificación masticable por que el masticado destruiría el recubrimiento y daría como resultado un estallido de fármaco y un sabor desagradable. El documento GB 2403407 describe una composición antihelmíntica palatable que comprende cera o zeína como agente de retardo de la disolución. No se menciona la liberación

prolongada del principio activo. Por lo tanto, hay necesidad de nuevas composiciones multiparticuladas que puedan soportar cierto masticado mientras se mantiene una liberación sostenida y ciertas propiedades de enmascarado del sabor.

5 Breve resumen

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas masticables y de liberación sostenida en formas de dosificación de comprimido y multiparticuladas para ingredientes farmacéuticamente activos, especialmente aquellos con semividas cortas, y métodos para preparación y uso de tales composiciones farmacéuticas, como se define mediante las reivindicaciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionan liberación sostenida de los ingredientes activos que no requieren un recubrimiento de barrera de liberación sostenida. Tales composiciones de la presente divulgación pueden estar en forma de comprimidos o formas de dosificación multiparticuladas, y retienen la liberación sostenida de los ingredientes activos incluso cuando se mastican o fragmentan en trozos más pequeños. Tal propiedad facilita la administración de fármacos a pacientes jóvenes o ancianos que tenga dificultades para tragar comprimidos intactos y para facilitar la dosificación a pacientes animales que prefieren una forma de dosificación masticable. Las composiciones de la invención se definen en las reivindicaciones 1 a 12 y 18.

En ciertas realizaciones, las composiciones de comprimido de la presente divulgación tienen una propiedad de liberación sostenida con un estallido inicial mínimo de ingredientes activos (por ejemplo, no mayor del 5 % durante los 1 a 5 primeros minutos en un ensayo de disolución *in vitro*), incluso después de romperlo en trozos más pequeños. Tal característica permite la fabricación de una formulación de comprimido masticable y mantener la propiedad de liberación sostenida.

En otras realizaciones, las composiciones multiparticuladas de la presente divulgación, sorprendentemente, han proporcionado un alto nivel de propiedad de enmascarado de sabor para algunos fármacos extremadamente amargos tales como tramadol, y tales composiciones se aceptaron bien y se consumieron voluntariamente por vía oral por gatos, que se consideran los comensales más sensibles y quisquillosos y son probablemente los pacientes más difíciles de tratar con respecto a la administración voluntaria de fármacos.

En otras realizaciones más, las composiciones multiparticuladas de la presente divulgación, sorprendentemente, han proporcionado una propiedad de liberación sostenida para fármacos altamente solubles en agua, incluso sin recubrimiento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una forma de dosificación final que comprende la composición multiparticulada masticable y de liberación sostenida como se proporciona en este documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para preparar las composiciones multiparticuladas como se proporciona en este documento en forma de granulados extruidos, fideos, bolitas no esféricas o bolitas esféricas por procesos de extrusión o de granulación en húmedo.

Las composiciones de la presente divulgación son útiles para tratar o prevenir diversas enfermedades o trastornos para los que los ingredientes activos en las composiciones son eficaces (por ejemplo, para tratar incontinencia o congestión, suprimir apetito, reducir dolor y tratar o prevenir una enfermedad crónica o una deficiencia alimentaria).

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 muestra perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de 75 mg de fenilpropanolamina (PPA) HCl de liberación sostenida a dos concentraciones de zeína diferentes, en comparación con cápsulas de CYSTOLAMINE®, 75 mg.

Figura 2. Perfiles de liberación *in vitro* de comprimidos enteros y en cuartos que contienen glucosamina HCl, condroitina, ESTER-C® y sulfato de manganeso preparados de acuerdo con el Ejemplo 3.

Figura 3. Disolución *in vitro* de riboflavina a partir de Gránulos de Liberación Sostenida (GLS) (lote 30-17-29) que contienen multivitaminas y minerales en comparación con materias primas (n=1).

Figura 4. Disolución *in vitro* de riboflavina a partir de GLS que contienen multivitaminas y minerales en dos medios de disolución diferentes (n=1).

Figura 5. Liberación *in vitro* de riboflavina a partir de comprimidos enteros y en cuartos fabricados a partir de GLS que contienen multivitaminas y minerales (lote 30-17-88) (n=5).

Figura 6. Liberación *in vitro* de niacinamida a partir de comprimidos enteros fabricados a partir de GLS que contienen multivitaminas y minerales (lote 30-17-88A) (n=1).

Figura 7. Disolución *in vitro* de glucosamina HCl de 1,2 mm y 4,0 mm de fideos de AQUA ZEIN®.

Figura 8. Disolución *in vitro* de glucosamina HCl a partir de comprimidos masticables preparados a partir de fideos de AQUA ZEIN® de 1,2 mm.

Figura 9. Perfiles de liberación de tramadol inicial *in vitro* de gránulos que contienen tramadol recubiertos F-26 y F-29 por el Método A de disolución como se describe en el Ejemplo 6.

Figura 10. Perfiles de liberación de tramadol *in vitro* de gránulos que contienen tramadol recubiertos F-26 y F-29 por el Método B de disolución como se describe en el Ejemplo 6.

Figura 11. Disolución *in vitro* de gránulos de AQUA ZEIN[®] que contienen glucosamina de 4 mm.

Figura 12. Disolución *in vitro* de tramadol a partir de perlititas que contienen tramadol preparadas de acuerdo con el Ejemplo 8.

Figura 13. Disolución *in vitro* de tramadol a partir de gránulos que contienen tramadol preparados de acuerdo con el Ejemplo 9.

Figura 14. Disolución inicial *in vitro* de gránulos que contienen tramadol preparados de acuerdo con el Ejemplo 9.

Figuras 15A y 15B. Perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos de liberación sostenida de fenilpropanolamina (PPA) HCl de 10, 20, 50 y 75 mg, como comprimidos enteros (A) y comprimidos en cuartos (B).

Descripción detallada

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas masticables para liberación sostenida de ingredientes farmacéuticamente activos, especialmente aquellos con semividas cortas, y métodos para la preparación y administración de tales composiciones farmacéuticas.

A menos que se indique de otra manera, cualquier porcentaje es peso en peso (p/p) respecto al peso total de una composición, al peso total de un comprimido o al peso total de una bolita.

Como se usa en la presente divulgación, el término "aproximadamente" se refiere a cualquier valor en el intervalo del 90 % al 110 % de un valor especificado. Por ejemplo, aproximadamente 40 °C se refiere a cualquier temperatura de 36 °C a 44 °C.

Como se usa en la presente divulgación, debe entenderse que cualquier intervalo numérico citado en este documento incluye cualquier número entero dentro del intervalo y, cuando sea aplicable (por ejemplo, concentraciones), fracciones del mismo, tal como un décimo y un centésimo de un número entero (a menos que se indique de otra manera).

I. Composiciones

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que (a) comprende, consiste esencialmente en o consiste en (i) un principio activo, (ii) un agente de liberación sostenida primario, (iii) un agente similar a cera y (iv) un agente de voluminosidad o esferonización; (b) está en forma de comprimidos o multiparticulados; y (c) proporciona liberación sostenida del principio activo que no requiere la presencia de un recubrimiento de barrera para liberación sostenida sobre los comprimidos o multiparticulados. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento retienen la liberación sostenida de los ingredientes activos incluso cuando se mastican o fragmentan en trozos más pequeños. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente divulgación tienen un estallido inicial mínimo de ingredientes activos para posibilitar la fabricación de formulaciones de enmascarado del sabor (por ejemplo, bolitas o comprimidos).

A. Ingredientes activos

Los ingredientes activos en la composición pueden ser cualquier ingrediente farmacéuticamente activo (es decir, un compuesto o una composición, tal como un extracto de hierbas, con efectos farmacéuticos, terapéuticos, nutricionales o cosméticos beneficiosos).

En ciertas realizaciones, el principio activo es fenilpropanolamina o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de fenilpropanolamina). Se ha usado fenilpropanolamina en seres humanos como descongestivo y también como supresor del apetito. En medicina veterinaria, se usa para controlar la incontinencia urinaria en perros.

En ciertas realizaciones, el principio activo puede ser un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como acetaminofeno, un agente analgésico que actúa centralmente, fármacos opiáceos, narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y salicilato. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más analgésicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas realizaciones, el analgésico es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, tramadol HCl).

Los AINE ilustrativos que pueden usarse como el principio activo en las presentes composiciones incluyen, aunque sin limitación, aspirina, carprofeno, deracoxib, etodolac, firocoxib, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, fluriprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido mefenámico, meloxicam, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxib, sulindac, tepoxalina, valdecoxib y vedaprofeno.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un complemento alimentario o nutraceutico, tal como vitaminas (por ejemplo, el complejo de vitamina C y B), multivitaminas (es decir, una mezcla de múltiples vitaminas, tal como una mezcla de dos o más vitaminas solubles en grasa, una mezcla de dos o más vitaminas solubles en agua y una

mezcla de una o más vitaminas solubles en grasa y una o más vitaminas solubles en agua), minerales, hierbas u otros principios botánicos, aminoácidos, proteínas (por ejemplo, concentrados de proteína de la leche, incluyendo ImmuSyn y Microlatin), antioxidantes (por ejemplo, extracto de pepita de uva y cardo de leche), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, bromelaína), carotenoides (por ejemplo, licopeno y luteína), flavonoides (por ejemplo, quercetina y rutina), prebióticos (por ejemplo, arabinogalactano - un polisacárido soluble en agua y fructooligosacáridos), agentes de pérdida de peso (por ejemplo, *garcinia cambogia*), y otras sustancias nutrientes o sus constituyentes. En ciertas realizaciones, el complemento alimentario o nutraceútico es glucosamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de glucosamina). En ciertas realizaciones, el complemento alimentario o nutraceútico es sulfato de condroitina. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más complementos alimentarios o nutraceúticos. Por ejemplo, el principio activo puede ser la combinación de clorhidrato de glucosamina y sulfato de condroitina.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un agente antiinfeccioso o antimicrobiano o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como antibióticos (incluyendo antibióticos de β -lactama (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, ceftiofur), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina), aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos, cetóolidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina), cicloserina, vancomicina, linezolid, oxazolidinona, pirimetamina, atovacuona, tigeciclina, gliciciclinas), antihelmínticos, antifúngicos, agentes antimalaria, agentes antiprotozoarios, leprostáticos, agentes antituberculosis y antiparásitos. En ciertas realizaciones, el agente antiinfeccioso es azitromicina, claritromicina, roxitromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, una combinación de amoxicilina y clavulanato potásico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más agentes antiinfecciosos o antimicrobianos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un agente tiroideo o modulador de tiroides, incluyendo levotiroxina sódica útil para tratar hipotiroidismo y metimazol útil para tratar hipertiroidismo.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un fármaco modificador del comportamiento tal como agentes antiansiedad y antidepresivos. Los fármacos modificadores del comportamiento ilustrativos incluyen, aunque sin limitación, clorhidrato de bupiriona, clorhidrato de fluoxetina, paroxetina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de clomipramina, doxepina y clorhidrato de imipramina.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos ilustrativos incluyen, aunque sin limitación, glipizida, metformina, acarbosa y glibenclamida.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un compuesto de unión a fosfato. Los compuestos ilustrativos incluyen, aunque sin limitación, clorhidrato de sevelamer, carbonato de aluminio e hidróxido de aluminio.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un agente antiviral o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como abacavir, aciclovir, ganciclovir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, valaciclovir y zidovudina. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más agentes antivirales o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un antiácido, tal como los antiácidos de sodio (por ejemplo, fosfato de trisodio, también denominado "tribase de fosfato de sodio"), antiácidos de calcio (por ejemplo, carbonato de calcio), antiácidos de aluminio (por ejemplo, hidróxido de aluminio), antiácidos de magnesio (por ejemplo, hidróxido de magnesio y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el antiácido es hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, fosfato de trisodio (también denominado "tribase de fosfato de sodio") o una combinación de dos o todos estos tres compuestos. En ciertas realizaciones, el antiácido es una combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio o una combinación de fosfato de trisodio e hidróxido de magnesio a una relación en peso de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 o 3:1.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un regulador del crecimiento de insectos (IGR) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como metopreno, quinopreno, hidropreno, diflubenzuron, o piriproxifeno. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más reguladores del crecimiento de insectos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un antioxidante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como ácido ascórbico, bromelaína, extracto de semilla de uva, cardo de leche, escaramujo, ácido alfa lipoico, beta caroteno, licopeno, luteína y alfa tocoferol. En ciertas realizaciones, el principio activo es una combinación de dos o más antioxidantes o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente farmacéuticamente activo se refiere a una sal (incluyendo una sal de adición de ácidos) del ingrediente farmacéuticamente activo, dentro del alcance del juicio médico apropiado, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y eficaz para el uso pretendido del ingrediente farmacéuticamente activo.

En ciertas realizaciones, el principio activo es un ingrediente farmacéuticamente activo de dosis alta. Un ingrediente farmacéuticamente activo de "dosis alta" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente activo que se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente o mayor de 1 mg/kg de peso corporal a un paciente humano adulto o un sujeto no humano adulto (por ejemplo, un perro, gato, caballo, cerdo, etc.). En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente divulgación tiene una dosis diaria de aproximadamente o mayor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 o 50 mg/kg de peso corporal para un ser humano adulto o un sujeto no humano adulto. En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente divulgación tiene una dosis diaria de aproximadamente o mayor de 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg para un ser humano adulto o un sujeto no humano adulto. En ciertas realizaciones, los ingredientes activos son aquellos que deben darse a aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1 g por dosis en un régimen de dos veces al día, una vez al día o una vez por tratamiento.

Los ingredientes farmacéuticamente activos ilustrativos de dosis alta incluyen tramadol (por ejemplo, tramadol HCl) (100 mg/dosis o mayor), aciclovir (200 mg/dosis), acetaminofeno (300 mg/dosis), metformina (por ejemplo, metformina HCl) (500 mg/dosis), gabapentina (100-800 mg/dosis), glucosamina, sulfato de glucosamina y glucosamina HCl (500 mg/dosis).

En ciertas realizaciones, el principio activo tiene una semivida corta. Un ingrediente farmacéuticamente activo de "semivida corta" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente activo que tiene una semivida de aproximadamente o menor de 12 horas. En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéuticamente activo de la presente divulgación tiene una semivida de aproximadamente o menor de aproximadamente 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 horas en un ser humano (por ejemplo, un paciente humano adulto) o un sujeto no humano (por ejemplo, un perro, gato, caballo, cerdo, etc.). En general, se requiere tomar un ingrediente farmacéuticamente activo de una semivida corta más de dos veces al día en sus formas de liberación inmediata para mantener el nivel de concentración en sangre eficaz a lo largo del día.

En ciertas realizaciones, el principio activo puede ser insoluble, ligeramente soluble, poco soluble, soluble, libremente soluble o muy soluble en agua. Estos términos se definen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

En ciertas realizaciones, el principio activo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1 %, 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, 55 % o 60 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el principio activo está presente en una cantidad de como máximo aproximadamente 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el principio activo está presente en el intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 95 %, tal como de aproximadamente 1 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 20 %, o cualquier otro intervalo entre una cualquiera de la cantidad mínima indicada anteriormente y una cualquiera de la cantidad máxima indicada anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, la composición puede comprender además un segundo ingrediente farmacéuticamente activo. En ciertas realizaciones, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo puede ser de alta dosis y/o de semivida corta. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el principio activo puede comprender clorhidrato de glucosamina y sulfato de condroitina; clorhidrato de tramadol y clorhidrato de glucosamina; glucosamina HCl, condroitina, ascorbato de calcio y sulfato de manganeso; o clorhidrato de tramadol y acetaminofeno.

En ciertas realizaciones, el otro ingrediente farmacéuticamente activo puede tener el mismo o similar efecto farmacéutico que el primer ingrediente farmacéuticamente activo en una composición farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender tramadol y otro agente analgésico. En ciertas realizaciones, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo puede tener un efecto farmacéutico diferente del primer ingrediente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender glucosamina, condroitina, sulfato de manganeso y ascorbato de calcio.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tramadol y otro agente analgésico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tramadol y un analgésico opioide. En ciertas otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende tramadol y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

B. Agentes de liberación sostenida primarios

Las composiciones de la presente divulgación comprenden también un agente de liberación sostenida primario que es un material farmacéuticamente aceptable capaz de formar comprimidos o multiparticulados con un principio activo, un agente similar a cera, y un agente de voluminosidad o esferonización, y proporcionar liberación sostenida del principio activo.

Un "agente de liberación sostenida primario" como se usa en este documento, se refiere a una solución o dispersión acuosa de un polímero insoluble en agua, tal como zeína y etilcelulosa. Los agentes de liberación sostenida primarios ilustrativos incluyen, aunque sin limitación AQUA ZEIN[®], AQUA COAT[®] y SURELEASE[®]. AQUA ZEIN[®] es una dispersión acuosa de zeína. La zeína es una proteína insoluble derivada de maíz. En AQUA ZEIN[®], la zeína se hace soluble en agua usando amoníaco y propilenglicol. Tanto AQUA COAT[®] como SURELEASE[®] son dispersiones acuosas de etilcelulosa. La etilcelulosa es insoluble en agua y se hace que se disuelva o disperse en agua mediante amoníaco y/o un tensioactivo en AQUA COAT[®] y SURELEASE[®]. En ciertas realizaciones, el agente de liberación sostenida primario incluye AQUA ZEIN[®] enriquecido (es decir, una suspensión acuosa de zeína con una mayor concentración de zeína que la AQUA ZEIN[®] disponible en el mercado, tal como disolviendo zeína adicional en AQUA ZEIN[®]). El agente de liberación sostenida primario no incluye polímeros sólidos o soluciones de polímeros en disolventes orgánicos.

En ciertas realizaciones, un agente de liberación sostenida primario se mezcla en primer lugar con un principio activo. Tal mezcla se mezcla posteriormente con un material similar a una cera, y un agente de voluminosidad o esferonización para formar gránulos húmedos, que después se secan y calientan a una temperatura que supera el punto de fusión del agente similar a cera para formar una composición multiparticulada masticable, de liberación sostenida y de sabor enmascarado.

En otras realizaciones, la liberación sostenida resultante y la composición multiparticulada de sabor enmascarado se embeben adicionalmente en una matriz de comprimido para formar un comprimido masticable.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que están implicados dos mecanismos en la composición de esta divulgación para proporcionar propiedades masticables, de liberación sostenida y de sabor enmascarado. El primer mecanismo está basado en la formación de una matriz sólida insoluble ("núcleo") del principio activo por el agente de liberación sostenida primario. El agente de liberación sostenida primario "sella" el principio activo embebiendo el principio activo en el núcleo. Sin embargo, el núcleo de matriz sólida insoluble en solitario no parece tener una liberación sostenida suficiente o propiedad de enmascarado de sabor para una forma de dosificación masticable. Se añade por tanto un mecanismo secundario usando un agente similar a cera, que proporciona liberación sostenida adicional o propiedad de enmascarado de sabor al núcleo posiblemente formando una barrera alrededor del núcleo y sellando las grietas y pliegues en el núcleo con un material hidrófobo. Este proceso de "doble sellado" da como resultado una liberación sostenida sorprendentemente de alto grado y una propiedad de enmascarado del sabor, incluso después de que la composición se haya masticado o roto en trozos más pequeños.

Los comprimidos o composiciones multiparticuladas de la presente divulgación por el proceso de doble sellado son diferentes de aquellas donde el agente de liberación sostenida primario o el agente similar a cera se use individualmente, que no proporcionan suficientes propiedades de enmascarado del sabor como una dosificación masticable y no eran aceptados por gatos para consumo voluntario. Para aclaración, los agentes de liberación sostenida primarios de esta divulgación no se usan como materiales de recubrimiento o se usan únicamente como materiales de recubrimiento, aunque AQUA ZEIN[®], AQUA COAT[®] y SURELEASE[®] se han usado tradicionalmente como materiales de recubrimiento.

En ciertas realizaciones, el agente de liberación sostenida primario está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 %, tal como de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, y de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente de liberación sostenida primario está presente en una cantidad de aproximadamente 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 %, 5 %, 5,5 %, 6 %, 6,5 % o 7 % del peso total de la composición.

C. Agentes similares a cera

Un "agente similar a cera", como se usa en este documento, se refiere a un material natural semisintético o sintético que es plástico (es decir, maleable) a las temperaturas ambientales normales (es decir, 20-25 °C), tiene un punto de fusión por encima de 40 °C, es muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble o insoluble en agua (por ejemplo, tiene una solubilidad en agua menor de aproximadamente 1: 5000 (p/p), y está compuesto de un éster de un alcohol graso y un ácido o ácidos grasos saturados e insaturados, glicérido (mono, di o triglicérido) y ácido graso saturado e insaturado, grasa hidrogenada, aceite vegetal hidrogenado, colesterol, hidrocarburo, polímero hidrófobo que tiene una estructura básica de hidrocarburo, polímero hidrófilo que tiene una estructura básica de hidrocarburo o una combinación de uno o más de los componentes indicados anteriormente.

Un agente similar a cera, como se usa en este documento, incluye una cera comúnmente conocida, tal como ceras de animales e insectos (por ejemplo, cera de abejas, cera China, cera laca, cera de esperma de ballena, cera de lanolina), ceras vegetales (por ejemplo, cera de arrayán, cera de candelilla, cera de carnauba, cera de ricino, cera de esparto, cera Japonesa, aceite de jojoba, cera de uricuri y cera de salvado de arroz), ceras minerales (por ejemplo, ceras de ceresina, cera de montana extraída de lignito y carbón marrón, oxocerita, ceras de turba), ceras de petróleo (por ejemplo, cera de parafina, cera microcristalina) y ceras sintéticas (por ejemplo, ceras de polietileno, ceras de Fischer-Tropsch, ceras modificadas químicamente (por ejemplo, ceras esterificadas o saponificadas), ceras de amida sustituidas y α olefinas polimerizadas). En ciertas realizaciones, la cera es un éster de etilenglicol y dos ácidos grasos.

En ciertas realizaciones, el agente similar a cera es termoplástico, con un punto de fusión por encima de 40 °C (por ejemplo, por encima de 45 °C) y por debajo de 120 °C (por ejemplo, por debajo de 110 °C), incluyendo cualquier valor entre 40 °C y 120 °C. En ciertas realizaciones, el agente similar a cera tiene un punto de fusión en un intervalo formado por dos cualquiera de estos valores entre 40 °C y 120 °C, tal como entre 50 °C y 100 °C. En ciertas realizaciones, el agente similar a cera son aceites vegetales hidrogenados, tales como aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de algodón parcialmente hidrogenado, aceite de semilla de soja hidrogenado, aceite de semilla de soja parcialmente hidrogenado y alcohol estearílico.

En ciertas otras realizaciones, el agente similar a cera es cera vegetal, tal como cera de arrayán, cera de candelilla, cera de carnauba, cera de ricino, cera de esparto, cera Japonesa, aceite de jojoba, cera uricuri, cera de salvado de arroz.

En ciertas realizaciones, el agente similar a cera está presente en la composición en una cantidad de al menos aproximadamente el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 % o 20 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente similar a cera está presente en una cantidad de como máximo aproximadamente 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 % u 80 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente similar a cera está presente en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 %, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, o cualquier intervalo entre una cualquiera de la cantidad mínima indicada anteriormente y una cualquiera de la cantidad máxima indicada anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

D. Agentes de voluminosidad o esferonización

Un "agente de voluminosidad" como se usa en este documento, se refiere a un agente que aumenta la masa de una dosis individual a un tamaño adecuado para compresión del comprimido. En ciertas realizaciones, un agente de voluminosidad es capaz de formar, junto con principio activo, un agente de liberación sostenida primario, un agente similar a cera, una masa de plástico cohesiva que posteriormente puede granularse o extruirse y después comprimirse en comprimidos.

Un "agente de esferonización" como se usa en este documento, se refiere a un agente que junto con un principio activo y un agente similar a cera, forma una masa de plástico cohesivo que posteriormente puede esferonizarse para producir bolitas esféricas o fragmentarse para formar bolitas no esféricas.

En ciertas realizaciones, el agente de voluminosidad o esferonización es celulosa microcristalina, tal como el producto comercializado con el nombre comercial "AVICEL™". Otros agentes de voluminosidad o esferonización ilustrativos incluyen almidón, carboximetilcelulosa sódica y almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado). En ciertas realizaciones, el agente de voluminosidad o esferonización es una combinación de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

Los agentes de voluminosidad o esferonización ilustrativos adicionales incluyen azúcar en polvo, fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, manitol, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, sorbitol, etc.

En ciertas realizaciones, el agente de voluminosidad o esferonización (por ejemplo, celulosa microcristalina o una combinación de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado) está presente en la composición en una cantidad de al menos aproximadamente el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12 %, 14 %, 16 %, 18 %, 20 %, 22 % o 25 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente de voluminosidad o esferonización está presente en una cantidad de como máximo aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 % del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente de voluminosidad o esferonización está presente en el intervalo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 45 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 65 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 55 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 55 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, o cualquier intervalo entre una cualquiera de la cantidad mínima indicada anteriormente y una cualquiera de la cantidad máxima indicada anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

E. Liberación sostenida

La composición de la presente divulgación proporciona liberación sostenida del principio activo.

La expresión "liberación sostenida" como se usa para describir la presente divulgación se refiere a la liberación del principio activo más lentamente que desde una forma de dosificación de liberación inmediata. El término puede usarse de forma intercambiable con "liberación lenta", "liberación controlada" o "liberación prolongada". La propiedad de liberación sostenida de una composición normalmente se mide mediante un método de disolución *in vitro* y se confirma mediante un perfil concentración en sangre *in vivo* - tiempo (es decir, un perfil farmacocinético).

La expresión "formas de dosificación de liberación inmediata" se refiere a formas de liberación en las que al menos un 75 % del principio activo se libera o disuelve en aproximadamente media hora después de la administración *in vivo* o en un ensayo de disolución *in vitro* como se sabe en la técnica o se proporciona en este documento.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente divulgación se refiere al principio activo en una forma casi lineal, durante al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas. Un ingrediente farmacéuticamente activo se libera de una manera "casi lineal" durante un periodo de tiempo especificado si la velocidad de liberación del agente no cambia más del 20 % durante cada hora dentro del periodo de tiempo especificado.

En ciertas realizaciones, la composición tiene la siguiente velocidad de disolución *in vitro* medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento: de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % del principio activo liberado después de 4 horas; de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % del principio activo liberado después de 8 horas y de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 % del principio activo liberado después de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la composición tiene la siguiente velocidad de disolución *in vitro* medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento: de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % del principio activo liberado después de 4 horas; de aproximadamente 35 % a aproximadamente 65 % del principio activo liberado después de 8 horas y de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % del principio activo liberado después de 12 horas.

En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento de como máximo 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 2 horas, como máximo aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 4 horas, como máximo aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 6 horas, como máximo aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 8 horas, como máximo aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 10 horas, o como máximo aproximadamente 60 %, 70 %, 80 % o 90 % del principio activo liberado después de 12 horas.

La expresión "estallido inicial" se refiere a un vertido incontrolado o liberación rápida del principio activo (por ejemplo, mayor del 10 % de la carga de fármaco) desde una forma de dosificación inmediatamente después de una exposición a un medio acuoso (tal como saliva o fluido gástrico). Un estallido es indeseado puesto que frustra el fin de una liberación sostenida y/o enmascarado del sabor para una composición masticable.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente divulgación tienen un estallido inicial mínimo de ingredientes activos, tal como o mayor de aproximadamente el 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % durante los primeros 1 a 5 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* (por ejemplo, el método de cesta USP convencional). Tal característica permite la preparación de formulaciones de enmascarado del sabor, especialmente deseables para ingredientes activos con sabores desagradables (por ejemplo, tramadol, ibuprofeno, cetaminofeno y

ciertas vitaminas) y para pacientes humanos jóvenes o para pacientes animales tales como gatos.

En ciertas realizaciones, las composiciones de esta divulgación son masticables. "Masticable", "resistente al masticado" o similares se refiere a la capacidad de un comprimido o composición multiparticulada para mantener su propiedad de liberación sostenida y de enmascarando el sabor si se fragmenta en 4 o más trozos más pequeños (por ejemplo, 4 o más trozos iguales).

En ciertas realizaciones donde la composición tiene la siguiente velocidad de disolución *in vitro* medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento: de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % del principio activo liberado después de 4 horas; de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 75 % del principio activo liberado después de 8 horas y de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 % del principio activo liberado después de 12 horas, la composición retiene la velocidad de disolución *in vitro* anterior cuando el comprimido o la bolita se fragmenta en 4 trozos iguales.

En ciertas realizaciones donde la composición tiene la siguiente velocidad de disolución *in vitro* medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento: de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % del principio activo liberado después de 4 horas; de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 65 % del principio activo liberado después de 8 horas, y de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % del principio activo liberado después de 12 horas, la composición retiene la velocidad de disolución *in vitro* anterior cuando el comprimido o la bolita se fragmenta en 4 trozos iguales.

En ciertas realizaciones la velocidad de disolución *in vitro* promedio medida por el método de cesta USP convencional proporcionado en este documento de una composición en comprimidos o formas multiparticuladas (por ejemplo, en una forma de comprimido) durante las primeras 2, 4, 6, 8, 10 o 12 horas no aumenta en más de aproximadamente 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % cuando los comprimidos o bolitas se fragmentan en 4 trozos iguales.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación, cuando se administra por vía oral a un paciente que la necesite a una dosis diaria equivalente de una formulación de liberación inmediata, proporciona una concentración en plasma de este principio activo a o por encima de su concentración eficaz mínima durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente igual a o aproximadamente 1,5, 2, 3, 4 o 5 veces el de la formulación de liberación inmediata administrada a una dosis diaria convencional (es decir, la dosis diaria de acuerdo con la descripción oficial del producto para la formulación o la dosis aprobada por la autoridad reguladora (por ejemplo, la FDA de Estados Unidos) para la formulación).

F. Forma física - multiparticulados

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación está en forma de multiparticulados, partículas discretas que constituyen una forma de dosificación de múltiples unidades. Los multiparticulados incluyen, por ejemplo, bolitas (por ejemplo, bolitas esféricas o no esféricas) y gránulos.

El término "bolitas" se refiere a pequeñas partículas con formas y tamaños aproximadamente uniformes producidas por un proceso de extrusión. Una "partícula pequeña" se refiere a una partícula cuyo diámetro, longitud, altura, anchura o similares son, como máximo, 10 mm (por ejemplo, como máximo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 mm). Las partículas pequeñas tienen tamaños aproximadamente uniformes si el diámetro, longitud, altura, anchura o similares de la partícula más pequeña son al menos aproximadamente la mitad del diámetro longitud, altura, anchura o similares promedio de las partículas y si el diámetro longitud, altura, anchura o similares de la partícula más grande son como máximo aproximadamente dos veces el diámetro longitud, altura, anchura o similares promedio de las partículas.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación está en forma de bolitas esféricas. El término "bolita esférica" se refiere a perlas, perlitas, partículas esféricas, esferoides o similares que son de forma redonda o aproximadamente redonda (es decir, que tienen o que se aproximan a la forma de una esfera pequeña) y en general se realizan mediante un proceso de extrusión y esferonización.

En ciertas realizaciones, el tamaño promedio (es decir, el diámetro promedio) de los gránulos esféricos de acuerdo con esta divulgación puede ser de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm, incluyendo cualquier intervalo formado por dos valores cualquiera entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 3 mm.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación puede estar en forma de bolitas no esféricas (es decir, en forma distinta de bolitas esféricas), tal como bolitas cilíndricas. En ciertas realizaciones, las bolitas cilíndricas pueden tener una altura aproximadamente igual a aproximadamente 2-3 veces del diámetro del cilindro. En ciertas realizaciones, el diámetro de cilindro promedio es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm. La expresión "bolita no esférica" se refiere también a extruidos o fideos o fideos pequeños generalmente fabricados por un proceso de extrusión.

El término "gránulos" se refiere a partículas pequeñas sin formas y tamaños aproximadamente uniformes por un proceso de granulación. Los gránulos generalmente son menos uniformes en tamaño o forma que las bolitas. En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación puede estar en forma de gránulos.

5 G. Ingredientes adicionales y recubrimiento

Opcionalmente, la composición de la presente divulgación (por ejemplo, en una forma de comprimidos) puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables inactivos, incluyendo aglutinantes, antioxidantes, colorantes, lubricantes, emolientes y agentes aromatizantes.

10 Los aglutinantes adecuados incluyen hidroxialquil celulosa solubles en agua tales como povidona, polivinilpirrolidona, goma de xantano, gomas de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa sódica (CMC), gelatina, almidón o polímeros insolubles en agua, tal como almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500™ de Colorcon), polímeros o copolímeros acrílicos, o alquil celulosas
15 tales como etil celulosa.

Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina E o palmitato de ascorbilo.

20 Los colorantes adecuados pueden seleccionarse de cualquier pigmento FDyC, tintes o lacas.

Los lubricantes pueden incorporarse también en la composición de la presente divulgación por diversas razones. Reducen la fricción entre el polvo y la pared del troquel durante la compresión y eyección. Esto evita que el polvo se pegue a los punzones de comprimidos y facilita su eyección desde los punzones de comprimidos, etc. Los ejemplos
25 de lubricantes adecuados incluyen talco, ácido esteárico, aceite vegetal, estearato de calcio, estearato de cinc, estearato de magnesio etc.

Pueden incorporarse también emolientes en las composiciones de la presente divulgación. Un emoliente proporciona las características de flujo al polvo. Los ejemplos de emolientes adecuados incluyen talco, dióxido de silicio y almidón de maíz.
30

Otros excipientes que pueden incorporarse en las composiciones de la presente divulgación incluyen conservantes o cualquier otro excipiente usado habitualmente en la industria farmacéutica.

35 En ciertas realizaciones, estos otros ingredientes pueden estar presentes en los comprimidos o multiparticulados como máximo a aproximadamente el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % del peso total de los comprimidos.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación opcionalmente está recubierta para controlar la liberación adicional de fármaco, el aspecto, la protección frente a humedad o mejorar el sabor y el olor.
40

La expresión "recubrimiento de barrera de liberación sostenida" se refiere a un recubrimiento sobre una forma de dosificación (por ejemplo, comprimidos) que sustancialmente ralentizan la liberación del principio activo de la forma de dosificación. Más específicamente, la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida sobre una forma de dosificación reduce la velocidad de disolución *in vitro* del principio activo dentro de las primeras dos horas
45 (medido por el método desvelado en este documento) al menos en aproximadamente un 50 %.

Los materiales de recubrimiento de liberación sostenida adecuados incluyen ceras insolubles en agua, agentes similares a cera y polímeros tales como aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado), polimetacrilatos (por ejemplo, los polímeros EUDRAGIT™) o celulosas insolubles en agua, tales como alquil celulosas (por ejemplo, etilcelulosa).
50

H. Formulaciones ilustrativas

A menos que se proporcione de otra manera, las formulaciones ilustrativas descritas en esta subsección pueden comprender cualquier principio activo, especialmente uno o más de aquellos descritos específicamente anteriormente, cualquier agente de liberación sostenida primario (por ejemplo, AQUA ZEIN®), cualquier agente similar a cera (por ejemplo, aceite vegetal hidrogenado y cera vegetal, especialmente aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba) y cualquier agente de voluminosidad o esferonización (por ejemplo, celulosa microcristalina o una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado). Además, tales formulaciones
60 ilustrativas están en una forma de comprimido o multiparticulado y proporcionan liberación sostenida del principio activo (que por ejemplo tiene una velocidad de disolución *in vitro* del principio activo medida por el método de cesta USP convencional de como máximo 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % liberado después de 2 horas, o que satisfacen una o más de las características de liberación sostenida proporcionadas en este documento, especialmente descritas en la subsección anterior titulada "E. Liberación Sostenida") sin requerir la
65 presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida sobre los comprimidos o multiparticulados.

En ciertas realizaciones, la composición multiparticulada de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 30 % en peso de un agente de liberación sostenida primario; (c) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % en peso de un agente similar a cera, y (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 % en peso de un agente de voluminosidad o esferonización.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en formas de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 20 % en peso del agente de liberación sostenida primario; (c) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en peso de un agente similar a cera y (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en peso de un agente de voluminosidad o esferonización. En ciertas realizaciones, la composición está en una forma de comprimido y comprende además de aproximadamente 10 a 50 % de ingredientes de formación de comprimidos y/o recubrimiento.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en formas de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 30 % en peso de un agente de liberación sostenida primario; (c) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % en peso de un agente similar a cera y (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso de un agente de voluminosidad o esferonización.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 15 % en peso de un agente de liberación sostenida primario; (c) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 % en peso de un agente similar a cera, y (d) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 45 % en peso de un agente de voluminosidad o esferonización.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 80 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 30 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal, y (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 % en peso de un principio activo; (b) de 1 % a 15 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 55 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal, y (d) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 45 % en peso de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % en peso de clorhidrato de fenilpropanolamina; (b) de 0,5 % a 10 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de clorhidrato de fenilpropanolamina; (b) de 1 % a 5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o aceite vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % en peso de glucosamina HCl, condroitina, ascorbato de calcio, sulfato de manganeso o una mezcla de los mismos, (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína, (c) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal; (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % en

peso de multivitaminas y minerales, (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína, (c) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado o cera de carnauba) y (d) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso de celulosa microcristalina.

5 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % en peso de tramadol HCl, (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 25 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína, (c) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado o cera de carnauba) y (d) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 60 % en peso de celulosa microcristalina.

10 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 4 % o 5 % en peso de clorhidrato de fenilpropanolamina; (b) aproximadamente 2,5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 50 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 24 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 14 % en peso de almidón pregelatinizado.

20 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 4 % en peso de clorhidrato de fenilpropanolamina; (b) aproximadamente 5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 48 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 24 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 14 % en peso de almidón pregelatinizado.

25 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 1 % en peso de clorhidrato de fenilpropanolamina; (b) aproximadamente 2,5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 49 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 27 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 14 % en peso de almidón pregelatinizado.

30 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 22,50 % en peso de glucosamina HCl, aproximadamente 10,10 % de sulfato de condroitina, aproximadamente 1,12 % de ascorbato de calcio y aproximadamente 0,28 % de sulfato de manganeso; (b) aproximadamente 10,20 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 27,43 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 14,69 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 7,68 % en peso de almidón pregelatinizado.

35 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso de glucosamina HCl, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % de sulfato de condroitina, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % de ascorbato de calcio y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 % de sulfato de manganeso; (b) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso de almidón pregelatinizado.

40 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 63,7 % en peso de glucosamina HCl; (b) aproximadamente 2 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 20 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 8,8 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 5,9 % en peso de almidón pregelatinizado.

45 En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % en peso de glucosamina HCl; (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 28 % en peso de glucosamina HCl; (b) aproximadamente 2 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 20 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) aproximadamente 8,8 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente 5,9 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso de glucosamina HCl; (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), (d) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % en peso de almidón pregelatinizado.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 70 % en peso de multivitaminas y minerales; (b) aproximadamente 4 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 6,4 % en peso de cera de carnauba o aceite de semilla de algodón hidrogenado y (d) aproximadamente 15 % en peso de celulosa microcristalina.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % en peso de multivitaminas y minerales; (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 3 % a aproximadamente 25 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba) y (d) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 % en peso de celulosa microcristalina.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en una forma de comprimido o multiparticulado comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) aproximadamente 10 % en peso de tramadol HCl; (b) aproximadamente 5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 50 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), en la que aproximadamente un 45,2 % del aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal está presente como un recubrimiento sobre los comprimidos o multiparticulados, y aproximadamente un 4,8 % del aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal está presente en el núcleo de los comprimidos o multiparticulados, (d) aproximadamente un 27,75 % en peso de celulosa microcristalina y (e) aproximadamente un 2,5 % en peso de almidón pregelatinizado. En ciertas realizaciones, los comprimidos o multiparticulados recubiertos comprenden además aproximadamente un 4,8 % de un aromatizante (por ejemplo, aroma de hígado de cerdo o aroma de atún) en el recubrimiento.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en forma de comprimidos o multiparticulados recubiertos comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (a) de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de tramadol HCl; (b) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado y cera de carnauba), en la que de 35 % a aproximadamente 55 % del aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal está presente como un recubrimiento sobre los comprimidos o multiparticulados, y aproximadamente de 3 % a aproximadamente 6 % del aceite vegetal hidrogenado está presente en el núcleo de los comprimidos o multiparticulados; (d) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de almidón pregelatinizado. En ciertas realizaciones, los comprimidos o multiparticulados recubiertos comprenden además de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % de un aromatizante (por ejemplo, aroma de hígado de cerdo o aroma de atún) en el recubrimiento.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación en forma de partículas o multiparticulados recubiertos comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (1) en el núcleo, (a) aproximadamente 20,5 % en peso de tramadol HCl; (b) aproximadamente 25,5 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) aproximadamente 30,9 % en peso de cera de carnauba y (d) aproximadamente 23,1 % en peso de celulosa microcristalina; y (2) en el recubrimiento, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado), en el que el recubrimiento es de aproximadamente 40 % en peso de los comprimidos o multiparticulados recubiertos.

En ciertas realizaciones, la composición de la presente divulgación está en forma de comprimidos o multiparticulados recubiertos comprende, consiste esencialmente en, o consiste en: (1) en el núcleo, (a) de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de tramadol HCl; (b) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína; (c) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de aceite vegetal hidrogenado o cera vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de

algodón hidrogenado y cera de carnauba) y (d) de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de celulosa microcristalina; y (2) en el recubrimiento, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado), en el que el recubrimiento es de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % en peso de los comprimidos o multiparticulados recubiertos.

II. Formas de dosificación

En otro aspecto, se proporcionan formas de dosificación oral que comprenden las composiciones desveladas en este documento.

La expresión "forma de dosificación oral" se refiere a un dispositivo que suministra colectivamente, por ingestión oral, la cantidad deseada de un principio activo, para conseguir una dosis deseada del principio activo. Normalmente, la forma de dosificación oral es un polvo para suspensión oral, un paquete o saquito de dosis unitaria, un comprimido o una cápsula.

En ciertas realizaciones, las bolitas de la presente divulgación pueden mezclarse con un vehículo y envasarse en un recipiente tal como una botella de tapón de rosca. Antes de la dosificación, a la mezcla se le añade agua u otro líquido y se agita para formar una "suspensión oral". En esta suspensión oral, las bolitas que contienen el principio activo pueden (a) suspenderse completamente en el vehículo o (b) suspenderse parcialmente en el vehículo y parcialmente en solución con el vehículo.

En ciertas realizaciones, la composición multiparticulada de la presente divulgación puede mezclarse con o ponerse en el pienso para permitir que el paciente animal lo coma voluntariamente.

El término "vehículo" se refiere a una mezcla de ingredientes farmacéuticamente aceptables puestos juntos para facilitar la suspensión de las bolitas y mejorar el sabor de una suspensión oral. Un vehículo útil en esta invención puede contener agentes de suspensión, agentes antiaglomerantes, cargas, edulcorantes, aromatizantes, colorantes y/o lubricantes.

Los ejemplos de agentes de suspensión o espesantes incluyen goma de xantano, almidón, goma guar, alginato de sodio, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ácido poliacrílico, gel de sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio y dióxido de titanio.

Los ejemplos de agentes antiaglomerantes o cargas incluyen óxido de silicio coloidal y lactosa.

Pueden emplearse otros excipientes convencionales en las composiciones de esta invención, incluyendo aquellos excipientes bien conocidos en la técnica. En general, los excipientes tales como pigmentos, lubricantes, edulcorantes, aromatizantes y similares pueden usarse para fines generales y en las cantidades típicas sin afectar adversamente a las propiedades de las composiciones.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede envasarse en un frasco, paquete, bolsita, saquito o cápsula.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende el principio activo a una dosis de al menos aproximadamente 10, 20, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 750, 800 o 900 mg o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 gramos por dosis.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona formas de dosificación unitaria que comprenden una cantidad eficaz de clorhidrato de fenilpropanolamina. En ciertas realizaciones, tales formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg de clorhidrato de fenilpropanolamina por unidad, tal como de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de clorhidrato de fenilpropanolamina por unidad o aproximadamente 75 mg por unidad.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es para uso en una dosis unitaria. "Dosis unitaria", como se usa en este documento, se refiere a administrar solo una dosis de un principio activo en el transcurso completo de la terapia.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras la administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración en plasma del agente activo en el paciente a o por encima de su concentración eficaz mínima durante al menos aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 o 168 horas.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras la administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración en plasma del agente activo en el paciente a o por encima de su concentración eficaz mínima durante un periodo de tiempo que es al menos aproximadamente 2, 3, 4 o 5 veces el de una formulación de liberación inmediata administrada a una dosis convencional.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es adecuada para administración a un paciente que lo necesite una, o no más de una o dos veces por día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete días, una vez cada una, dos, tres o cuatro semanas o una vez por tratamiento.

5 III. Métodos de preparación de composiciones

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar las composiciones y formas de dosificación descritas en este documento.

10 Por ejemplo, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar una composición multiparticulada masticable, de liberación sostenida que comprende (i) un principio activo; (ii) un agente de liberación sostenida primario, (iii) un agente similar a cera; y (iv) un agente de voluminosidad o esferonización, comprendiendo el método: (a) mezclar el principio activo con el agente de liberación sostenida primario para formar un núcleo; (b) mezclar el núcleo de la etapa (a) con el agente similar a cera, el agente de voluminosidad o esferonización y un líquido (por ejemplo, agua o un disolvente farmacéutico); (c) granular o extruir la mezcla de la etapa (b) para obtener gránulos o extruidos, (d) secar los gránulos o extruidos, (e) calentar los gránulos o extruidos secos a una temperatura que supere el punto de fusión del agente similar a cera y (f) calibrar los gránulos secos o fragmentar los extruidos secos para formar bolitas no esféricas.

20 En ciertas realizaciones, (i) un principio activo; (ii) un agente de liberación sostenida primario, (iii) un agente similar a cera; y (iv) un agente de voluminosidad o esferonización, comprendiendo el método: (a) mezclar el principio activo con el agente de liberación sostenida primario para formar un núcleo, (b) mezclar el núcleo con el agente similar a cera, el agente de voluminosidad o esferonización y un líquido (por ejemplo, agua o disolvente farmacéutico); (c) extruir para obtener un extruido, (d) esferonizar los extruidos para formar bolitas esféricas, (e) secar las bolitas esféricas y (f) calentar las bolitas secas a una temperatura que supere el punto de fusión del agente similar a cera.

En ciertas realizaciones, los gránulos, bolitas no esféricas o bolitas esféricas secos se llenan adicionalmente en cápsulas.

30 En ciertas realizaciones, los gránulos, bolitas no esféricas o bolitas esféricas secos se recubren adicionalmente con una composición de recubrimiento proporcionada en este documento, tal como una composición de recubrimiento que comprende un agente similar a cera.

35 En ciertas realizaciones, los gránulos, bolitas no esféricas o bolitas esféricas secos se mezclan adicionalmente con otros ingredientes de formación de comprimidos y se comprimen en forma de comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos se recubren adicionalmente con una composición de recubrimiento proporcionada en este documento, tal como una composición de recubrimiento que comprende un agente similar a cera.

40 Los gránulos, extruidos o bolitas esféricas o bolitas no esféricas húmedos preparadas a partir de los procesos anteriores pueden secarse y calentarse a una temperatura que supera el punto de fusión del agente similar a cera. El proceso de secado/calentamiento puede aplicarse en dos etapas consecutivas. La primera etapa es el secado para principalmente retirar el agua y provocar que los gránulos/extruidos/bolitas se endurezcan suficientemente para permitir su calentamiento más riguroso en la segunda etapa del calentamiento. Una menor temperatura (por ejemplo, de aproximadamente 40 °C, que está por debajo del punto de fusión del agente similar a cera, o temperatura ambiente, es decir, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C) normalmente es suficiente para el fin del secado y se prefiere para la estabilidad del principio activo. El tiempo de secado de la primera etapa puede variar de 10 minutos a varias horas o mayor dependiendo del tamaño de lote, la eficacia de la secadora usada y la temperatura de secado. El punto final de la primera etapa de secado es el contenido de agua (es decir, el nivel de humedad) de no más de aproximadamente un 10 % respecto al peso total de los gránulos, extruido o bolitas después de la primera etapa de secado.

50 La segunda etapa de secado reduce adicionalmente el contenido de agua a no más de aproximadamente un 5 % (por ejemplo, no más de aproximadamente un 2 %). En ciertas realizaciones, la segunda etapa de secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C mayor que el punto de fusión del agente similar a cera (por ejemplo, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 75 °C) para retirar el agua unida fuertemente. El tiempo de secado de la segunda etapa de secado puede variar, tal como de 15 minutos a varias horas o mayor dependiendo del tamaño de lote y la eficacia de la secadora. Puede aplicarse una temperatura incluso mayor siempre y cuando no provoque la deformación o aglomeración de los gránulos/extruidos/bolitas o la degradación térmica de los ingredientes activos u otros. Además de reducir el contenido de agua a no más de aproximadamente el 5 %, la segunda etapa consiste en proporcionar una liberación sostenida adicional y una propiedad de enmascarado del sabor.

60 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la segunda etapa de secado, que parece un tratamiento de recocido térmico, se cree que provoca una fusión parcial del agente similar a cera y sella cualquier grieta, poro o pliegue que pueda estar presente en la composición multiparticulada seca (es decir, granulados, extruidos, bolitas esféricas o bolitas no esféricas).

En ciertas realizaciones, el proceso de secado es una etapa continua donde la temperatura experimenta una rampa de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C por encima del punto de fusión del agente similar a cera en el tiempo programado. En ciertas realizaciones, el secado y calentamiento de los gránulos, extruidos, bolitas esféricas o bolitas no esféricas puede realizarse en un proceso en lecho fluido, un horno de convección o de microondas.

En ciertas realizaciones, el proceso de secado comprende una tercera etapa de secado adicional de los granulados, extruidos, bolitas esféricas o bolitas no esféricas a una temperatura por debajo del punto de fusión del agente similar a cera hasta que el nivel del extruido resultante no es mayor del 1 %. Esta tercera etapa de secado puede ser una etapa distinta o puede combinarse con la primera y segunda etapas de secado en una etapa continua.

Aunque el secado a una temperatura mayor que la temperatura de fusión del agente similar a cera se prefiere en ciertas realizaciones, no se requiere. Por consiguiente, en otras ciertas realizaciones, los gránulos, extruidos, bolitas esféricas o bolitas no esféricas húmedos pueden secarse solo a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del agente similar a cera.

En ciertas realizaciones, los gránulos, bolitas esféricas o no esféricas o comprimidos secos producidos a través del proceso de extrusión anterior se recubren adicionalmente con una composición de recubrimiento. Tal composición de recubrimiento puede comprender un agente similar a cera, un agente de liberación sostenida primario, un saborizante, un colorante o una combinación de los mismos.

IV. Métodos de uso de las composiciones y formas de dosificación

En un aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para usar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden usarse para tratar o prevenir (es decir, reducir el riesgo de) enfermedades o trastornos que los agentes farmacéuticamente activos en las composiciones son adecuados para tratar o prevenir.

Las enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin limitación, incontinencia, congestión, hipotiroidismo, hipertiroidismo, ansiedad, depresión y otros trastornos del comportamiento, dolor, inflamación, infección, diabetes, hiperfosfatemia, enfermedades crónicas y deficiencias alimentarias.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar la incontinencia en un animal, que comprende administrar por vía oral a un paciente animal que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de fenilpropanolamina o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de fenilpropanolamina).

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar la congestión, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de fenilpropanolamina o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de fenilpropanolamina).

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para suprimir el apetito, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de fenilpropanolamina o su sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de fenilpropanolamina).

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar hipotiroidismo, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en el documento que comprende una cantidad eficaz de levotiroxina de sodio.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar hipertiroidismo, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de metimazol.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar ansiedad, depresión u otro trastorno del comportamiento, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de un agente antiansiedad, antidepresivo o un fármaco modificador del comportamiento. En ciertas realizaciones, el agente antiansiedad, antidepresivo o fármaco modificador del comportamiento es clorhidrato de buspirona, clorhidrato de fluoxetina, paroxetina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de clomipramina, doxepina o clorhidrato de imipramina.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para reducir el dolor, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar inflamación, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. En ciertas realizaciones, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo es carprofeno, deracoxib, etodolac, firocoxib, ketoprofeno, meloxicam, piroxicam o tepoxalina.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar diabetes, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de un agente antidiabético. En ciertas realizaciones, el agente antidiabético es glipizida, clorhidrato de metformina, acarbosa o glibenclamida.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar hiperfosfatemia, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de unión a fosfato. En ciertas realizaciones, el compuesto de unión a fosfato es clorhidrato de sevelamer, carbonato de aluminio o hidróxido de aluminio.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o evitar una enfermedad crónica, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de nutraceutico. En ciertas realizaciones, el nutraceutico es clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, una vitamina, un concentrado de proteína de la leche, un antioxidante, un agente antiinflamatorio, un flavonoide, un prebiótico, un agente para pérdida de peso, multivitaminas o minerales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una deficiencia alimentaria, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en este documento que comprende una cantidad eficaz de nutraceutico. En ciertas realizaciones, el nutraceutico es clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, una vitamina o multivitaminas, minerales, un concentrado de proteína de la leche, un antioxidante, un agente antiinflamatorio, un flavonoide, un prebiótico, un agente de pérdida de peso o una combinación de los mismos.

Los pacientes que necesiten tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno incluyen tanto pacientes humanos (por ejemplo, pacientes humanos adultos) como pacientes no humanos (por ejemplo, perros, gatos, caballos u otros animales de compañía o animales de granja).

Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de agente farmacéuticamente activo eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno. Tal cantidad puede determinarse mediante métodos apropiados conocidos en la técnica. Por ejemplo, una cantidad suficiente de un analgésico o analgésicos (tal como tramadol y acetaminofeno) en una composición farmacéutica de la presente divulgación puede determinarse usando diversos métodos para medir la analgesia tal como los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente N° 20050089558, Collier et al., Br. J. Pharmacol. 32: 295, 1968; D'Amour et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74, 1941; y Hargreaves et al., Pain 32: 77, 1988.

El siguiente ejemplo se proporciona a modo de ilustración y no de limitación.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos de liberación sostenida masticables de fenilpropanolamina (PPA) por extrusión

Se prepararon comprimidos de liberación sostenida masticables cada uno de los cuales contenía 75 mg de fenilpropanolamina (PPA) de acuerdo con el método descrito a continuación. Los perfiles de disolución *in vitro* de dichos comprimidos masticables se compararon con los del producto comercializado, cápsulas de CYSTOLAMINE® (que también contenía 75 mg de PPA por cápsula).

Materiales:

Tabla 1A

Ingrediente	Proveedor
Fenilpropanolamina HCl	Spectrum Chemicals
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	FMC Biopolymer
Almidón Pregelatinizado (Starch 1500)	Colorcon
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	Stereotex
AQUA ZEIN® con Amoniaco (Zeína al 14 %)	Freeman Industries
Agua Desionizada	LATITUDE Pharmaceuticals

5 Composiciones:

Estudio 1 - Formulación experimental

A. Extruidos con forma de fideo ("fideos") que contienen un 2,5 % de zeína Tabla 1B

10

Ingrediente	Peso del Lote (g)		% (p/p en peso en seco)
	Masa en Húmedo	Masa en Seco	
Fenilpropanolamina HCl	12,0	12,0	4,0
Celulosa Microcristalina	75,0	75,0	25,0
Almidón Pregelatinizado	45,0	45,0	15,0
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	160,5	160,5	53,5
AQUA ZEIN® (al 14 % en agua)	53,6	7,5	2,5
Agua D.I.	160,0	0,0	0,0
Total	506,1	300,0	100,0

B. Fideos que contienen 5 % de zeína Tabla 1C

Ingrediente	Peso del Lote (g)		% (p/p en peso en seco)
	Masa en Húmedo	Masa en Seco	
Fenilpropanolamina HCl	12,0	12,0	4,0
Celulosa Microcristalina	75,0	75,0	25,0
Almidón Pregelatinizado	45,0	45,0	15,0
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	153,0	153,0	51,0
AQUA ZEIN® (al 14 % en agua)	107,1	15,0	5,0
Agua D.I.	120,0	0,0	0,0
Total	512,1	300,0	100,0

15 C. Comprimido

Tabla 1D

Ingrediente	Peso del Lote (g)	Peso de la Unidad (mg)	% (p/p)
"Fideos" de la Tabla 1B o 1C	94,0	1880,0	94,0
Aroma de Hígado de Cerdo	5,0	100,0	5,0

ES 2 536 736 T3

Estearato de Magnesio	1,0	19,7	1,0
Peso Objetivo Total	100,0	2000,0	100,0

Estudio 2 -Formulación de prototipo

A. Fideos con 2,5 % de AQUA ZEIN®

Tabla 1E

Ingrediente	Peso del Lote (g)		% (p/p en peso en seco)
	Masa en Húmedo	Masa en Seco	
Fenilpropanolamina HCl	15,0	15,0	5,0
Celulosa Microcristalina	75,0	75,0	25,0
Almidón Pregelatinizado	45,0	45,0	15,0
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	157,5	157,5	52,5
AQUA ZEIN® (al 14 % en agua)	53,6	7,5	2,5
Agua D.I.	160,0	0,0	0,0
Total	506,1	300,0	100,0

B. Comprimido

Tabla 1F

Ingrediente	Peso del Lote (g)	Peso de la Unidad (mg)	% (p/p)
Fideos de la Tabla 1E	141,0	1852,0*	94,0
Aroma de Hígado de Cerdo	7,5	98,5	5,0
Estearato de Magnesio	1,5	19,7	1,0
Peso Objetivo Total	150,0	1970,2	100,0
* Contiene 75 mg de fenilpropanolamina (PPA) en forma de base libre			

Procedimiento de fabricación

Fideos:

Se mezcló AQUA ZEIN® con PPA usando una mezcladora de baja cizalla antes de la combinación con Avicel PH102, almidón y aceite de semilla de algodón. Se añadió agua para producir un material en forma de pasta húmeda (masa) con un contenido de humedad diana de aproximadamente 40 %. Se produjeron extruidos (fideos húmedos) haciendo pasar la masa a través de un tamiz abovedado de 1,2 mm de una extrusora. Los fideos húmedos se secaron a temperatura ambiente durante una noche antes de calentarlos en un horno a 60-70 °C hasta que el nivel de humedad era ≤ 5 %. Los fideos se continuaron secando usando una secadora de lecho fluido hasta un nivel de humedad de ≤1 %.

Comprimidos:

Los fideos secados se fragmentaron y forzaron a través de un tamiz de malla 10. Los fideos tamizados se mezclaron con un 5 % de aroma de hígado de cerdo usando una mezcladora en V antes de la lubricación con un 1 % de estearato de magnesio. Los comprimidos se comprimieron hasta el peso objetivo con una dureza > 20 Kp.

Ensayo analítico:

Ensayo HPLC:

El análisis de la potencia de PPA en las muestras de comprimidos o fideos se realizó usando un método RP-HPLC en las siguientes condiciones operativas:

Tabla 1G

Sistema de HPLC:	Shimadzu (LC-10AD)												
Columna:	Thermo - Bata Basic 18, 150x4,6 mm, 5 m												
Temperatura de la Columna:	30 °C												
Fase Móvil A:	0,041 % p/v de trietilamina, 0,015 % p/v de ácido fosfórico, 0,48 % p/v de fosfato de sodio monobásico, 0,152 % p/v de 1-hexamesulfonato de sodio, 20 % v/v de metanol en agua												
Fase Móvil B:	100 % Metanol												
Gradiente:	<table> <tr> <th>Tiempo (min)</th><th>% Fase Móvil B</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>30</td></tr> <tr> <td>4,0</td><td>100</td></tr> <tr> <td>6,0</td><td>100</td></tr> <tr> <td>6,5</td><td>30</td></tr> <tr> <td>10,0</td><td>30</td></tr> </table>	Tiempo (min)	% Fase Móvil B	0,0	30	4,0	100	6,0	100	6,5	30	10,0	30
Tiempo (min)	% Fase Móvil B												
0,0	30												
4,0	100												
6,0	100												
6,5	30												
10,0	30												
Detector:	UV												
Longitud de onda	210 nm												
Volumen de inyección:	20 µl												
Caudal:	1,0 ml/min												
Tiempo de Ensayo:	10 min												
Concentración de la muestra	1,0 mg/ml												

Disolución in vitro:

5 Los comprimidos de liberación sostenida masticables se ensayaron para disolución *in vitro* usando un aparato de disolución USP en las siguientes condiciones:

Tabla 1H

10

Aparato	Aparato de disolución USP I (cesta)
Medio	Agua
Volumen de medio	1000 ml
Temperatura	37 °C
Velocidad de agitación	50 RPM
Volumen de muestra	1 ml (sin volver a rellenar con medio nuevo). Cada muestra se filtró a través de un filtro de 30 micrómetros antes de llenarla en el vial de HPLC.
Instrumento de ensayo	HPLC

Resultados:

15 En la Figura 1 se presentan los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos de liberación sostenida masticables (n=2 cada uno) que contenían una potencia de 75 mg de PPA como sal clorhidrato a diversos niveles de Zeína. Los perfiles de comprimidos cortados en 4 trozos se incluyen también para simular comprimidos masticados. Los comprimidos que contenían 2,5 % de Zeína para comprimidos tanto intactos como cortados en 4 trozos demostraron velocidades de disolución más lentas que los que contenían un 5 % de Zeína. Ambas formulaciones liberaban completamente PPA en 24 horas. El producto comercializado CYSTOLAMINE®, por otro lado, liberaba

20 completamente PPA en las primeras 12 horas.

Ejemplo 2

Preparación de comprimidos de liberación sostenida masticables de fenilpropanolamina (PPA) por granulación en húmedo

- 5 Los comprimidos de liberación sostenida masticables que contenían fenilpropanolamina HCl (por ejemplo, 5 % p/p) pueden prepararse mediante un proceso de granulación en húmedo de alta cizalla.

Composición:

10

Tabla 2A

Ingrediente, % en peso	F-26 10 mg	F-25 20 mg	F-29 50 mg	F-22-2 75 mg
Fenilpropanolamina HCl	1,24	1,24	4,70	4,70
Celulosa Microcristalina	26,96	26,96	23,50	23,50
Almidón Pregelatinizado	14,10	14,10	14,10	14,10
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	49,35	49,35	49,35	49,35
Zeína (de AQUA ZEIN®)	2,35	2,35	2,35	2,35
Aroma de Hígado de Cerdo	5,00	5,00	5,00	5,00
Estearato de Magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Ingrediente, mg/comprimido	F-26 10 mg	F-25 20 mg	F-29 50 mg	F-22-2 75 mg
Fenilpropanolamina HCl	12,4	24,8	62,7	92,6
Celulosa Microcristalina	269,6	539,2	313,3	463,0
Almidón Pregelatinizado	141,0	282,0	188,0	277,8
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	493,5	987,0	658,0	972,3
Zeína (de AQUA ZEIN®)	23,5	47,0	31,3	46,3
Aroma de Hígado de Cerdo	50,0	100,0	66,7	98,5
Estearato de Magnesio	10,0	20,0	13,3	19,7
Total	1000	2000	1333,3	1970,2

Proceso de fabricación:

15

Granulación en húmedo:

1. Disolver clorhidrato de PPA en AQUA ZEIN® en un recipiente de mezcla de baja cizalla.
- 20 2. Combinar la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado y el aceite de semilla de algodón hidrogenado usando una mezcladora en V durante 10 minutos.
3. Añadir la combinación al recipiente de mezcla.
- 25 4. Mientras se mezcla, añadir gradualmente agua para producir gránulos húmedos con un contenido de humedad de aproximadamente 40 %.
5. Calibrar los gránulos húmedos haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla del N° 14.
- 30 6. Secar al aire los gránulos calibrados a temperatura ambiente durante una noche.
7. Secar adicionalmente en un horno a 60-70 °C hasta que el nivel de humedad sea < del 5 %.
8. Continuar el secado usando una secadora de lecho fluido hasta que el nivel de humedad sea < del 1 %.

9. Hacer pasar los gránulos secados a través de un tamiz de malla 10 para quitar los grumos.

10. Transferir los gránulos secos calibrados a una mezcladora en V, añadir aroma de hígado de cerdo y después mezclar durante 5 minutos.

11. Añadir estearato de magnesio y después mezclar durante 3 minutos.

12. Comprimir la combinación final en comprimidos hasta el peso objetivo con una dureza de >20 Kp.

Resultados:

Los perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos de 10 mg, 20 mg, 50 mg y 75 mg eran comparables entre sí, tanto en los comprimidos enteros como en los divididos en cuartos (Figuras 15A y 15B). Proporcionaron un perfil de liberación prolongada (≥ 24 h) como comprimidos enteros o un perfil de liberación sostenida (≥ 12 h) después de cortarlos en 4 partes.

Ejemplo 3

Formulación de comprimido masticable y de liberación sostenida que contiene glucosamina HCl, sulfato de condroitina, ascorbato de calcio y sulfato de manganeso

Este estudio sirvió para desarrollar una formulación de comprimido de liberación sostenida masticable que contiene glucosamina HCl, condroitina, ESTER-C[®] y sulfato de manganeso. El comprimido tenía un peso de 2 g y era de forma redonda, contenía glucosamina HCl, condroitina, ESTER-C[®] y sulfato de manganeso y es adecuado para administración a animales tales como perros. El ESTER-C[®] contiene principalmente ascorbato de calcio, pequeñas cantidades de metabolitos de deshidroascorbato de vitamina C (ácido ascórbico oxidado), treonato de calcio y niveles traza de xilonato y lixonato. Se desarrolló un proceso de granulación en húmedo usando granulación de baja cizalla. Se usaron AQUA ZEIN[®] y aceite de semilla de algodón hidrogenado. Este comprimido sin disgregación no recubierto libera glucosamina en aproximadamente 24 horas como comprimido entero, y en aproximadamente 12 horas como comprimido en cuartos. Se incluyó aroma de hígado de cerdo para aumentar la aceptación canina.

Composición:

Tabla 3A

Ingrediente	% (p/p)	mg/comprimido
Glucosamina HCl	22,50	450,0
Sulfato de condroitina, ESTER-C [®] , Sulfato de Manganeso	11,5	230
Celulosa Microcristalina	14,69	293,8
Almidón Pregelatinizado	7,68	153,6
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	27,43	548,6
Zeína (zeína total de AQUA ZEIN [®] y zeína seca)	10,20	204,0
Aroma de Hígado de Cerdo	5,00	100,0
Estearato de Magnesio	1,00	20,0
Total	100,0	2000

Proceso de fabricación:

Granulación en húmedo:

- Transferir AQUA ZEIN[®] a un recipiente de mezcla y añadir zeína seca. Usar una mezcladora de alta cizalla para mezclar hasta que el polvo de zeína seca está completamente disuelto en AQUA ZEIN[®]
- Añadir glucosamina HCl en polvo y agitar hasta que se disuelve completamente.
- Combinar Avicel PH102, almidón y aceite de semilla de algodón hidrogenado en una mezcladora en V y transferirlo al recipiente de mezcla y mezclarlo.
- Añadir sulfato de condroitina y mezclar.
- Mezclar hasta obtener un granulado.

Secado:

1. Secar los gránulos húmedos en un horno de convección a 60 °C durante aproximadamente 18 horas.
2. Medir el contenido de humedad (% LOD); asegurarse de que los gránulos se secan suficientemente para molerlos. Secar durante un tiempo más largo si fuera necesario. LOD diana < 10 %.
3. Hacer pasar los gránulos parcialmente secados a través del Comil, usando un tamiz 109G.
4. Secar los gránulos molidos adicionalmente en una secadora de lecho fluido. Secar a 40 °C durante 2 horas, después a 60 °C durante 2 horas, después a 75 °C durante otros 60 minutos. Continuar secando a 75 °C en una secadora de lecho fluido hasta que el % de LOD sea < del 1 %.
5. Moler con un Comil usando tamices 079G y 050G
6. Hacer pasar a través de un tamiz de malla 14.

Combinación:

1. Pesar los gránulos molidos.
2. Combinar con ESTER-C® y sulfato de manganeso en una mezcladora en V y mezclar.
3. Añadir aroma de hígado de cerdo y mezclar.
4. Añadir estearato de magnesio y mezclar.

Formación de comprimidos:

1. Comprimir los comprimidos usando una herramienta redonda 0,6875, peso objetivo 2000 mg, dureza > 20 Kp.

Resultados:

La combinación de AQUA ZEIN® y aceite de semilla de algodón hidrogenado proporcionó liberación sostenida de glucosamina en comprimidos masticables (24 horas como comprimidos enteros y más de 12 horas como comprimidos en cuartos, Figura 2). El proceso de granulación en húmedo usando AQUA ZEIN® enriquecida resultó factible para producir gránulos adecuados para la fabricación de estos comprimidos.

Ejemplo 4

Comprimidos masticables y de liberación sostenida que contienen vitaminas y minerales

Este estudio sirvió para desarrollar una formulación de comprimido masticable y de liberación sostenida (LS) (F-11) para múltiples vitaminas y minerales. La formulación contenía veinticinco vitaminas e ingredientes minerales seleccionados de tres grupos incluyendo minerales, vitaminas solubles en grasa y vitaminas solubles en agua.

El perfil de producto diana requería que el comprimido liberara sus componentes activos de una manera de liberación sostenida después de masticarse en pequeños fragmentos. Tal característica de LS era de particular interés para las vitaminas solubles en agua, puesto que podían absorberse a través de una amplia sección del tracto gastrointestinal. El desarrollo de la formulación del comprimido masticable de LS se centraba por tanto en la liberación de dos vitaminas solubles en agua (riboflavina y niacinamida). Se usaron AQUA ZEIN® y cera de carnauba para formar la matriz de LS para secuestrar estas dos vitaminas solubles en agua y conseguir una disolución de liberación sostenida *in vitro*.

Se desarrolló un proceso de granulación en húmedo usando un granulador de alta cizalla para incorporar los principios activos en la matriz de LS sin usar ningún disolvente orgánico. Este proceso produjo gránulos de liberación sostenida que posteriormente se comprimieron en comprimidos con una cierta característica masticable. Tales comprimidos demostraron propiedades de liberación sostenida en formas tanto masticada como intacta.

Composición:

Los ingredientes activos en la formulación F-11 consistían en tres grupos de mezclas activas: minerales, vitaminas solubles en grasa y vitaminas solubles en agua. Estas mezclas se obtuvieron de proveedores externos como "Premezcla" en ciertas composiciones fijas. El primer y segundo grupos (minerales y vitaminas solubles en grasa tales como las vitaminas A, D3 y E) se proporcionaron en la Premezcla 1, y las vitaminas solubles en agua (tales como niacina y riboflavina) en la Premezcla 2. Los gránulos de liberación sostenida tienen la siguiente composición:

Tabla 4A Composición de gránulos de liberación sostenida

Componente	Proveedor	% en peso, Inicial	% en peso en seco (calculado)
AQUA ZEIN® con Amoniaco (una solución acuosa que contiene zeína al 14 %)	Freeman Industries	23,65	4,16
Zeína, USP/NF/FCC	Freeman Industries	8,40	10,54
Premezcla 2	Fortitech	3,55	4,45
Cera de carnauba, NF	Strahl & Pitsch, Inc	19,36	24,30
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel PH-102)	FMC Biopolymer	45,04	56,55
Total	-	100	100

5 Las composiciones de comprimido masticable de LS se muestran en las Tablas 4B, 4C y 4D con contenido de aroma al 0 %, 2 % y 5 % p/p, respectivamente.

Tabla 4B. Composición de comprimido masticable de LS (F-11 a sin aroma)

Ingrediente	Peso de la Unidad (mg/comprimido)	% (p/p)	Peso del Lote (g) para un Lote de 2 kg
GLS	403,6	26,55	531,0
Premezcla 1	1100,0	72,37	1447,4
Estearato de Magnesio, NF	16,4	1,08	21,6
Peso Total	1520,0	100,0	2000

10

Tabla 4C. Composición de comprimido masticable de LS (F-11 b con 2 % de aroma)

Ingrediente	Peso de la Unidad (mg/comprimido)	% (p/p)	Peso del Lote (g) para un Lote de 2 kg
GLS	403,6	26,02	520,4
Premezcla 1	1100,0	70,92	1418,4
Aroma - ternera vegetariana (Fontana Flavors, BVN2390D)	31,0	2,00	40,0
Estearato de Magnesio, NF	16,4	1,06	21,2
Peso Total	1551,0	100,0	2000

Tabla 4D. Composición de comprimido masticable de LS (F-11 c/d/e con 5 % de aroma)

Ingrediente	Peso de la Unidad (mg/comprimido)	% (p/p)	Peso del Lote (g) para un Lote de 2 kg
GLS	403,6	25,23	504,5
Premezcla 1	1100,0	68,75	1375,0
Aroma - ternera vegetariana / hígado de pollo (Fontana Flavors, CH5228D) / hígado de cerdo (DSC labs, 808260De1073)	80,0	5,00	100,0
Estearato de Magnesio, NF	16,4	1,03	20,5
Peso Total	1600,0	100,0	2000

15

Procedimiento de fabricación:

Mezcla y granulación de alta cizalla:

- 5 1. Añadir AQUA ZEIN® y zeína seca en polvo en un recipiente de mezcla de 2 l del granulado de alta cizalla. Conectar el impulsor para mezclar y ayudar a disolver la zeína en la AQUA ZEIN®. Mezclar hasta que se consigue un líquido uniforme sin ninguna partícula sólida visible.
2. Añadir el polvo de la premezcla 2 y mezclar para disolverlo en la solución de zeína.
3. Añadir cera de carnauba y aproximadamente un 70 % de Avicel PH102 en el recipiente.
- 10 4. Comenzar la mezcla con el impulsor y la picadora.
5. Continuar mezclando hasta que no haya cambios visibles en el tamaño del gránulo/bolita, ni polvo fino.
6. Añadir el Avicel PH102 restante en el recipiente y mezclar.

Secado:

- 15 1. Transferir el producto a las bandejas de secado. Colocar los gránulos/bolitas húmedos en un horno con circulación de aire. Secar a aproximadamente 40 °C durante una noche (~ 18 horas).
2. Tamizar las partículas con un tamiz del Nº 10 y recoger las partículas que han pasado a través del mismo. Para las partículas retenidas en el tamiz, usar el Comil para reducir el tamaño.
- 20 3. Combinar todos los gránulos molidos y tamizados y continuar secando a 40 °C durante 1-2 días más.
4. Cuando el contenido de humedad de los gránulos esté por debajo del 3 %, llevar la temperatura del horno hasta aproximadamente 75 °C. Secar los gránulos a 75 °C durante 2-3 horas. El contenido de humedad debería ser de aproximadamente 1-2 % en peso.

Calibrado y combinación:

1. Hacer pasar los gránulos secados (GLS) a través de un tamiz del Nº 18 y recoger la porción que ha pasado a través del mismo. Introducir en el Comil las partículas más grandes.
2. Combinar todos los gránulos de GLS tamizados. Pesar y transferir a una mezcladora en V.
- 30 3. Ajustar los pesos de la Premezcla 1 y aroma de acuerdo con el peso de GLS y añadir ambos a la mezcladora en V. Mezclar durante 10 minutos.
4. Ajustar el peso de estearato de magnesio de acuerdo con el peso de GLS y añadir a la mezcladora. Mezclar durante 2 minutos.

Formación de comprimidos:

1. Comprimir el polvo combinado en comprimidos con un peso objetivo de 1520 mg para F11a, 1551 mg para F11b o 1600 mg para F11c/d/e. Dureza diana 6-10 Kp.

Resultados:

Disolución in vitro de GLS

- 45 En la Figura 3 se muestra el perfil de disolución *in vitro* de una muestra de GLS. Se ensayaron también riboflavina pura y la Premezcla 2 para comparación. El perfil de disolución *in vitro* indicaba que los GLS tenían una liberación mucho más lenta que las materias primas no formuladas.

En la Figura 4 se muestra el perfil de disolución *in vitro* de GLS con dos medios de disolución (agua DI y fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF)).

Disolución in vitro de comprimidos F-11

- Se preparó el lote 30-17-88 y se le añadieron diversos aromas (sublotes 30-17-88a a 30-17-88e). En la Figura 5 se muestran los perfiles de liberación para estos comprimidos aromatizados, tanto comprimidos enteros como en cuartos. Todos los comprimidos mostraron un tiempo de liberación más largo de 24 horas. El perfil de liberación lento de los comprimidos cortados en 4 (en cuartos) indica que la liberación de la riboflavina está controlada principalmente por los GLS, que permanecen intactos incluso después de que los comprimidos se hayan roto. Por lo tanto, puede esperarse que estos comprimidos proporcionen una liberación lenta de las vitaminas solubles en agua después de masticarlos en pequeños fragmentos.

La liberación de niacinamida también se supervisó. En la Figura 6 se muestra el perfil de liberación *in vitro* de niacinamida para el lote 30-17-88a.

- Los resultados anteriores mostraban que la formulación F-11 que usaba zeína y cera de carnauba como agentes de control de liberación conseguía un perfil de disolución *in vitro* diana, tanto con riboflavina como con niacinamida, conseguía 24 horas de disolución *in vitro* con un estallido mínimo, tanto en forma de comprimidos enteros como de

comprimidos en cuartos.

Ejemplo 5

- 5 Comprimidos masticables de liberación sostenida que contienen glucosamina HCl

Este estudio sirvió para desarrollar comprimidos de liberación sostenida masticables para glucosamina.

Estudio A-Desarrollo de una formulación de fideo de LS de glucosamina de 1,2 mm para comprimidos masticables

10

Composiciones:

Tabla 5A. Fideos de LS de 1,2 mm

En masa en húmedo		
Componente	g/lote	% p/p
Glucosamina HCl	325	44,5
Celulosa Microcristalina (AVICEL PH102)	45	6,2
Almidón Pregelatinizado (Starch 1500)	30	4,1
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado (sterotex)	100	13,7
AQUA ZEIN® (14 % de sólidos)	75	10,3
Agua desionizada	155	21,2
Total	730	100,0
En masa en seco		
Componente	g/lote	% p/p
Glucosamina HCl	325	63,7
Avicel PH102	45	8,8
Starch 1500	30	5,9
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	100	19,6
Zeína	10,5	2,0
Total	510,5	100,0

15

Proceso de fabricación:

Se siguió un proceso similar al del Ejemplo 1.

20

Resultados

En la Figura 7 se muestra la disolución *in vitro* de glucosamina HCl a partir de los fideos de AQUA ZEIN® de 1,2 mm, unos fideos de AQUA ZEIN® de 4 mm preparados de acuerdo con el Ejemplo 7. Los fideos de AQUA ZEIN® de 1,2 mm presentaban un perfil de disolución ampliado con una liberación de aproximadamente el 35 % en las 2 primeras horas. Los fideos de 1,2 mm eran relativamente duros y parecían muy adecuados para incorporarlos en comprimidos masticables. Los fideos de AQUA ZEIN® de 4 mm también presentaban un perfil de disolución aceptable.

25

Estudio B-Preparación de comprimidos masticables a partir de la formulación de fideos de LS de glucosamina de 1,2 mm

30

Composición

Tabla 5B. Tabla de composición de comprimidos basados en fideos de AQUA ZEIN® de 1,2 mm

	F-12		
	% p/p	Por comprimido (mg)*	Por lote de comprimido de 375 (g)
Composición			
Fideos de 1,2 mm que contienen aproximadamente 56,6 % p/p de glucosamina HCl con 14 % de AQUA ZEIN®	44,2	883,4*	331,5
Preforma de fideos pequeños de 1,2 mm con 14 % de AQUA ZEIN®	53,8	1076,6	403,5
Polvo de hígado de cerdo	1	20	7,5
Estearato de Magnesio	1	20	7,5
Total	100	2000	750
*Potencia de glucosamina HCl = 25 % p/p o 500 mg por comprimido			

Preparación

1. Hacer pasar los fideos de glucosamina y los fideos de preforma a través de un tamiz de malla 10.
2. Pesar los fideos de glucosamina y los fideos de preforma en una mezcladora en V, mezclar durante 30 minutos.
3. Añadir aroma de hígado y estearato de magnesio y mezclar durante 2 min.
4. Comprimir en comprimidos usando la "herramienta redonda de 2000 mg" hasta dureza máxima.
5. Observar la fluidez del polvo.
6. Registrar el peso, dureza y friabilidad del comprimido.
7. Ensayo para disolución.

Resultados:

La disolución *in vitro* de comprimidos masticables de liberación sostenida de glucosamina preparados con F12 mostró una liberación sostenida con menos del 50 % de liberación en las 2 primeras horas (Figura 8).

Ejemplo 6

Formulación de bolitas de clorhidrato de tramadol con sabor enmascarado y de liberación sostenida

Este estudio se realizó para desarrollar una formulación de bolitas de sabor enmascarado y liberación sostenida que contenían tramadol HCl. Las minibolitas eran pequeñas varillas cilíndricas con un diámetro de aproximadamente 0,87 mm y una longitud promedio de aproximadamente 2,5 a 3 mm ("minibolitas"). La forma de dosificación en minibolitas se seleccionó por que podía medirse fácilmente para una dosis dada por peso o volumen y mezclarse con un pienso para animales (por ejemplo, un gato) para permitir el consumo voluntario por los animales para efectos analgésicos. Debido a la sensibilidad y selectividad extremadamente altas de ciertos animales (por ejemplo, gatos) a sus piensos, uno de los objetivos principales para desarrollar la formulación en minibolitas era enmascarar el sabor amargo del tramadol, de manera que los animales tomaran las minibolitas voluntariamente después de mezcladas con el pienso para animales. Además, la propiedad de liberación sostenida también se deseaba para las minibolitas para proporcionar una dosificación de una vez al día por conveniencia de dosificación y mayor comodidad.

Se usaron dos enfoques principales para enmascarar el sabor amargo del tramadol HCl altamente soluble en agua. La primera etapa fue formar bolitas con un núcleo que no se disgregaba, y la segunda etapa implicaba crear una capa de material similar a cera sobre el núcleo de las bolitas para reducir adicionalmente la liberación de fármaco y al mismo tiempo añadir sabor al recubrimiento.

Se ensayaron dos formulaciones finales (F-26 y F-29) en gatos y se encontró que eran aceptables para los gatos, es decir, todos los gatos de ensayo las consumieron voluntariamente. Se seleccionó F-29 como la formulación prototipo para desarrollo adicional basándose en su propiedad de liberación *in vitro* superior.

Composición

Los comprimidos 6A a 6D proporcionan composiciones de F-26 y F-29. Se prepararon bolitas de núcleo común y después se recubrieron con aceite de semilla de algodón hidrogenado adicional que contenía aroma de hígado de cerdo para F-26 o aroma de atún para F-29.

Tabla 6A. Composición del núcleo de la bolita (compartido por F-26 y F-29)

Ingrediente	% (p/p)
Tramadol HCl	20,00
Celulosa Microcristalina	55,50
Almidón Pregelatinizado	5,00
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado (HCSO)	9,50
Zeína (de AQUA ZEIN®)	10,00
Total	100,0

Tabla 6B. Composiciones de bolitas recubiertas finales, % p/p

Ingrediente	F-26	F-29
Tramadol HCl	10,00	10,00
Celulosa Microcristalina	27,75	27,75
Almidón Pregelatinizado	2,50	2,50
HCSO en el núcleo	4,75	4,75
Zeína	5,00	5,00
HCSO en el recubrimiento	45,20	45,20
Aroma de Hígado de Cerdo	4,80	-
Aroma de Atún	-	4,80
Total	100,0	100,0

Proceso de fabricación:

Núcleo de las bolitas

1. Transferir AQUA ZEIN® al recipiente de mezcla, añadir gradualmente tramadol HCl, disolverlo completamente por mezclado.
2. Combinar Avicel PH102, starch 1500 y aceite de semilla de algodón hidrogenado (HCSO) usando una mezcladora en V durante 5 minutos.
3. Añadir gradualmente la combinación al recipiente de mezcla, mezclar hasta que se obtiene una masa uniforme con un contenido de humedad diana de aproximadamente el 35 %.
4. Extruir la masa a través de un tamiz de 0,8 mm dos veces.
5. Colocar el fideo húmedo (Extruidos) en un horno a 60 °C durante una noche para retirar la humedad a aproximadamente el 5,5 %.
6. Romper los fideos secos en núcleos de bolita haciendo funcionar un Comil con un tamiz 050G.
7. Secar adicionalmente los gránulos en una Secadora de Lecho Fluido durante 10 minutos a 40 °C después 40 minutos a 75 °C hasta un nivel de humedad menor del 1 %.
8. Tamizar los gránulos en un tamiz de malla del N° 45 para retirar el polvo fino. Recoger las bolitas intactas (los Núcleos de las Bolitas).

Bolitas recubiertas

1. Fundir el HCSO en un baño de aceite a aproximadamente 75 °C.
2. Calentar el recipiente de mezcla de acero inoxidable con aire caliente a aproximadamente 55 °C (+/- 3).
3. Añadir los núcleos de las bolitas al recipiente y agitar. La temperatura del lecho de bolitas es de

aproximadamente 50 °C.

4. Una vez que la temperatura del lecho de bolitas es estacionaria, añadir el HCSO fundido en una corriente fina sobre el lecho de bolitas usando una bomba de jeringa mientras se agita.

5. Detener la adición de cera y agitar 10 minutos ocasionalmente. Aumentar la velocidad de mezcla según sea necesario para evitar que se formen grumos y permitir la distribución uniforme del recubrimiento.

6. Después de añadir la cantidad total de HCSO, añadir el aroma y continuar mezclando durante 5 min.

7. Desconectar la fuente de calor y continuar mezclando las bolitas hasta que ya no estén "húmedas" al tacto.

8. Tamizar las bolitas recubiertas a través de un tamiz de malla del N° 10. Retirar los pedazos grandes.

9. Tamizar los gránulos recubiertos a través de un tamiz de malla del N° 35. Retirar el polvo fino.

Métodos de liberación *in vitro*

Se desarrollaron y usaron dos métodos de liberación *in vitro*. El método A se usó para comparación rápida de la liberación por estallido inicial de tramadol desde las bolitas.

Tabla 6C. Método de disolución A

Aparato	Tubo Falcon de 50 ml
Medio	Agua DI
Volumen	40 ml
Temperatura	TA
Velocidad de agitación	25 inversiones moderadas a mano en un minuto, después inversión a mano un minuto antes de cada punto temporal
Volumen de muestra	1 ml (sin rellenado de medio reciente). Cada muestra se filtró a través de un filtro de 1,2 micrómetros antes de llenarla en un vial de HPLC.
Ensayo Conc	HPLC

Se desarrolló y usó un método de disolución convencional para las formulaciones finales F-26 y F-29 (Método B). Este método sirve para comparar la liberación por estallido inicial y el perfil de liberación sostenida usando el aparato de disolución USP convencional.

Tabla 6D. Método de disolución B

Aparato	USP I (cesta)
Medio	Fluido Gástrico Simulado (SGF), sin enzima
Volumen	1000 ml
Temperatura	37 °C
Velocidad de agitación	50 rpm
Volumen de muestra	1 ml (sin rellenado de medio reciente). Cada muestra se filtró a través de un filtro de 30 micrómetros antes de llenarla en un vial de HPLC.
Ensayo Conc	HPLC

Resultados

En la Figura 9 se muestran los perfiles de liberación *in vitro* de F-26 y F-29 por el Método A. Ambos F-26 y F-29 presentaban una liberación por estallido inicial tranquila en los primeros 5 minutos, que se cree que era crítica para el enmascarado del sabor.

Los resultados obtenidos por el Método B mostraban una velocidad de liberación relativa similar en la primera hora en comparación con el resultado del método A, donde no se detectó un estallido fuerte para F-29 en los 5 primeros minutos (Figura 10). Además, F-29 presentaba una característica de liberación sostenida según el método de ensayo de disolución USP convencional.

Los resultados anteriores indican que la formulación de minibolitas F-29 parecía ser bien aceptada (la comían voluntariamente) por gatos después de mezclarla con un pienso semi-húmedo de marca comercial. Esto sugiere que

la no disgregación del núcleo y el recubrimiento de HCSO satisfacían su fin de enmascarar el sabor del tramadol. El perfil de liberación *in vitro* lenta por el método de disolución USP convencional indica que puede esperarse una liberación *in vivo* sostenida o una duración prolongada de la acción analgésica.

5 Ejemplo 7

Bolitas de liberación sostenida de glucosamina HCl de 4 mm de diámetro

10 Este estudio sirvió para desarrollar una formulación y un proceso para preparar bolitas ("fideos" o "fideos pequeños") de liberación sostenida de 4 mm de diámetro para administrar a animales, especialmente a caballos.

Composiciones:

15 Tabla 7A. Composición final (en la masa húmeda)

Componente	% p/p	mg/unidad
Glucosamina HCl	40,93	650
Celulosa Microcristalina	5,67	90
Almidón Pregelatinizado	3,78	60
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	12,59	200
AQUA ZEIN® (14 % de sólidos p/p)	9,45	150
Agua desionizada	27,58	438
Total	100	1588

Tabla 7B. Composición final (en las bolitas secas)

Componente	% p/p	mg/unidad
Glucosamina HCl	63,66	650
Celulosa Microcristalina	8,81	90
Almidón Pregelatinizado	5,88	60
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado	19,59	200
Zeína	2,06	21
Total	100	1021

20 Proceso de fabricación:

1. Transferir la Glucosamina HCl al recipiente de mezcla, conectar la mezcladora durante 5 minutos para obtener una combinación en polvo uniforme. Mientras se mezcla, añadir gradualmente AQUA ZEIN®.
2. Transferir Avicel PH102 y Starch 1500 al recipiente de mezcla y mezclar durante 2 minutos.
- 25 3. Transferir Sterotex al recipiente de mezcla y mezclar durante 2 minutos.
4. Añadir agua desionizada al recipiente de mezcla y mezclar durante aproximadamente 5-10 minutos para obtener una masa en húmedo uniforme. El contenido de agua en la masa debería ser entre 26 % y 30 % p/p según se determina por un equilibrio de humedad.
5. Alimentar la masa continuamente a la extrusora y extruir a través de un tamiz abovedado de 4 mm.
- 30 6. Recoger los extruidos ("fideos") en una bandeja de plástico.
7. Colocar las bolitas en un área al aire libre ambiente durante 16-24 horas.
8. Transferir las bolitas a un horno y ajustar la temperatura a 40 °C durante 10-12 horas.
9. Elevar la temperatura a 60 °C durante 2 horas.
10. Transferir las bolitas a una secadora de lecho fluido.
- 35 11. Ajustar la temperatura de la secadora a 75 °C y ajustar un flujo de aire suficiente para fluidizar las bolitas. Secar las bolitas durante 60-90 minutos.
12. Medir la humedad de las bolitas mediante un analizador de humedad.
13. Detener el secado cuando la humedad sea ≤ del 1 % p/p.
- 40 14. Recoger las bolitas secadas en un recipiente hermético a la humedad.

Resultados:

El estudio de disolución *in vitro* muestra que la formulación de bolitas de LS de glucosamina HCl de 4 mm de diámetro no liberaba más del 50 % de tramadol en las 2 primeras horas y no menos del 80 % en 24 horas (Figura 11).

Ejemplo 8

Preparación de perlitas de tramadol con un proceso de granulación de alta cizalla

Este estudio sirvió para preparar perlitas por un proceso de granulación de alta cizalla.

Composición:

Tabla 8A. Gránulos

Componente	% p/p en la masa en húmedo	% p/p en la masa en seco
Tramadol HCl	18,0	20,5
Celulosa Microcristalina PH200	20,3	23,1
Cera de carnauba	27,0	30,9
Zeína seca	20,3	25,5
AQUA ZEIN® (14 % de sólidos p/p)	14,5	
Total	100	100

Tabla 8B. Gránulo recubierto

Componente	% p/p
Gránulos de la Tabla 8A	60
Aceite de Semilla de Algodón Hidrogenado (HCSO)	40

Proceso de fabricación:

Etapas de granulación

1. Añadir Tramadol y AQUA ZEIN® al recipiente de mezcla del granulador, y mezclar para disolver el Tramadol en AQUA ZEIN®.
2. Añadir Avicel PH102, cera de Carnauba y secar la Zeína en el recipiente de mezcla.
3. Mezclar mediante impulsor y picadora, detener ocasionalmente para rascar el polvo del fondo y los laterales del recipiente.
4. Continuar mezclando hasta que no haya cambios visibles en el tamaño del gránulo/bolita, ni polvo fino.

Secado

1. Transferir los gránulos a bandejas de secado. Colocar los gránulos/bolitas húmedos en un horno con circulación de aire. Secar a aproximadamente 40 °C durante una noche (~ 18 horas).
2. Tamizar las partículas con un tamiz del N° 10 y recoger las partículas que han pasado a través del mismo. Para las partículas retenidas en el tamiz, usar el Comil para reducir el tamaño.
3. Combinar todos los gránulos molidos y tamizados y continuar secando a 40 °C durante 1-2 más días.
4. Cuando el contenido de humedad de los gránulos está por debajo del 3 %, llevar la temperatura del horno hasta aproximadamente 75 °C. Secar los gránulos a 75 °C durante 2-3 horas.

Calibrado

1. Hacer pasar los gránulos secados a través de un tamiz del N° 18 y recoger la porción que ha pasado a través del mismo. Introducir en el Comil las partículas más grandes.
2. Combinar todos los gránulos tamizados.

Recubrimiento

1. Transferir los gránulos a un recipiente de recubrimiento y empezar la rotación.
2. Añadir HCSO fundido lentamente a las partículas, dispersar uniformemente, evitar el sobrehumedecimiento.
- 5 3. Detener la adición de HCSO ocasionalmente para permitir que los gránulos se enfríen y que la superficie de HCSO solidifique.
4. Después de añadir todo el HCSO, continuar rotando durante 10-20 minutos para permitir que el HCSO solidifique.
- 10 5. Hacer pasar las partículas recubiertas a través de un tamiz del N° 14 (1,4 mm) para quitar los grumos y de un tamiz del N° 30 (0,59 mm) para retirar los finos.

Resultados

- 15 El estudio de disolución *in vitro* mostró que los gránulos no recubiertos presentaban una liberación sostenida durante 12-24 horas (Figura 13), pero el estallido inicial (3 minutos) era alto (Figura 14, lote 30-18-3). Los gránulos recubiertos mostraron un estallido inicial mucho más reducido (Figura 14, lotes 30-18-13 y 30-18-14, dos tamaños de partícula).
- 20 En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no deberían considerarse que limitan las reivindicaciones a las realizaciones específicas desveladas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, sino que deben considerarse que incluyen todas las posibles realizaciones junto con el alcance completo de equivalentes al que se refieren las reivindicaciones. Por consiguiente, las reivindicaciones no están limitadas por la divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición masticable, de liberación sostenida, que comprende:

- (a) del 1 % al 80 % en peso del principio activo;
- (b) del 1 % al 20 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína;
- (c) del 1 % al 70 % en peso de un agente similar a cera; y
- (d) del 10 % al 50 % en peso de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado,

en donde (i) la composición está en forma de multiparticulados o comprimidos, (ii) la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* del principio activo medida por el método de cesta USP convencional de como máximo el 90 % del principio activo liberado después de 2 horas, y (iii) la velocidad de disolución *in vitro* del principio activo no requiere la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida en los comprimidos o multiparticulados.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* del principio activo medida por el método de cesta USP convencional de:

- del 10 % al 60 % del principio activo liberado después de 4 horas;
- del 25 % al 75 % del principio activo liberado después de 8 horas; y
- del 30 % al 90 % del principio activo liberado después de 12 horas.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que cuando los comprimidos o los multiparticulados se rompen en 4 trozos, la composición mantiene una velocidad de disolución *in vitro* del principio activo medida por el método de cesta USP convencional de:

- del 10 % al 60 % del principio activo liberado después de 4 horas;
- del 25 % al 75 % del principio activo liberado después de 8 horas; y
- del 30 % al 90 % del principio activo liberado después de 12 horas.

4. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en la que el agente similar a cera es aceite vegetal hidrogenado o cera de carnauba.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende:

- (a) del 3 % al 25 % en peso del principio activo;
- (b) del 1 % al 15 % en peso de zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína;
- (c) del 5 % al 55 % en peso del agente similar a cera; y
- (d) del 15 % al 45 % en peso de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado o una mezcla de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el principio activo es un fármaco con una semivida menor de 12 horas.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el principio activo se selecciona del grupo de clorhidrato de fenilpropanolamina; glucosamina HCl; multivitaminas y minerales; y tramadol HCl.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que los comprimidos o los multiparticulados están recubiertos.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que los comprimidos o los multiparticulados están recubiertos de una composición de recubrimiento que comprende aceite vegetal hidrogenado o cera de carnauba.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que como máximo el 5 % del principio activo se libera durante los 1 a 5 primeros minutos, medido por el método de cesta USP convencional.

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además uno o más ingredientes inactivos.

12. Una forma de dosificación que comprende la composición masticable, de liberación sostenida, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un método de preparación de una composición multiparticulada masticable, de liberación sostenida, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:

- (a) mezclar el principio activo con zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína para formar un núcleo,
 (b) mezclar el núcleo de la etapa (a) con el agente similar a cera, celulosa microcristalina, opcionalmente almidón pregelatinizado y un líquido,
 (c) granular o extruir la mezcla de la etapa (b) para obtener gránulos o extruidos;
 5 (d) secar los gránulos o extruidos,
 (e) calentar los gránulos o extruidos secos de la etapa (d) a una temperatura por encima del punto de fusión del agente similar a cera; y
 (f) clasificar por tamaño los gránulos de la etapa (e) o fragmentar los extruidos de la etapa (e) para formar bolitas no esféricas.
- 10 14. Un método para preparar una composición multiparticulada masticable, de liberación sostenida, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:
- 15 (a) mezclar el principio activo con zeína a partir de una dispersión acuosa de zeína para formar un núcleo,
 (b) mezclar el núcleo de la etapa (a) con el agente similar a cera, celulosa microcristalina, opcionalmente almidón pregelatinizado y un líquido,
 (c) extruir la mezcla de la etapa (b) para obtener extruidos;
 (d) esferonizar los extruidos para formar bolitas esféricas,
 (e) secar las bolitas esféricas y
 20 (f) calentar las bolitas esféricas de la etapa (e) a una temperatura por encima del punto de fusión del agente similar a cera.
- 25 15. El método de la reivindicación 13 o de la reivindicación 14, que comprende además recubrir los granulados, las bolitas no esféricas o las bolitas esféricas con una composición de recubrimiento que comprende un agente similar a cera.
16. El método de la reivindicación 13 o de la reivindicación 14, que comprende además:
- 30 (g) mezclar los granulados, las bolitas no esféricas o las bolitas esféricas con uno o más ingredientes inactivos, y
 (h) comprimir la mezcla de la etapa (g) en comprimidos.
17. El método de la reivindicación 16, que comprende además recubrir los comprimidos con una composición de recubrimiento que comprende un agente similar a cera.
- 35 18. Una composición masticable, de liberación sostenida, que comprende un principio activo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método de tratamiento seleccionado del grupo:
- 40 tratar incontinencia o congestión o supresión del apetito en un animal, en donde dicho principio activo es clorhidrato de fenilpropanolamina;
 reducir el dolor en un paciente, en donde dicho principio activo es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable; y
 tratar o prevenir una enfermedad crónica o una deficiencia alimentaria en un paciente, en donde la composición comprende clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, vitaminas, minerales o una mezcla de los mismos.

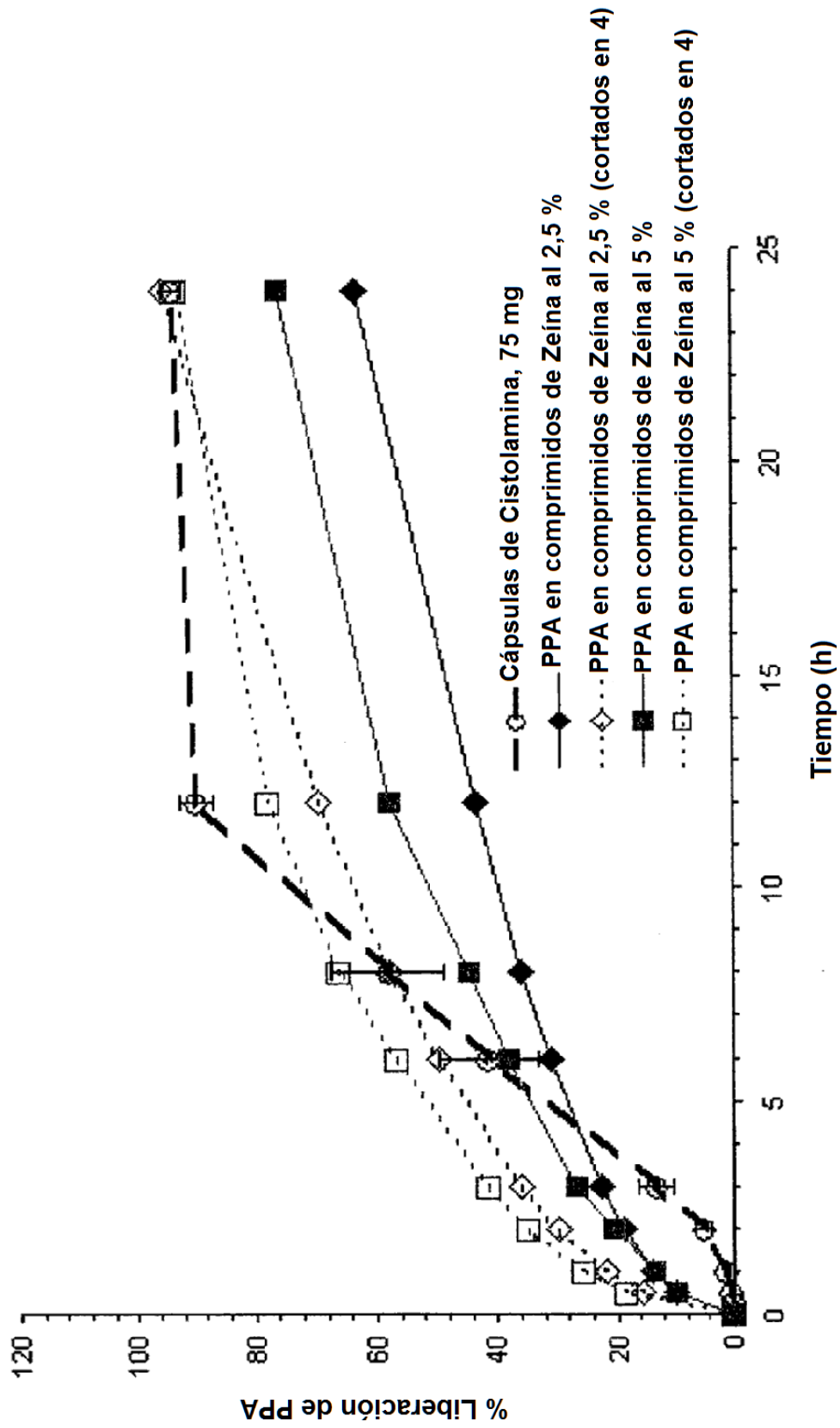


FIG. 1

Disolución *in vitro* de comprimidos masticables de glucosamina HCl

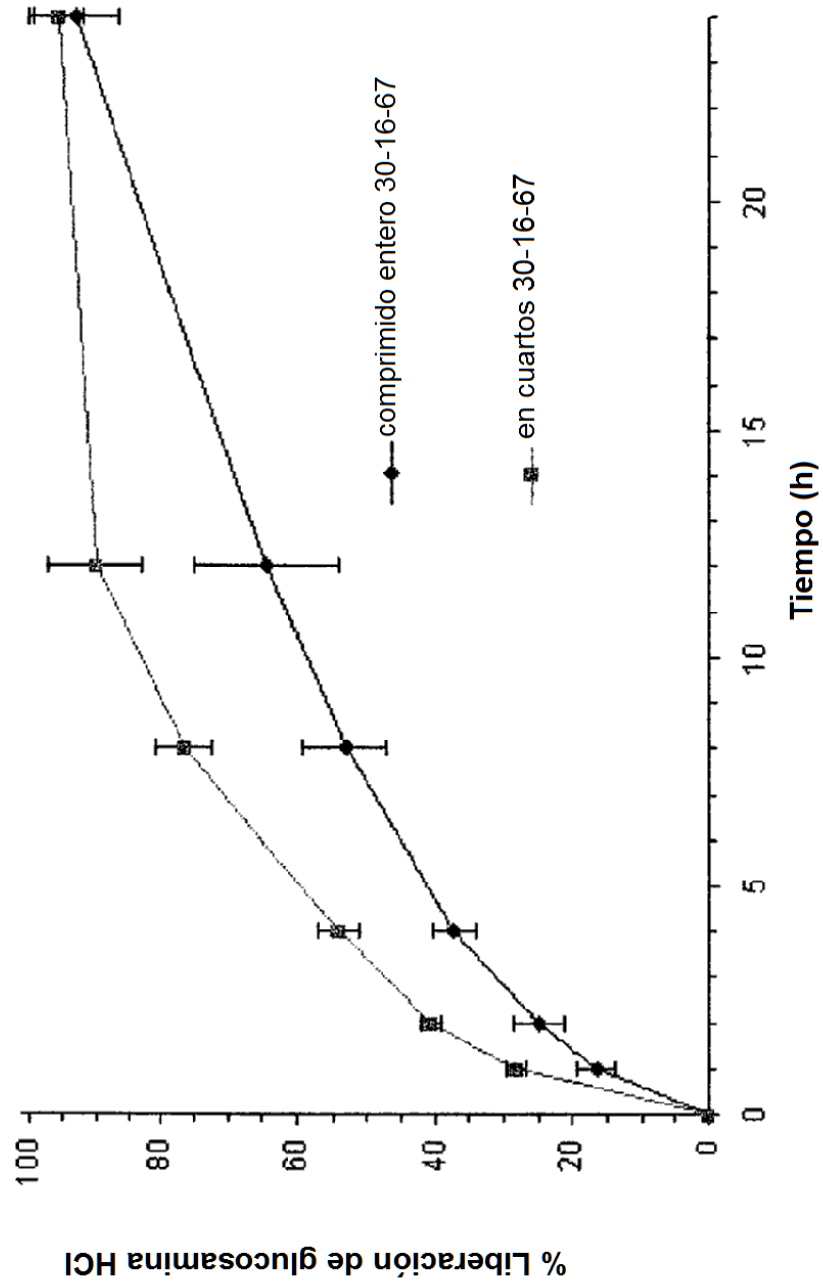


FIG. 2

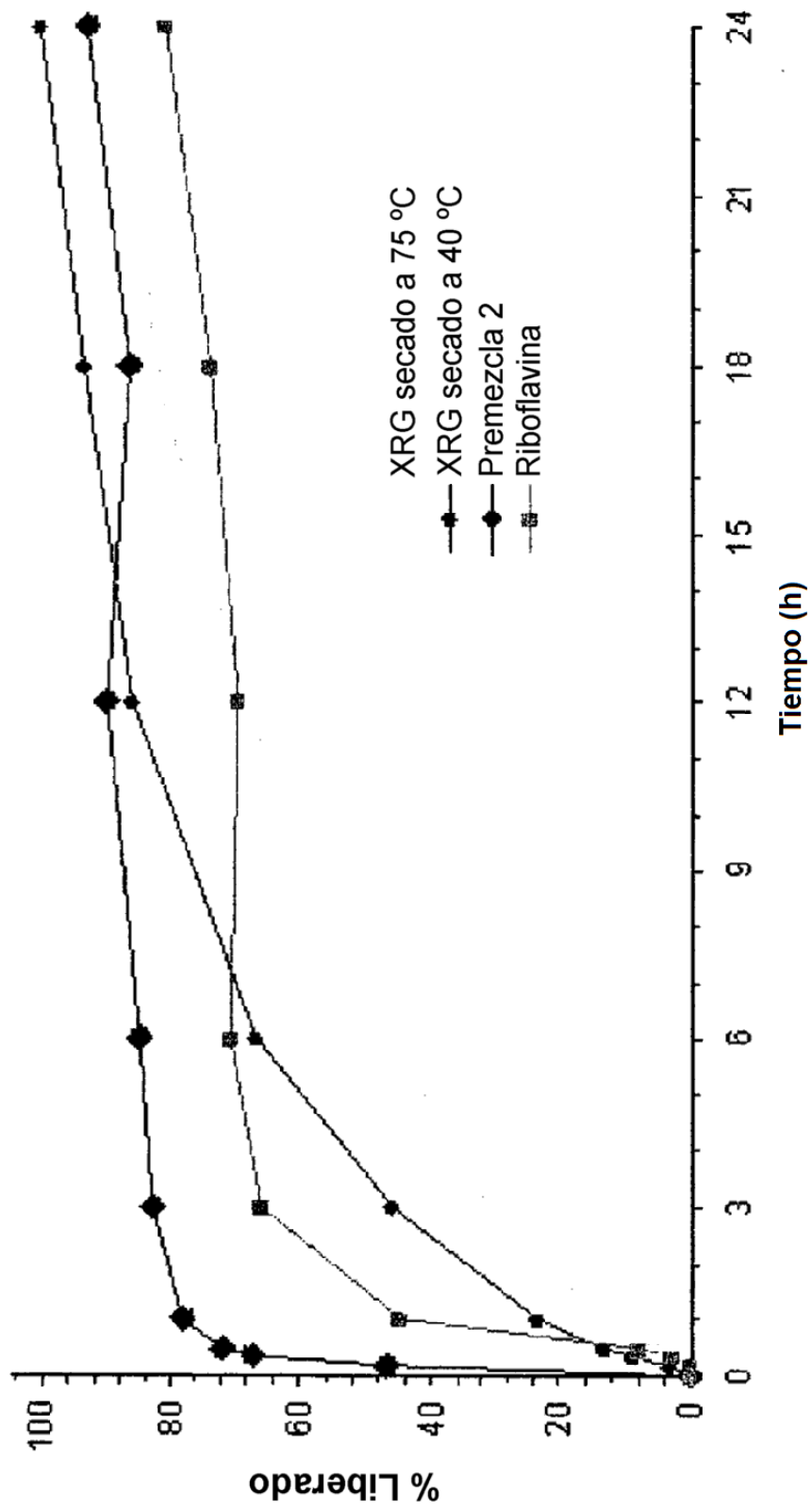


FIG. 3

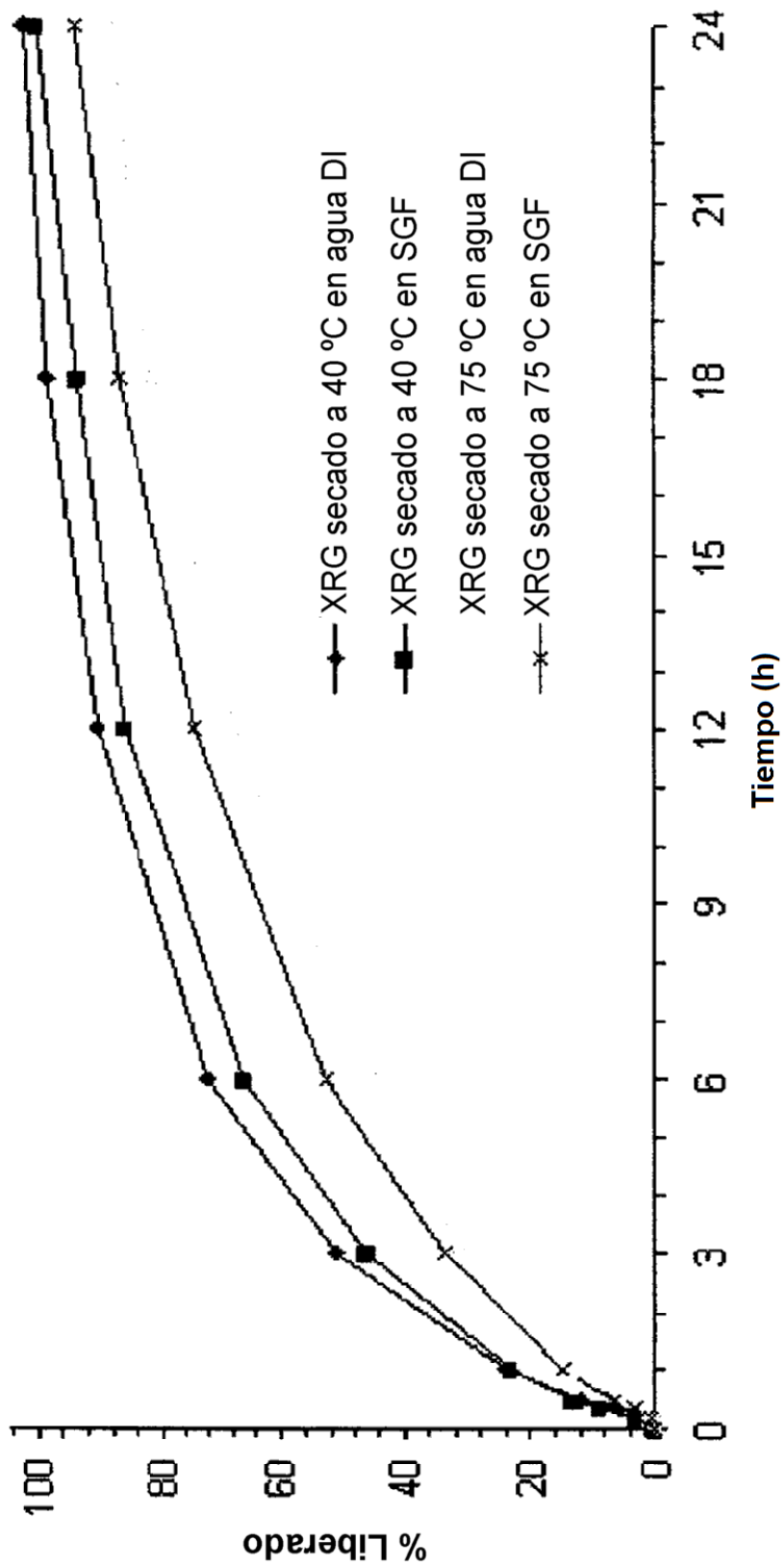


FIG. 4

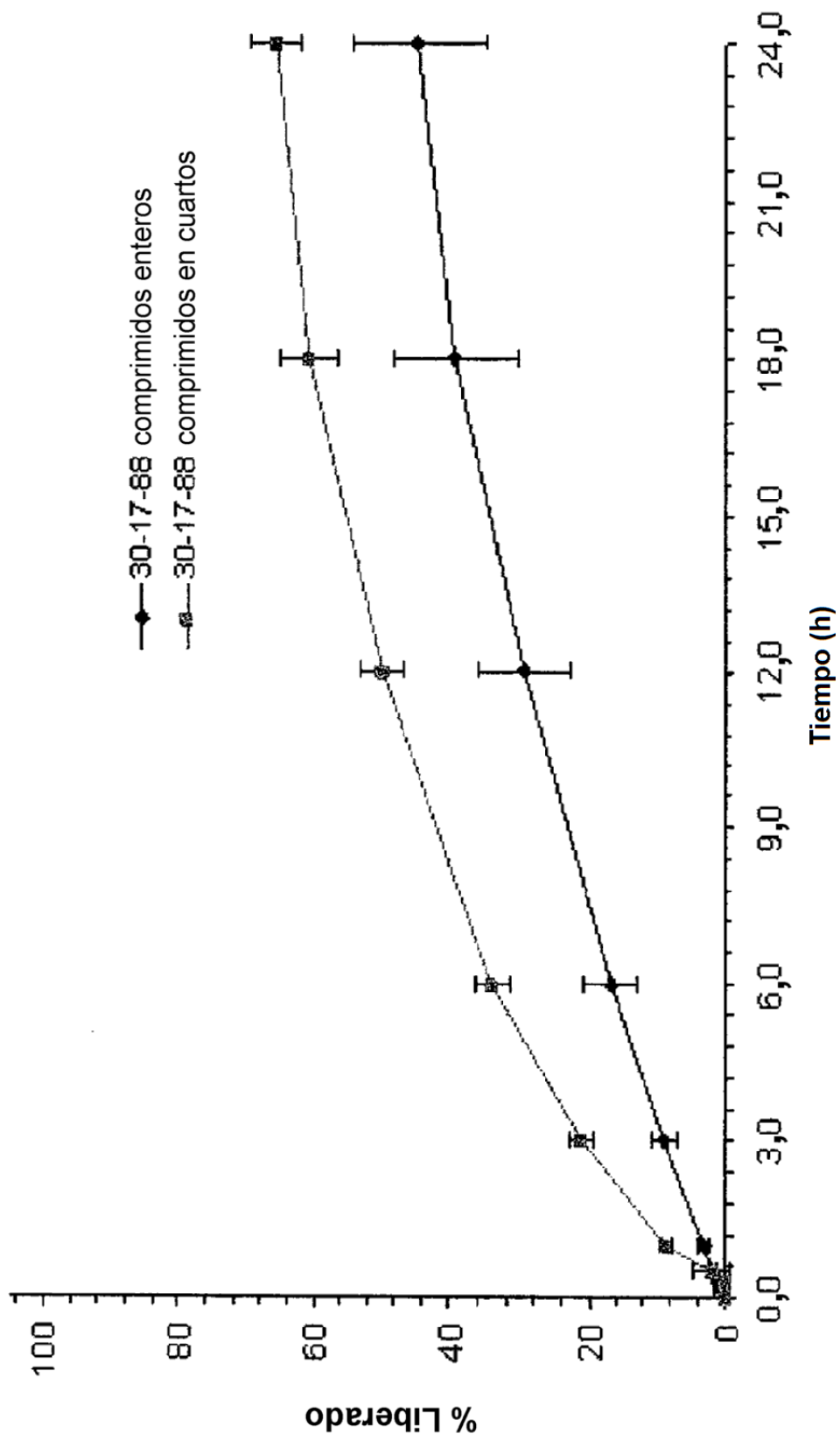
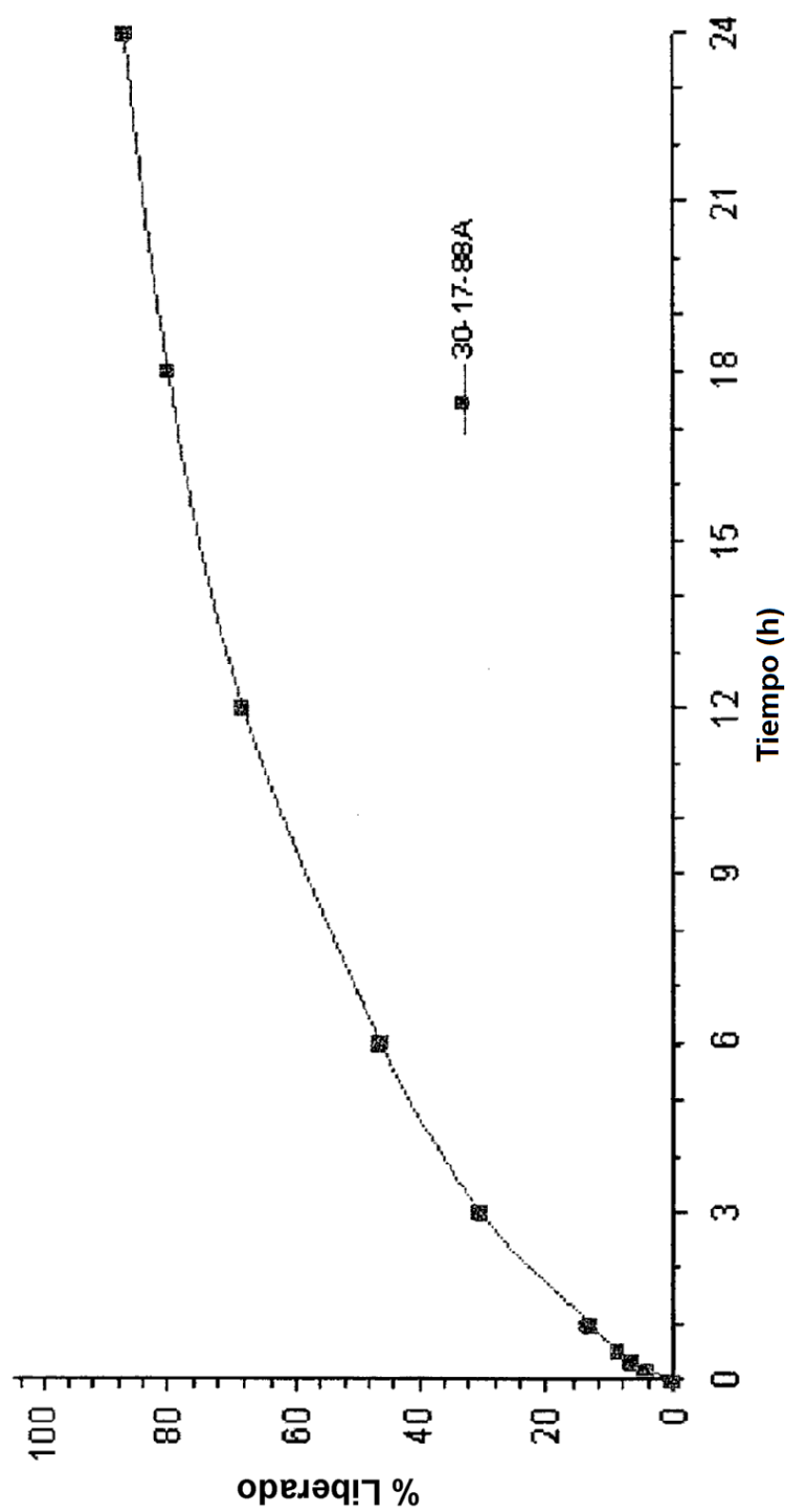


FIG. 5

*FIG. 6*

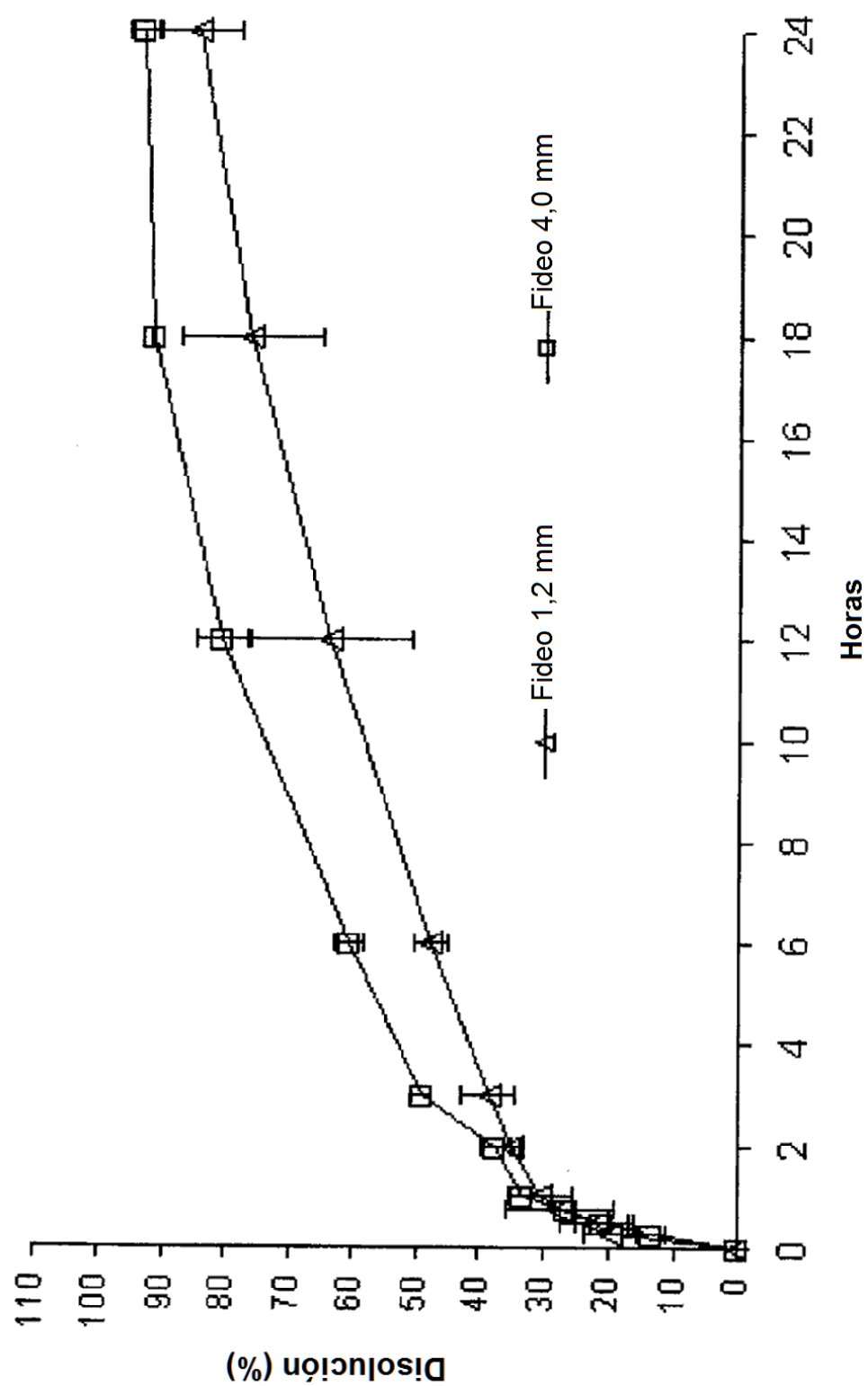


FIG. 7

Disolución *in vitro* de comprimido masticable de liberación sostenida
de glucosamina

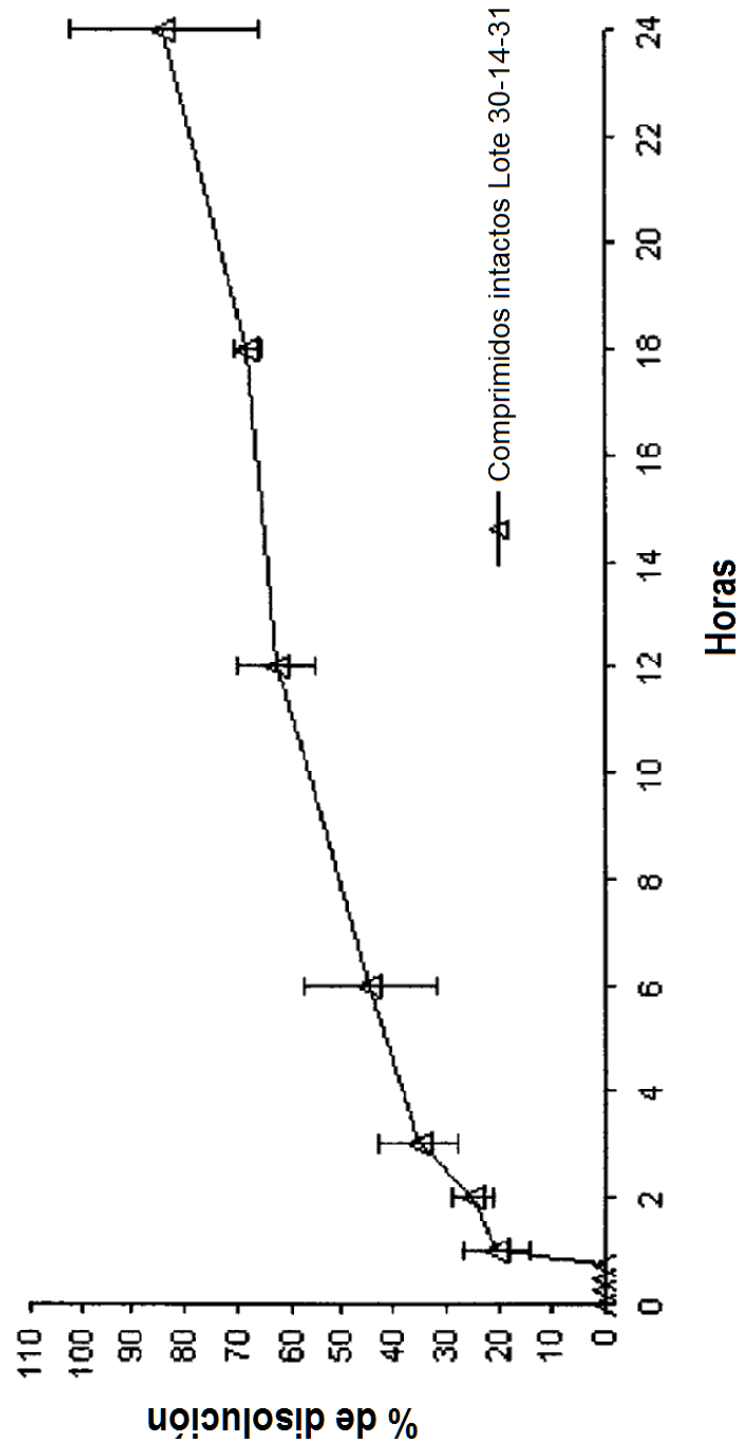


FIG. 8

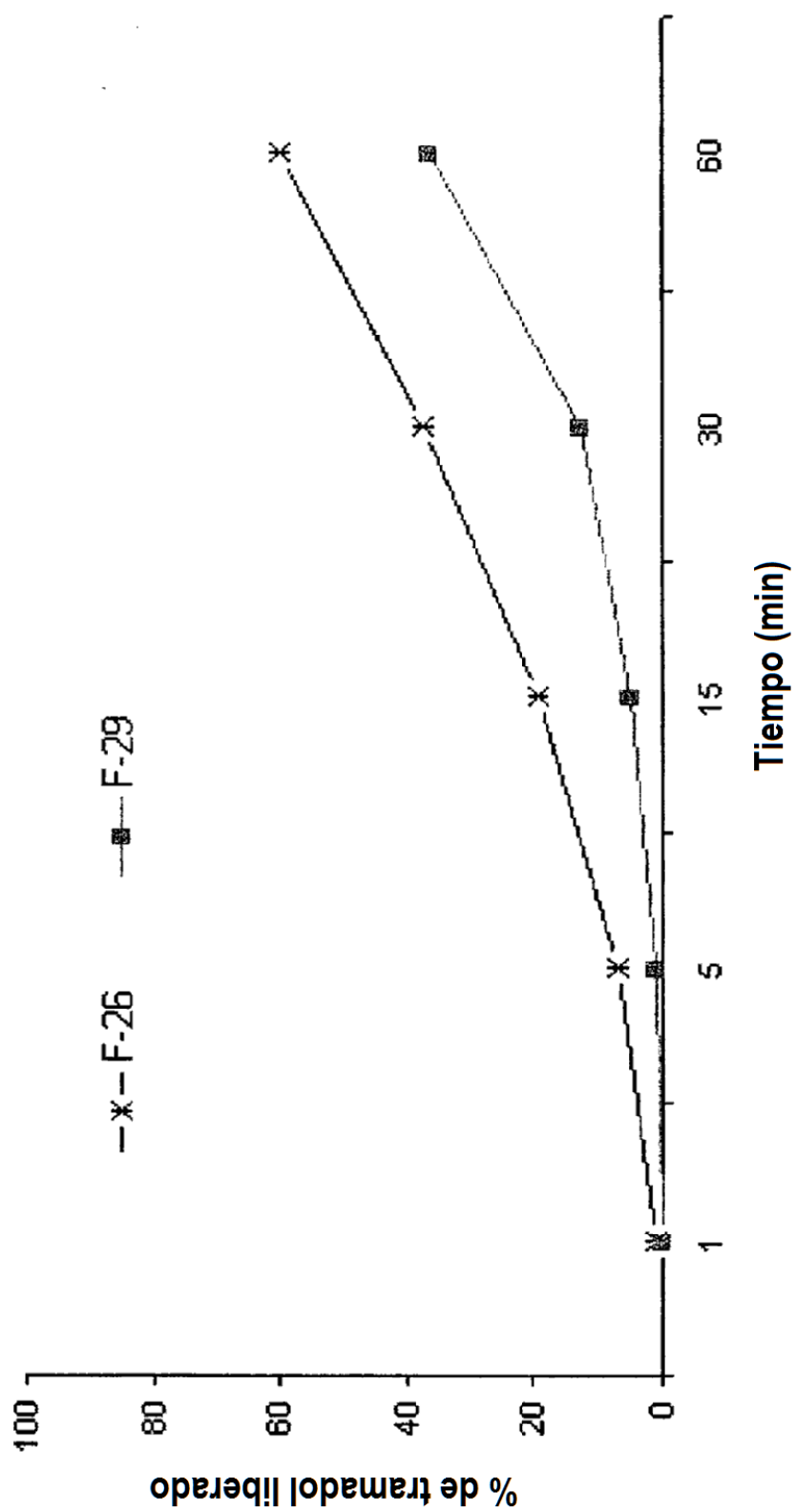


FIG. 9

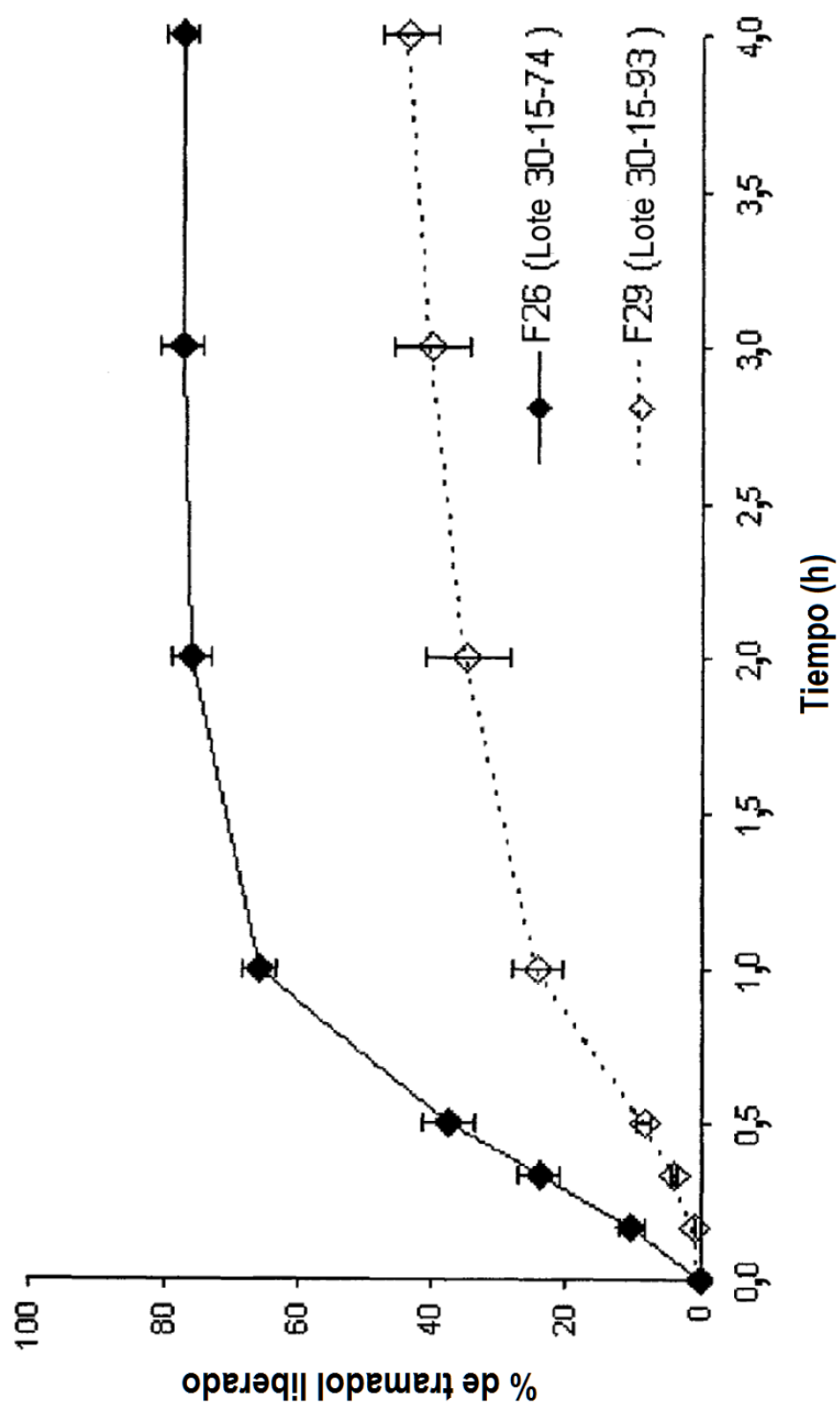


FIG. 10

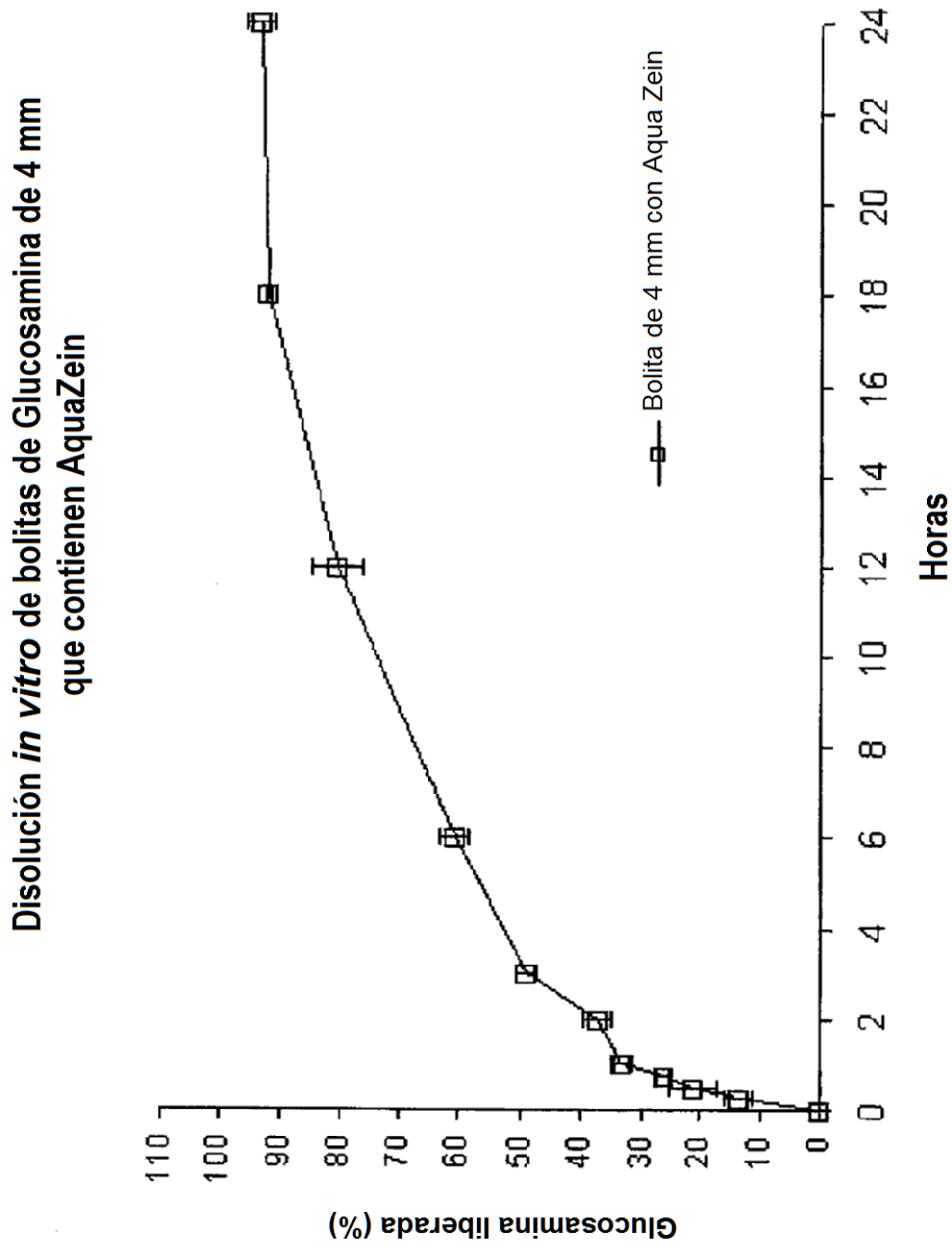
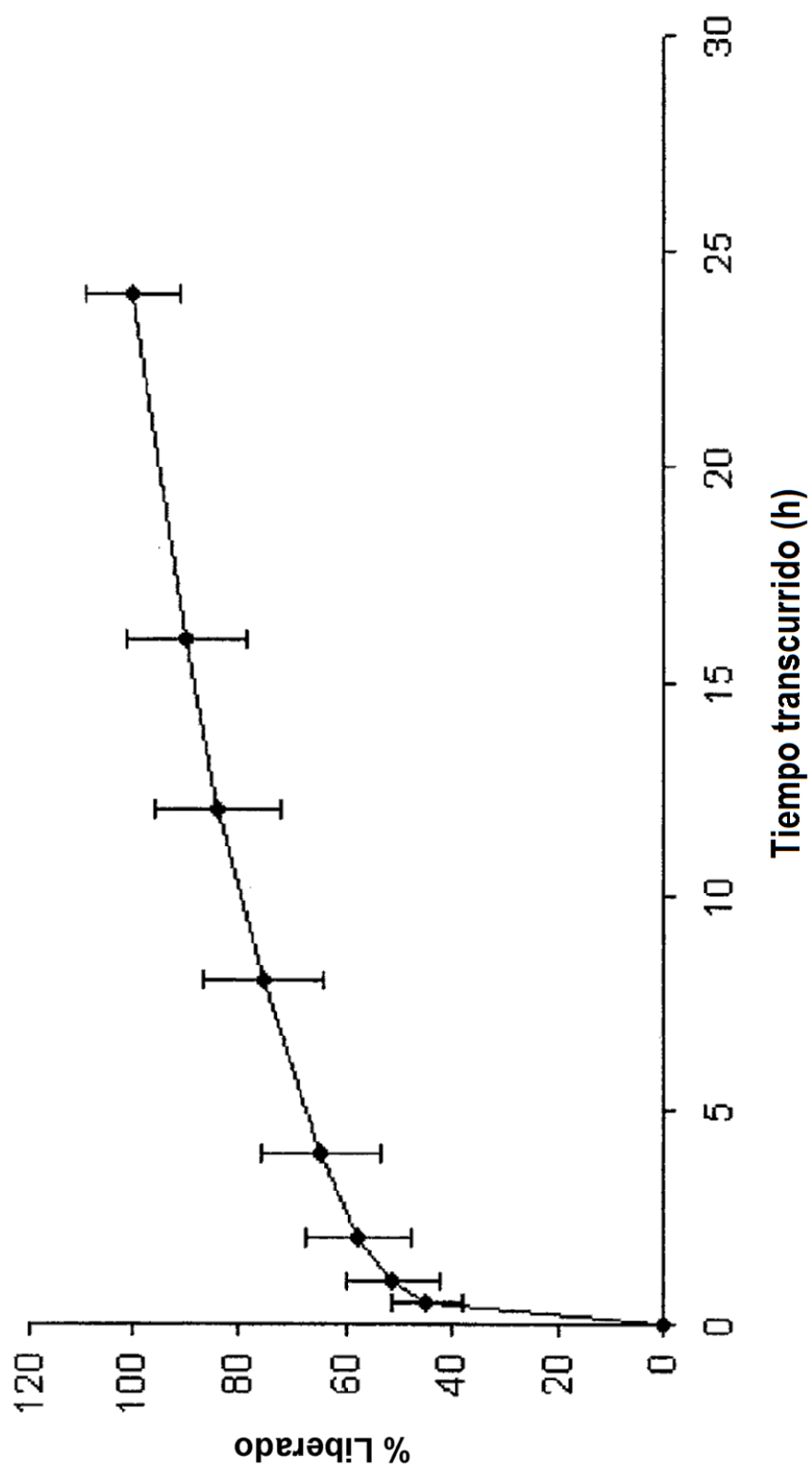


FIG. 11

*FIG. 12*

Disolución *in vitro* de gránulo de Tramadol

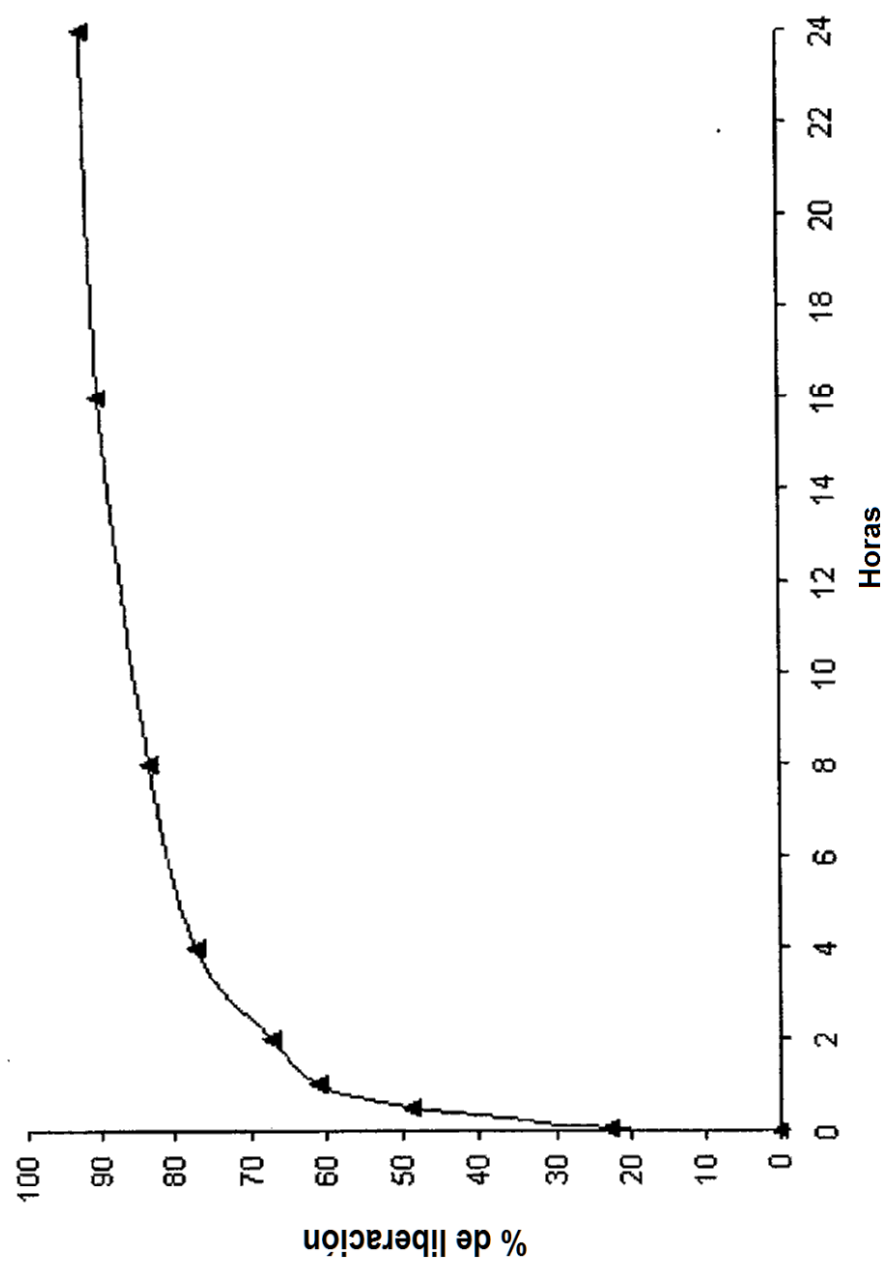


FIG. 13

Disolución *in vitro* de gránulo de Tramadol

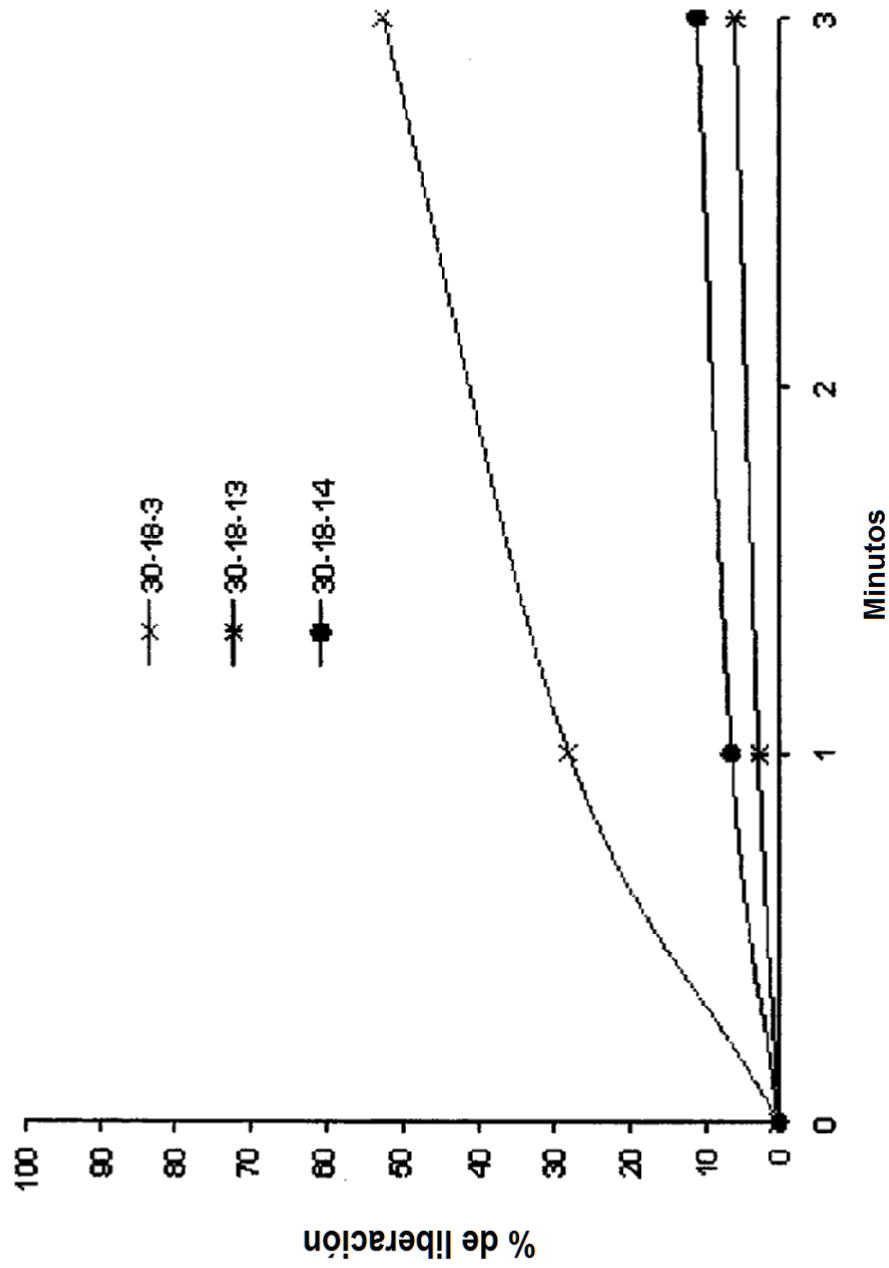


FIG. 14

Disolución *in vitro* de comprimidos de LS masticables de PPA

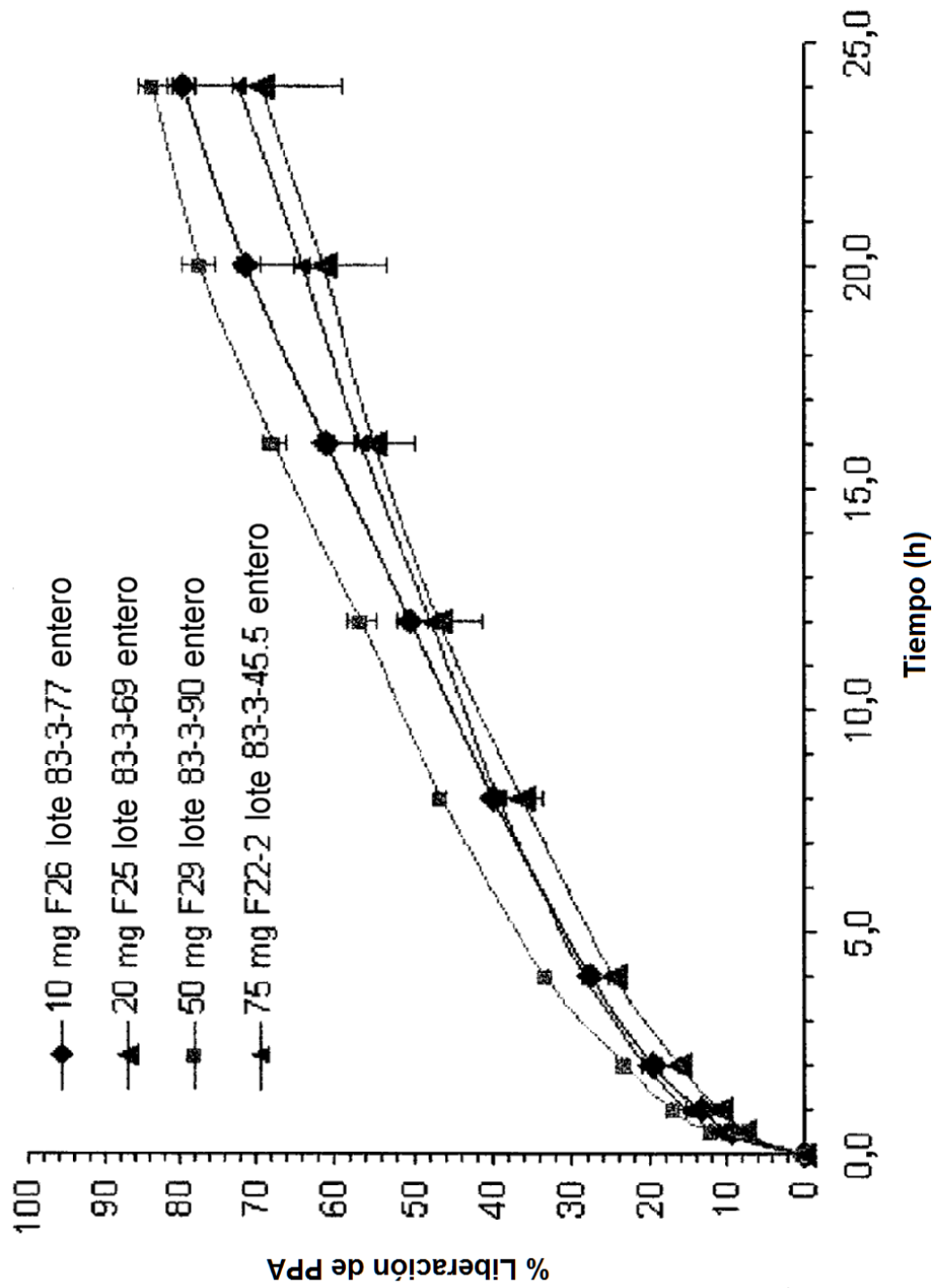


FIG. 15A

Disolución *in vitro* de comprimidos de LS masticables de PPA

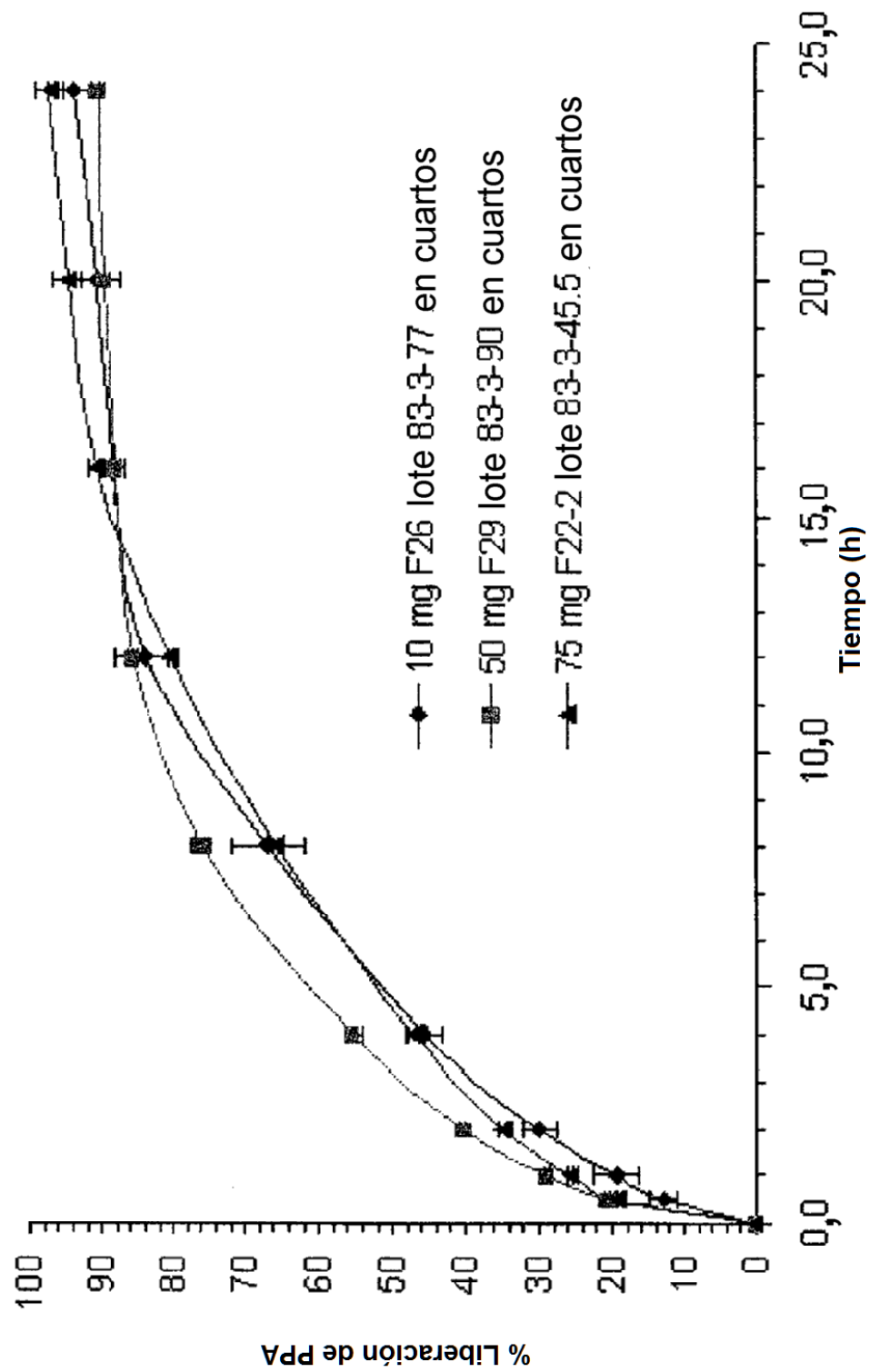


FIG. 15B