

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 561 585

51 Int. CI.:

A61K 9/22 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 20.09.2006 E 06825042 (2)
- (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 04.11.2015 EP 1940361
- (54) Título: Formas de dosificación farmacéutica con propiedades de liberación inmediata y/o liberación controlada
- (30) Prioridad:

30.09.2005 US 239249

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 29.02.2016

(73) Titular/es:

IMPAX LABORATORIES, INC. (100.0%) 30831 HUNTWOOD AVENUE HAYWARD, CA 94544, US

(72) Inventor/es:

HAN, CHIEN-HSUAN; HSU, LARRY y HSU, ANN F.

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Descripción

Formas de dosificación farmacéutica con propiedades de liberación inmediata y/o liberación controlada

5 Antecedentes de la Invención

10

55

La presente invención se refiere a sistemas de administración de fármacos para la liberación controlada de principios activos que tienen una ventana de absorción, la los cuales: (1) tienen una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal (es decir normalmente se absorben en el duodeno y/o yeyuno); (2) tienen un lugar de tratamiento en el tracto gastrointestinal o cerca de éste (por ejemplo estómago y/o duodeno); o (3) se degradan en el colon. La invención también se refiere al uso de estos sistemas de administración de liberación controlada en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades en mamíferos.

Los sistemas de administración de fármacos convencionales, tales como aquellos de liberación inmediata, sólo tienen un uso limitado para: (1) principios activos con una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal; (2) principios activos que tienen un lugar de tratamiento en el tracto gastrointestinal o cerca de éste; y (3) principios activos que se degradan en el colon. Las formas de dosificación de liberación mantenida convencionales de estos principios activos son difíciles de formular, ya que las formulaciones de liberación mantenida típicas liberarán dichos principios activos en áreas del tracto GI donde no son absorbidos adecuadamente. Por tanto, resulta difícil formular estos principios activos en una formulación de liberación controlada para obtener los beneficios de las formulaciones de liberación controlada, como la reducción de la frecuencia de dosificación y la disminución al mínimo de los picos y valles del nivel plasmático del fármaco.

Determinados principios activos tienen una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal. La absorción de estos principios activos, por ejemplo baclofeno, se produce en un sitio específico. El baclofeno se absorbe principalmente en el tracto gastrointestinal (GI) superior. Además, la magnitud de la absorción de baclofeno se reduce considerablemente en el tracto GI inferior. La absorción puede ser dependiente de la dosis, reduciéndose con dosis crecientes. Un método mejorado para administrar a un paciente un principio activo con una ventana de absorción limitada, como baclofeno, incluiría suministrar cantidades eficaces del fármaco al tracto GI superior durante un período prolongado.

Además, la administración de principios activos a mamíferos puede llevar asociados diversos efectos secundarios, en particular cuando estos principios activos se administran como formas de dosificación de liberación inmediata. Por ejemplo, los efectos secundarios del baclofeno incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mareos, somnolencia diurna y, menos frecuentemente, estados psicóticos, como trastornos depresivos del humor. Además, el cumplimiento por parte del paciente de un régimen de dosificación puede no ser óptimo cuando se requieren dosis frecuentes, por ejemplo si una forma de dosificación farmacéutica debe administrarse tres o cuatro veces al día. Sería preferible una forma de dosificación farmacéutica que requiriera una dosificación menos frecuente, por ejemplo una o dos veces al día. Además, una forma de dosificación farmacéutica capaz de establecer y mantener niveles plasmáticos estables del principio activo durante un período de tiempo prolongado sería beneficiosa para los pacientes, ya que requiere una dosificación menos frecuente y/o reduce al mínimo los efectos secundarios.

Ya se han descrito diversas formulaciones de principios activos que tienen una ventana de absorción. Por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica para el baclofeno implica pastillas adhesivas que entran en contacto con la mucosa bucal para suministrar el principio activo a través de la membrana mucosa. Sin embargo, esta forma de dosificación farmacéutica presenta diversas desventajas conocidas asociadas a las pastillas adhesivas. Además, las pastillas adhesivas suministran el baclofeno en un sitio considerado poco óptimo para los agentes relacionados con el ácido γ-aminobutírico (GABA). Otras formulaciones propuestas para principios activos que tienen una ventana de absorción incluyen formas de dosificación en matriz, que muestran un notable hinchamiento y una alta estabilidad dimensional en estado hinchado para facilitar un tiempo de residencia gástrica prolongado. Además, se ha propuesto una forma de dosificación de tipo bomba osmótica para suministrar un principio activo con una ventana de absorción, que posibilita una administración continua del principio activo a lo largo de un período de tiempo prolongado.

El documento WO 00/35426 describe formulaciones orales de fármacos de liberación modificada/controlada que proporcionan una rápida aparición inicial del efecto y una duración prolongada del mismo. De acuerdo con el documento WO 00/35426, la concentración máxima del fármaco es menor en comparación a la prevista en la norma de referencia para formulaciones de liberación inmediata, cayendo la duración del efecto rápidamente al final del intervalo de dosificación.

El documento US 2001/0046964 describe una forma de dosificación farmacéutica. En dicho documento se describe una cápsula que puede suministrar al cuerpo agentes terapéuticos en un modo de liberación por impulsos controlada por el tiempo o controlada por la posición, compuesta de múltiples materiales particulados multirrevestidos (perlas, píldoras, gránulos, etc.) hechos de una o más poblaciones de perlas.

5 El documento US 2005/0106248 describe una forma de dosificación de liberación controlada de venlafaxina que comprende un pellet de liberación inmediata y uno de liberación prolongada.

El documento EP 0 629 398 describe una preparación farmacéutica controlada para liberar un compuesto medicinal en un sitio diana del tracto intestinal, que comprende una fase que contiene el compuesto medicinal y una fase de revestimiento entérico alrededor de la fase que contiene el compuesto medicinal, liberándose el compuesto medicinal de dicha fase que contiene el compuesto medicinal rápidamente después de un período de retardo predeterminado tras la disolución de una fase de revestimiento entérico.

Por último, el documento EP 0 391 518 describe una preparación farmacéutica de liberación sostenida que comprende una mezcla de un fármaco no revestido y/o revestido con una sola película y multiunidades de micropartículas de un fármaco revestido con múltiples películas. La estructura de micropartículas tiene preferentemente un núcleo de fármaco, un revestimiento entérico interior, por ejemplo un copolímero de ácido polimetacrílico/ácido acrílico o acetato ftalato de celulosa, un ácido sólido o una resina de intercambio iónico ácida revestida sobre la capa entérica o incluida en la misma, y un revestimiento de control de pared exterior, por ejemplo un copolímero de éster de ácido polimetacrílico o etilcelulosa.

No obstante, sigue existiendo una necesidad significativa y continua de formas de dosificación farmacéutica adecuadas para proporcionar una liberación mantenida de principios activos con una ventana de absorción. Además, sigue existiendo la necesidad de formas de dosificación farmacéutica para principios activos que tengan una ventana de absorción, que establezcan y mantengan niveles plasmáticos estables del principio activo durante un período de tiempo prolongado para lograr una dosificación menos frecuente y reducir al mínimo los efectos secundarios. La presente invención cumple estos y otros objetivos.

25 Breve Sumario de la Invención

10

15

35

50

En general, la presente invención se refiere a sistemas de administración de fármacos para la liberación controlada de principios activos que tienen una ventana de absorción, que: (1) tienen una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, normalmente se absorben en el estómago y/o el intestino delgado); (2) tienen un lugar de tratamiento en el tracto gastrointestinal o cerca de éste (por ejemplo el estómago y/o el intestino delgado); o (3) se degradan en el colon. La invención también se refiere al uso de estos sistemas de administración de liberación controlada en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades en mamíferos.

Ahora se ha comprobado sorprendentemente que es posible lograr una duración prolongada de principios activos que tienen una ventana de absorción con formas de dosificación farmacéutica que comprenden; (i) un principio activo que tiene una ventana de absorción; y (ii) un componente de liberación controlada que comprende perlas de liberación controlada-revestimiento entérico, comprendiendo las perlas de liberación-revestimiento entérico al menos dos capas poliméricas sensibles al pH, comprendiendo las perlas de liberación controlada-revestimiento entérico un núcleo que incluye el principio activo con una ventana de absorción, estando el principio activo que tiene una ventana de absorción revestido con una capa polimérica interior sensible al pH y una capa polimérica exterior sensible al pH, disolviéndose la capa polimérica exterior sensible al pH a un pH inferioral de la capa polimérica interior sensible al pH, seleccionándose el principio activo que tiene una ventana de absorción de entre el grupo consistente en baclofeno, gabapentina, levodopa, α-metildopa, valaciclovir, o una mezcla de cualesquiera de éstos, y estando adaptada la forma de dosificación para una absorción prolongada del principio activo que tiene una ventana de absorción.

Las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención están adaptadas para proporcionar una absorción *in vivo* prolongada en comparación con formulaciones de principios activos de liberación inmediata.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: gráfico del perfil de disolución *in vitro* de una formulación de cápsulas de baclofeno, 20 mg, preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, según se mide con el método de paletas USP a 75 rpm en 900 ml de jugos gástricos simulados (pH 1,2) a 37°C.

Figura 2: gráfico de los perfiles plasmáticos *in vivo* de formulaciones de pastillas de baclofeno de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 7.

Figura 3: gráfico que simula niveles plasmáticos de baclofeno en un régimen de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 8, donde (C) representa la forma de dosificación de 40 mg de la presente invención y (D) representa la forma de dosificación de liberación inmediata de 20 mg de referencia.

Descripción detallada de la invención

35

45

50

La presente invención se refiere en general a sistemas de administración de fármacos para la liberación controlada de principios activos que tienen una ventana de absorción, que: (1) tienen una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, normalmente se absorben en el estómago y/o el intestino delgado); (2) tienen un lugar de tratamiento en el tracto gastrointestinal o cerca de éste (por ejemplo el estómago y/o el intestino delgado); o (3) se degradan en el colon. La invención puede emplearse en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades en mamíferos.

La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica que comprenden: (i) un principio activo con una ventana de absorción (pudiendo incluir dicho principio activo con una ventana de absorción análogos, derivados, profármacos o mezclas de los mismos, así como una mezcla racémica del principio activo con una ventana de absorción o una mezcla isomérica esencialmente ópticamente pura del principio activo con una ventana de absorción); y (ii) un componente de liberación controlada que comprende perlas de liberación controlada-revestimiento entérico, incluyendo las perlas de liberación-revestimiento entérico al menos dos capas poliméricas sensibles al pH, comprendiendo las perlas de liberación controlada-revestimiento entérico un núcleo que incluye el principio activo con una ventana de absorción, estando revestido el principio activo con una ventana de absorción con una capa polimérica interior sensible al pH y una capa polimérica exterior sensible al pH, disolviéndose la capa polimérica exterior sensible al pH a un pH menor que la capa polimérica interior sensible al pH, seleccionándose el principio activo que tiene una ventana de absorción de entre el grupo consistente en baclofeno, gabapentina, levodopa, α-metildopa, valaciclovir, o una mezcla de cualesquiera de éstos, y estando adaptada la forma de dosificación para una absorción prolongada del principio activo que tiene una ventana de absorción.

Las perlas de liberación controlada-revestimiento entérico de la forma de dosificación farmacéutica comprenden un núcleo del principio activo que tiene una ventana de absorción, estando revestido el principio activo que tiene una ventana de absorción con una capa polimérica interior sensible al pH y una capa polimérica exterior sensible al pH. De acuerdo con la presente realización, el núcleo comprende el principio activo que tiene una ventana de absorción, que puede estar adherido a una esfera de azúcar. La capa polimérica interior sensible al pH se adhiere al núcleo y esencialmente lo envuelve. La capa polimérica exterior sensible al pH se adhiere a la capa polimérica interior sensible al pH y esencialmente envuelve tanto el núcleo como la capa polimérica interior sensible al pH.

De acuerdo con la invención, la capa polimérica exterior sensible al pH se disuelve a un pH menor que la capa polimérica interior sensible al pH. La capa exterior sensible al pH retrasa la liberación del principio activo que tiene una ventana de absorción hasta que la forma de dosificación farmacéutica atraviesa el estómago y alcanza el entorno de pH superior del intestino delgado. En este punto, la capa exterior sensible al pH se disolverá y dejará expuesta la capa interior sensible al pH. La capa interior sensible al pH, después de quedar expuesta al entorno de pH del intestino delgado, producirá una liberación mantenida del principio activo que tiene una ventana de absorción. La liberación mantenida y/o la absorción del principio activo que tiene una ventana de absorción antes del paso de la forma de dosificación farmacéutica más allá del área del tracto GI, donde el principio activo que tiene una ventana de absorción puede ser absorbido con eficacia, se controla mediante la cantidad de polímeros sensibles al pH. En una realización preferente, la capa exterior sensible al pH se disolverá a un pH de aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,5, o aproximadamente 7, respectivamente.

De acuerdo con la invención, el perfil de disolución de la presente invención se adapta ajustando la cantidad del polímero interior sensible al pH y/o del polímero exterior sensible al pH utilizados en la formulación. La cantidad de polímero interior sensible al pH y/o del polímero exterior sensible al pH se puede medir por diversos medios conocidos en la técnica, por ejemplo el porcentaje de peso con respecto a la perla de liberación controlada con revestimiento entérico, el espesor del revestimiento sobre la perla de liberación controlada con revestimiento entérico, o el porcentaje en peso con respecto a la forma de dosificación farmacéutica. La capa polimérica exterior puede tener un porcentaje en peso con respecto a la perla de liberación con revestimiento entérico de entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 40%, o entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 50%, entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 40%, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 35%, o entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30%.

La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención también puede comprender además un componente de liberación inmediata. En una realización, el componente de liberación inmediata comprende perlas de liberación inmediata. En esta realización, el componente de liberación inmediata presenta un perfil de disolución *in vitro* en jugos gástricos simulados que comprende una liberación de al menos aproximadamente un 80% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 1 hora.

El componente de liberación inmediata puede incluir cualquier cantidad adecuada de principio activo con una ventana de absorción necesaria para producir el resultado fisiológico deseado. La relación entre el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada es bien conocida por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la relación entre el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:6, aproximadamente 7:1 a aproximadamente 1:7, aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, o aproximadamente 1:1. En otra realización, la relación entre el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

10

15

20

50

Se ha comprobado que las formulaciones de la presente invención pueden permitir una dosificación menos frecuente en comparación con formulaciones de liberación inmediata. Por ejemplo, en el caso de pacientes que requieren una terapia crónica con agonistas de GABA_B, una administración dos veces al día de las formulaciones de la presente invención es bioequivalente a una administración tres veces al día de una formulación de liberación inmediata existente. Esta frecuencia de dosificación reducida es más conveniente para los pacientes y normalmente conduce a un mejor cumplimiento por su parte. Además, reduce la cantidad de picos y valles de los niveles plasmáticos, lo que normalmente está asociado a una mayor eficacia y menores efectos secundarios.

- 25 Los agentes activos que tienen una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal son adecuados para su uso con la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención. De acuerdo con la invención, los derivados de aminoácidos utilizados para la presente invención incluyen baclofeno, gabapentina, levodopa, α -metildopa, valaciclovir, o mezclas de cualesquiera de los mismos. La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención puede tener un perfil de disolución in vitro en un medio de jugos gástricos simulados que comprende una liberación de al menos aproximadamente un 5% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 1 hora, una liberación de al menos aproximadamente un 20% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 4 horas, y una liberación de al menos aproximadamente un 30% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 6 horas. Las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención también pueden tener un perfil de disolución in vitro en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a 1 hora) que comprende una liberación entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 90% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 1 hora, una liberación de al menos aproximadamente un 30% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 4 horas, y una liberación de al menos aproximadamente un 40% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 6 horas.
- Otra realización de la presente invención muestra un perfil plasmático *in vivo* que comprende una liberación máxima media del principio activo que tiene una ventana de absorción entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 7 horas (preferentemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5,5 horas, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 90 minutos y aproximadamente 5,5 horas, y de forma incluso más preferente entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 5,5 horas) después de la administración de una dosis simple a un paciente en ayunas.

En régimenestable, las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención alcanzarán una C_{MÍN} comparable a la obtenida en un régimen estable de una forma de dosificación de liberación inmediata en un momento posterior, lo que permitirá una dosificación menos frecuente. En particular, una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención, cuando se administra dos veces al día, genera un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo media en régimen estable, una concentración plasmática máxima (C_{MÁX}) y una concentración plasmática mínima (C_{MÍN}) similares a las de una formulación en pastillas de liberación inmediata administrada tres veces al día.

En una realización alternativa, la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención presenta un perfil plasmático *in vivo* que comprende al menos 2 horas de concentraciones mantenidas de principio activo con una ventana de absorción en niveles mayores que los terapéuticos, después de aproximadamente 2 horas, tras su administración a un paciente en ayunas.

Las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención contienen un componente de liberación controlada, comprendiendo un componente de liberación controlada perlas de liberación-revestimiento entérico que incluyen al menos dos capas poliméricas sensibles al pH. Las perlas de liberación-revestimiento entérico también comprenden el principio activo que tiene una ventana de absorción. El componente de liberación controlada tiene un perfil de disolución in vitro en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a las 2 horas) que comprende una liberación de menos de aproximadamente un 10% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 2 horas, una liberación de al menos aproximadamente un 40% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 3 horas y una liberación de al menos aproximadamente un 70% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 6 horas. Preferentemente, el componente de liberación controlada muestra un perfil de disolución in vitro en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a las 2 horas) que comprende una liberación de menos de aproximadamente un 10% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 2 horas, una liberación de al menos aproximadamente un 50% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 3 horas y una liberación de al menos 15 aproximadamente un 80% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 6 horas. De forma totalmente preferente, el componente de liberación controlada presenta un perfil de disolución in vitro en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a las 2 horas) que comprende una liberación de menos de aproximadamente un 10% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 2 horas, una liberación de al menos aproximadamente un 60% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 3 horas y una liberación de al menos aproximadamente un 90% 20 del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 6 horas.

La presente invención incluye formas de dosificación farmacéutica que tienen tanto componentes de liberación inmediata como componentes de liberación controlada. En esta realización, la forma de dosificación farmacéutica muestra un perfil de disolución *in vitro* en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a las 2 horas) que comprende una liberación de menos de aproximadamente un 75% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 2 horas y una liberación de al menos aproximadamente un 80% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 3 horas. Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica muestra un perfil de disolución *in vitro* en un medio de jugos gástricos simulados/jugos intestinales simulados (cambio a las 2 horas) que comprende una liberación de menos de aproximadamente un 65% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 2 horas y una liberación de al menos aproximadamente un 90% del principio activo que tiene una ventana de absorción después de 3 horas.

30

35

Los especialistas en la técnica conocen métodos de análisis de disolución *in vitro* para las formas de dosificación de la presente invención, que incluyen los métodos aquí descritos en los Ejemplos. El método de paletas USP se refiere al Método de Paletas y Cesta descrito en la United States Pharmacopoeia, Edición XXII (1990). En particular, para determinar los perfiles de disolución *in vitro* de acuerdo con la presente invención se puede utilizar el método de paletas USP de 50 rpm o 75 rpm en 900 ml de jugos gástricos simulados (SGF) (pH 1,2) o jugos intestinales simulados (SIF) (pH 6,8) a 37°C.

Las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención están adaptadas para permitir una 40 absorción prolongada del principio activo que tiene una ventana de absorción, lo que posibilita una administración menos frecuente en comparación con las formulaciones de liberación inmediata existentes. Tal como se utiliza aquí, la expresión "absorción prolongada" significa que el principio activo que tiene una ventana de absorción es absorbido in vivo, bajo condiciones de ayuno, a lo largo de un período de tiempo prolongado. En una realización preferente que comprende tanto un componente de liberación inmediata como un componente de liberación controlada, el período de tiempo a lo largo del cual se produce la mayor parte (es decir, 80-90%) de la absorción se extiende a aproximadamente 7 u 8 horas después de la administración de la forma de dosificación. Específicamente, el período de tiempo medio en el que se absorbe al menos un 80% del principio activo que tiene una ventana de absorción de las formas de dosificación de la presente invención es superiora 2,5 horas después de la administración, normalmente de tres a 4,5 horas después de la administración. En comparación, el período de tiempo medio en el que se absorbe al menos un 80% del principio activo que tiene una ventana de absorción de las formulaciones de liberación inmediata existentes es de 1,5 a dos horas después de la administración. El período a lo largo del cual un principio activo que tiene una ventana de absorción es absorbido de una forma de dosificación se puede calcular por deconvolución utilizando métodos matemáticos conocidos por los especialistas en la técnica.

Las dosis diarias totales de los compuestos a utilizar de acuerdo con esta invención administrados a un huésped, en una sola dosis o en dosis divididas, corresponden en general a cantidades de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, entre aproximadamente 0,15 mg/kg y aproximadamente 45 mg/kg de peso corporal al día, entre aproximadamente 0,15 mg/kg y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día, entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente

35 mg/kg de peso corporal al día, o entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. No obstante, se debe entender que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo y la vía de administración, las tasas de absorción y excreción, la combinación con otros fármacos y la gravedad de la enfermedad particular a tratar. Los niveles de dosificación reales del principio activo que tiene una ventana de absorción en las composiciones de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad de principio activo con una ventana de absorción que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración particulares.

La dosis diaria total de los principios activos a utilizar de acuerdo con esta invención administrados a un huésped, en una sola dosis o en dosis divididas, puede corresponder a cantidades, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente entre 0,02 y 10 mg/kg/día, entre aproximadamente 0,03 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día. El intervalo de dosificación preferente del principio activo que tiene una ventana de absorción oscila entre 2,5 mg y 100 mg por forma de dosificación. Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención pueden contener dichas cantidades o fracciones de las mismas, que pueden emplearse para completar la dosis diaria.

La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención (preferentemente una pastilla o cápsula que pueden contener perlas, gránulos, partículas o una mezcla de éstos) puede contener el principio activo que tiene una ventana de absorción de acuerdo con la invención en una cantidad entre aproximadamente 1 mg y 20 aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 250 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 175 mg, entre aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 150 mg, entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 12 mg y aproximadamente 75 25 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 17 mg y aproximadamente 45 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 40 mg, o entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 35 mg, y puede emplearse en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades en mamíferos. Además, la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención puede contener el principio activo que tiene una ventana de absorción de acuerdo con la invención en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 900 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 750 mg, entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 700 mg, o entre aproximadamente 550 mg y aproximadamente 650 mg.

Normalmente, la dosis óptima para un paciente se determinará por titulación, en cuyo caso el paciente recibe inicialmente dosis pequeñas que después van aumentando gradualmente hasta que el paciente alcanza el nivel de dosis que logra una eficacia terapéutica máxima con los mínimos efectos secundarios posibles.

Entre las formas de dosificación farmacéutica evidentes para los especialistas, la forma de dosificación oral de acuerdo con la presente invención puede consistir en una formulación en pastilla, o en una formulación en cápsula rellena con unidades discretas, o una formulación en sobre. Las unidades discretas de la presente invención incluyen perlas, gránulos, píldoras, esferoides, partículas, pastillas, tabletas, etc.

40

Las formas de dosificación se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Más abajo se describen algunos métodos preferentes.

Formas de Dosificación Basadas en Partículas, Partículas de Liberación Inmediata. Las formas de dosificación de liberación inmediata/liberación controlada de la presente invención también pueden adoptar la forma de partículas farmacéuticas. Las formas de dosificación farmacéutica pueden incluir partículas de liberación inmediata en combinación con partículas de liberación en una proporción suficiente para proporcionar la liberación deseada de los principios activos que tienen una ventana de absorción. Las partículas de liberación controlada se pueden producir revistiendo las partículas de liberación inmediata.

Tal como se utiliza aquí, el término "partícula" se refiere a un gránulo que presenta un diámetro entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 5,0 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 2,5 mm, y de forma especialmente preferente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 2 mm. Los especialistas entenderán que las partículas de acuerdo con la presente invención pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaños. Siempre que el promedio de la distribución estadística de partículas entre dentro de los tamaños de partícula arriba citados, se considerará que éstas entran dentro del alcance considerado en la presente invención. Las partículas pueden adoptar cualquier estructura estándar conocida en la técnica farmacéutica. Estas estructuras

incluyen, por ejemplo, partículas de matriz, núcleos únicos que tienen una capa de fármaco y núcleos activos o inactivos que presentan múltiples capas sobre los mismos. A cualquiera de estas estructuras se puede añadir un revestimiento de liberación controlada para crear una partícula de liberación controlada.

Las partículas se pueden producir de acuerdo con cualquiera de diversos métodos conocidos para producir partículas. Las partículas de liberación inmediata comprenden el principio activo que tiene una ventana de absorción y un disgregante. Disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilalmidón, glicolato sódico de almidón y celulosa macrocristalina.

Además de los ingredientes arriba mencionados, la forma de dosificación farmacéutica también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes de deslizamiento convencionales en la técnica farmacéutica. La cantidad de estos materiales adicionales es la suficiente para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada. Una forma de dosificación farmacéutica que incorpora partículas también puede contener cantidades adecuadas de estos otros materiales, tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes de deslizamiento convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta aproximadamente el 75% en peso del material particulado, si así se desea.

En una realización preferente se preparan formas de dosificación oral que incluyen una cantidad eficaz de partículas tal como se describen más arriba dentro de una cápsula. Por ejemplo, se pueden disponer en una cápsula de gelatina partículas producidas por extrusión en fusión en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz cuando dicha cápsula es ingerida y entra en contacto con los jugos gástricos. En otra realización preferente, se comprime una cantidad adecuada de las partículas para obtener una pastilla oral utilizando equipos de producción de pastillas convencionales y empleando técnicas estándar. En REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Arthur Osol, ed., 1553-93 (1980) también se describen técnicas y composiciones para producir pastillas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras. Las partículas se pueden producir mezclando los ingredientes relevantes y granulando la mezcla. Las partículas resultantes se secan y tamizan, empleándose aquellas partículas que tienen el tamaño deseado para la formulación del fármaco.

Liberación Controlada con Revestimiento Entérico. La liberación controlada del principio activo que tiene una ventana de absorción se logra con revestimientos de al menos dos polímeros sensibles al pH. El polímero exterior sensible al pH actúa como un revestimiento entérico de liberación retardada o retardada-mantenida. Para cada uno de los dos revestimientos sensibles al pH se puede utilizar cualquier polímero sensible al pH comercialmente disponible. El principio activo que tiene una ventana de absorción se libera mínimamente o no se libera en el entorno estomacal ácido a un pH de aproximadamente 4,5 o menos. El principio activo que tiene una ventana de absorción debería estar disponible cuando la capa entérica se disuelve al pH más alto del intestino; después de un tiempo de retardo adecuado; o después de que la unidad atraviese el estómago. La duración preferente del tiempo de liberación del fármaco llega hasta aproximadamente 7 horas después de la dosificación bajo condiciones de ayuno.

Los polímeros entéricos incluyen acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de polivinilo, carboximetiletilcelulosa, ácido metacrílico/metilésteres de ácido metacrílicocopolimerizados, por ejemplo los materiales conocidos por las marcas Eudragit® L12.5, Eudragit® L100, o Eudragit® S12.5, S100 (Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania) o compuestos similares utilizados para obtener revestimientos entéricos. También se pueden emplear dispersiones o redispersiones poliméricas coloidales acuosas, por ejemplo Eudragit® L 30D-55, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100, Eudragit® preparación 4110D c; Aquateric®, Aquacoat® CPD 30 (FMC Corp.); Kollicoat MAE® 30D y Kollicoat MAE® 30DP (BASF); Eastacryl® 30D (Eastman Chemical, Kingsport, TN).

Los polímeros entéricos utilizados en esta invención se pueden modificar mezclándolos con otros productos de revestimiento conocidos no sensibles al pH. Ejemplos de estos productos de revestimiento incluyen ésteres de ácido metacrílico neutros con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, vendido actualmente bajo las marcas E Eudragit®, Eudragit® RL, Eudragit® RS; una dispersión de éster neutra sin ningún grupo funcional, vendida bajo las marcas Eudragit® NE30D y Eudragit® NE30; y otros productos de revestimiento independientes del pH.

El revestimiento entérico envolverá esencialmente el componente de liberación controlada. La expresión "envolver esencialmente" trata de definir la envoltura total o prácticamente total de un componente.

Dichaenvoltura incluye preferentemente un envolvimiento de al menos aproximadamente un 80%, de forma especialmente preferente de al menos aproximadamente un 90% y de forma incluso más preferente de al menos aproximadamente un 99%.

En una realización preferente, la forma de dosificación es una formulación en cápsula, conteniendo dicha cápsula una combinación de perlas que incluyen el principio activo que tiene una ventana de absorción en una formulación de liberación inmediata y perlas que incluyen el principio activo que tiene una ventana de absorción en una formulación de liberación controlada con revestimiento entérico. En esta realización preferente, las perlas de liberación controlada con revestimiento entérico contienen dos capas sensibles al pH que controlan la tasa de liberación del principio activo conla ventana de absorción.

Las perlas de liberación controlada se preparan revistiendo esferas de azúcar con el principio activo que tiene una ventana de absorción, aplicando después el polímero interior sensible al pH sobre las esferas de azúcar revestidas con el principio activo que tiene una ventana de absorcióny aplicando a continuación el polímero exterior sensible al pH sobre las esferas de azúcar revestidas con el principio activo que tiene una ventana de absorción y el polímero interior sensible al pH. Preferentemente, la capa polimérica exterior sensible al pH se disolverá a un pH de aproximadamente 5,5 o más. En una realización alternativa, la capa polimérica exterior sensible al pH se disolverá a un pH de aproximadamente 3 o más, a un pH de aproximadamente 3,5 o más, a un pH de aproximadamente 4 o más, a un pH de aproximadamente 6 o más o a un pH de aproximadamente 6 o más o a un pH de aproximadamente 6,5 o más.

10

30

La capa interior sensible al pH actúa proporcionando una liberación mantenida del principio activo que tiene una ventana de absorción por la disolución del revestimiento entérico exterior.

La capa polimérica interior sensible al pH se aplicará en una cantidad tal que, en combinación con la capa polimérica exterior sensible al pH, el componente de liberación controlada con revestimiento entérico proporcione una mayor biodisponibilidad del principio activo que tiene una ventana de absorción. Preferentemente, la capa polimérica interior sensible al pH se disolverá a un pH de aproximadamente 6 o más. En una realización alternativa, la capa polimérica interior sensible al pH se disolverá a un pH de aproximadamente 4 o más, a un pH de aproximadamente 5 o más, a un pH de aproximadamente 5,5 o más, a un pH de aproximadamente 6,5 o más o a un pH de aproximadamente 7 o más. En los Ejemplos mostrados más abajo se describen polímeros particularmente preferentes.

Una realización de la presente invención proporciona una formulación de circulación libre que comprende el principio activo que tiene una ventana de absorción. Tal como se utiliza aquí, la expresión "de circulación libre" se refiere a formas de dosificación que pasan a través del sistema digestivo del paciente sin impedimentos o mecanismos que retrasen el paso. Por tanto, la expresión "de circulación libre" excluiría por ejemplo las formas de dosificación de tipo flotador gástrico, que están concebidas para permanecer en el estómago durante períodos prolongados, tal como se describe por ejemplo en la Patente US nº 5.651.985.

Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención también pueden incluir una combinación del principio activo que tiene una ventana de absorción y al menos un principio activo adicional, como tizanidina, dantroleno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), opioides e inhibidores de COX-2. Los principios activos adicionales se pueden formular conjuntamente en los componentes de liberación inmediata o de liberación controlada para proporcionar los efectos terapéuticos deseables.

Los niveles de dosificación del principio activo que tiene una ventana de absorción, así como de cualquier principio activo a utilizar en combinación con el principio activo que tiene una ventana de absorción en las composiciones pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que tiene una ventana de absorción y, cuando se utiliza como un producto combinado, una cantidad de principio activo eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración particulares.

Un objeto de la presente invención proporciona una biodisponibilidad controlada del principio activo que tiene una ventana de absorción conforme al deseo del profesional sanitario. El término "biodisponibilidad" se refiere al grado en el que el medicamento terapéuticamente activo está disponible en el cuerpo después de la administración. Normalmente, la biodisponibilidad se mide en pacientes en ayunasdurante la noche antes de haber recibido una dosis de la preparación de ensayo. Después se toman muestras de plasma y en ellas se analiza la concentración plasmática del compuesto original y/o de su metabolito activo. Estos datos se pueden expresar como C_{MÁX}, la cantidad máxima de principio activo encontrado en plasma, o como AUC, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. Shargel & Yu, APPLIED BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS ch. 10 (3ª ed. 1996); véase también APPLIED PHARMACOKINETICS: PRINCIPLES OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING, Evans y col., eds. (3ª ed. 1992).

Por ejemplo, las formulaciones del principio activo que tiene una ventana de absorción se pueden utilizar en un estudio de biodisponibilidad comparativo en sujetos. Los sujetos ayunan la noche antes de la administración del fármaco. Después se toman muestras de plasma en el momento de la dosificación, cada hora durante doce horas después de la dosificación, y luego dieciséis y veinticuatro horas después de la dosificación, y se analizan en cuanto a la concentración en ng/ml del principio activo que tiene una ventana de absorción o de sus metabolitos.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "principio activo que tiene una ventana de absorción" se refiere a aquellos principios activos que son absorbidos en un lugar particular del tracto gastrointestinal, que beneficiarían al paciente al ser absorbidos en un lugar particular del tracto gastrointestinal, o que se degradarían en un lugar diferente del tracto gastrointestinal. Los principios activos que tienen una ventana de absorción difieren de los principios activos que no tienen una ventana de absorción y que, por ello, son 10 absorbidos a lo largo de todo el tracto GI. La ventana de absorción se puede deber a cualquiera de diversas razones, por ejemplo características fisiológicas del tracto GI, la localización de mecanismos de transporte activo a lo largo del tracto GI, o las características farmacológicas y/o de absorción del principio activo. Por ejemplo, determinados principios activos, como el baclofeno, se absorben más fácilmente en la parte superior del intestino delgado y no se absorben bien en el intestino grueso. En una realización preferente, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el estómago y/o en el intestino delgado. En otra realización, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el estómago. En una realización alternativa, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el intestino delgado. De forma especialmente preferente, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el intestino delgado superior. En 20 otra realización más, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el duodeno. Alternativamente, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe más fácilmente en el yeyuno. Además, el principio activo que tiene una ventana de absorción se absorbe en el íleon.

La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención suministra el principio activo de efecto terapéutico en el tracto gastrointestinal o que tiene una ventana de absorción en el tracto gastrointestinal o que debe ser administrado en un lugar particular del tracto GI o que se degrada en el colon. El "principio activo que tiene una ventana de absorción" de acuerdo con la presente invención se puede suministrar individualmente o en combinación con otros principios activos adecuados.

25

30

El término "análogo" se refiere a un compuesto que comprende una forma modificada químicamente de un compuesto específico o de una clase del mismo y que mantiene las actividades farmacéuticas y/o farmacológicas características de dicho compuesto o clase.

El término "derivado" se refiere a un compuesto modificado químicamente cuya modificación es considerada como rutinaria por la generalidad de los químicos, como un éster o una amida de ácido, o grupos protectores, como un grupo bencilo para un alcohol o tiol y un grupo terc-butoxicarbonilo para una amina.

Tal como se utiliza aquí, el término "profármaco" incluye cualquier vehículo unido de forma covalente que 35 libere un medicamento base activo de la presente invención in vivo cuando dicho profármaco es administrado a un paciente. Dado que, como es sabido, los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (es decir, solubilidad, biodisponibilidad, producción, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármaco. Algunos profármacos de la presente invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las 40 modificaciones se disocien, mediante manipulación rutinaria o in vivo, del compuesto original. La transformación in vivo puede ser, por ejemplo, el resultado de algún proceso metabólico, como la hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o de un sulfato, o la reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible. Los profármacos dentro del alcance de la presente invención incluyen compuestos en los que un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la 45 presente invención se administra a un sujeto mamífero, se disocia para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los grupos funcionales que se pueden transformar rápidamente in vivo, por disociación metabólica, forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Éstos incluyen, de forma no exclusiva, grupos tales como alcanoílo (como acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroílo sustituido y no sustituido (como benzoílo y benzoílo sustituido), 50 alcoxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialquisililo (como trimetil- y trietil- sililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como succinilo), y similares. Debido a la facilidad con la que se disocian in vivo los grupos disociables metabólicamente de los compuestos útiles de acuerdo con la invención, los compuestos que portan estos grupos actúan como profármacos. Los compuestos que portan los grupos disociables metabólicamente tienen la ventaja de que pueden presentar una mayor biodisponibilidad como resultado de un aumento de la solubilidad y/o de la tasa de absorción del compuesto original en virtud de la presencia del grupo disociable metabólicamente.

En los siguientes documentos se proporciona un examen de profármacos: DESIGN OF PRODRUGS, H. Bundgaard, ed. (Elsevier, 1985); METHODS IN ENZYMOLOGY, K. Widder y col., eds., vol. 42, 309-96

(Academic Press 1985); A TEXTBOOK OF DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT, Krogsgaard-Larsen & H. Bundgaard, ed., Capítulo 5; Design and Applications of Prodrugs, 113-91 (1991); H. Bundgard, Advanced Drug Delivery Reviews, 1-38 (1992); 8 J. PHARM. SCIENCES 285 (1988); N. Nakeya y col., 32 CHEM. PHARM. BULL. 692 (1984); T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, 14 A.C.S. SYMPOSIUM SERIES: BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN, Edward B. Roche, ed. (Am. Pharm. Assoc. & Pergamon Press 1987).

El término "metabolito" se refiere a una forma de un compuesto obtenido en un cuerpo humano o animal por la acción del cuerpo en la forma administrada del compuesto, por ejemplo un análogo desmetilado de un compuesto que porta un grupo metilo obtenido en el cuerpo después de la administración del compuesto metilado como resultado de la acción del cuerpo en el compuesto metilado. Los propios metabolitos pueden tener actividad biológica.

10

15

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva, ni otro problema o complicación en proporción a una relación razonable de beneficio/riesgo.

Por ejemplo, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos dados a conocer donde el compuesto especificado se convierte en un ácido o una base del mismo. Estas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de forma no exclusiva, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales básicas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto original, formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Para los fines de la presente invención, la expresión "liberación controlada" se refiere a parte de una forma de dosificación o a toda ella que puede liberar uno o más principios farmacéuticamente activos a lo largo de un período de tiempo prolongado (es decir, a lo largo de un período de más de 1 hora), o que retrasa la liberación del principio activo durante un período de tiempo prolongado. La característica de liberación controlada (CR) también se puede denominar liberación mantenida (SR), liberación prolongada (PR), liberación modificada (MR), liberación retardada (DR) o liberación ampliada (ER). Cuando se utiliza asociada a los perfiles de disolución aquí examinados, la expresión "liberación controlada" se refiere a aquella parte de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención que suministra principio activo a lo largo de un período de tiempo superior a 1 hora.

La expresión "liberación inmediata" se refiere a parte de una forma de dosificación o a toda ella que libera el principio activo esencialmente inmediatamente después de entrar en contacto con jugos gástricos y que se disuelve esencialmente por completo en un plazo de aproximadamente 1 hora. La característica de liberación inmediata (IR) también se puede denominar liberación instantánea (IR). Cuando se utiliza asociada a los perfiles de disolución aquí examinados, la expresión "liberación inmediata" se refiere a aquella parte de una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención que suministra principio activo a lo largo de un período de tiempo inferior a 1 hora.

El término "C_{MÁX}" es la concentración máxima en plasma sanguíneo mostrada por las composiciones de la presente invención. "T_{MÁX}" se refiere al tiempo en que se produce C_{MÁX} en el perfil de concentración plasmática-tiempo. "C_{MÍN}" es la concentración plasmática mínima. "C" es una forma abreviada de concentración, "T" de tiempo, "máx" de máximo, y "mín" de mínimo. La expresión "nivel plasmático máximo inicial" se refiere al primer aumento del nivel del principio activo en el plasma sanguíneo y puede ir seguida de uno o más máximos adicionales, pudiendo ser uno de ellos C_{MÁX}. Tal como se utiliza aquí, la expresión "nivel máximo medio del principio activo que tiene una ventana de absorción" se refiere a la C_{MÁX} media del principio activo que tiene una ventana de absorción. Las concentraciones en plasma sanguíneo aquí descritas se determinantípicamente en una población de al menos 12 sujetos.

Las concentraciones en plasma sanguíneo arriba descritas se pueden referir a niveles plasmáticos después de una única administración oral de la forma de dosificación, o se pueden referir a niveles obtenidos en régimen estable. Tal como se utiliza aquí, la expresión "concentraciones en plasma sanguíneo en régimen estable" se refiere a los niveles plasmáticos obtenidos con la dosificación reiterada de un fármaco hasta que éste alcanza un nivel estable de absorción y eliminación, de modo que la cantidad de fármaco en el cuerpo es esencialmente constante.

Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a cualquier mamífero, incluyendo humanos.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto/composición de acuerdo con la presente invención que es eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

El término "excipientes" se refiere a ingredientes farmacológicamente inertes que no son activos en el cuerpo. Véase HAND-BOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Am. Pharm. Ass'n 1986). Los especialistas en la técnica reconocerán que existen numerosos excipientes diferentes que se pueden utilizar en las formulaciones de acuerdo con la presente invención y la la lista que aquí se proporciona no es exhaustiva.

- Los principios activos de la presente invención se pueden mezclar con soportes, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, materiales de carga, polímeros, agentes disgregantes, agentes de deslizamiento, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumantes, lubricantes, agentes acidificantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.
 Estos ingredientes, incluyendo vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para formular formas de dosificación oral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, polioles, aceites vegetales, grasas, ceras, polímeros, incluyendo polímeros formadores de gel y no formadores de gel, y mezclas adecuadas de los mismos. Ejemplos de excipientes incluyen almidón, almidón pregelatinizado, Avicel, lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y mezcla de laca. Ejemplos de agentes disgregantesincluyen almidón, ácidos algínicos y determinados silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.
- La expresión "dosificación bajo condiciones de ayuno" se define como la situación en la que la dosificación se administra vía oral con 240 ml de agua a temperatura ambiente después de que los sujetos hayan ayunado a lo largo de la noche durante al menos 10 horas. Desde 1 hora antes de la administración de la dosis hasta 1 hora después de la misma no se permite consumir ningún líquido, excepto el dado con la administración del fármaco. Dos horas después de la dosificación, los sujetos pueden consumir 240 ml de agua a temperatura ambiente.
- Tal como se utilizan aquí y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen la referencia en plural a no ser que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un perfil es una referencia a uno o más de dichos perfiles, incluyendo equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica. Aparte de los ejemplos de operación, o cuando se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades o ingredientes o condiciones de reacción aquí utilizados se han de entender como si estuvieran modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Semillas activas revestidas debaclofeno

FORMULACIÓN		
INGREDIENTE	%	Mg.
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	81,4	250,0
Baclofeno micronizado, USP	13,0	40,0
Povidona, USP (Plasdone K-29/32)	5,6	17,14
Agua depurada, USP	N/A	N/A
TOTAL:	100,00	307,14

En primer lugar, se añade povidona (Plasdone K-29/32®) a agua depurada y se mezcla hasta que la povidona esté completamente disuelta. Después se mezcla baclofeno con esta solución hasta que quede uniformemente disperso. Luego se utiliza un aparato de revestimiento por inmersión en lecho fluidizado para revestir las esferas de azúcar con la suspensión de baclofeno con el fin de producir semillas revestidas activas.

Ejemplo 2. Semillas activas revestidas debaclofeno

FORMULACIÓN		
INGREDIENTE	%	Mg.
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	81,4	250,0
Baclofeno micronizado, USP	13,0	40,0
Hipromelosa, tipo 2910, USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	5,6	17,14
Agua depurada, USP	N/A	N/A
TOTAL:	100,00	307,14

En primer lugar, se añade hipromelosa, tipo 2910®, USP (Pharmacoat 606, 6 cps) a una cantidad adecuada de agua depurada y se mezcla hasta que la hipromelosa esté completamente disuelta. Después se mezcla baclofeno con esta solución hasta que quede uniformemente disperso. Luego se utiliza un aparato de revestimiento por inmersión en lecho fluidizado para revestir las esferas de azúcar con la suspensión de baclofeno con el fin de producir semillas revestidas activas.

La Figura 1 muestra el perfil de disolución de esta formulación.

Ejemplo 3. Gránulos activos que contienen baclofeno

FORMULACIÓN		
INGREDIENTE	%	Mg.
Baclofeno, USP	7,4	20,0
Almidón pregelatinizado, NF (Starch 1500)	21,3	57,5
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH-102)	70,8	191,3
Estearato de magnesio, NF	0,5	1,3
Agua depurada, USP	N/A	N/A
TOTAL:	100,00	270,1

10

15

Primero se mezclan baclofeno, Starch 1500 (almidón pregelatinizado) y Avicel PH-102 (celulosa microcristalina). La mezcla de baclofeno se carga en una mezcladora Hobart y se forma una mezcla uniforme. La mezcla se granula con agua depurada para formar un granulado. El granulado se seca en un horno a una temperatura de 60°C para formar gránulos. Los gránulos se tamizan utilizando un tamiz de malla nº 30. Después se mezcla estearato de magnesio para formar gránulos activos.

Ejemplo 4. Composición que contiene semillas activas revestidas debaclofeno y con revestimiento entérico

Formulación						
	IR por cápsula		EC por cápsula		Total, por cápsula	
Ingrediente	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad
	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)
Baclofeno micronizado	13,36	19,00	21,87	21,00	16,79	40,00
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	83,48	118,73	34,11	32,75	63,58	151,48
Hipromelosa, tipo 2910, USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	2,67	3,80	4,37	4,20	3,36	8,00
Talco, USP (ALTALC 500 V USP BC (*1814))	0,49	0,70	9,60	9,22	4,16	9,92
Copolímero de ácido metacrílico, tipo C, NF (Eudragit L100-55)	1		15,53	14,91	6,26	14,91
Copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF (Eudragit L100)	-		10,61	10,19	4,28	10,19
Citrato de trietilo NF	-	-	3,91	3,75	1,57	3,75
Total	100,0	142,23	100,00	96,02	100,00	238,25

En primer lugar, se añade hipromelosa, tipo 2910, USP a una cantidad adecuada de agua depurada y se mezcla hasta que la hipromelosa esté completamente disuelta. Después se mezcla baclofeno con esta solución hasta que quede uniformemente disperso. La suspensión se introduce en un recipiente de acero inoxidable pasándola a través de un tamiz de malla nº 40. Las esferas de azúcar se cargan en un aparato de revestimiento por inmersión en lecho fluidizado equipado con una inserción Wurster y se calientan hasta que la temperatura del aire de salida llegue a 50±5°C. La suspensión activa arriba descrita se pulveriza para revestir las esferas de azúcar, que después se secan a una temperatura de 60±10°C durante 5-30 minutos. Las semillas de IR se pasan a través de un tamiz de acero inoxidable de malla nº 16. Las semillas de IR aceptables se recogen y se mezclan con talco, USP, en una mezcladora de cono oblicuo durante uno a diez minutos.

Se prepara una solución entérica mezclando alcohol isopropílico y acetona. En esta mezcla se incorporan por agitación citrato de trietilo y copolímero de ácido metacrílico, tipo A, hasta que queden disueltos por completo. Después, esta solución se mezcla con talco hasta que se disperse por completo. Luego se utiliza un aparato de revestimiento por inmersión en lecho fluidizado para revestir las semillas de IR preparadas tal como se describe más arriba con la solución entérica para producir semillas con revestimiento entérico. Las semillas con revestimiento entérico se pasan a través de un tamiz de acero inoxidable de malla nº 14. Las semillas con revestimiento entérico aceptables se recogen para una segunda capa de revestimiento entérico.

Se prepara una segunda solución entéricamezclando agua depurada y acetona. En esta mezcla se incorporan por agitación citrato de trietilo y copolímero de ácido metacrílico, tipo C, hasta que queden disueltos por completo. Después, esta solución se mezcla con talco hasta que se disperse por completo. Luego se utiliza un aparato de revestimiento por inmersión en lecho fluidizado para revestir las semillas con revestimiento entérico preparadas tal como se describe más arriba con la solución entérica para producir las semillas con revestimiento entérico. Las semillas con revestimiento entérico se pasan a través de un tamiz de acero inoxidable de malla nº 12. Las semillas con revestimiento entérico aceptables se recogen y se mezclan con talco, USP, en una mezcladora de cono oblicuo durante uno a diez minutos.

Una cantidad apropiada de semillas de IR junto la cantidad apropiada de semillas con revestimiento entérico se encapsulan para producir cápsulas de baclofeno ER.

Ejemplo 5. Cápsulas de baclofeno ER

10

15

30

Mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4 se prepararon cápsulas de baclofeno ER con las siguientes formulaciones.

Composición	n de cápsu	las de baclofend	ER (ER2	A) 30 mg (Lote	PB02003)	
•		IR/ER (EC	2) = 2:1			
	IR po	IR por cápsula EC2 por cápsula			Total, por cápsula	
Ingrediente	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad
	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)
Baclofeno micronizado	8,34	20,0	4,17	10,0	12,51	30,0
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	52,14	125,0	26,07	62,5	78,21	187,5
Hipromelosa, tipo 2910, USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	1,67	4,0	0,83	2,0	2,50	6,0
Talco, USP (ALTALC 500 V USP BC (*1814))	0,33	0,8	1,38	3,29	7,71	4,09
Copolímero de ácido metacrílico, tipo C, NF (Eudragit L100-55)			1,68	4,03	1,68	4,03
Copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF (Eudragit L100)			2,76	6,62	2,76	6,62
Citrato de trietilo NF		-	0,63	1,5	0,63	1,5
Total	62,48	149,8	37,52	89,94	100,00	239,74
Composición de cápsulas de baclofeno ER (ER2B) 30 mg (Lote PB02103) IR/ER (EC2) = 1:2						
	IR por cápsula EC2 por cápsula Total,				Total, p	or cápsula
Ingrediente	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad
-	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)
Baclofeno micronizado	3,92	10	7,85	20,0	11,78	30,0

Composición de cápsulas de baclofeno ER (ER2A) 30 mg (Lote PB02003) IR/ER (EC2) = 2:1						
	IR por cápsula EC2 por cápsula			Total, por cápsula		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (mg)	% (p/p)	Cantidad (mg)	% (p/p)	Cantidad (mg)
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	24,53	62,5	49,06	125,0	73,59	187,5
Hipromelosa, tipo 2910, USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	0,78	2,0	1,57	4,0	2,35	6,0
Talco, USP (ALTALC 500 V USP BC (*1814))	0,16	0,4	2,58	6,58	2,74	6,98
Copolímero de ácido metacrílico, tipo C, NF (Eudragit L100-55)	-1	1	3,16	8,06	3,16	8,06
Copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF (Eudragit L100)			5,20	13,24	5,20	13,24
Citrato de trietilo NF			1,18	3,0	1,18	3,0
Total	29,39	74,9	70,60	179,88	100,00	254,78

Ejemplo 6. Cápsulas de baclofeno ER

Mediante el proceso descrito en el Ejemplo 10 se prepararon cápsulas de baclofeno ER con la composición mostrada más abajo. Se prepararon cápsulas de baclofeno ER con 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg y 40 mg de baclofeno, siendo las diferentes intensidades de dosificación directamente proporcionales.

Composición de cápsulas de baclofeno ER (ER2B) 40 mg (Lote RB04042-60A)IR/ER = 19:21						
	IR por cápsula EC2 por cápsula		or cápsula	Total, por cápsula		
Ingrediente	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad
	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)	(p/p)	(mg)
Baclofeno micronizado	13,36	19,00	21,87	21,00	16,79	40,00
Esferas de azúcar, NF (malla 20-25)	83,48	118,73	34,11	32,75	63,58	151,48
Hipromelosa, tipo 2910, USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	2,67	3,80	4,37	4,20	3,36	8,00
Talco, USP (ALTALC 500 V USP BC (*1814))	0,49	0,70	9,60	9,22	4,16	9,92
Copolímero de ácido metacrílico, tipo C, NF (Eudragit L100-55)			15,53	14,91	6,26	14,91
Copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF (Eudragit L100)	1	-	10,61	10,19	4,28	10,19
Citrato de trietilo NF			3,91	3,75	1,57	3,75
Total	100,0	142,23	100,00	96,02	100,00	238,25

Ejemplo 7. Determinación de los perfiles plasmáticos de las formulaciones que contienen baclofeno

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad en 20 voluntarios sanos comparando una formulación de baclofeno de 36 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 6, excepto que el componente de liberación inmediata contenía 12 mg de baclofeno y el componente de liberación controlada con revestimiento entérico contenía 24 mg de baclofeno, y los demás excipientes se ajustaron proporcionalmente con respecto a la dosis. La formulación se comparó con una pastilla de referencia de liberación inmediata de 20 mg (Watson Laboratories, Inc.) bajo condiciones de ayuno. Las muestras de ensayo se administraron vía oral con 240 ml de agua a temperatura ambiente después de que los sujetos hubieron ayunado a lo largo de la noche durante al menos 10 horas. Desde 1 hora antes de la administración de la dosis hasta 1 hora después de la misma no se permitió consumir ningún líquido, excepto el dado con la administración del fármaco. A las 2, 6, 8 y 12 horas después de la dosificación, los sujetos consumieron 240 ml de agua a temperatura ambiente. Además, los sujetos consumieron 480 ml de líquido con la comida y la cena. A las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6,

ES 2 561 585 T3

7, 8, 10, 12, 16 y 24 horas después de la administración se tomaron muestras de sangre. La Figura 2 muestra los resultados. La Figura 2 muestra los niveles en plasma sanguíneo simulado de 30 mg de baclofeno de liberación inmediata, basados en los datos obtenidos con la administración de la dosis de 20 mg de intensidad.

5 Ejemplo 8. Determinación de los perfiles plasmáticos en régimen estable de las formulaciones que contienen baclofeno

En base a los datos de biodisponibilidad de dosis única se calcularon los niveles plasmáticos medios de baclofeno en régimen estable de una formulación de 40 mg de baclofeno preparada de acuerdo con el Ejemplo 6 y administrada cada 12 horas, y una formulación de 20 mg de baclofeno de liberación inmediata (Watson Laboratories, Inc.) administrada cada 8 horas. La Figura 3 muestra los resultados (donde (C) representa la forma de dosificación de 40 mg de la presente invención y (D) representa la forma de dosificación de 20 mg de liberación inmediata de referencia). Los resultados demuestran que, en régimen estable, la forma de dosificación de 40 mg de la presente invención alcanzará una C_{MÍN} 12 horas después de la administración, comparable a la C_{MÍN} obtenida mediante la formulación de liberación inmediata ocho horas después de la administración.

Reivindicaciones

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende:

5

10

15

- i. un principio activo que tiene una ventana de absorción; y
- ii. un componente de liberación controlada que comprende perlas de liberación controladarevestimiento entérico,

comprendiendo las perlas de liberación-revestimiento entérico al menos dos capas poliméricas sensibles al pH.

comprendiendo las perlas de liberación controlada-revestimiento entérico un núcleo que incluye el principio activo que tiene una ventana de absorción,

estando el principio activo que tiene una ventana de absorción revestido con una capa polimérica interior sensible al pH y una capa polimérica exterior sensible al pH,

disolviéndose la capa polimérica exterior sensible al pH a un pH menor que la capa polimérica interior sensible al pH,

seleccionándose el principio activo que tiene una ventana de absorción de entre el grupo consistente en baclofeno, gabapentina, levodopa, α-metildopa, valaciclovir, o una mezcla de cualesquiera de éstos,y estando adaptada la forma de dosificación para una absorción prolongada del principio activo que tiene una ventana de absorción.

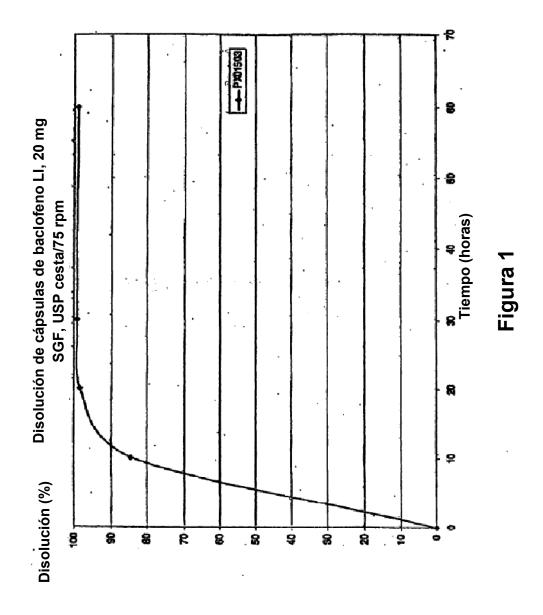
- **2.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa polimérica exterior sensible al pH se disuelve a un pH de aproximadamente 5,5 o menos y la capa polimérica interior sensible al pH se disuelve a un pH de aproximadamente 6 o más.
 - 3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que además comprende un componente de liberación inmediata.
 - **4.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porqueel componente de liberación inmediata comprende perlas de liberación inmediata.
- **5.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que además comprende un plastificante.
- Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porqueel plastificante se selecciona de entre el grupo consistente en 1,2-propilenglicol, monoglicéridosacetilados, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ésteres ftalato, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, o una mezcla de cualesquiera de los mismos.
 - **7.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porquela capa polimérica exterior sensible al pH se disuelve a un pH de aproximadamente 3 o más.
 - **8.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porquela capa polimérica interior sensible al pH se disuelve a un pH de aproximadamente 5 o más.
- 9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porquela capa polimérica interior sensible al pH y/o la capa polimérica exterior sensible al pH están formadas por polímeros sensibles al pH seleccionados de entre el grupo consistente encarboximetiletil celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, ácido metacrílico copolimerizado, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácido metacrílico y ésteres metílicos, acetato ftalato de polivinilo o una mezcla de cualesquiera de los mismos.
 - **10.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porquela capa polimérica exterior sensible al pH comprende ácido metacrílico copolimerizado.
- **11.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porquela relación entre el componente de liberación inmediata y el componente de liberación controlada es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1.
 - 12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que es una pastilla.
 - 13. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, que es una cápsula.
- Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porquela cápsula comprende además unidades discretas seleccionadas de entre el grupo consistente en perlas, gránulos, partículas, pastillas, o una mezcla de los mismos.

ES 2 561 585 T3

- **15.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción es una mezcla racémica.
- **16.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción es una mezcla isomérica ópticamente pura.
- Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el estómago y en el intestino delgado.
 - **18.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el estómago.
- **19.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el intestino delgado.
 - **20.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el intestino delgado superior.
 - **21.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el duodeno.
- **22.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porqueel principio activo que tiene una ventana de absorción se libera en el yeyuno.

20

- 23. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porquela capa polimérica exterior está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 5 por ciento en peso y aproximadamente un 50 por ciento en peso con respecto a la perla de liberación-revestimiento entérico.
- 24. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 23, caracterizada porquela capa polimérica exterior está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 15 por ciento en peso y aproximadamente un 35 por ciento en peso con respecto a la perla de liberación-revestimiento entérico.
- 25. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porquela capa polimérica interior está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 5 por ciento en peso y aproximadamente un 50 por ciento en peso con respecto a la perla de liberación-revestimiento entérico.
- **26.** Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 25, caracterizada porquela capa polimérica exterior está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 20 por ciento en peso y aproximadamente un 30 por ciento en peso con respecto a la perla de liberación-revestimiento entérico.



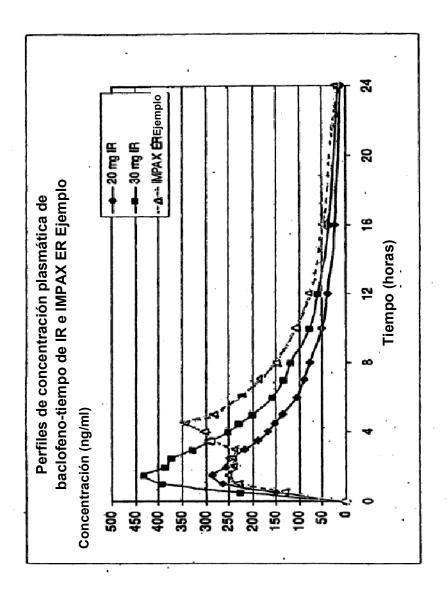


Figura 2

