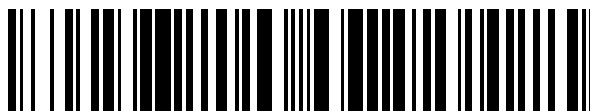


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 925**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2009** **E 09830077 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015** **EP 2378883**

54 Título: **Sistema de administración de fármaco gastrorretentivo de zaleplón**

30 Prioridad:

04.12.2008 US 120051 P

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

09.03.2016

73 Titular/es:

**INTEC PHARMA LTD. (100.0%)
12 Hartom Street P.O. Box 45219
91450 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**MASRI, SUHER;
MOOR, EYTAN;
KIRMAYER, DAVID;
KLUEV, ELENA;
CARNI, GIORA y
NAVON, NADAV**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 562 925 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

Sistema de administración de fármaco gastrorretentivo de zaleplón

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones de fármacos gastrorretentivos para el tratamiento del insomnio.

10 Antecedentes de la invención

El insomnio es una afección común que puede variar de leve a grave y es causante de que las personas tengan problemas para dormirse o para permanecer dormidas. La afección puede ser crónica o aguda y hace que el sujeto afectado duerma poco o tenga un sueño de poca calidad. La falta de sueño puede ser causa de otros síntomas, tales como problemas para concentrarse, ansiedad, depresión e irritabilidad. Uno de cada tres adultos padece insomnio alguna vez y una de cada diez adultos padece insomnio crónico.

Mientras que el insomnio agudo es un síntoma o un efecto secundario de un trastorno emocional, neurológico u otro trastorno médico o del sueño, el insomnio primario o crónico es su propio trastorno desencadenado generalmente por un estrés de larga duración o un malestar emocional.

Los cambios en el estilo de vida, incluidos mejores hábitos de sueño, a menudo ayudan a aliviar el insomnio agudo. El tratamiento del insomnio crónico, por otra parte, requiere a menudo de terapia cognitivo-conductual, que tiene como objetivo los pensamientos y las acciones que pueden alterar el sueño y se enfoca en aliviar la ansiedad del sueño, y/o el uso de medicinas de prescripción a corto plazo o a largo plazo.

Las medicinas contra el insomnio pueden causar a menudo efectos secundarios, incluidos un sentimiento de aturdimiento por la mañana y raramente, comer dormido, caminar dormido o conducir mientras se está dormido.

El zaleplón es un hipnótico agonista de GABA de acción corta sin benzodiazepina que está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio y está comercialmente disponible en los Estados Unidos en forma de cápsulas de liberación inmediata de 5 mg y 10 mg con la denominación comercial Sonata®.

El zaleplón tiene un perfil de seguridad bueno. (Véase Daniou y col. "A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening" Br. J. Clin. Pharmacol. 1999;48(3):367-74) y tiene menos efecto sobre la memoria y la función psicomotora en comparación con otros fármacos, tales como zolpidem y zopiclón, incluso cuando se administra a dosis muy superiores a las requeridas terapéuticamente para el tratamiento del insomnio.

La Sonata® tiene una concentración máxima en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 1 h (el porcentaje de biodisponibilidad F es de aproximadamente el 30 %). Así, el fármaco tiene un semivida muy corta ($T_{0,5} = 1$ h). Así, aunque el zaleplón se ha demostrado que reduce el tiempo hasta la aparición del sueño, no se ha demostrado que aumente el tiempo total de sueño o que reduzca el número de despertares. Debido a su poca capacidad para mantener el sueño, el zaleplón representó en el año 2007 solo el 3 % del mercado contra el insomnio en Estados Unidos.

Previamente, se ha descrito un sistema de administración gastrorretentivo de fármaco controlado en el documento US 2004/0180088 que comprende un núcleo de liberación controlada que comprende un fármaco, que puede ser zaleplón, un polímero muy hinchable y un agente que genera un gas y una composición de recubrimiento de liberación rápida que comprende el mismo fármaco que el núcleo, en el que la composición de recubrimiento que rodea el núcleo es tal que el sistema proporciona una liberación bifásica del fármaco en los fluidos gastrointestinales. El núcleo de liberación controlada es capaz de hincharse rápidamente a al menos aproximadamente dos veces su volumen original, manteniendo su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados. El sistema de administración se encuentra generalmente en forma de comprimidos recubiertos.

En consecuencia, en la técnica existe la necesidad urgente de desarrollar fármacos para el tratamiento del insomnio crónico con un mantenimiento del sueño mejorado. La presente invención satisface esta necesidad.

Sumario de la invención

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar soluciones a las deficiencias existentes en la técnica mencionadas anteriormente.

Además de este objeto, la invención proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de varias capas degradable de zaleplón con un mantenimiento del sueño mejorado y efectos residuales mínimos. En un aspecto de la invención, la forma farmacéutica gastrorretentiva proporciona la liberación controlada de zaleplón en el estómago

y el tracto gastrointestinal de un paciente. En un aspecto preferente de la invención, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación inmediata y una segunda dosis de zaleplón para su liberación controlada y la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón está compactada o plegada en una cápsula que se traga fácilmente y se disgrega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico. Una vez la cápsula se ha disgregado, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico. En un aspecto incluso más preferente de la invención, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón que está compactada o plegada en una cápsula comprende una capa interior que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada, una capa estructural rígida y una o dos capas exteriores y la cápsula está recubierta con al menos una capa que comprende una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata. En otro aspecto preferente de la invención, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón que está compactada o plegada en una cápsula comprende una capa interior que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada, una capa estructural rígida, dos capas exteriores y una o dos capas supraexteriores que comprenden una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata. La cápsula se disgrega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico y la forma farmacéutica gastrorretentiva se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico.

En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 mg de zaleplón, dividida en una primera dosis para su liberación inmediata de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 mg de zaleplón y una segunda dosis para su liberación controlada de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mg de zaleplón. En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de zaleplón de 22,5 mg, dividida en una dosis de 12,5 mg en el recubrimiento de la cápsula para su liberación inmediata y una dosis de 10 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón. En otra realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de zaleplón de 25 mg, dividida en una dosis de 10 mg en el recubrimiento de la cápsula para su liberación inmediata y una dosis de 15 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón. En una realización preferente diferente la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de zaleplón de 30 mg, dividida en dos dosis de 7,5 mg cada una en cada una de las capas de liberación inmediata supraexteriores para su liberación inmediata y una dosis de 15 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón.

En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón tiene dos capas exteriores. En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende dos capas exteriores, que tiene cada una cuatro orificios, una estructura y una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada. La forma farmacéutica gastrorretentiva está compactada o plegada en una cápsula y la cápsula está recubierta con un recubrimiento que comprende zaleplón para su liberación inmediata.

En una realización, la capa o las capas exteriores de las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón están perforadas en uno o más sitios adyacentes a la capa que contiene el zaleplón para facilitar la liberación del zaleplón desde la forma farmacéutica gastrorretentiva. Pueden llevarse a cabo perforaciones de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2,0 mm usando un punzón mecánico.

En una realización diferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende además dos capas supraexteriores y que contienen zaleplón para su liberación inmediata.

En una realización, las capas exteriores de la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón se pueden hidratar a una velocidad superior que la capa estructural y comprenden al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero insoluble en medios gástricos. En una realización preferente, las capas exteriores comprenden uno o más tipos de polimetacrilato USP.

En otra realización preferente, las capas exteriores comprenden propilenglicol como un plastificante. En otra realización preferente más, la combinación polimérica presente en las capas exteriores comprende gelatina y la cantidad de gelatina se encuentra entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 45 % de la composición total de la capa exterior.

En un aspecto de la invención, la capa exterior permite el paso del medio gástrico desde el entorno a la capa interior e inhibe el paso de zaleplón desde la capa interior al entorno.

En un aspecto adicional de la invención, el polímero presente en la capa estructural de la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón es un polímero entérico degradable sustancialmente insoluble a un pH inferior a 5,5. La capa estructural puede comprender, opcionalmente, un plastificante. En una realización preferente, el polímero entérico presente en la capa estructural está seleccionado del grupo que consiste en acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hipromelosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico. En una realización incluso más preferente, el polímero presente en la capa estructural es copolímero de polimetacrilato según la USP-NF (Farmacopea de Estados Unidos – Formulario Nacional).

En una realización, la capa estructural tiene una resistencia mecánica descrita con el módulo de Young que varía de aproximadamente 4,90 MPa (0,5 kgf/mm²) a aproximadamente 147,05 MPa (15 kgf/mm²) y una tensión de

aproximadamente 0,29 MPa (0,03 kgf/mm²) a aproximadamente 5,88 MPa (0,6 kgf/mm²) después de 1 hora en fluido gástrico simulado.

5 En otro aspecto de la invención, la composición de la capa estructural comprende también opcionalmente una carga, un agente tensioactivo, un plastificante adicional y otros materiales adecuados.

10 En una realización, la capa interior de la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende zaleplón y al menos un polímero. El zaleplón puede estar dispersado de forma sustancialmente uniforme en el polímero o puede formar una solución sólida con el mismo, de modo que el zaleplón se libere desde la capa interior al entrar en
15 contacto la forma farmacéutica gastrorretentiva con el medio gástrico. En una realización, el polímero presente en la capa interior es un polímero hidrosoluble que también es soluble en un disolvente orgánico y es capaz de aumentar la estabilidad y/o la solubilidad de zaleplón en los medios acuosos. En una realización diferente, el polímero es un polímero hidrosoluble y es capaz de hincharse en un medio acuoso. En otra realización, la capa interior puede comprender adicionalmente al menos un plastificante. En otra realización más, la composición de la capa interior comprende también opcionalmente una carga, un agente tensioactivo y/u otros materiales adecuados.

20 En un aspecto de la invención, la capa interior comprende zaleplón en forma de un polvo, un polvo granulado, comprimidos en miniatura, un polvo recubierto, una composición semisólida o cualquier otra forma conocida por el experto en la técnica.

25 En un aspecto de la invención, se aplica un recubrimiento que comprende al menos una capa que comprende zaleplón sobre la cápsula de la forma farmacéutica gastrorretentiva. En una realización, el recubrimiento comprende al menos un polímero, que es preferentemente instantáneamente soluble en el medio gástrico. En una realización adicional, el zaleplón está uniformemente dispersado o disuelto en el recubrimiento. En otra realización, el
30 recubrimiento comprende adicionalmente un plastificante o una combinación de plastificantes. En otra realización más el recubrimiento comprende además opcionalmente al menos un agente antiadherente.

30 En un aspecto de la invención, las capas de la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón se unen conjuntamente con soldadura ultrasónica.

35 En otro aspecto de la invención, la capa exterior y la capa estructural se despliegan a una longitud de al menos 20 mm dentro de un periodo de 15 minutos de exposición al fluido gástrico.

40 En otro aspecto de la invención, la formulación farmacológica gastrorretentiva de zaleplón se puede degradar totalmente dentro de un periodo de 3 horas en fluido intestinal simulado.

45 En un aspecto de la invención, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende opcionalmente una capa adicional que cubre cada capa exterior y que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de la capa exterior consigo misma cuando se pliega dentro de la cápsula. En una realización, la capa comprende un
50 polvo, un polímero o una combinación de los mismos.

55 En otro aspecto de la invención las, una o dos, capas supraexteriores se fijan a la capa exterior en una o dos caras de la forma farmacéutica gastrorretentiva. En una realización, las capas supraexteriores comprenden zaleplón y uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en polímeros hidrosolubles, un plastificante, un agente solubilizante pretendido para la liberación inmediata del fármaco en el estómago, un disgregante y un
60 deslizante. En otra realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende opcionalmente una capa adicional que cubre cada una de las capas supraexteriores. La capa adicional comprende un polvo o una película o una combinación de los mismos que evita la adherencia de la capa supraexterior consigo misma cuando se pliega dentro de la cápsula.

65 En una realización la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón tiene un perfil farmacocinético similar al representado en la figura 4, curva 12,5/10. En una realización diferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón tiene un perfil farmacocinético similar al representado en la figura 4, curva 10/15.

70 En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón proporciona una concentración media en plasma de zaleplón de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 ng/ml una hora y media después de una administración de una monodosis y la concentración media en plasma permanece estable durante aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas. En una realización diferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón proporciona una concentración media en plasma de zaleplón de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 ng/ml
75 una hora y media después de una administración de una monodosis y la concentración media en plasma permanece estable durante aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas.

80 En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de liberación controlada de zaleplón proporciona un periodo de retención gástrica superior a 4 horas. En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de liberación controlada de zaleplón proporciona un periodo de retención gástrica de hasta 12 horas.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para proporcionar una concentración en plasma sanguíneo terapéutica de zaleplón a lo largo de un periodo de hasta 12 horas que da como resultado un mantenimiento del sueño mejorado y que comprende la administración por vía oral a un paciente con necesidad de ello de una forma farmacéutica gastroretentiva de varias capas de zaleplón. En un aspecto, el procedimiento se divulga para proporcionar un nivel farmacológicamente eficaz en plasma sanguíneo de zaleplón desde aproximadamente una hora y media a aproximadamente 12 horas después de su administración.

En otro aspecto, se divulga un procedimiento para eliminar picos agudos en la concentración terapéutica en plasma sanguíneo de zaleplón después de la administración de zaleplón a un sujeto con necesidad de ello a lo largo de un periodo de hasta 12 horas y mejorar el mantenimiento del sueño que comprende administrar por vía oral al sujeto dicha forma farmacéutica gastroretentiva de varias capas de zaleplón.

También se divulga un procedimiento para tratar insomnio en un paciente con necesidad de ello, que comprende administrar por vía oral una o más formas farmacéuticas gastroretentivas de zaleplón a la hora de acostarse o después de no poder dormirse.

También se divulga un kit que comprende una cantidad de formas farmacéuticas gastroretentivas de zaleplón e instrucciones y precauciones para su uso.

La descripción general anterior y la breve descripción siguiente de los dibujos y la descripción detallada se proporcionan a modo de ejemplo y de explicación y se pretende que proporcionen una explicación adicional de la invención reivindicada. Otros objetos, ventajas y características novedosos serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada de la invención siguiente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un dibujo esquemático de los componentes de película de una forma farmacéutica gastroretentiva de zaleplón y sus dimensiones aproximadas.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de una forma farmacéutica gastroretentiva de 22,5 mg de zaleplón que comprende una combinación de 12,5 mg de zaleplón de liberación inmediata y 10 mg de zaleplón de liberación controlada.

La figura 3 proporciona el perfil de disolución de una forma farmacéutica gastroretentiva de 25 mg de zaleplón que comprende una combinación de 10 mg de zaleplón de liberación inmediata y 15 mg de zaleplón de liberación controlada.

La figura 4 proporciona las concentraciones medias en plasma de zaleplón para una monodosis de la forma farmacéutica gastroretentiva de 22,5 mg de zaleplón que comprende una combinación de 12,5 mg de zaleplón de liberación inmediata y 10 mg de zaleplón de liberación controlada; una monodosis de la forma farmacéutica gastroretentiva de 25 mg de zaleplón que comprende una combinación de 10 mg de zaleplón de liberación inmediata y una monodosis de 15 mg de zaleplón de liberación controlada; y una monodosis de 20 mg (2 X 10 mg) de formulación Sonata® de liberación inmediata, como se describe en el ejemplo 5.

La figura 5 muestra las concentraciones medias en plasma de zaleplón para una monodosis de la forma farmacéutica gastroretentiva de 30 mg de zaleplón que comprende una combinación de 10 mg de zaleplón de liberación inmediata y 20 mg de zaleplón de liberación controlada; una monodosis de la forma farmacéutica gastroretentiva de 27,5 mg de zaleplón que comprende una combinación de 12,5 mg de zaleplón de liberación inmediata y 15 mg de zaleplón de liberación controlada; y una monodosis de formulación de liberación inmediata de 10 mg de Sonata®, tal como se describe en el ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

El insomnio se caracteriza por la dificultad para iniciar o mantener el sueño, incluyendo posiblemente despertares nocturnos frecuentes o prolongados y está asociado con la calidad subóptima del sueño. Aproximadamente el 50 % de los estadounidenses adultos experimentan síntomas de insomnio en cualquier año dado. Las terapias actualmente disponibles contra el insomnio se enfocan principalmente en la inducción del sueño y están disponibles pocas opciones para el mantenimiento del sueño, especialmente tratamientos que no estén asociados con efectos residuales en la mañana.

Los tres atributos fundamentales que los médicos buscan en un fármaco contra el insomnio son la inducción de

sueño, el mantenimiento del sueño y los efectos sobre la función del día siguiente. Existen pocas si hay alguna medicaciones que induzcan y mantengan el sueño sin presentar al día siguiente resaca o efectos residuales. Existe una necesidad clínica urgente de un fármaco que aborde estos tres atributos, de forma acumulativa.

El zaleplón, un hipnótico no benzodiazepina, está actualmente indicado contra el insomnio a corto plazo. El fármaco se caracteriza actualmente por una absorción rápida (proporciona una aparición rápida del sueño) y una rápida eliminación que evita efectos de resaca, pero está asociado con un mantenimiento malo del sueño.

El zaleplón puede administrarse en el momento de acostarse, más tarde durante la noche después de constatar dificultades para dormirse o después de despertarse en medio de la noche. La rápida absorción de zaleplón proporciona una rápida aparición del sueño en pacientes con insomnio que no pueden dormirse. La rápida eliminación del zaleplón evita efectos de sedación o de resaca durante el día. No obstante, debido a su corta semivida, el zaleplón no es eficaz para mantener el sueño después de la aparición del sueño. Una vez ha disminuido el efecto del zaleplón, los sujetos que padecen insomnio a menudo se pueden despertar en mitad de la noche y pueden necesitar tomar otra píldora. Por este motivo existe una gran necesidad de una formulación de liberación controlada que pueda proporcionar niveles terapéuticos constantes.

Los autores de la presente invención han descubierto que la formulación de zaleplón en forma farmacéutica gastrorretentiva prolonga la fase de absorción del fármaco a lo largo de la noche. Las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón de la presente invención están diseñadas para liberar el zaleplón mediante una combinación de mecanismos de liberación inmediata y controlada para proporcionar una aparición rápida pero con un nivel constante de zaleplón. En particular, la administración oral de las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón de la invención proporciona mantenimiento del sueño, conserva el buen comportamiento de inducción del sueño existente del fármaco y evita efectos al día siguiente. En consecuencia, la invención proporciona por primera vez formulaciones gastrorretentivas exitosas de zaleplón que satisfacen los tres requerimientos básicos de un fármaco óptimo contra el insomnio: inducción rápida del sueño, mantenimiento prolongado del sueño y efectos reducidos sobre la función el día siguiente.

En adultos sanos, una comida rica en grasas/pesada prolonga la absorción de zaleplón en comparación con el estado de ayuno, retrasando el $T_{máx}$ en aproximadamente 2 horas y reduciendo la $C_{máx}$ en aproximadamente el 35 %. El AUC y la semivida de eliminación de zaleplón no se ven afectados significativamente. Estos resultados sugieren que los efectos de zaleplón sobre la aparición del sueño pueden reducirse si se toma con o inmediatamente después de una comida rica en grasas/pesada. Este aspecto importante se aborda en la presente invención.

Debido a la flexibilidad de diseño proporcionada por la estructura compleja de las formas farmacéuticas gastrorretentivas (GRDF) de esta invención, las GRDF pueden liberar zaleplón de forma conveniente en un perfil mantenido o en un perfil inmediato y mantenido combinado a lo largo de un periodo prolongado, mientras que mantienen niveles de fármaco en plasma elevados durante un periodo de tiempo prolongado.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, "forma(s) farmacéutica(s) gastrorretentiva(s)" (GRDF en singular y en plural) se refiere a formas farmacéuticas con vaciado gástrico retardado o una retención más prolongada en el estómago en comparación con el alimento. Formas farmacéuticas "gastrorretentivas" o "gastro-retentivas" denotan formas farmacéuticas que comprenden estructuras de varias capas que incluyen una capa interior, una capa estructural rígida y una o dos capas exteriores, o que comprende una capa interior, una capa estructural rígida, una o dos capas exteriores y una o dos capas supraexteriores, o que comprende las estructuras anteriores plegadas o compactadas en una cápsula. La cápsula se disgrega rápidamente al entrar en contacto con el fluido gástrico y las estructuras se despliegan rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico y residen en el estómago de un mamífero, preferentemente un ser humano, durante periodos prolongados de tiempo, preferentemente más prolongadas que el alimento y partículas pequeñas no digeribles de tamaño inferior a 10 mm en cualquier dimensión. Por lo tanto, "retención gástrica" es el mantenimiento o la retención de un fármaco en el estómago, durante un periodo de tiempo más prolongado que el tiempo que se habría retenido en el estómago cuando se administra en una forma libre o sin un vehículo de suministro gastrointestinal (GI) que no se considera gastrorretentivo. La gastrorretención puede caracterizarse por la retención en el estómago durante un periodo que es más prolongado que el tiempo de vaciado normal desde el estómago, es decir más prolongado que aproximadamente 2 horas, particularmente más prolongado que aproximadamente 3 horas y habitualmente más de aproximadamente 4, 6, 8 o 10 horas. Gastrorretención significa normalmente retención en el estómago de aproximadamente 3, 4, 6, 8, 10 o a veces 18 horas hasta aproximadamente 21 horas.

"Sistema de administración de fármaco de liberación controlada" tal como se usa en el presente documento designa una forma farmacéutica de zaleplón, que libera zaleplón de una forma controlada a lo largo de intervalos de tiempo diseñables en cantidades necesarias para producir un efecto farmacológico prolongado, mantenido o retardado que no puede obtenerse de otro modo por medio de formas farmacéuticas de liberación no modificada convencionales.

"Fluido gástrico simulado" ("SGF") y "fluido intestinal simulado" ("SIF"), tal como se usan en el presente documento, se refieren a soluciones de "fluido gástrico, simulado, TS" y "fluido intestinal, simulado, TS" según se definen en el Formulario Nacional 30 de la Farmacopea de Estados Unidos, sin enzimas.

"Medio gástrico" y "medio intestinal" tal como se usan en el presente documento designan el medio biológico del estómago y de los intestinos, respectivamente, o un medio artificial usado para imitar el entorno del estómago o de los intestinos.

- 5 El término "biodegradable", tal como se usa en el presente documento, significa que es capaz de reducirse química y/o físicamente o degradarse en el organismo de un paciente y dentro de un periodo de tiempo relevante.

10 La frase "polímero que no es instantáneamente soluble en fluido gástrico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero que se disolverá gradualmente en el tracto GI durante su residencia en el mismo.

15 Los términos "inerte" o "inactivo" o la expresión "ingrediente inactivo" tal como se usan en el presente documento se refieren a componentes presentes en la capa o el compartimiento interior, las membranas exteriores, capas opcionales y/o capas de liberación inmediata que no reaccionan con el ingrediente activo ni afectan a sus propiedades, ni causan ningún efecto biológico después de su administración a un sujeto.

20 La frase "periodo prolongado", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un periodo de administración de al menos el 80 % de la dosis que dura de varias horas a aproximadamente 24 horas, habitualmente hasta aproximadamente 12 horas y a menudo entre aproximadamente 3 y 7 horas.

El término "hinchable" y la expresión "que se hincha" significan, con respecto a un polímero, que el polímero es capaz de absorber fluido y expandirse cuando entra en contacto con el fluido presente en el entorno de uso.

25 Un "paciente" o "sujeto", tal como se referencia en el presente documento, es un animal que puede recibir las formulaciones de fármaco gastrorretentivas de la presente invención. En un aspecto preferente de la invención, el "paciente" o "sujeto" es un mamífero humano o no humano.

30 "Tratar" o "tratamiento" y similares, tal como se usan en el presente documento, se refieren a obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico para evitar o para evitar parcialmente una enfermedad, un síntoma o una afección patológica y/o puede ser terapéutico para una cura parcial o completa de una enfermedad, una afección, un síntoma o un efecto adverso atribuido a una afección patológica. Así, "tratamiento" abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un ser humano e incluye: (a) evitar que tenga lugar una afección patológica en un individuo que puede estar predispuesto a desarrollar una afección patológica pero que aún no se ha diagnosticado que la tenga, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de una afección patológica en un sujeto que puede estar predispuesto a desarrollar la afección pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la afección; (b) inhibir, es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección patológica o sus síntomas clínicos o (c) aliviar síntomas asociados con la afección patológica.

40 "Fármaco", "ingrediente farmacéuticamente activo", "API", "agente activo", "ingrediente activo", "activo" y similares, se usan con respecto a la presente invención como sustancias químicas puras, mezclas de sustancias químicas puras o extractos brutos de diversas fuentes, que se usan para tratar afecciones patológicas de una persona con necesidad de dicho tratamiento. "Ingrediente inactivo", "excipiente", "material", "componente", "ingrediente", "material inactivo", "inactivo", "agente" y similares, tal como se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren a materiales o ingredientes que no son fármacos pero que se usan en composiciones farmacéuticas con respecto a la presente invención con intención de impartir a la forma farmacéutica final características específicas, tal como saben los expertos en la técnica.

50 "Película" o "capa" o membrana" se usan intercambiabilmente con respecto a los componentes de la GRDF de varias capas de la invención y su formulación y su preparación se describen en el presente documento.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas "un", "una", "el" y "la" incluyen el singular así como referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

55 Además, tal como se usa en el presente documento, la expresión "que contiene" se pretende que signifique que el sistema incluye los elementos mencionados, pero sin excluir otros que pueden estar presentes opcionalmente en el diseño del sistema, tales como cargas y similares. La expresión "que consiste esencialmente en" se usa para definir un sistema que incluye los elementos mencionados pero que excluye otros elementos que pueden tener un efecto significativo esencial sobre la realización del sistema. "Que consiste en", por lo tanto, significará que excluye más que trazas de otros elementos. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos y expresiones de transición se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

65 La GRDF de zaleplón de la presente invención se proporciona en forma de una cápsula que contiene una estructura plana de varias capas compuesta por películas, plegada de un modo ondulado ("acordeón"), que se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico y libera zaleplón en el estómago durante periodos de tiempo prolongados. La tecnología de "acordeón" se ha descrito en detalle en publicaciones anteriores, por ejemplo la patente de Estados Unidos N.º: 6.685.962, la solicitud PCT WP 2007/093999 y la solicitud PCT WO 07083309.

La tecnología de "acordeón", sin embargo, no puede aplicarse uniformemente a cualquier fármaco. Cada "acordeón" es un producto en sí mismo, debido a que diferentes productos activos requieren diferentes soluciones, debido a las diferentes propiedades fisicoquímicas del producto activo, los requerimientos farmacocinéticos, la biodisponibilidad, las dosificaciones, etc.

Los requerimientos farmacocinéticos específicos para cada producto activo requieren soluciones diferentes innovadoras que se ajusten al producto específico. Estas soluciones varían según el caso y pueden implicar diferentes dosificaciones, administración de fármacos mediante más de un mecanismo (como liberación inmediata y liberación retardada), con o sin capas supraexteriores, con o sin recubrimiento, orificios en diversas cantidades, posiciones y tamaños, diferentes composiciones de capa, espesores y tamaños de capa y combinaciones de los anteriores. Las combinaciones posibles son infinitas y no puede predecirse con exactitud el éxito.

Un objetivo de la presente invención era desarrollar GRDF de zaleplón que tengan un inicio rápido de la acción y un periodo prolongado de altos niveles de zaleplón en sangre. El zaleplón tiene problemas de formulación difíciles, debido al hecho de que es un fármaco muy poco soluble, según la USP 30. Los autores de la presente solicitud superan los problemas de formulaciones de zaleplón elaborando formulaciones de GRDF que combinan las propiedades fisicoquímicas especiales del zaleplón, especialmente su poca solubilidad, con una retención gástrica prolongada, para obtener una GRDF de zaleplón que libera lentamente el principio activo de un modo controlado y que da como resultado una actividad hipnótica prolongada sin efectos residuales.

Desarrollo de GRDF de zaleplón

El objetivo de la presente invención era desarrollar una GRDF de zaleplón que presente una demora corta y un efecto de liberación mantenida a lo largo de un número de horas superior al producto comercial presente en el mercado (Sonata®), pero no demasiado largo, para evitar efectos residuales al día siguiente.

Los intentos iniciales para producir GRDF de zaleplón (véase el Ejemplo 7 y la Figura 5) muestran un aumento en la fase de absorción del fármaco. Para evaluar las ventajas y las desventajas de las GRDF iniciales, se inició un estudio clínico. El diseño del estudio fue un estudio farmacocinético comparativo de un único centro, de monodosis, de etiqueta abierta, con tres grupos cruzados, en voluntarios sanos. La evaluación de parámetros farmacocinéticos ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y AUC) a partir de concentraciones en plasma de zaleplón, seguida por la administración oral de las formulaciones de ensayo en comparación con la administración oral de Sonata® reveló que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ (véase la Figura 5) de estas GRDF fueron significativamente superiores que en Sonata®.

La combinación de una primera dosis de zaleplón presente en la capa interior de la GRDF con una segunda dosis de zaleplón como recubrimiento de la cápsula de GRDF dio como resultado unas GRDF de zaleplón con propiedades farmacocinéticas atractivas. Las formulaciones de las capas, las configuraciones de la GRDF, el espesor de las capas, las dosificaciones, los orificios y otras particularidades de diseño y de formulación específicas conducen a los mejores resultados, tal como se detalla en el presente documento.

Formulaciones de GRDF de la invención

En una realización preferente, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón de esta invención comprenden dos capas exteriores, una capa estructural y una capa interior que comprende zaleplón y otros ingredientes para el suministro controlado de zaleplón. La estructura está compactada o plegada en una cápsula y después de la disgregación de la cápsula en el jugo gástrico la estructura se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico. Un esquema de esta GRDF se muestra en detalle en la Fig. 1.

En otra realización preferente, las GRDF de zaleplón de la invención comprenden además de lo anterior un recubrimiento exterior de la cápsula, que comprende una segunda dosis de zaleplón e ingredientes adicionales, para la liberación inmediata de zaleplón.

En otra realización preferente más, las GRDF de zaleplón de la invención comprenden, además de dos capas exteriores, una capa estructural y una capa interior que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada, también una o dos capas supraexteriores que comprenden una segunda dosis de zaleplón e ingredientes adicionales aplicados exteriormente sobre las capas exteriores, para la liberación inmediata de zaleplón.

En una realización preferente, se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón de varias capas

degradable para la liberación controlada de zaleplón en el estómago y el tracto gastrointestinal de un paciente compactada o plegada en una cápsula que se disgrega rápidamente y dicha forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón de varias capas se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico, que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación inmediata y una segunda dosis de zaleplón para su liberación controlada.

En una realización adicional, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón está diseñada para su administración oral y está compactada o plegada en una cápsula de tamaño estándar que se traga fácilmente.

En una realización preferente se proporciona una forma farmacéutica degradable de varias capas gastrorretentiva de zaleplón que comprende:

- a. una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada en una capa interior;
- b. una capa estructural rígida; y
- c. una o dos capas exteriores;

en la que la estructura anterior está plegada en una cápsula y la cápsula está recubierta con al menos una capa que comprende una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata y después de la disgregación de la cápsula la forma farmacéutica gastrorretentiva se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico.

En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón tiene dos capas exteriores.

En otra realización preferente, la forma farmacéutica degradable, gastrorretentiva de zaleplón de varias capas comprende:

- a. una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada en una capa interior;
- b. una capa estructural rígida;
- c. dos capas exteriores y

d. una o dos capas supraexteriores que comprenden una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata, unidas exteriormente a las capas exteriores, en las que la forma farmacéutica gastrorretentiva está plegada en una cápsula que se disgrega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico y después de la disgregación de la cápsula, la forma farmacéutica gastrorretentiva se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico.

En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón tiene dos capas supraexteriores.

En otra realización, la dosis de zaleplón en las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la presente invención se encuentra entre 15-35 mg, dividida en una primera dosis para su liberación inmediata de entre 5-15 mg de zaleplón y una segunda dosis para su liberación controlada de entre 10-30 mg de zaleplón.

En una realización preferente, la forma farmacéutica de zaleplón gastrorretentiva tiene una dosis total de zaleplón de 22,5 mg, dividida en un recubrimiento de liberación inmediata de la cápsula que contiene 12,5 mg de zaleplón y una capa interior de liberación controlada que contiene 10 mg de zaleplón (véase el Ejemplo 1).

En una realización preferente la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende dos capas exteriores, teniendo cada una de las capas exteriores cuatro orificios, una estructura, una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada y la cápsula tiene un recubrimiento de liberación inmediata que comprende zaleplón (véase el Ejemplo 1).

En otra realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis total de zaleplón de 25 mg, dividida en un recubrimiento de la cápsula de liberación inmediata que contiene 10 mg de zaleplón y una capa interior de liberación controlada que contiene 15 mg de zaleplón (véase el Ejemplo 3).

En otra realización más, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón comprenden una o dos capas exteriores que están perforadas en uno o más sitios adyacentes a la capa que contiene el zaleplón para facilitar la liberación del zaleplón en el estómago.

Las perforaciones en las capas de las formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón pueden llevarse a cabo convenientemente con un láser o con una cuchilla adecuadamente conformada y el diámetro de las perforaciones puede variar entre 0,2-2 mm.

En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende dos capas exteriores, teniendo cada una de las capas exteriores cuatro orificios, una estructura rígida, una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada y la cápsula tiene un recubrimiento que comprende zaleplón de liberación inmediata (Ejemplo 3).

En otra realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva tiene una dosis total de zaleplón de 30 mg, dividida entre dos capas supraexteriores de liberación inmediata que contienen cada una 7,5 mg de zaleplón y una capa interior de liberación controlada que contiene 15 mg de zaleplón (Ejemplo 6).

La forma farmacéutica gastrorretentiva anterior puede comprender dos capas supraexteriores que contienen zaleplón para su liberación inmediata, dos capas exteriores, teniendo cada una de las capas exteriores cuatro orificios, una estructura rígida y una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada (Ejemplo 6).

En una realización, se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva en la que su perfil farmacocinético es similar al representado en la figura 4, curva 12,5/10.

En otra realización se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón en la que la concentración media en plasma de zaleplón después de la administración de una monodosis alcanza aproximadamente 15-25 ng/ml después de aproximadamente una hora y media y permanece en este intervalo durante aproximadamente 4-5 horas.

En otra realización más se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón en la que su perfil farmacocinético es similar al representado en la figura 4, curva 10/15.

En una realización preferente se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva en la que la concentración media en plasma de zaleplón después de la administración de una monodosis alcanza aproximadamente 15-30 ng/ml después de aproximadamente una hora y media y permanece en este intervalo durante aproximadamente 4-5 horas.

En otra realización, se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de liberación controlada en la que el periodo de retención gástrica de zaleplón es superior a 4 horas.

En otra realización más se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de liberación controlada en la que el periodo de retención gástrica de zaleplón es de hasta 12 horas.

Se divulga un procedimiento para proporcionar una concentración en plasma sanguíneo terapéutica de zaleplón a lo largo de un periodo de hasta 12 horas que da como resultado un mantenimiento del sueño mejorado, que comprende administrar por vía oral a un sujeto con necesidad de ello una forma farmacéutica gastrorretentiva de varias capas de zaleplón, que mantiene un nivel en plasma sanguíneo farmacológicamente eficaz de zaleplón desde aproximadamente una hora y media hasta aproximadamente 12 horas.

También se divulga un procedimiento para eliminar picos agudos en la concentración terapéutica en plasma sanguíneo de zaleplón después de la administración de zaleplón a un sujeto con necesidad de ello a lo largo de un periodo de hasta 12 horas con un mantenimiento del sueño mejorado que comprende administrar por vía oral al sujeto una forma farmacéutica de varias capas gastrorretentiva de zaleplón.

En una realización preferente se proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón en la que después de su administración a un sujeto con necesidad del mismo se induce el sueño rápidamente con un buen mantenimiento del sueño y un mínimo de efectos residuales al día siguiente. En otra realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de insomnio en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una o más formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón a la hora de acostarse o después de no poder dormirse.

También se divulga un kit que comprende una cantidad de formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón e instrucciones y precauciones para su uso.

También se divulga un procedimiento de tratamiento del insomnio en un sujeto con necesidad de ello que comprende el sistema de suministro farmacológico gastrorretentivo de zaleplón de esta invención. El tratamiento puede efectuarse tragando una o más cápsulas de GRDF de zaleplón de la presente invención en el momento de acostarse.

Todas las películas, las capas y las membranas de la presente invención se fabrican mediante procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización preferente, las películas (también denominadas "capas") de la esta invención se preparan mediante la técnica de colada de película. Una solución o suspensión de la composición de película se moldea sobre bandejas y se seca en un horno hasta que se evapore el disolvente. La película seca se corta después según la forma que se precise.

En las realizaciones actuales, la forma farmacéutica gastrorretentiva de la presente invención incluye una capa estructural, una capa interior y dos capas exteriores. Las capas exteriores son dos películas que son ligeramente más grandes que la capa estructural y que están selladas o soldadas conjuntamente alrededor de su perímetro y

envuelven completamente la estructura y la capa interior. A lo largo de la soldadura que conecta las capas exteriores entre sí, la porción exterior de la capa estructural también está soldada a las capas exteriores. Las composiciones, los ingredientes y la estructura de las diversas capas que forman la GRDF se describen en detalle en los ejemplos ilustrativos siguientes.

En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de esta invención tiene una o dos capas exteriores que comprenden al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero insoluble en medios gástricos, pudiendo hidratarse las capas exteriores a una velocidad superior que la capa estructural.

- 5 El polímero anterior presente en las capas exteriores se selecciona del grupo que consiste en uno o más tipos de polimetacrilato USP.

Las capas exteriores pueden comprender propilenglicol como plastificante.

- 10 En una realización, la combinación polimérica presente en las capas exteriores comprende gelatina. La cantidad de gelatina en la capa exterior se encuentra entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 45 % de la composición total de la capa exterior.

- 15 En una realización, la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón comprende una o más capas exteriores, preferentemente dos capas exteriores que permiten el paso del medio gástrico desde el entorno a la capa interior e inhiben el paso del zaleplón desde la capa interior a través de la capa al entorno. En otras realizaciones, el paso de zaleplón desde la capa interior al entorno está mediado a través de perforaciones dedicadas en las capas exteriores mencionadas.

- 20 La capa estructural rígida de la GRDF (también denominada "estructura" o "esqueleto") proporciona resistencia mecánica a la GRDF.

- 25 En una realización, se proporcionan formas farmacéuticas gastrorretentivas en las que el polímero presente en la capa estructural se selecciona del grupo que consiste en un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a un pH inferior a 5,5 y un plastificante.

- 30 En otra realización, el polímero en la capa estructural de la forma farmacéutica gastrorretentiva se selecciona del grupo que consiste en acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hipromelosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo) y copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico.

El polímero presente en la capa estructural puede ser un copolímero de polimetacrilato.

- 35 La capa estructural de la forma farmacéutica gastrorretentiva de la presente invención tiene una resistencia mecánica descrita con el módulo de Young que varía de aproximadamente 4,90 MPa (0,5 kgf/mm²) a aproximadamente 147,05 MPa (15 kgf/mm²) y una tensión de aproximadamente 0,29 MPa (0,03 kgf/mm²) a aproximadamente 5,88 MPa (0,6 kgf/mm²) después de 1 hora en fluido gástrico simulado.

- 40 La composición de la capa estructural puede comprender además opcionalmente una carga, un agente tensioactivo, un plastificante adicional u otros materiales adecuados para dicha composición.

- 45 La capa interior de la GRDF comprende zaleplón y al menos un polímero, en la que el zaleplón está dispersado de forma sustancialmente uniforme en el polímero o forma una solución sólida con el mismo y desde la que se libera zaleplón después de someter la forma farmacéutica gastrorretentiva a un medio gástrico, tal como se ejemplifica en los Ejemplos 2 y 3. El al menos un polímero se elige de polímeros hidrosolubles, siendo dicho polímero preferentemente soluble en un disolvente orgánico y siendo dicho polímero preferentemente capaz de aumentar la estabilidad y/o la solubilidad de zaleplón en medios acuosos.

- 50 El al menos un polímero se elige de polímeros hidrosolubles y los polímeros son capaces de hincharse en medios acuosos.

La capa interior puede comprender además al menos un plastificante.

- 55 La composición de la capa interior puede comprender además opcionalmente una carga, un agente tensioactivo y/u otros materiales adecuados para dicha composición.

La forma farmacéutica gastrorretentiva puede comprender un recubrimiento que comprende zaleplón aplicado sobre la cápsula de la forma farmacéutica gastrorretentiva y el recubrimiento comprende al menos una capa.

- 60 El recubrimiento comprende al menos un polímero, que es preferentemente instantáneamente soluble en el medio gástrico.

El zaleplón presente en el recubrimiento anterior está uniformemente dispersado o disuelto en el recubrimiento.

- 65 El recubrimiento puede comprender adicionalmente un plastificante o una combinación de plastificantes.

El recubrimiento puede comprender además opcionalmente al menos un agente antiadherente u otra carga.

Las capas de GRDF descritas con detalle se unen entre sí con soldadura ultrasónica.

La GRDF que comprende las capas exteriores y la capa estructural se despliega habitualmente a una longitud de al menos 20 mm dentro de un periodo de 15 minutos de exposición al fluido gástrico.

La formulación farmacológica gastrorretentiva puede degradarse totalmente dentro de un periodo de 3 horas en fluido intestinal simulado.

En una realización preferente, la forma farmacéutica gastrorretentiva puede comprender una capa adicional que cubra cada una de las capas exteriores o cada una de las capas supraexteriores, que comprenda un polvo o una película que evite la adherencia de la membrana exterior sobre sí misma cuando se pliega dentro de la cápsula, en la que dicha capa comprende un polvo, un polímero o una combinación de los mismos.

Algunas de las GRDF de la presente invención tienen además de la capa interior, la capa estructural y la capa o las capas exteriores, una o dos capas exteriores adicionales, denominadas "capas supraexteriores".

En otra realización las una o dos capas supraexteriores se fijan a la capa exterior en una o dos caras de la forma farmacéutica gastrorretentiva y las capas supraexteriores comprenden zaleplón y uno o más ingredientes inactivos seleccionados del grupo que consiste en polímeros, preferentemente polímeros hidrosolubles, un plastificante, un agente solubilizante pretendido para la liberación inmediata del fármaco en el estómago, un disgregante y un deslizante y cualquier combinación de ingredientes capaces de realizar una o más de las funciones mencionadas.

La descripción detallada de la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que son solamente ilustrativos.

Se apreciará que determinadas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones diferentes, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que se describen, para mayor brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con realizaciones específicas de la misma, es evidente que serán obvias muchas alternativas, modificaciones y variaciones para los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ejemplo 1: GRDF- Zaleplón 22,5 mg ,IR 12,5 mg, CR 15 mg

Tipo de GRDF: recubrimiento de cápsula de liberación inmediata (IR), exterior-estructural-interior-exterior (cada exterior tiene 4 orificios)

Tabla 1

Recubrimiento IR	(mg por cápsula)
Citrato de trietilo (TEC)	2,5
PEG 400	1,25
Eudragit E PO	12,5
Talco extrafino	2,5
Zaleplón	12,5

Tabla 2

Capa exterior	mg
Hidróxido de potasio	4,1
Propilenglicol	63,9
Gelatina (pescado)	63,9
Eudragit L100-55	16
Eudragit L100	16
Eudragit S100	32

Tabla 3

Capa estructural rígida	mg
Lutrol F127	50
Eudragit L100-55	29,2
Eudragit L100	117,1

(continuación)

Capa estructural rígida	mg
Lactosa	62,3
Talco	15,6

Tabla 4

Capa interior	mg
PEG 400	7,5
Kollidon 90 F	30,0
Metocel E 3	10,0
Zaleplón	10,0

5 Ejemplo 2: GRDF- Zaleplón 22,5 mg. Perfil de liberación

Para ilustrar la capacidad de la GRDF para proporcionar la liberación inmediata y la liberación controlada del ingrediente activo, se determinó el perfil de liberación de la GRDF de 22,5 mg de zaleplón que contenía 12,5 mg de zaleplón en la capa de recubrimiento de liberación inmediata de la cápsula y 10 mg en la capa interior de liberación controlada descrita en el Ejemplo 1.

Los experimentos se realizaron en fluido gástrico simulado (SGF) en un aparato de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) a 2,50 rpm a pH de 1,2. Como se muestra en la Figura 2, la liberación inmediata tuvo lugar dentro de un periodo de 10 minutos y la liberación prolongada se observó durante 3 horas.

Estos experimentos ilustran la capacidad de las GRDF de la invención para suministrar eficazmente zaleplón en una forma de liberación inmediata, así como en una forma de liberación controlada.

20 Ejemplo 3: GRDF- Zaleplón 25 mg, IR 10 mg, CR 15 mg

Tipo de GRDF: recubrimiento de cápsula de liberación inmediata (IR), exterior-estructural-interior-exterior (cada exterior tiene 2 orificios)

Tabla 5

Recubrimiento IR	(mg por cápsula)
Citrato de trietilo (TEC)	2,0
PEG 400	1,0
Eudragit E PO	10,0
Talco extrafino	2,0
Zaleplón	10,0

Tabla 6

Capa exterior	mg
Hidróxido de potasio	4,1
Propilenglicol	63,9
Gelatina (pescado)	63,9
Eudragit L100-55	16
Eudragit L100	16
Eudragit S100	32

Tabla 7

Capa estructural rígida	mg
Lutrol F127	50
Eudragit L100-55	29,2
Eudragit L100	117,1
Lactosa	62,3
Talco	15,6

Tabla 8

Capa interior	mg
PEG 400	11,25
Kollidon 90 F	45,0
Metocel E 3	15,0
Zaleplón	15,0

Ejemplo 4: GRDF- Zaleplón 25 mg. Perfil de liberación

Para ilustrar la capacidad de la GRDF para proporcionar la liberación inmediata y la liberación controlada del ingrediente activo, se determinó el perfil de liberación de la GRDF de 25 mg de zaleplón que contenía 10 mg de zaleplón en la capa de recubrimiento de liberación inmediata de la cápsula y 15 mg en la capa interior de liberación controlada descrita en el Ejemplo 3.

Los experimentos se realizaron en fluido gástrico simulado (SGF) en un aparato de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) a 2,50 rpm a pH de 1,2. Como se muestra en la Figura 3, la liberación inmediata tuvo lugar dentro de un periodo de 10 minutos y la liberación prolongada se observó durante 2 horas.

Estos experimentos ilustran la capacidad de las GRDF de la invención para suministrar eficazmente zaleplón de una forma de liberación inmediata y de una forma de liberación controlada.

Ejemplo 5: perfiles farmacocinéticos de GRDF de zaleplón en comparación con perfiles farmacocinéticos de Sonata® de liberación inmediata en sujetos sanos

Se realizó un estudio de monodosis, con tres grupos cruzados, durante la noche, para comparar la farmacocinética de liberación dual gastro-retentiva de zaleplón (AP-ZP) frente a Sonata® en 12 voluntarios sanos. El objetivo principal era evaluar los parámetros farmacocinéticos ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC) de concentraciones en plasma de zaleplón siguiendo la administración oral de las formulaciones de ensayo y la referencia. El diseño del estudio fue un estudio farmacocinético comparativo de un único centro, de monodosis, de etiqueta abierta, con tres grupos cruzados, en voluntarios sanos.

A) GRDF-ZP 22,5 mg (12,5 mg IR y 10 mg CR) - Ejemplo 1

B) GRDF-ZP 25 mg (10 mg IR y 15 mg CR) - Ejemplo 3

C) Formulación de referencia: Sonata® 20 mg como liberación inmediata, King Pharmaceuticals INC.

Todas las formulaciones orales se tragaron completamente por parte de los voluntarios con 240 ml de agua 3,5 horas después de una cena estandarizada. Las muestras de sangre venosa se representaron antes de la dosis y después a intervalos frecuentes para que coincidieran con el comportamiento farmacocinético del fármaco. Se analizaron los niveles en plasma de zaleplón. Los resultados del estudio se muestran en las tablas siguientes y en la figura 4:

Tabla 9

	AP-A	Sonata®	Relación	90 % de intervalo de confianza		P < 0,05
				Límite inferior	Límite superior	
Ln(AUCt)	111,7	102,0	1,095	1,018	1,178	N
ln(AUCI)	114,5	103,2	1,110	1,025	1,201	N
Ln($C_{m\acute{a}x}$)	29,10	45,64	0,638	0,442	0,919	N
$T_{m\acute{a}x}$	1,26	0,613	2,061	-	-	N
T_{mitad}	1,89	1,41	1,345	-	-	N

Tabla 10

	AP-A	Sonata®	Relación	90 % de intervalo de confianza		P<0,05
				Límite inferior	Límite superior	
Ln(AUCt)	128,3	102,0	1,258	1,170	1,353	S
ln(AUCI)	131,4	103,2	1,273	1,176	1,378	S
Ln($C_{m\acute{a}x}$)	37,82	45,64	0,829	0,575	1,194	N

(continuación)

	AP-A	Sonata®	Relación	90 % de intervalo de confianza		P<0,05
				Límite inferior	Límite superior	
T _{máx}	2,04	0,613	3,327	-	-	N
T _{mitad}	1,74	1,41	1,233	-	-	N

Tabla 11

	AP-A	AP-B	Relación	90 % de intervalo de confianza		P<0,05
				Límite inferior	Límite superior	
Ln(AUCt)	111,7	128,3	0,871	0,809	0,936	S
Ln(AUCI)	114,5	131,4	0,872	0,806	0,944	S
Ln(C _{máx})	29,10	37,82	0,769	0,534	1,109	N
T _{máx}	1,26	2,04	0,620	-	-	N
T _{mitad}	1,89	1,74	1,091	-	-	N

- 5 Los resultados indican que el suministro de liberación dual gastrorretentivo de zaleplón proporciona niveles terapéuticos tanto rápidos como constantes. Las formas farmacéuticas gastrorretentivas muestran una biodisponibilidad comparable o superior, en comparación con la formulación de liberación inmediata. La fase de absorción se aumentó a 5 horas en ambas formulaciones en comparación con 1 hora del fármaco de referencia. La falta de proporcionalidad de C_{máx} en correlación con la dosis es evidente y es coherente con el comportamiento de liberación controlada verdadera.

Ejemplo 6: GRDF- Zaleplón 30 mg, IR 15 mg, CR 15 mg

Tipo de GRDF: liberación inmediata (IR) – dos películas supraexteriores, exterior-estructural-interior-exterior (cada exterior tiene 4 orificios)

Tabla 12

Capa exterior	mg
Hidróxido de potasio	4,1
Propilenglicol	63,9
Gelatina (pescado)	63,9
Eudragit L100-55	16
Eudragit L100	16
Eudragit S100	32

Tabla 13

Capa interior	Cantidad/GRDF (mg)
Zaleplón	15,0
Klucel EF (Hidroxipropilcelulosa)	7,5
Klucel GF (Hidroxipropilcelulosa)	7,5
Kollidon K30 (PVP, Povidona)	3,0
PEG 400 (Polietilenglicol)	1,5

Tabla 14

Capa estructural rígida	Cantidad/GRDF (mg)
Lutrol F127 (poloxámero 407)	92,5
Eudragit L100	212,7
Eudragit L100-55	53,2
Lactosa	113,3
Talco	28,2

Tabla 15

Dos capas supraexteriores	Cantidad/GRDF (mg)
Zaleplón	15,0

(continuación)

Dos capas supraexteriores	Cantidad/GRDF (mg)
Metilcelulosa	18,0
Kollidon K30 (PVP, Povidona)	30,0
SLS (SDS, laurilsulfato de sodio)	15,0
PEG 400 (Polietilenglicol)	8,0

Ejemplo 7 (Ejemplo comparativo): farmacocinética de formulaciones gastrorretentivas de liberación dual (inmediata y controlada) de zaleplón (AP-Zaleplón): comparación con zaleplón de liberación inmediata (Sonata®) estándar - un estudio de monodosis, de tres grupos cruzados, para comparar la farmacocinética de liberación dual retentiva gástrica de zaleplón (AP-ZP) frente a Sonata® en 16 voluntarios sanos.

El objetivo principal era evaluar parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC) de concentraciones en plasma de zaleplón siguiendo la administración oral de las formulaciones de ensayo y la referencia. El diseño del estudio fue un estudio farmacocinético comparativo de un único centro, de monodosis, de etiqueta abierta, de tres grupos cruzados, en voluntarios sanos.

Formulación de ensayo:

GRDF-ZP 27,5 mg (12,5 mg IR y 15 mg CR)

GRDF-ZP 30 mg (10 mg IR y 20 mg CR) - Ejemplo 6

Formulación de referencia: Sonata® 10 mg como liberación inmediata, King Pharmaceuticals INC.

Todas las formulaciones se tragaron totalmente por parte de voluntarios con 240 ml de agua 2,5 horas después de una comida y 0,5 horas después de un aperitivo para simular la administración de dosis a la hora de acostarse después de una cena y un aperitivo nocturno. Las muestras de sangre venosa se representaron antes de la dosis y después a intervalos frecuentes para que coincidieran con el comportamiento farmacocinético del fármaco. Se analizaron los niveles en plasma de zaleplón. Los resultados del estudio se muestran en la figura 5.

Ambas formulaciones de zaleplón de GRDF mostraron un aumento significativo en la fase de absorción del fármaco.

Ejemplo 8: retención gástrica durante la noche

La realización de la retención gástrica de la GRDF se analizó en un estudio MRI en condiciones similares al estudio PK (farmacocinético). Las cápsulas GRDF se administraron a 10 sujetos después de un ayuno de 3 horas. La cena se proporcionó 3,5 horas antes de la dosis y se tomó dentro de un periodo de 30 minutos. No se proporcionó alimento adicional hasta el desayuno.

Para este estudio, la capa de depósito del fármaco de la GRDF contenía, en lugar de un ingrediente activo, colorante alimentario de óxido de hierro (sicovit negro e172), que puede visualizarse en una imagen de resonancia magnética (MRI). Las mediciones de MRI se realizaron 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la dosis.

Resumen de resultados:

Tabla 16

N.º de sujetos que retuvieron GRDF en el estómago después de (horas):						
N.º de horas	2	4	6	8	10	12
N.º (de)	10(10)	9(10)	6(10)	0(10)	0(10)	0(10)
%	100 %	90 %	60 %	0 %	0 %	0 %

Los resultados de este estudio demostraron que la duración de la retención gástrica se correlaciona adecuadamente con la realización farmacocinética.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón de varias capas biodegradable que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada y opcionalmente una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata en el estómago y el tracto gastrointestinal de un sujeto, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva está compactada o plegada en una cápsula que se disgrega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico y en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva, después de la disgregación de la cápsula, se despliega rápidamente al entrar en contacto con el jugo gástrico.
2. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de zaleplón de varias capas de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica está diseñada para administración oral y está compactada o plegada en una cápsula de tamaño estándar que se traga fácilmente.
3. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de zaleplón de varias capas de la reivindicación 1, que comprende:
 - a. una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada en una capa interior;
 - b. una capa estructural rígida y
 - c. una o dos capas exteriores;
 en la que la capa interior, la capa estructural y una o dos capas exteriores están compactadas o plegadas en una cápsula y la cápsula está opcionalmente recubierta con al menos un recubrimiento que comprende una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata.
4. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de zaleplón de varias capas de la reivindicación 1, que comprende:
 - a. una primera capa interior que comprende una primera dosis de zaleplón para su liberación controlada;
 - b. una capa estructural rígida;
 - c. dos capas exteriores y
 - d. una o dos capas supraexteriores que comprenden una segunda dosis de zaleplón para su liberación inmediata; en la que la capa interior, la capa estructural, las dos capas exteriores y una o más capas supraexteriores están compactadas o plegadas en una cápsula.
5. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 mg de zaleplón, opcionalmente dividida en una primera dosis para su liberación controlada de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mg de zaleplón y una segunda dosis para su liberación inmediata de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 mg de zaleplón.
6. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de 22,5 mg de zaleplón, opcionalmente dividida en una dosis de 12,5 mg en el recubrimiento de la cápsula para su liberación inmediata y una dosis de 10 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón, o una dosis de 25 mg de zaleplón, opcionalmente dividida en una dosis de 10 mg de zaleplón en el recubrimiento de la cápsula para su liberación inmediata y una dosis de 15 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón.
7. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 4, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende una dosis de 30 mg de zaleplón, dividida en dos dosis de 7,5 mg de zaleplón cada una en cada una de las dos capas de liberación inmediata supraexteriores para su liberación inmediata y una dosis de 15 mg en la capa interior para la liberación controlada de zaleplón.
8. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que las capas exteriores están perforadas para formar orificios en uno o más sitios adyacentes a la capa interior que contiene zaleplón para facilitar la liberación de zaleplón desde la forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón.
9. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva comprende dos capas exteriores, que tienen cada una cuatro orificios, una capa estructural rígida y una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada y en la que la cápsula está recubierta con un recubrimiento que comprende zaleplón para su liberación inmediata, o dos capas exteriores, que tienen cada una dos orificios, una capa estructural rígida y una capa interior que contiene zaleplón para su liberación controlada; en la que el diámetro de dichos orificios se encuentra entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 2 mm y opcionalmente en la que la cápsula está recubierta adicionalmente con un recubrimiento que contiene zaleplón para su liberación inmediata.
10. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 6, en la que el perfil farmacocinético es similar al perfil farmacocinético representado en la figura 4, curva 12,5/10 o curva 10/15.
11. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 6, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva proporciona una concentración media en plasma de aproximadamente 15 a

aproximadamente 30 ng/ml de zaleplón, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 ng/ml de zaleplón, aproximadamente una hora y media después de una administración de una monodosis y en la que la concentración media en plasma permanece en este intervalo durante aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas.

- 5 12. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de liberación controlada de varias capas de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva proporciona un periodo de retención gástrica de zaleplón superior a 4 horas o de hasta 12 horas.
- 10 13. Una forma farmacéutica biodegradable de zaleplón, gastrorretentiva de varias capas según la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva proporciona un nivel en plasma sanguíneo de zaleplón terapéuticamente eficaz desde aproximadamente una hora y media hasta aproximadamente 12 horas después de su administración para su uso en un procedimiento para proporcionar una concentración terapéutica en plasma sanguíneo de zaleplón a lo largo de un periodo de hasta 12 horas que da como resultado un mantenimiento del sueño mejorado, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello dicha forma farmacéutica de zaleplón biodegradable de varias capas gastrorretentiva.
- 15 14. Uso de una forma farmacéutica de biodegradable de zaleplón, gastrorretentiva de varias capas según la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica que proporciona una concentración en plasma sanguíneo terapéutica de zaleplón a lo largo de un periodo de hasta 12 horas que da como resultado un mantenimiento del sueño mejorado que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello dicha forma farmacéutica de zaleplón biodegradable, de varias capas gastrorretentiva, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva proporciona un nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz de zaleplón desde aproximadamente una hora y media hasta aproximadamente 12 horas después de su administración.
- 20 15. Una forma farmacéutica de biodegradable de zaleplón, gastrorretentiva de varias capas según la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para eliminar picos agudos en la concentración terapéutica en plasma sanguíneo de zaleplón después de la administración de zaleplón a un sujeto con necesidad de ello a lo largo de un periodo de hasta 12 horas y mejorar el mantenimiento del sueño, que comprende administrar por vía oral al sujeto dicha forma farmacéutica de zaleplón biodegradable de varias capas gastrorretentiva.
- 25 30 16. Uso de una forma farmacéutica de biodegradable de zaleplón, gastrorretentiva de varias capas según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para eliminar picos agudos en la concentración terapéutica en plasma sanguíneo de zaleplón después de la administración de zaleplón a un sujeto con necesidad de ello a lo largo de un periodo de hasta 12 horas y mejorar el mantenimiento del sueño que comprende administrar por vía oral al sujeto dicha forma farmacéutica de zaleplón biodegradable, de varias capas gastrorretentiva.
- 35 40 17. Una o más formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de insomnio en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar por vía oral dichas formas farmacéuticas de zaleplón gastrorretentivas a la hora de acostarse o después de no poder dormirse.
- 45 18. Uso de una o más formas farmacéuticas gastrorretentivas de zaleplón de la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar insomnio en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar por vía oral dichas formas farmacéuticas de zaleplón gastrorretentivas a la hora de acostarse o después de no poder dormirse.
- 50 19. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que las capas exteriores se pueden hidratar a una velocidad superior a la capa estructural y en la que las capas exteriores comprenden al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero insoluble en el medio gástrico.
- 55 20. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 19, en la que la combinación polimérica presente en las capas exteriores comprende gelatina y en la que la cantidad de gelatina de las capas exteriores se encuentra entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 45 % de la composición total de la capa exterior.
- 60 21. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 19, en la que las capas exteriores permiten el paso del medio gástrico desde el entorno a la capa interior e inhiben el paso de zaleplón desde la capa interior al entorno.
- 65 22. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la capa estructural rígida comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a un pH inferior a 5,5 y un plastificante y opcionalmente en la que dicha estructura rígida comprende adicionalmente una carga, un agente tensioactivo, un plastificante adicional y otros materiales adecuados.

23. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 22, en la que la capa estructural rígida tiene una resistencia mecánica descrita con el módulo de Young que varía de aproximadamente 4,90 a 147,05 MPa (0,5 a 15 kgf/mm²) y una tensión de aproximadamente 0,29 MPa (0,03 kgf/mm²) a aproximadamente 5,88 MPa (0,6 kgf/mm²) después de 1 hora en fluido gástrico simulado.
24. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la capa interior comprende zaleplón y al menos un polímero, en la que el zaleplón está disperso de forma sustancialmente uniforme en el polímero o forma una solución sólida con el mismo, en la que al menos un polímero está seleccionado del grupo que consiste en: un polímero hidrosoluble, un polímero hidrosoluble capaz de hincharse en medios acuosos, un polímero que es soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico y un polímero que es capaz de aumentar la estabilidad de zaleplón o la solubilidad de zaleplón en medios acuosos y en la que el zaleplón se libera desde la capa interior al entrar en contacto la forma farmacéutica gastrorretentiva con el medio gástrico.
25. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 24, en la que la capa interior comprende adicionalmente al menos un plastificante y opcionalmente en la que dicha capa interior comprende adicionalmente una carga, un agente tensioactivo y/u otros materiales adecuados.
26. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la capa interior comprende zaleplón en una forma seleccionada del grupo que consiste en un polvo, un polvo granulado, comprimidos en miniatura, un polvo recubierto, una composición semisólida y combinaciones de los mismos.
27. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que el recubrimiento comprende al menos un polímero que es instantáneamente soluble en el medio gástrico.
28. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 3, en la que la capa interior, la capa estructural y una o dos capas exteriores se unen conjuntamente con soldadura ultrasónica.
29. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 28, en la que la forma farmacéutica gastrorretentiva se despliega a una longitud de al menos 20 mm dentro de un periodo de 15 minutos de exposición al fluido gástrico, o en la que la formulación farmacológica gastrorretentiva es totalmente degradable dentro de un periodo de aproximadamente 3 horas en fluido intestinal simulado.
30. La forma farmacéutica biodegradable, gastrorretentiva de varias capas de la reivindicación 4, en la que las, una o dos, capas supraexteriores están fijadas a la capa exterior en una o dos caras de la forma farmacéutica gastrorretentiva y en la que las capas supraexteriores comprenden zaleplón y uno o más ingredientes inactivos seleccionados del grupo que consiste en polímeros hidrosolubles, un plastificante, un agente solubilizante pretendido para la liberación inmediata del fármaco en el estómago, un disgregante y un deslizante.

Figura 1

Dibujo esquemático de los componentes de película de una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón y sus dimensiones aproximadas

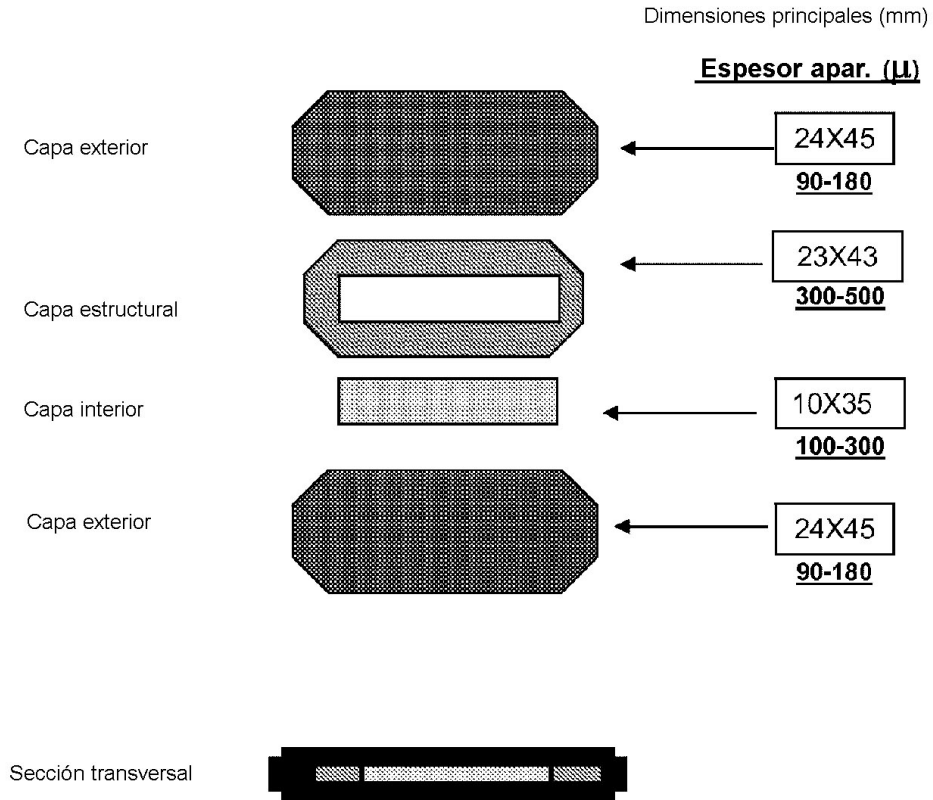


Figura 2

Perfil de disolución de una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón de 22,5 mg que comprende 12,5 mg de zaleplón de liberación inmediata y 10 mg de zaleplón de liberación controlada (Ejemplo X)

La dosis total de zaleplón en esta GRDF es de 22,5 mg, de los que son 12,5 mg para su liberación inmediata (IR) como recubrimiento de cápsula y 10 mg para su liberación controlada (CR) en la capa interior

Aparato USP 2: 50 rpm

Medio: SGF (USP)

pH = 1,2

Los resultados de la Fig. 2 muestran la liberación inmediata dentro de un periodo de 10 minutos y la liberación controlada durante 3 horas.

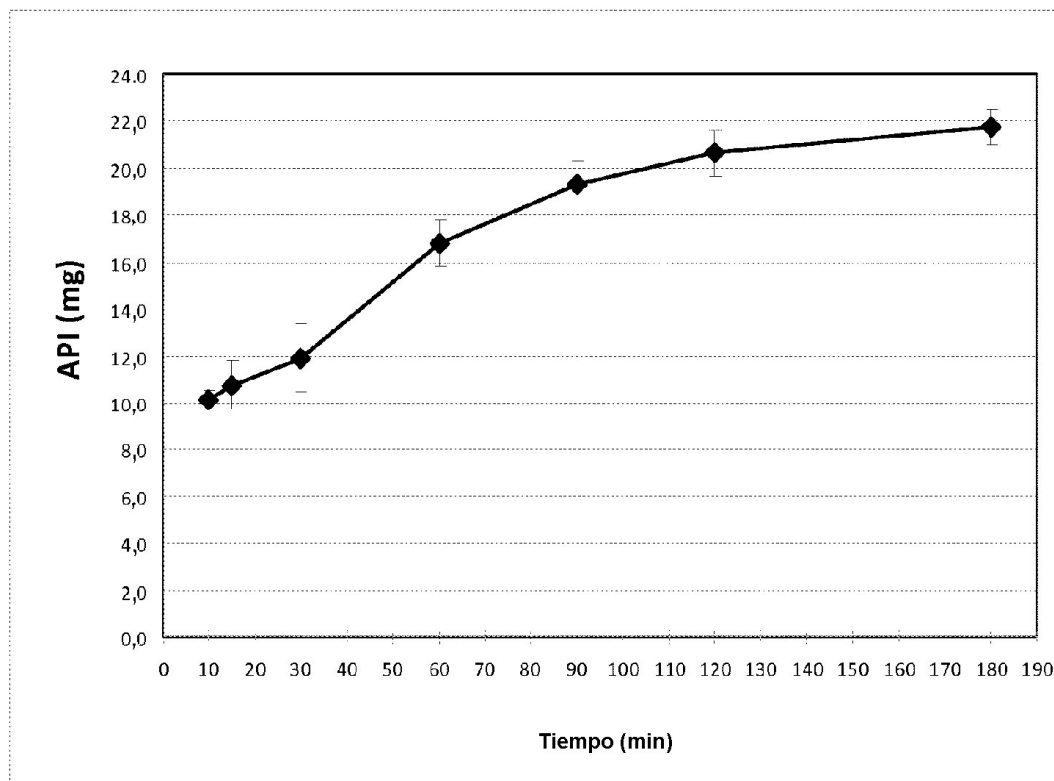


Figura 3

Perfil de disolución de una forma farmacéutica gastrorretentiva de zaleplón de 25 mg que comprende 10 mg de zaleplón de liberación inmediata y 15 mg de zaleplón de liberación controlada (Ejemplo Y)

La dosis total de zaleplón en esta GRDF es de 25 mg, de los que son 10 mg para su liberación inmediata (IR) como recubrimiento de cápsula y 15 mg para su liberación controlada (CR) en la capa interior

Aparato USP 2: 50 rpm

Medio: SGF (USP)

pH = 1,2

Los resultados de la Fig. 3 muestran la liberación inmediata dentro de un periodo de 10 minutos y la liberación controlada durante 2 horas.

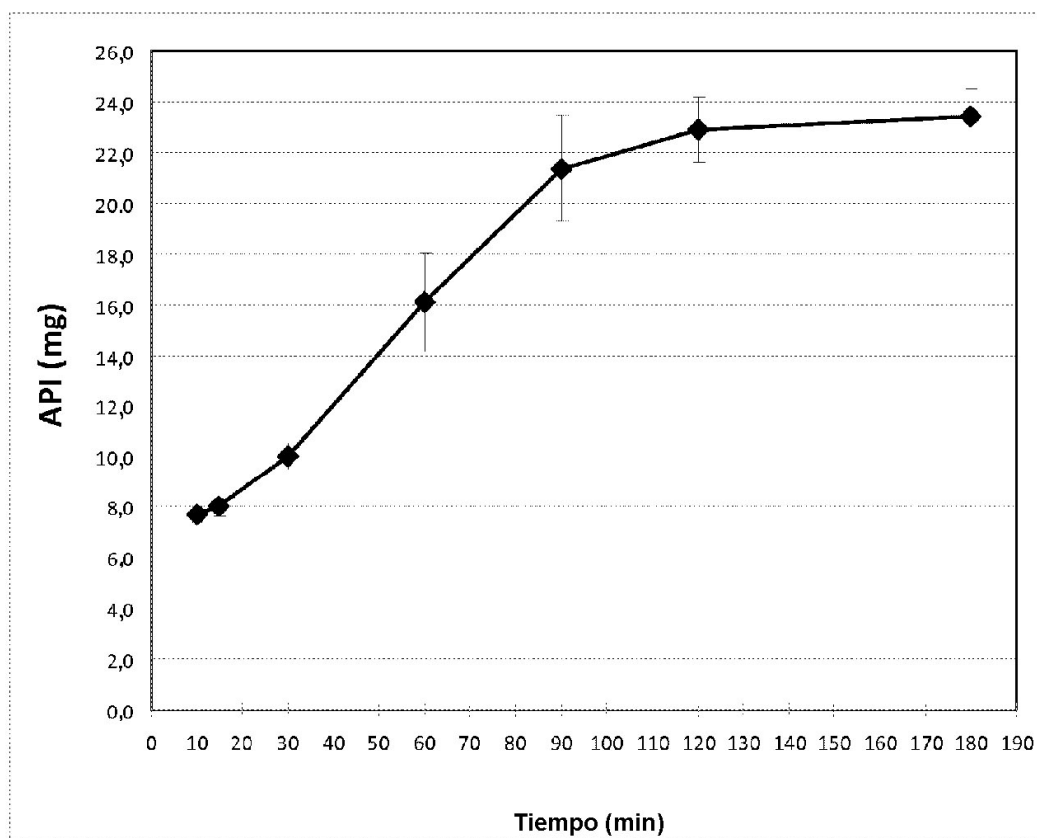


Figura 4

Concentraciones medias en plasma de zaleplón para una monodosis de 22,5 mg de zaleplón GRDF IR+CR; monodosis de 25 mg de zaleplón GRDF IR+CR; y monodosis de 20 mg (2 X 10 mg) de Sonata[®], tal como se describe en el Ejemplo 5

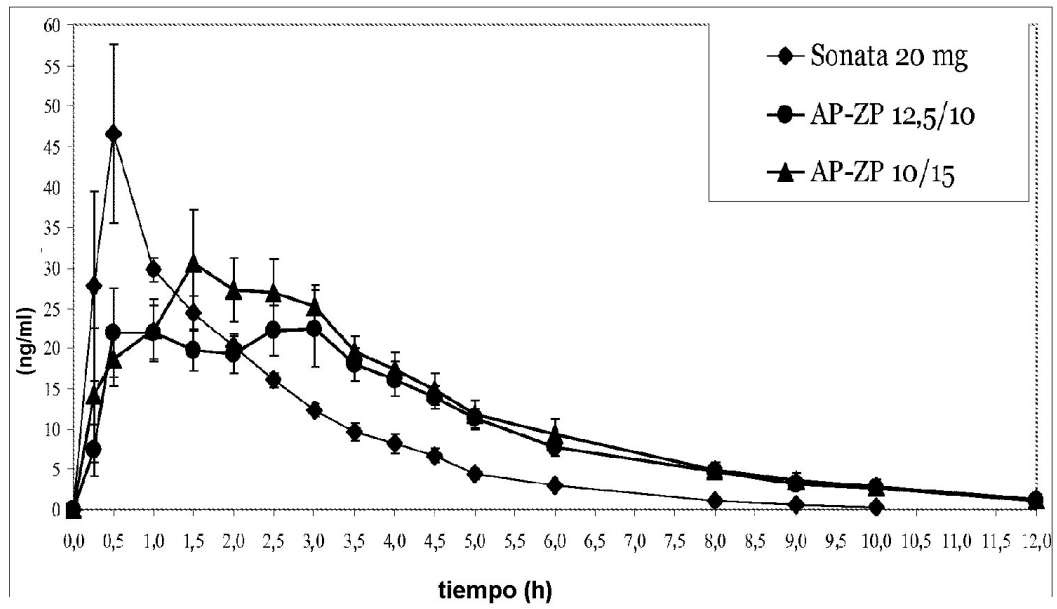


Figura 5

Concentraciones medias en plasma de zaleplón para una monodosis de 30 mg de zaleplón GRDF 30 mg IR+CR; monodosis de 27,5 mg de zaleplón GRDF IR+CR; y monodosis de 10 mg de Sonata[®], tal como se describe en el Ejemplo 7

