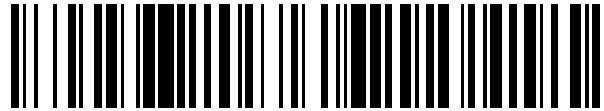


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 746**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2006 E 13167223 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2638899**

54 Título: **Sistemas de liberación pulsátil controlada**

30 Prioridad:

02.05.2005 US 120139

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

04.05.2016

73 Titular/es:

**ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1200 Lenox Drive
Lawrenceville, NJ 08648, US**

72 Inventor/es:

VENKATESH, GOPI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 568 746 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistemas de liberación pulsátil controlada

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere al desarrollo de poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada que comprenden uno o más principios activos farmacéuticos alcalinos que muestran la liberación de un fármaco con un retraso predeterminado (periodo de latencia) de más de aproximadamente 5 horas, y a la producción de sistemas de administración oral de fármacos con unos perfiles PK (farmacocinéticos, es decir, de concentración plasmática-tiempo) selectivos adecuados para un régimen de dosificación de una vez al día o de dos veces al día, minimizando así los potenciales riesgos de efectos secundarios adversos, mejorando el cumplimiento por parte del paciente y la eficacia terapéutica, y reduciendo el coste del tratamiento.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Muchos agentes terapéuticos son más eficaces cuando se hacen disponibles a una velocidad constante en, o cerca de, los sitios de absorción. La absorción de agentes terapéuticos hechos así disponibles generalmente da como resultado unas concentraciones plasmáticas deseadas que conducen a una eficacia máxima y a unos mínimos efectos secundarios tóxicos. Se ha invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de sistemas sofisticados de administración de fármacos tales como dispositivos osmóticos para su aplicación oral. Sin embargo, existen casos en los que no es deseable el mantenimiento de un nivel sanguíneo constante de un fármaco. Por ejemplo, un objetivo importante de la cronoterapia para enfermedades cardiovasculares es administrar el fármaco en unas concentraciones mayores durante el tiempo de mayor necesidad, por ejemplo, las horas tempranas de la mañana, y en menores concentraciones cuando la necesidad es menor, por ejemplo, durante la última hora de la tarde y las horas tempranas de sueño. Además de un sistema de administración de fármacos diseñado adecuadamente, el momento de la administración es igualmente importante. El perfil farmacocinético único necesario puede ser calculado a partir de un modelo simulado desarrollado mediante el uso de parámetros farmacocinéticos, del conocimiento de la solubilidad del fármaco, de la absorción a lo largo del tracto gastrointestinal y de la semivida de eliminación.

[0003] Un sistema de administración controlada pulsátil capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata con unos periodos de latencia predeterminados o en unos sitios específicos, da como resultado una mejor absorción del ingrediente activo y un perfil plasmático más eficaz. Sin embargo, sólo existen unos pocos de dichos sistemas de liberación pulsátil controlada debido a las potenciales limitaciones del tamaño de la forma de dosificación y/o de los materiales poliméricos y de sus composiciones usados para la producción de las formas de dosificación. Ishino y col. desvelan una forma de comprimido recubierta en seco en Chemical Pharm. Bull. Vol. 40 (11), págs. 3036 - 3041 (1992). La Patente de EE.UU. Nº 4.871.549 asignada a Fujisawa Pharmaceutical Company desvela la preparación de un sistema de explosión controlada en el tiempo en el que se provocan pulsos de liberación rápida en unos intervalos de tiempo predeterminados mediante la explosión de la membrana que rodea los núcleos de medicamento, que comprende agentes de hinchamiento tales como disgregantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa poco sustituida, crospovidona, carboximetil celulosa reticulada, glucolato sódico de almidón). Estos sistemas son bastante difíciles de elaborar y no actúan de una forma constante.

[0004] La Patente de EE.UU. Nº 6.531.152 desvela un sistema de administración de fármacos controlado por explosión que comprende un núcleo que contiene un fármaco en combinación con un material del núcleo (tal como un polisacárido o una proteína reticulada, y un disgregante que se hincha al exponerse a los fluidos corporales o a agua) con una membrana rígida que comprende polímeros hidrófobos e hidrófilos que explotan rápidamente liberando el ingrediente activo cuando se hincha el núcleo. La patente '152 desvela formulaciones específicas en comprimidos con unos periodos de latencia de hasta aproximadamente 12 horas. La Patente de EE.UU. Nº 6.287.599 a favor de Burnside y col. desvela una composición farmacéutica (una formulación en comprimidos) que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo que tiene una solubilidad dependiente del pH, al menos un agente de liberación sostenida no dependiente del pH y al menos un agente dependiente del pH que aumenta la velocidad de disolución del ingrediente activo a un pH por encima de 5,5. Dicho sistema muestra un perfil de liberación del fármaco aproximadamente independiente del pH.

[0005] Sin embargo, los sistemas monolíticos de administración de fármacos muestran unos tiempos de tránsito gastrointestinal variables, y se prefieren las formas de dosificación multiparticuladas que contienen las partículas del fármaco recubiertas (microesferas, pellas o microcomprimidos), que muestran unos tiempos de tránsito

GI regulares.

- [0006]** Los momentos de liberación pulsátiles por explosión en los sistemas de administración descritos anteriormente están controlados por la elección de un material de núcleo apropiado, y mediante la variación de la composición y/o del espesor de la membrana. Sin embargo, es difícil elaborar de forma uniforme productos de calidad basados en dichos sistemas de administración de fármacos en los que la liberación del fármaco está controlada por un agente de hinchamiento, un excipiente hidrófobo, un agente osmótico individual o mezclas de los mismos.
- 10 **[0007]** La Patente de EE.UU. N° 6.627.223, asignada a Eurand Pharmaceutical Limited, describe un sistema de liberación pulsátil que consiste en una combinación de una o más poblaciones de microesferas, cada una con un perfil de liberación bien definido. Un perfil de liberación sostenida controlada (es decir, un perfil de liberación sostenida durante entre 12 y 24 horas después de un periodo de latencia de aproximadamente 4 horas (es decir, un periodo con poca o ninguna liberación) tras la administración oral, se desvela en la Patente de EE.UU. N° 6.500.454, y un perfil de liberación bifásica (es decir, un pulso de liberación inmediata y una rápida explosión después de un periodo de latencia de aproximadamente 3 horas) se desvela en la Patente de EE.UU. N° 6.663.888. Aunque podría conseguirse un periodo de latencia mayor de 3 horas mediante la aplicación de una membrana formada por un polímero insoluble en agua tal como etil celulosa (Ethocel Standard Premium 10 cps, disponible en Dow Chemical Company) y un polímero entérico tal como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HP-55 disponible en Shin-Etsu Chemical Corporation, Tokio, Japón) sobre microesferas estratificadas con fármaco que contienen clorhidrato de propranolol (56% de carga de fármaco recubierta sobre esferas de azúcar de malla 25 - 30) con una ganancia de peso del 10 - 15%, la misma composición aplicada sobre microesferas estratificadas con fármaco que contienen nizatidina (56% de carga de fármaco recubierta sobre esferas de azúcar de malla 25 - 30) incluso con un 35 - 39% en peso, dieron como resultado un periodo de latencia de menos de 3 horas. En la técnica anterior se consideraba que la solubilidad del agente terapéutico en el medio de disolución y/o el peso molecular del agente determinaban la disolución del fármaco dentro de la microesfera recubierta y su difusión fuera de la membrana. Después de amplias investigaciones, sorprendentemente se descubrió que aparte de la solubilidad dependiente del pH del agente terapéutico, su acidez/alcalinidad tiene un efecto significativo sobre el periodo de latencia que podría conseguirse. Adicionalmente, el impacto de un recubrimiento de barrera (es decir, un recubrimiento intermedio aplicado entre la cubierta hermética protectora interna y el recubrimiento externo de periodo de latencia, denominado en lo sucesivo recubrimiento de barrera) y/o su composición sobre el periodo de latencia que podría conseguirse puede variar dependiendo de la acidez/alcalinidad de los principios activos.

DECRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

- 35 **[0008]** La presente invención proporciona un sistema de administración pulsátil adecuado para un régimen de dosificación de dos veces al día o de una vez al día mediante la administración oral de un agente terapéutico específico dependiente de su acidez/alcalinidad, de su solubilidad en los fluidos gastrointestinales y de su semivida de eliminación. El sistema de administración pulsátil comprende una o más poblaciones de microesferas, tales como poblaciones de microesferas de liberación inmediata (IR) y de microesferas de liberación pulsátil controlada (TPR). Cada población de microesferas de TPR libera el fármaco como una explosión rápida o con un perfil de liberación sostenida después de un periodo de latencia predeterminado (por ejemplo, pueden conseguirse 10 horas o más) tras su administración oral. Las microesferas de IR pueden ser simplemente núcleos de fármaco recubiertos con una membrana protectora (por ejemplo, un recubrimiento con Opadry Clear). Estas microesferas de IR con un recubrimiento de barrera están recubiertas con una membrana funcional de una mezcla de polímeros insolubles en agua y entéricos, un sistema polimérico plastificado que se aplica a partir de una composición basada en agua o en un disolvente. La forma de dosificación terminada puede ser una cápsula de liberación modificada (MR), un comprimido estándar (convencional) o un comprimido de disgregación oral (ODT) que comprende una población de microesferas recubiertas que contienen la sustancia activa individual o una combinación de dos o más poblaciones de microesferas recubiertas para proporcionar las concentraciones plasmáticas objetivo adecuadas para un régimen de dosificación de una o de dos veces al día. Por ejemplo, una forma de dosificación de una vez al día de un ingrediente activo con una semivida de eliminación de aproximadamente 7 horas puede contener una mezcla de una población de microesferas de IR que permite la liberación inmediata, una segunda población de microesferas de TPR con un periodo de latencia más corta (de aproximadamente 3 - 4 horas), que permite una liberación por "explosión" retardada, y una tercera población de microesferas TPR con un periodo de latencia más largo (de aproximadamente 6 - 9 horas), que permite un perfil retardado, típicamente de liberación sostenida, de un ingrediente activo con una semivida de eliminación de aproximadamente 7 horas, mejorando así la seguridad, la eficacia terapéutica y el cumplimiento por parte del paciente, reduciendo a la vez el coste del tratamiento. El periodo de carencia alcanzable depende de la composición y del espesor del recubrimiento de barrera, de la composición del

espesor del recubrimiento de periodo de latencia, así como de la naturaleza del agente terapéutico. Algunos factores específicos que pueden afectar al período de latencia incluyen, pero no se limitan a, la alcalinidad/acidez, la solubilidad, la semivida de eliminación y el régimen de dosificación (dos veces al día o una vez al día) del agente terapéutico.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0009] La invención se describirá con más detalle con referencia a las Figuras anexas, en las que:

10 la Figura 1 muestra los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de IR de nizatidina (sin un recubrimiento de barrera) recubiertas con EC/HPMCP al 20, al 25 y al 30% en peso del Ejemplo 1C.

la Figura 2 muestra los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de IR de clorhidrato de propranolol (sin un recubrimiento de barrera) recubiertas con EC/HPMCP al 20, al 30 y al 40% en peso del Ejemplo 2C.

15

la Figura 3 muestra los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de IR (sin un recubrimiento de barrera) recubiertas con EC/HPMCP al 20% en peso (a) clorhidrato de propranolol y (b) nizatidina, y al 30% en peso (c) clorhidrato de propranolol y (d) nizatidina.

20 la Figura 4 muestra los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de IR de nizatidina recubiertas en primer lugar con un recubrimiento de barrera de HPMCP y recubiertas después con un recubrimiento de periodo de latencia al 20, al 30 y al 40% en peso del Ejemplo 1D.

la Figura 5 muestra los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de IR de nizatidina recubiertas en primer lugar con un recubrimiento de barrera de EC/HPC y recubiertas después con un recubrimiento de periodo de latencia al 20, al 30 y al 40% en peso del Ejemplo 1E.

25

la Figura 6 muestra el efecto del recubrimiento de barrera aplicado sobre microesferas de IR de nizatidina sobre el periodo de latencia conseguido con un recubrimiento de periodo de latencia del 30% en peso: (A) Ninguno, (B) 10% de HPMCP y (C) 5% de EC/HPC 70/30.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] Los ingredientes farmacéuticos activos (API) son típicamente ligeramente ácidos o básicos cuando se suspenden en agua purificada (véase la Tabla 1). El grado de acidez o de alcalinidad varía significativamente. Por ejemplo, el pH puede variar desde tan bajo como 5,7 - 6,5 para el clorhidrato de propranolol, hasta un pH de 6,5 - 8,7 para la nizatidina, hasta tan alto como un pH de 7,9 - 11,0 para el atenolol. Un ingrediente farmacéutico activo que muestra un pH de 7,0, o menos cuando se suspende en agua con un contenido sólido de 2 g/ml se denomina fármaco ácido en esta descripción de invención, mientras que un API que muestra un pH de 7,0, o más, se denomina fármaco alcalino.

40

Tabla 1: pH de fármacos representativos suspendidos en agua

Fármaco	Acidez/Alcalinidad	PH de la disolución/suspensión		
Concentración de fármaco (contenido sólido)		0,2 g/ml	2,0 g/ml	20 g/ml
Clorhidrato de propranolol	Ácido	pH = 5,7	pH = 6,0	pH = 6,5
Nizatidina	Alcalino	pH = 6,5	pH = 7,4	pH = 8,7
Concentración de fármaco (contenido sólido)		0,1 g/ml	1,0 g/ml	10 g/ml
Clorhidrato de ciclobenzaprina	Ácido	pH=6,1	pH = 6,5	pH = 6,7
Atenolol	Alcalino	pH = 7,9	pH = 10,9	pH = 11,0

45 **[0011]** Dado que el sistema de mezcla de polímeros utilizado típicamente para retrasar el inicio de la liberación del fármaco durante varias horas tras la administración oral es una mezcla de polímeros insolubles en agua y entéricos, el grado de retraso del inicio depende de la acidez/alcalinidad del API. La presente invención

proporciona un procedimiento para elaborar una forma de dosificación multiparticulada farmacéuticamente elegante con unos perfiles de liberación pulsátil controlada, es decir, un único pulso bien controlado en el tiempo o una serie de pulsos que se producen varias horas después de la administración oral. La presente invención también proporciona una forma de dosificación multiparticulada multirrecubierta con un núcleo activo, un recubrimiento de barrera intermedio y una membrana exterior de una mezcla de polímeros insolubles en agua y un polímero entérico. Un recubrimiento de barrera aplicado sobre microesferas de IR puede comprender un polímero entérico, un polímero insoluble en agua o una mezcla de polímeros insolubles en agua y solubles en agua. Los polímeros usados para formar el recubrimiento de barrera y la membrana exterior pueden estar plastificados.

10 **[0012]** Según un aspecto de la presente invención, el núcleo activo de la forma de dosificación puede comprender una partícula inerte, que está recubierta con una formulación formadora de película que contiene el fármaco, y según ciertas formas de realización, una partícula inerte está recubierta con una composición formadora de película soluble en agua para formar una partícula soluble/dispersable en agua. La cantidad de fármaco en el núcleo dependerá del fármaco y de la dosis que se desea. Generalmente, el núcleo según este aspecto de la invención contendrá aproximadamente del 5 al 60% en peso del fármaco, basado en el peso total del núcleo. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar una cantidad apropiada de fármaco para el recubrimiento o la incorporación en el núcleo, para conseguir la forma de dosificación deseada.

20 **[0013]** El núcleo activo de la forma de dosificación de ciertas formas de realización de la presente invención puede comprender una partícula inerte, tal como una esfera de azúcar con un tamaño medio de partícula deseado. En una forma de realización, el núcleo inactivo puede ser una esfera de azúcar, una esfera de celulosa, una microesfera de dióxido de silicio esférico, un cristal tamponante o un cristal tamponante encapsulado, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, ácido fumárico, ácido tartárico, etc. Los cristales tamponantes son útiles para modificar el microentorno. Alternativamente, según otras formas de realización, los microgránulos o pellas que contienen el fármaco pueden prepararse mediante granulación rotatoria, granulación de alto cizallamiento y extrusión-esferonización o compresión (como mini/microcomprimidos (de aproximadamente uno/dos mm de diámetro)) del fármaco, un ligante polimérico y opcionalmente agentes de relleno/diluyentes.

30 **[0014]** Los núcleos activos que comprenden una partícula inerte recubierta con un ligante formador de película que contiene el fármaco pueden prepararse según el siguiente proceso. Puede usarse un medio disolvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para preparar las partículas del núcleo basadas en partículas inertes recubiertas. El tipo de ligante inerte que se usa para unir el fármaco soluble en agua a la partícula inerte no es crítico, pero habitualmente pueden usarse ligantes solubles en agua o solubles en alcohol, tales como polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o hidroxipropilcelulosa. El ligante puede usarse a cualquier concentración susceptible de ser aplicada sobre la partícula inerte. Típicamente, el ligante se usa a una concentración de aproximadamente el 0,5 al 10% en peso. La sustancia farmacológica puede estar presente en esta formulación de recubrimiento en forma de disolución, o puede estar suspendida. La concentración del fármaco puede variar dependiendo de la aplicación, pero típicamente se usará a unas concentraciones desde aproximadamente el 10 hasta el 30% en peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación de recubrimiento.

40 **[0015]** Según otras formas de realización, el núcleo activo puede prepararse mediante granulación rotatoria, o mediante una granulación seguida de una extrusión-esferonización o una compresión en mini/microcomprimidos. Pueden mezclarse conjuntamente la sustancia farmacológica, un ligante, un polímero opcional para el control de la velocidad de disolución y opcionalmente otros excipiente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes/agentes de relleno) en un mezclador de alto cizallamiento, tal como un granulador Fielder, o un granulador de lecho fluido, tal como un granulador Glatt GPCG, y granular para formar aglomerados mediante la adición/pulverización de un fluido de granulación tal como agua o alcohol, y secar. La masa húmeda puede ser extrusionada y esferonizada para producir partículas esféricas (pellas) usando un extrusionador/esferizador. La mezcla que comprende partículas de fármaco, un ligante y opcionalmente un agente de relleno/diluyente, o los gránulos que contienen el fármaco, también pueden ser comprimidos en minicomprimidos (de aproximadamente 2 mm de diámetro) o en microcomprimidos (de aproximadamente 1 mm de diámetro) para producir pellas de IR. En estas formas de realización, la carga de fármaco podría ser tan alta como del 95% en peso basado en el peso total del núcleo extruido o granulado.

55 **[0016]** Generalmente, los recubrimientos poliméricos individuales del núcleo activo variarán desde aproximadamente el 1,5 hasta el 60% en peso dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, de la composición del recubrimiento de barrera y del periodo de latencia requerido. En una forma de realización, el núcleo con una elevada carga de fármaco puede estar provisto de una barrera de recubrimiento de un polímero plastificado insoluble en agua, tal como etil celulosa (EC), aproximadamente al 1,5 - 15% en peso, para sostener la liberación de

fármaco durante aproximadamente 5 - 20 horas. En otras ciertas formas de realización, el núcleo con una elevada carga de fármaco puede estar provisto con un recubrimiento de barrera de un polímero entérico plastificado, tal como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), aproximadamente al 5 - 20% en peso. En otra forma de realización más de la presente invención, el núcleo activo puede estar provisto con un recubrimiento exterior de periodo de latencia de EC/HPMCP/plastificante aproximadamente al 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso de aproximadamente el 30 - 60% en peso, para prolongar el periodo de latencia hasta aproximadamente 10 horas o más.

[0017] Tanto los recubrimientos de membrana de barrera como los exteriores (denominados en lo sucesivo de periodo de latencia) sobre partículas que contienen fármacos solubles/dispersables en agua (microesferas de IR) pueden comprender un plastificante. La membrana intermedia o de barrera puede comprender un polímero entérico tal como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP) o un polímero insoluble en agua (por ejemplo, etil celulosa) solo o en combinación con uno o más polímeros solubles en agua/formadores de poros tales como HPMC, metil celulosa, hidroxipropil celulosa (HPC), polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidona (PVP). Cuando el recubrimiento de barrera comprende un polímero insoluble en agua o una combinación con un polímero soluble en agua/formador de poros, los polímeros están presentes típicamente en una proporción desde aproximadamente 9:1 hasta 5:5, entre el polímero insoluble en agua y el polímero soluble en agua. El recubrimiento de barrera se aplica típicamente para una ganancia de peso de desde aproximadamente el 1,5 hasta el 15% en peso.

[0018] La membrana externa de periodo de latencia puede comprender una mezcla plastificada de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico, en la que el polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes en una proporción ponderal de desde aproximadamente 10:1 hasta 1:2, y típicamente desde aproximadamente 3:1 hasta 1:1. El peso total del recubrimiento de latencia varía desde aproximadamente el 30 hasta el 60%, y más particularmente desde aproximadamente el 40 hasta el 55% en peso, basado en el peso de la microesfera recubierta.

[0019] Los núcleos que comprenden un fármaco ligeramente básico, tal como la nizatidina, pueden estar provistos únicamente con el recubrimiento de periodo de latencia (sin el recubrimiento de barrera) de EC/HPMCP/plastificante aproximadamente al 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso de aproximadamente el 40% en peso, que pueden dar como resultado un periodo de latencia de aproximadamente 3 horas o menos. Por el contrario, los núcleos que comprenden un fármaco ligeramente ácido, tal como el clorhidrato de propranolol, pueden estar provistos únicamente con el recubrimiento de periodo de latencia (sin recubrimiento de barrera) de EC/HPMCP/plastificante aproximadamente al 45,5/40/14,5 para una ganancia de peso de aproximadamente el 40% en peso, que pueden dar como resultado un periodo de latencia de aproximadamente 6 horas o más. Los expertos en la materia serán capaces de seleccionar una cantidad apropiada de ingrediente activo para ser recubierto o incorporado en el núcleo, para conseguir la dosis deseada.

[0020] Según una forma de realización particular de la presente invención, la partícula que contiene el fármaco soluble/dispersable en agua está recubierta con una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico. El polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes en una proporción ponderal de desde aproximadamente 10:1 hasta 1:2, más particularmente desde aproximadamente 2:1 hasta 1:1, y el peso total de los recubrimientos es desde aproximadamente el 30 hasta el 60% en peso, basado en el peso de las microesferas recubiertas. Los recubrimientos poliméricos contienen típicamente plastificantes, y pueden ser aplicados desde sistemas basados en agua o en disolventes.

[0021] La composición de la capa de membrana y los pesos individuales de los polímeros son factores importantes a considerar para conseguir un periodo de latencia deseado previo a una liberación de fármaco apreciable. Las microesferas recubiertas pueden tener opcionalmente una capa de barrera de esmalte farmacéutico (shellac) bajo el recubrimiento de periodo de latencia, que básicamente dicta el periodo de latencia.

[0022] La invención también proporciona un procedimiento para elaborar microesferas de liberación pulsátil controlada que comprende las etapas de:

1. preparar los núcleos que contienen el fármaco mediante el recubrimiento de partículas inertes, tales como esferas de azúcar o esferas de celulosa, con uno o más ingredientes farmacéuticos activos a partir de una disolución/suspensión ligante polimérica, y aplicar un recubrimiento hermético protector para formar microesferas de liberación inmediata (IR);

2. recubrir las microesferas de IR con un polímero plastificado a) insoluble en agua, solo o en combinación con un

polímero soluble en agua, o b) entérico, para formar microesferas con un espesor del recubrimiento de barrera de desde aproximadamente el 1,5% hasta el 20% en peso;

3. recubrir las microesferas recubiertas con barrera con una mezcla plastificada de un polímero insoluble en agua y un polímero entérico con un espesor de membrana de desde aproximadamente el 40% hasta el 60% en peso, para formar microesferas de TPR (liberación pulsátil controlada) que muestran un periodo de latencia de hasta aproximadamente 10 horas o más; y
4. rellenar cápsulas de gelatina dura con dos o más poblaciones de microesferas - microesferas de IR, y una o más poblaciones de microesferas de TPR, en las que cada población de microesferas de TPR puede mostrar diferentes periodos de latencia, o comprimirlas en comprimidos convencionales o en comprimidos de disgregación oral, para producir una formulación en cápsula de una vez al día o de dos veces al día.

[0023] Los perfiles de liberación de las microesferas de IR, recubiertas con barrera y de TPR pueden ser determinados según el siguiente procedimiento:

[0024] El ensayo de disolución de las microesferas de IR y de las microesferas con recubrimiento entérico (para ensayar la resistencia al ácido) se realiza con un aparato USP 1 (cestas a 100 rpm) o 2 (palas a 50 rpm) en 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C, mientras que el ensayo de disolución de las microesferas de TPR se realiza con un aparato USP usando un medio de disolución en dos etapas (en primer lugar, 2 horas en 700 ml de HCl 0,1 N a 37°C, seguido de un ensayo de disolución a pH = 6,8, obtenido mediante la adición de 200 ml de un modificador del pH). La liberación del fármaco con el tiempo se determina mediante HPLC sobre muestras recogidas a intervalos seleccionados.

[0025] Las microesferas de TPR preparadas según la presente invención pueden estar diseñadas para proporcionar un perfil de liberación del fármaco objetivo, tal como un pulso rápido o un perfil de liberación sostenida, después de un periodo de latencia predeterminado. Incluso en ausencia de un recubrimiento de barrera, unos recubrimientos de periodo de latencia más gruesos proporcionan típicamente una liberación sostenida moderada más que los pulsos rápidos (véase la Figura 3 para los detalles). La forma de dosificación multiparticulada puede proporcionarse como una única población de microesferas de TPR sola, o una o una población de microesferas de TPR combinada con una población de microesferas de IR y/o una o más poblaciones adicionales de microesferas de TPR, que proporcionan diferentes perfiles de liberación. Según una forma de realización, se proporciona una forma de dosificación multiparticulada con al menos una población de microesferas de IR, una primera población de TPR y una segunda población de TPR, en las que la proporción entre las microesferas de IR entre la primera y la segunda población de microesferas de TPR varía desde aproximadamente 10/20/70 hasta aproximadamente 30/60/10, respectivamente, dependiendo de factores tales como la alcalinidad, la solubilidad dependiente del pH y/o la semivida de eliminación del ingrediente activo.

[0026] Existen casos en los que el inicio de la liberación del fármaco debería comenzar varias horas después de la administración oral para proporcionar una concentración plasmática adecuada que sea apropiada para un régimen de dosificación de una vez al día, dependiendo de la semivida de eliminación del ingrediente activo. Según los aspectos particulares de la invención, la liberación del fármaco puede retrasarse hasta entre aproximadamente 10 - 15 horas después de la administración oral.

[0027] Se proporciona un único perfil de liberación sostenida selectiva varias horas después de la administración oral, con un pulso de liberación inmediata, según ciertos sistemas de administración pulsátil controlada de fármacos de la presente invención.

[0028] Según un aspecto de la invención, se mezclan conjuntamente uno o más principios activos, un ligante tal como hidroxipropil celulosa (Klucel LF), un polímero de control de la velocidad de disolución (si se usa), y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en un granulador de alto cizallamiento tal como un granulador Fielder, o un granulador de lecho fluido, tal como Glatt GPCG 5, y se granula para formar aglomerados mediante la adición/pulverización de un fluido de granulación tal como agua o un alcohol, y se seca. La masa húmeda puede ser extrusionada y esferonizada para producir partículas esféricas (microesferas) usando un extrusionador/esferizador. Según otra forma de realización de la invención, los gránulos secos pueden ser comprimidos en pellas (es decir, mini o microcomprimidos) con un diámetro de aproximadamente 1 mm a 2 mm. En estas formas de realización, la carga de fármaco podría ser tan alta como del 95% en peso, basado en el peso total del núcleo del mini/microcomprimido extrusionado/esferonizado.

- [0029]** Según una forma de realización específica, los núcleos que contienen el ingrediente activo (microesferas, pellas, mini/microcomprimidos o partículas granulares) así obtenidos son recubiertos con una composición de periodo de latencia que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico, tal como etil celulosa y ftalato de hipromelosa (es decir, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa o HPMCP) con un espesor desde 5 aproximadamente el 10 hasta el 60%, más particularmente desde aproximadamente el 30% hasta el 60%, en peso basado en el peso total de las microesferas recubiertas. La proporción entre el polímero insoluble en agua y el polímero entérico puede variar desde aproximadamente 10:1 hasta 1:2, más particularmente desde aproximadamente 2:1 hasta 1:1.
- 10 **[0030]** Puede usarse un medio disolvente acuoso o farmacéuticamente aceptable para la preparación de las partículas del núcleo. El tipo de ligante inerte que se use para unir el fármaco soluble en agua a la partícula inerte no es crítico, pero habitualmente se usan ligantes solubles en agua o solubles en alcohol. Algunos ejemplos representativos de ligantes incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, carboxialquilcelulosas, óxido de polietileno, polisacáridos tales como dextrano, 15 almidón de maíz, que pueden disolverse o dispersarse en agua, alcohol, acetona o mezclas de los mismos. Los ligantes se usan típicamente a una concentración de desde aproximadamente el 0,5 hasta el 10% en peso.
- [0031]** Algunos ejemplos representativos de polímeros entéricos útiles en la invención incluyen ésteres de celulosa y sus derivados (ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de 20 hidroxipropilmetil celulosa), ftalato acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metametacrilato sensibles al pH y shellac. Estos polímeros pueden usarse como un polvo seco o como una dispersión acuosa. Algunos materiales disponibles comercialmente que pueden usarse son copolímeros de ácido metacrílico vendidos con el nombre comercial de Eudragit (L100, S 100, L30D) elaborados por Rohm Pharma, Cellacefate (ftalato acetato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric (ftalato acetato de celulosa en dispersión acuosa) de FMC Corp. y 25 Aqoat (acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa en dispersión acuosa) de Shin Etsu K. K.
- [0032]** Algunos ejemplos representativos de polímeros insolubles en agua útiles en la invención incluyen etil celulosa, acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat SR#30D de BASF), acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros neutros basados en acrilato de etilo y copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de 30 ésteres de ácido acrílico y metacrílico con grupos amonio cuaternario tales como Eudragit NE, RS y RS30D, RL o RL30D, y similares.
- [0033]** Los polímeros de control de la velocidad de disolución adecuados para su incorporación en la formulación para producir gránulos mediante una granulación de alto cizallamiento o en lecho fluido, o mediante 35 granulación en seco, incluyen hidroxipropilmetil celulosa de alto peso molecular, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa sódica, ácido alginico, copolímeros de metacrilato de polimetilo y copolímeros de acetato de polivinilo/ácido crotónico, o combinaciones de los mismos.
- [0034]** Los polímeros entéricos e insolubles en agua usados en la formación de las membranas están habitualmente plastificados. Algunos ejemplos representativos de plastificantes que pueden usarse para plastificar 40 las membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil tri-n-butilo, ftalato de dietilo, a aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y similares, o mezclas de los mismos. El plastificante, cuando se usa, puede comprender aproximadamente del 3 al 30% en peso, y más típicamente aproximadamente del 10 al 25% en peso basado en el polímero. El tipo de plastificante y su contenido 45 depende del polímero o de los polímeros y de la naturaleza del sistema de recubrimiento (por ejemplo, disolución o dispersión basada en agua o en disolvente y los sólidos totales).
- [0035]** En general es deseable imprimir la superficie de la partícula antes de aplicar los recubrimientos de membrana o separar las diferentes capas de la membrana, mediante la aplicación de una delgada película de 50 hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) (Opadry Clear). Aunque típicamente se usa la HPMC, también pueden usarse otras imprimaciones tales como hidroxipropil celulosa (HPC).
- [0036]** Los principios activos farmacéuticos adecuados para su incorporación en estos sistemas de liberación pulsátil controlada en el tiempo incluyen moléculas básicas bioactivas o sus sales. La sustancia farmacológica puede elegirse del grupo de entidades químicas farmacéuticamente aceptables con una actividad farmacológica probada en seres humanos. Algunos ejemplos representativos incluyen analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, estimulantes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del SNC (sistema nervioso central), agonistas de los receptores de dopamina, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas opioides, antagonistas opioides, agentes del tracto

urinario, antieméticos, fármacos antiepilépticos, antagonistas H₂ de la histamina, relajantes de los músculos esqueléticos y agentes antiasmáticos.

[0037] Los recubrimientos de membrana pueden ser aplicados sobre el núcleo mediante el uso de cualquiera de las técnicas de recubrimiento usadas habitualmente en la industria farmacéutica, pero es particularmente útil el recubrimiento en lecho fluido. La presente invención está dirigida a formas multidosis, es decir, a productos farmacológicos en forma de formas de dosificación multiparticuladas (cápsulas de gelatina dura, comprimidos convencionales u ODT (comprimidos de disgregación oral)) que comprenden una o más poblaciones de microsferas para su administración oral para proporcionar unos perfiles PK seleccionados en pacientes en necesidad de tratamiento. Los comprimidos convencionales se dispersan rápidamente al entrar en el estómago, mientras que los ODT se disgregan rápidamente en la cavidad oral, formando una suspensión de microsferas recubiertas para facilitar su ingestión. Pueden comprimirse conjuntamente una o más poblaciones de microsferas recubiertas, con los excipientes apropiados, en comprimidos (por ejemplo, un ligante, un diluyente/agente de relleno y un disgregante para comprimidos convencionales, mientras que una granulación de dispersión rápida puede sustituir a la combinación de diluyente/agente de relleno en los ODT).

[0038] Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran las formas de dosificación en cápsula que comprenden uno o más pulsos, cada una con un retraso predeterminado del inicio, y la totalidad del perfil de liberación de fármaco *in vitro* o el resultante perfil de concentración plasmática *in vivo* tras la administración oral de la forma de dosificación debería simular el perfil deseado para conseguir una eficacia terapéutica máxima para mejorar el cumplimiento por parte del paciente y la calidad de vida. Dichas formas de dosificación, cuando se administran en el "momento oportuno", serían capaces de mantener una concentración plasmática de fármaco a un nivel potencialmente beneficioso para minimizar la aparición de efectos secundarios asociados con la C_{máx} o la C_{mín}.

25 Ejemplo 1 (Inventivo):

A. Microesferas de IR de nizatidina

[0039] Se añadió lentamente nizatidina (168 kg) a una disolución acuosa de hidroxipropil celulosa tal como Klucel LF (18,6 kg) y se mezcló bien. Se recubrieron microsferas de azúcar de malla # 25 - 30 (107,4 kg) con la suspensión de fármaco en un recubridor Glatt de lecho fluido equipado con un inserto de pulverizador Wurster de 32" en el fondo. Las partículas que contienen el fármaco se secaron, y en primer lugar se aplicó una capa hermética de Opadry Clear (2% p/p) y se secó en la unidad Glatt de lecho fluido como medida de precaución para eliminar el exceso de humedad superficial. La carga de fármaco era del 56% p/p.

B. Microesferas de nizatidina con un recubrimiento de barrera de HPMCP:

[0040] Las microsferas de IR producidas anteriormente se recubrieron en un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto de pulverizador Wurster en el fondo, con HPMCP (por ejemplo, ftalato de hipromelosa, HP-55 disponible comercialmente en Shin Etsu) y acetato de trietilo (TEC) como plastificante a una proporción de 90/10 disuelto en acetona/agua a 98/2, para una ganancia de peso del 10% basada en el peso de las microsferas recubiertas.

C. Microesferas de TPR de nizatidina sin un recubrimiento de barrera de HPMCP:

[0041] Se produjeron microsferas de IR que contienen fármaco a partir de la Etapa A anterior con una membrana exterior mediante la pulverización de una disolución de EC/HPMCP/TEC 45,5/40/14,5 (etil celulosa/HPMCP/citrato de trietilo) en acetona/agua a 98/2 en un recubridor de lecho fluido para una ganancia de peso de aproximadamente el 20%, el 25% y el 30%. Las partículas recubiertas se curaron unitariamente a 60°C durante 10 minutos para producir microsferas de TPR (tamaño del lote: 4 kg).

D. Microesferas de TPR de nizatidina con un recubrimiento de barrera de HPMCP:

[0042] Se produjeron microsferas con cubierta entérica a partir de la Etapa B anterior con una membrana externa mediante la pulverización de una disolución de EC/HPMCP/TEC 45,5/40/14,5 en acetona/agua a 98/2 en un recubridor de lecho fluido para una ganancia de peso de aproximadamente el 20%, el 30% y el 40%. Las partículas recubiertas se curaron unitariamente a 60°C durante 10 minutos para producir microsferas de TPR (tamaño del lote: 4 kg).

E. Microesferas de TPR de nizatidina con un recubrimiento de barrera de EC/HPC:

[0043] Las microesferas de IR producidas anteriormente (Etapa A) se recubrieron en un Glatt GPCG 5 equipado con un inserto de pulverizador Wurster en el fondo, con etilcelulosa e hidroxipropil celulosa (por ejemplo, Klucel LF disponible comercialmente en Aqualon) a una proporción del 70/30 disueltas en acetona/agua, 5 plastificadas con TEC para una ganancia de peso del 5% basado en el peso de las microesferas recubiertas. Estas microesferas con recubrimiento de barrera fueron proporcionadas con una membrana exterior mediante la pulverización de una disolución de EC/HPMCP/TEC 45,5/40/14,5 en acetona/agua a 98/2 en un recubridor de lecho fluido para una ganancia de peso de aproximadamente el 20%, el 30% y el 40%. Las partículas recubiertas se curaron unitariamente a 60°C durante 10 minutos para producir microesferas de TPR (tamaño del lote: 4 kg).

10

Ejemplo 2 (Comparativo):

A. Microesferas de IR de clorhidrato de propranolol:

15 **[0044]** Se añadió lentamente clorhidrato de propranolol (168 kg) a una disolución acuosa de polivinilpirrolidona (8,8 kg Povidone K-30) y se mezcló bien. Se recubrieron microesferas de azúcar de malla 25 - 30 25-30 (117,2 kg) con la disolución del fármaco en un granulador Glatt de lecho fluido equipado con un inserto de pulverizador Wurster de 32" en el fondo. Las pellas que contienen el fármaco se secaron, y en primer lugar se aplicó una capa hermética de Opadry Clear (6,0 kg) y se secó en la unidad Glatt de lecho fluido como medida de precaución para eliminar el 20 exceso de humedad superficial. La carga de fármaco era del 56% p/p.

20

B. Microesferas de clorhidrato de propranolol con un recubrimiento de barrera de HPMCP:

[0045] Las microesferas de IR producidas anteriormente se recubrieron en un Glatt GPCG 5 equipado con un 25 inserto de pulverizador Wurster en el fondo con HPMCP y TEC a una proporción de 90/10 disueltas en acetona/agua a 98/2 para una ganancia de peso del 10%, basado en el peso de las microesferas recubiertas.

C. Microesferas de TPR de clorhidrato de propranolol (sin recubrimiento de barrera):

30 **[0046]** Las microesferas de IR producidas en la Etapa A anterior se recubrieron en un Glatt GPCG 5 con etil celulosa, HPMCP y citrato de trietilo a una proporción de 45,5/40/14,5 disueltas en acetona/agua a 98/2 para una ganancia de peso del 20%, del 30% y del 40%, basado en el peso de las microesferas recubiertas.

D. Microesferas de TPR de clorhidrato de propranolol (sin un recubrimiento de barrera de EC):

35

[0047] Las microesferas de IR producidas en la Etapa A anterior se recubrieron en un equipo de lecho fluido (Fluid Air FA0300 equipado con un inserto de pulverizador Wurster de 32" en el fondo) con etil celulosa y ftalato de dietilo (DEP) como plastificante a una proporción de 90/10 para una ganancia de peso del 1,8% en peso. Este recubrimiento fue seguido de un recubrimiento de periodo de latencia de EC/HPMCP/DEP a una proporción de 40 45,5/40/14,5 disueltos en acetona/agua a 98/2 para una ganancia de peso del 15%, basado en el peso de las microesferas recubiertas.

[0048] Ensayo de liberación de fármaco: los perfiles de liberación de fármaco fueron generados mediante un ensayo de disolución según el método de la Farmacopea de EE.UU. (Aparato 1 con cestas a 100 rpm o Aparato 2 45 con palas a 50 rpm) usando 700 ml de un tampón a pH 1,2 durante 2 horas, seguido de un ensayo en 900 ml de pH 6,8 para los puntos temporales remanentes). Las microesferas de IR y con cubierta entérica en 900 ml de HCl 0,1 N durante 1 y 1,5 h, respectivamente. Las muestras recogidas en diferentes puntos temporales fueron cuantificadas mediante HPLC.

50 **Ejemplo 3**

Estabilidad de las microesferas recubiertas:

[0049] Las microesferas de TPR de nizatidina del Ejemplo 1D recubiertas con EC/HPMCP al 40% se 55 envasaron en frascos precintados por inducción con HDPE, se dejaron en estabilidad a 40°C/75% de HR y las muestras se recogieron en los puntos temporales de los meses 1, 2, 3 y 6. Los ensayos de disolución se realizaron usando los procedimientos detallados anteriormente. Las microesferas de TPR almacenadas en unas condiciones de estabilidad acelerada mostraron una estabilidad aceptable durante al menos 6 meses.

Perfil de liberación del fármaco:

- [0050]** Las cápsulas terminadas pueden comprender una o más poblaciones de microesferas de TPR con unos periodos de latencia deseados o en combinación con microesferas de IR a una proporción deseada y en unas cantidades suficientes como para proporcionar unos perfiles de liberación del fármaco selectivos *in vitro*, y por lo tanto unos perfiles farmacocinéticos (PK) selectivos adecuados para un régimen de dosificación de dos veces al día o de una vez al día. Cuando se ensayan en unas condiciones *in vitro* después del procedimiento de ensayo de disolución citado anteriormente, las microesferas de IR que están diseñadas para proporcionar una dosis de carga, liberan típicamente sustancialmente todo el fármaco en la primera hora, preferiblemente en los primeros 30 minutos.
- 10 Las microesferas de liberación pulsátil controlada (TPR) están diseñadas para comenzar la liberación del fármaco después de un periodo de latencia de hasta varias horas (un periodo de liberación mínima del fármaco (menos de aproximadamente el 10% de la dosis) después de su administración oral). El pulso puede ser una rápida explosión o la diseminación durante un periodo que varía desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 20 horas, dependiendo del espesor del recubrimiento de periodo de latencia y/o del recubrimiento de barrera.

15

Resistencia a ácidos de las microesferas de nizatidina y de propranolol recubiertas con HPMCP

- [0051]** El recubrimiento de polímero entérico aplicado sobre las microesferas de IR de nizatidina del Ejemplo 1B se disgregó en más o menos una hora, liberando la mayoría de la dosis en el tampón ácido, aunque se suponía que el polímero entérico no debía disolverse. Por el contrario, las microesferas con el recubrimiento entérico de clorhidrato de propranolol del Ejemplo 2B mostraron la esperada propiedad resistente a ácidos mediante la liberación de no más del 1% de la dosis en 1,5 horas del ensayo de disolución a pH 1,2. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, parece que el agua embebida en el núcleo de las microesferas recubiertas de nizatidina disuelve parte de la nizatidina, creando un entorno con un pH alcalino, que tiende a destruir la membrana polimérica entérica de las microesferas de IR con recubrimiento entérico, incluso a pesar de que el medio de disolución es ácido.

25

Efecto del recubrimiento en barrera sobre el periodo de latencia:

- [0052]** A partir de una comparación entre las Figuras 1 y 2, que representan los perfiles de liberación de fármaco de microesferas de TPR sin recubrimiento de barrera, está claro que las microesferas de TPR de nizatidina, un fármaco ligeramente alcalino, recubiertas con EC/HPMCP al 30% en peso, muestran un periodo de latencia de menos de 3 horas. Por el contrario, las microesferas de TPR de clorhidrato de propranolol, un fármaco ligeramente ácido, recubiertas con la misma mezcla polimérica con el mismo espesor de recubrimiento, muestran un periodo de latencia de aproximadamente 5 horas. A partir de una comparación de los periodos de latencia observados para las microesferas de TPR de nizatidina y de clorhidrato de propranolol con unas condiciones de recubrimiento y unas composiciones idénticas, es evidente que la acidez/alcalinidad juega un papel importante para proporcionar el periodo de latencia (Fig. 3).

35

- [0053]** Las Figs. 4 y 5 demuestran el efecto de un recubrimiento en barrera sobre el periodo de latencia que puede conseguirse para microesferas de nizatidina. Por ejemplo, con un recubrimiento del 40% en peso, una barrera polimérica entérica proporciona un periodo de latencia de aproximadamente 5 horas, mientras que una barrera más hidrófoba de EC/HPC permite alcanzar un periodo de latencia de aproximadamente 8 horas. Estas diferencias están más claras en la Fig. 6, que muestra los perfiles de liberación del fármaco de microesferas de TPR con un recubrimiento del 30%: i) sin recubrimiento de barrera; ii) con un recubrimiento de barrera de un polímero entérico; o iii) una mezcla de polímero hidrófobo. Es evidente que un recubrimiento de barrera con un polímero hidrófobo insoluble en agua tal como etil celulosa proporciona unos periodos de latencia más largos en comparación con un recubrimiento en barrera de un polímero entérico en microesferas de TPR de fármacos alcalinos.

45

- [0054]** A partir de estas demostraciones, es apreciable que la alcalinidad/acidez del ingrediente farmacéutico activo tiene un impacto significativo sobre el periodo de latencia que puede conseguirse en unas condiciones de recubrimiento dadas. Se esperaría que otro ingrediente activo tal como el atenolol, que es más alcalino que la nizatidina, mostrara un tiempo de periodo de latencia más corto que la nizatidina. Por supuesto, el periodo de latencia puede aumentarse proporcionando un recubrimiento de barrera que comprende un polímero apropiado, solo o en combinación con un modificador de membrana (por ejemplo, etil celulosa hidrófoba sola o junto con hidroxipropil celulosa soluble en agua). Pueden proporcionarse espesantes de membrana para afinar adicionalmente el periodo de latencia.

50

- [0055]** Aunque la invención se ha descrito en detalle y con respecto a realizaciones específicas de la misma, serán evidente que son posibles numerosas modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención

55

tal como se define mediante las siguientes reivindicaciones.

[0056] Los siguientes párrafos numerados contienen afirmaciones de amplias combinaciones de las características técnicas de la invención aquí descritas:

- 5
1. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica que comprende una mezcla de microesferas de liberación inmediata (IR) y microesferas de liberación pulsátil controlada (TPR), en la que dichas microesferas de TPR comprenden:
 - a) una partícula central que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos básicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 - 10 b) un recubrimiento de barrera interno que rodea dicha partícula central, comprendiendo dicho recubrimiento de barrera: i) un polímero entérico, o ii) un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua formador de poros; y
 - 15 c) un recubrimiento externo de periodo de latencia que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico, proporcionando dicha membrana externa un tiempo de latencia de al menos aproximadamente 5 horas antes del inicio de la liberación del fármaco.
 2. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica del párrafo 1, en la que dicho ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del SNC (sistema nervioso central), agonistas de los receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas de opioides, antagonistas de opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas H₂ de la histamina, agentes antiasmáticos y relajantes de los músculos esqueléticos.
 - 20 3. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica según el párrafo 1, que comprende dos o más poblaciones de microesferas para proporcionar perfiles farmacocinéticos objetivo adecuados para una pauta de dosificación de una vez o dos veces al día, en la que cada población muestra un perfil de liberación de fármaco (objetivo) predeterminado cuando la disolución se analiza utilizando un aparato USP 1 o 2 y un medio de disolución de dos etapas (primeras dos horas en 700 ml de HCl 0,1 N y posteriormente en 900 ml a pH 6,8).
 - 30 4. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 1, que comprende al menos una población de microesferas IR, una primera población de microesferas TPR y una segunda población de microesferas TPR, en la que la relación de microesferas IR con respecto a la primera y segunda poblaciones de microesferas TPR varía de aproximadamente 10/20/70 a aproximadamente 30/60/10, respectivamente, dependiendo de la alcalinidad, 35 solubilidad dependiente del pH y/o semivida de eliminación del ingrediente activo.
 5. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicha partícula central comprende:
 - i) una partícula inerte recubierta con un ingrediente activo y un ligante polimérico; o
 - 40 ii) un pélet, o un minicomprimido o un microcomprimido que contiene el ingrediente activo, un ligante polimérico y un diluyente/carga, preparados mediante rorogranulación, granulación-extrusión-esperonización o formación de comprimidos por granulación.
 6. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 5, en la que dicho ligante polimérico se 45 selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.
 7. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicho recubrimiento de barrera de partículas comprende un polímero entérico seleccionado del grupo que consiste en acetato ftalato de 50 celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo sensibles al pH, shellac, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.
 8. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 7, en la que el recubrimiento de barrera 55 comprende de aproximadamente 5 al 20% en peso de las microesferas recubiertas de barrera.
 9. Una forma de dosificación multiparticulada farmacéutica, según el párrafo 1, en la que el núcleo de partícula está dispuesto con un recubrimiento de barrera que comprende un polímero insoluble en agua solo o en combinación con un polímero soluble en agua en una relación de aproximadamente 9:1 a 5:5, en el que dicho recubrimiento de

barrera se aplica para una ganancia de peso de aproximadamente el 1,5% al 15% en peso en base al peso de la microesfera recubierta.

10. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 9, en la que dicho polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinil pirrolidona y polietilenglicol, y mezclas de los mismos.
11. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que el recubrimiento externo de periodo de latencia comprende el polímero insoluble en agua y el polímero entérico a una relación de aproximadamente 10:1 a 1:2, respectivamente, para una ganancia de peso de aproximadamente el 30% al 60% en peso en base al peso de la microesfera TPR.
12. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 11, en la que dicho polímero insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato de polivinilo, polímeros de ésteres de metacrilato de metilo y mezclas de los mismos.
13. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicho al menos un recubrimiento de barrera interno y el recubrimiento de tiempo de latencia externo comprende un plastificante seleccionado del grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, tri-n-butil citrato de acetilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y diglicéridos acetilados, y mezclas de los mismos.
14. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicho recubrimiento de tiempo de latencia comprende polímeros insolubles en agua y polímeros entéricos que varían de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, respectivamente.
15. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicha forma de dosificación comprende además microesferas de liberación inmediata (IR), que proporcionan una dosis de carga al liberar no menos de aproximadamente el 90% del ingrediente activo contenido en dichas microesferas IR en la primera hora después de la administración oral de la forma de dosificación.
16. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicha forma de dosificación comprende al menos dos poblaciones de microesferas de liberación pulsátil (TPR), en la que cada población de microesferas TPR muestra, tras la administración oral de la forma de dosificación, un tiempo de latencia predeterminado seguido de características de liberación diferenciadas.
17. Una forma de dosificación farmacéutica, según el párrafo 1, en la que dicho recubrimiento de periodo de latencia comprende etil celulosa e ftalato de hidroxipropilmetil celulosa.
18. Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación multiparticulada, que comprende:
- a) preparar microesferas de IR (liberación inmediata) que comprenden uno o más ingredientes farmacéuticos activos básicos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 - b) aplicar un recubrimiento de barrera sobre dichas microesferas de IR, comprendiendo dicho recubrimiento de barrera un polímero entérico o un polímero insoluble en agua para una ganancia de peso de aproximadamente el 1,5% al 20% en peso seco de la microesfera recubierta;
 - c) aplicar un recubrimiento externo de periodo de latencia que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico en una relación de aproximadamente 10:1 a 1:2, respectivamente, para una ganancia de peso de aproximadamente el 30% al 60% en peso seco en base al peso de la microesfera recubierta para formar una microesfera de liberación pulsátil controlada (TPR); y
 - d) rellenar cápsulas de gelatina o comprimir en comprimidos convencionales u ODT (comprimidos que se disgregan por vía oral) una o más poblaciones de microesferas de TPR en las cantidades apropiadas para conseguir los perfiles farmacocinéticos (PK) objetivo (adecuados para una pauta de dosificación de una vez o dos veces diarias) en pacientes con necesidad de dichos ingredientes farmacéuticos activos.
19. Un procedimiento, según el párrafo 18, en el que se aplica dicho recubrimiento externo de periodo de latencia a partir de una solución en un sistema de disolventes farmacéuticamente aceptables o a partir de una solución acuosa.
20. Un procedimiento, según el párrafo 18, en el que dicha forma de dosificación farmacéutica está en forma de una

cápsula de gelatina dura, un comprimido convencional que se disgrega rápidamente en microesferas recubiertas tras la entrada en el estómago, o un comprimido que se disgrega por vía oral que se disgrega rápidamente en la cavidad oral (bucal) formando suspensiones fáciles de tragar.

5 21. Un procedimiento, según el párrafo 18, en el que dicha forma de dosificación farmacéutica comprende además microesferas de IR para proporcionar perfiles de liberación PK objetivo en pacientes con necesidad de dicho tratamiento.

22. Un procedimiento que comprende administrar por vía oral a un paciente una forma de dosificación, según el
10 párrafo 1, que contiene cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

23. Un procedimiento que comprende administrar por vía oral a un paciente una forma de dosificación, según el
15 párrafo 1, en el que la forma de dosificación comprende cantidades terapéuticamente eficaces de IR y una o más poblaciones de microesferas de TPR multirecubiertas de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, mostrando cada población de microesferas de TPR multirecubiertas un periodo de latencia de al menos 5 horas, seguido de características de liberación diferenciadas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una o más poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada, en la que al menos una población de microesferas de liberación pulsátil controlada comprende:
- 5 a) una partícula central que comprende un ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un recubrimiento de barrera interno que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua/formador de poros; y
- 10 c) un recubrimiento externo de periodo de latencia que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que:
- (i) la población de microesferas de liberación pulsátil controlada proporciona un periodo de latencia de al menos 6 horas antes del inicio de liberación del fármaco cuando se analiza utilizando un Aparato USP 1 o 2 y un medio de
- 15 disolución en dos etapas (primeras dos horas en 700 ml de HCl 0,1 N, y a continuación en 900 ml a pH 6,8); o
- (ii) dicho ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, agonistas de los receptores de dopamina, antieméticos, agentes gastrointestinales, agentes psicoterapéuticos, agonistas opioides,
- 20 antagonistas opioides, fármacos antiepilépticos, antagonistas H₂ de la histamina, agentes antiasmáticos y relajantes de los músculos esqueléticos, y mezclas de los mismos; o
- (iii) la composición farmacéutica comprende dos o más poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada para proporcionar perfiles farmacocinéticos objetivo adecuados para una pauta de dosificación de una vez o dos veces al día.
- 25
3. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1.
4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que dicha partícula central comprende:
- i) una partícula inerte recubierta con dicho ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido y, opcionalmente, un
- 30 ligante polimérico; o
- ii) un pélet, o un minicomprimido o un microcomprimido, un microgránulo, o una partícula granular, que contienen dicho ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido;
- en la que dicho ligante polimérico se selecciona, opcionalmente, del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado y mezclas de
- 35 los mismos.
5. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que:
- (i) dicho polímero entérico se selecciona del grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido
- 40 metacrílico-metacrilato de metilo sensibles al pH, shellac, y mezclas de los mismos; o
- (ii) dicho recubrimiento de barrera interno comprende de aproximadamente 1,5% al 20% en peso de la microesfera recubierta de barrera; o
- (iii) la relación de dicho polímero insoluble en agua con respecto a dicho polímero entérico en dicho recubrimiento externo de periodo de latencia varía de aproximadamente 10:1 a 1:3; o
- 45 (iv) dicho polímero insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de polivinilo, polímeros de ésteres de metacrilato de metilo, copolímeros neutros basados en acrilato de etilo y metacrilato de metilo, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, y mezclas de los mismos; o
- (v) en la que al menos uno del recubrimiento de barrera interno y el recubrimiento externo de periodo de latencia
- 50 comprende un plastificante; o
- (vi) en la que la relación de dicho polímero insoluble en agua con respecto al polímero soluble en agua/formador de poros en dicho recubrimiento interno varía de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:1; o
- (vii) la composición farmacéutica comprende además microesferas de liberación inmediata, comprendiendo cada microesfera de liberación inmediata una partícula central que comprende dicho ingrediente farmacéutico activo
- 55 ligeramente ácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en la que dichas microesferas de liberación inmediata liberan no menos de aproximadamente el 90% de dicho ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido contenido en las mismas en la primera hora después de la administración oral de la forma de dosificación; o
- (viii) dicho recubrimiento externo de periodo de latencia comprende etilcelulosa en combinación con ftalato de

hidroxipropilmetil celulosa.

6. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1,m que comprende además (1) una segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada, o (2) una población de microesferas de liberación inmediata, o (3) una segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada y una población de microesferas de liberación inmediata, en la que dicha primera y segunda poblaciones de liberación pulsátil controlada muestran diferentes características de liberación.
- 10 7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 6, en la que:
- (i) la composición farmacéutica comprende una población de microesferas de liberación inmediata y dos poblaciones de liberación pulsátil controlada, en la que la proporción en peso de la población de microesferas de liberación inmediata con respecto a la primera población de microesferas de liberación pulsátil controlada con respecto a la segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada varía de aproximadamente 10/20/70 a aproximadamente 30/60/10; o
- 15 (ii) dicha composición farmacéutica toma la forma de una cápsula, un comprimido convencional, o un comprimido que se disgrega por vía oral; o
- (iii) la primera población de microesferas de liberación pulsátil controlada muestra un tiempo de latencia de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas y la segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada muestra un tiempo de latencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas, comprendiendo opcionalmente más de un ingrediente farmacéutico activo; o
- 20 (iv) la composición farmacéutica comprende una primera población de microesferas de liberación pulsátil controlada y una segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada, en la que la primera y la segunda poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada muestran diferentes características de liberación, comprendiendo opcionalmente más de un ingrediente farmacéutico activo; o
- 25 (v) la composición farmacéutica comprende una primera población de microesferas de liberación pulsátil controlada y una población de microesferas de liberación inmediata, en la que dicha composición comprende más de un ingrediente farmacéutico activo; o
- (vi) la composición farmacéutica comprende una primera población de microesferas de liberación pulsátil controlada y una segunda población de microesferas de liberación pulsátil controlada y una población de microesferas de liberación inmediata, en la que la primera y la segunda poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada muestran diferentes características de liberación, comprendiendo opcionalmente más de un ingrediente farmacéutico activo.
- 30
- 35 8. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica, según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:
- a) preparar microesferas de liberación inmediata que comprenden un ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) aplicar un recubrimiento de barrera interno sobre dichas microesferas de liberación inmediata, comprendiendo dicho recubrimiento de barrera interno un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero soluble en agua/formador de poros;
- 40 c) aplicar un recubrimiento externo de periodo de latencia que comprende un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico sobre microesferas recubiertas de barrera interna de la etapa b) o sobre dichas microesferas de liberación inmediata de la etapa a) para formar una población de microesferas de liberación pulsátil controlada; y
- 45 d) combinar una o más poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada y microesferas de liberación inmediata en forma de una cápsula o un comprimido; y
- e) opcionalmente, incorporar dichas microesferas de liberación pulsátil controlada en una forma de dosificación farmacéutica.
- 50
9. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que dicho recubrimiento externo de periodo de latencia consiste esencialmente en un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico.
10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, para utilizar en un procedimiento de tratamiento médico de un paciente con necesidad del mismo.
- 55
11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende una población de microesferas de liberación inmediata y una o más poblaciones de microesferas de liberación pulsátil controlada, que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos ligeramente ácidos, para utilizar en procedimiento de

tratamiento médico que comprende administrar por vía oral la composición farmacéutica a un paciente.

12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que

- 5 (i) la relación de dicho polímero insoluble en agua con respecto a dicho polímero entérico en dicho recubrimiento externo de periodo de latencia varía de aproximadamente 10:1 a 1:2; o
- (ii) la cantidad de dicho recubrimiento externo de periodo de latencia es de aproximadamente el 20% al 60% en peso de dicha microesfera de liberación pulsátil controlada; o
- (iii) dicho recubrimiento externo de periodo de latencia consiste esencialmente en un polímero insoluble en agua en combinación con un polímero entérico;
- 10 (iv) el tiempo de latencia es de aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas; o
- (v) el tiempo de latencia es de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas.

13. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica, según la reivindicación 5(vii), que comprende opcionalmente más de un ingrediente farmacéutico activo ligeramente ácido.

15

14. Forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición según la reivindicación 6.

15. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1,

- 20 en la que dicho polímero soluble en agua/formador de poros se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Perfiles de liberación pulsátil controlada de fármaco de nizatidina del Ejemplo 1C
(sin un recubrimiento de barrera / recubrimiento de periodo de latencia)

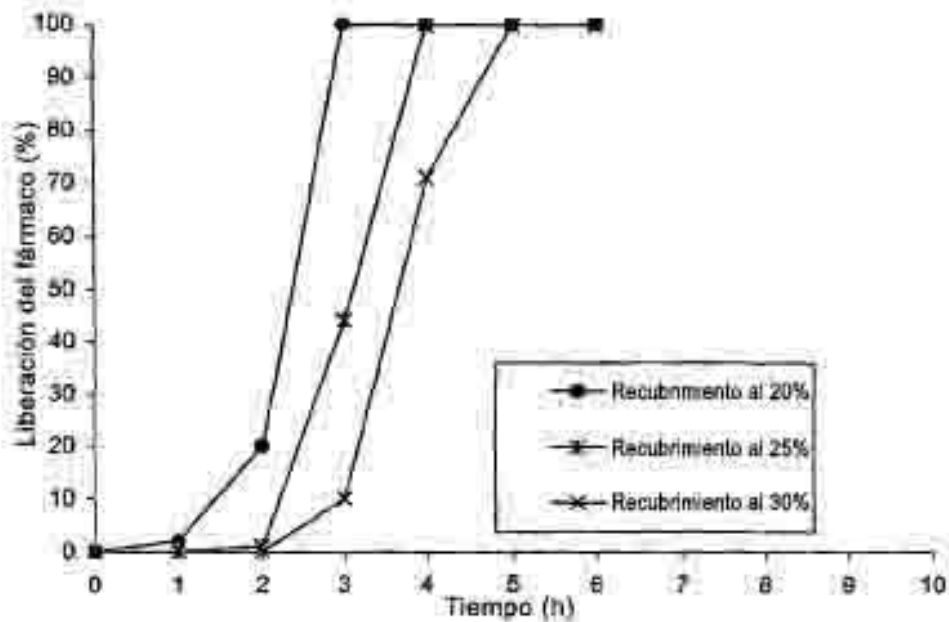


FIG. 1

Perfiles de liberación pulsátil controlada de clorhidrato de propranolol del Ejemplo 2C
(sin un recubrimiento de barrera / recubrimiento de EC / HPMCP (de periodo de latencia))

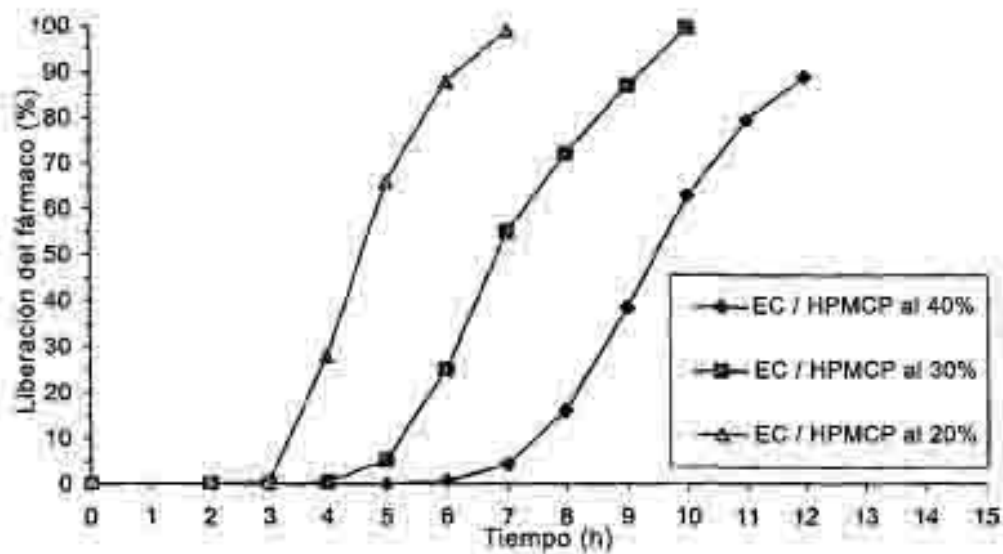


FIG. 2

Perfiles de liberación pulsátil controlada de clorhidrato de propranolol y nizatidina
(sin un recubrimiento de barrera / recubrimiento de EC / HPMCP (de periodo de latencia))

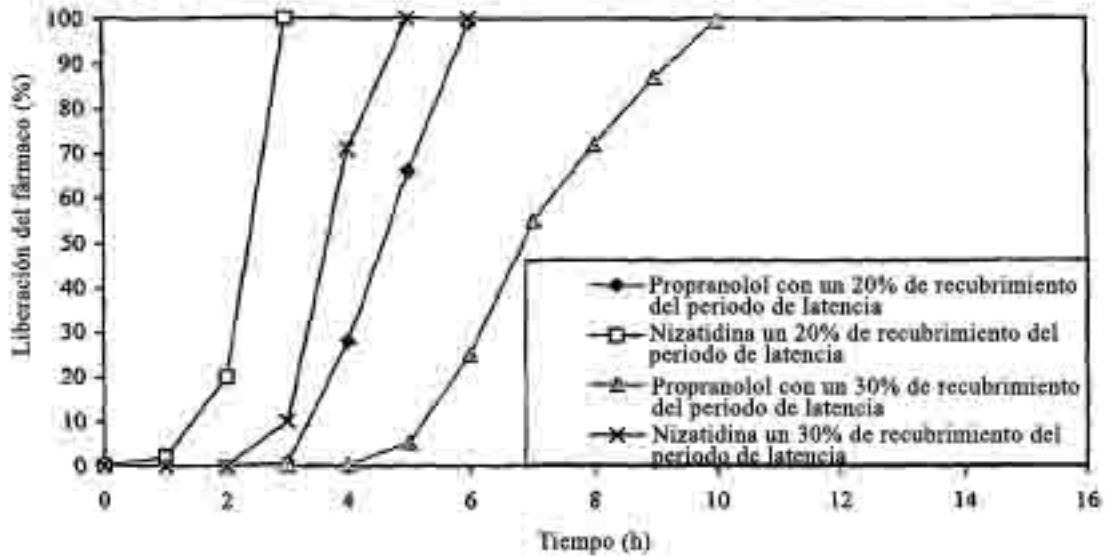


FIG. 3

Perfiles de liberación pulsátil controlada de nizatidina del Ejemplo 1D
(con un recubrimiento de barrera de HPMCP al 10% / recubrimiento de EC / HPMCP (de periodo de latencia))

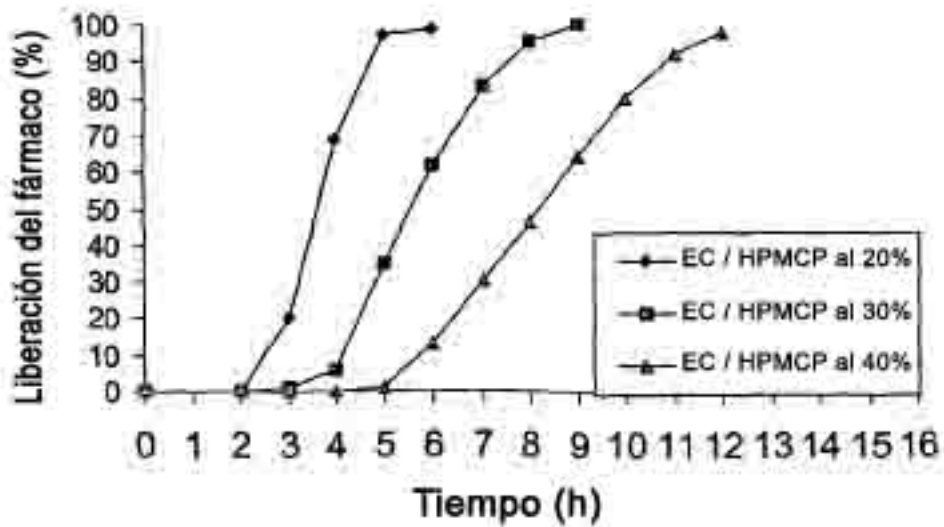


FIG. 4

Perfiles de liberación pulsátil controlada de nizatidina del Ejemplo 1E (EC / HPC (Klucel) al 5% / recubrimiento de EC / HPMCP (de periodo de latencia))

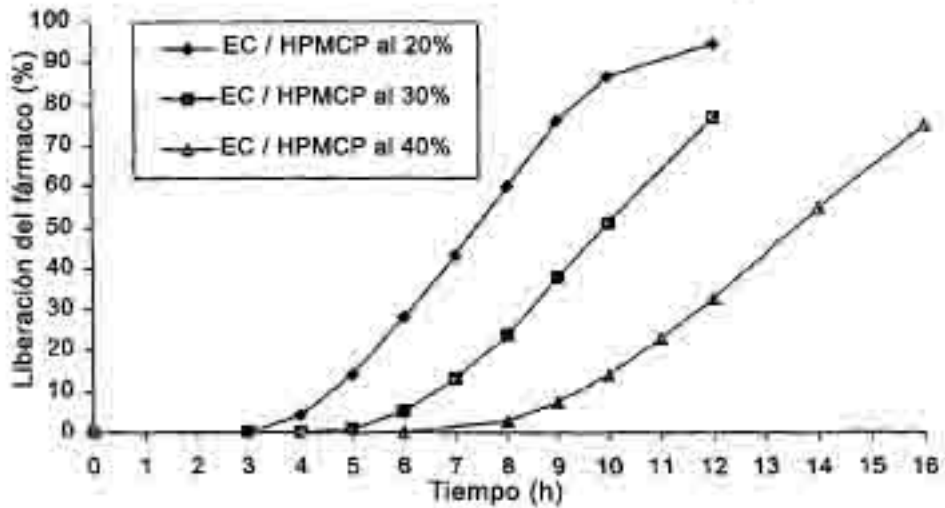


FIG. 5

Perfiles de liberación pulsátil controlada de nizatidina (recubrimiento de barrera / recubrimiento de EC / HPMCP (de periodo de latencia) al 30%)

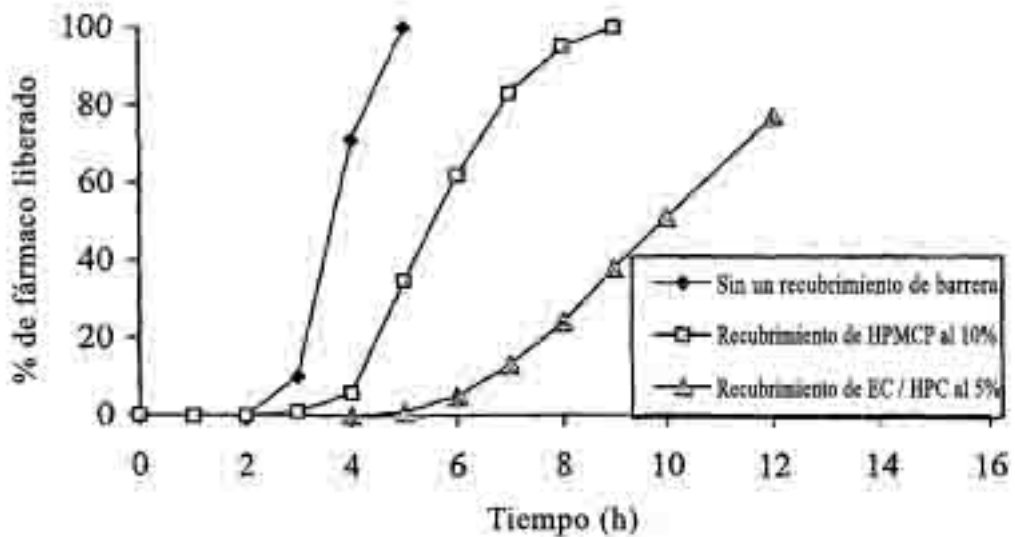


FIG. 6