

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 180**

51 Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2007** **E 07718791 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016** **EP 2010158**

54 Título: **Formulaciones de liberación controlada que comprenden unidad(es) discreta(s) sin recubrimiento y una matriz de liberación prolongada**

30 Prioridad:

26.04.2006 AU 2006902139

07.03.2007 AU 2007901159

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

30.05.2016

73 Titular/es:

**ALPHAPHARM PTY LTD. (100.0%)
15 GARNET STREET, CAROLE PARK
QUEENSLAND 4300, AU**

72 Inventor/es:

**KERAMIDAS, PANAGIOTIS;
MOONEY, BRETT ANTONY y
FERGUSON, PHILLIP JOHN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 572 180 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación controlada que comprenden unidad(es) discreta(s) sin recubrimiento y una matriz de liberación prolongada

Campo técnico

- 5 Esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas de liberación modificada, procesos para preparar dichas composiciones y usos de dichas composiciones. Más particularmente, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas de liberación modificada, procesos para preparar dichas composiciones y usos de dichas composiciones en donde el ingrediente farmacéutico activo se selecciona de antiácidos, sustancias antiinflamatorias (incluyendo pero no limitado a fármacos antiinflamatorios no esteroideos, NSAIDs, vasodilatadores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores cerebrales, y vasodilatadores periféricos), antiinfecciosos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, vitaminas, sedantes gastrointestinales, preparaciones antidiarreicas, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores y tratamientos para la migraña, anticoagulantes y fármacos antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedativos, antieméticos, antináuseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglicémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideos, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, fármacos antiobesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, particularmente zopiclona, zolpidem, galantamina, rosiglitazona, eszopiclona y metformina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente galantamina y más particularmente bromhidrato de galantamina.

Técnica antecedente

- 20 Muchos de los ingredientes farmacéuticos activos (API's) cuando se formulan como formas de dosificación convencionales de liberación inmediata, tales como tabletas, cápsulas o pellas, por lo general requieren la administración dos o más veces cada día con picos y valles concomitantes en el nivel en plasma del ingrediente activo. Sin embargo, para muchos estados de enfermedad, es ventajoso mantener el nivel de plasma del API en o cerca de un estado estacionario. Ciertas composiciones de la técnica anterior logran esto mediante la utilización de un perfil bifásico de liberación en donde después de la ingestión de la forma de dosificación hay una liberación inicial del API y luego una liberación sostenida con el fin de mantener la concentración en plasma. El número de administraciones diarias puede reducirse así frecuentemente, de tres o cuatro a dos, y de dos administraciones a una. Tal forma tiene el beneficio adicional posible que los niveles en plasma del ingrediente activo son más constantes que para las formas de liberación inmediata, y así, se pueden observar menos efectos colaterales que de los niveles de picos excesivamente altos justo después de la dosificación, y se obtiene una mejor cobertura terapéutica. Los API hipnóticos, en particular, por ejemplo zolpidem, se benefician de este perfil bifásico de liberación. Una dosis inicial encima de la concentración terapéutica mínima se requiere rápidamente para enviar al individuo a dormir. Sin embargo, las formulaciones de liberación inmediata tienen la desventaja de que una vez que se libera la dosis y se obtiene un nivel de concentración pico, la concentración plasmática cae según un perfil de liberación inmediata plasma típico. Normalmente se tomaría otra dosis de la medicación, pero, por supuesto, cuando la condición que se está promoviendo es el sueño, el tomar otra dosis anularía el efecto que la droga hipnótica está tratando de inducir. Así una situación ideal sería una liberación inmediata inicial del fármaco, seguido de una liberación sostenida para mantener el estado de sueño.

Muchas soluciones se han fomentado para el problema de proveer un perfil bifásico de liberación.

- 40 El documento WO01/78725 se relaciona con composiciones farmacéuticas hipnóticas hechas de pellas y que exhiben una liberación modificada. El zolpidem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un hipnótico típico. Las pellas son, preferiblemente esféricas y exhiben un perfil de disolución que incluye 60% del agente hipnótico que se libera de la pella no antes de 5 minutos desde el inicio de una prueba especificada de disolución in vitro. Aunque el perfil de liberación modificado puede incluir 50% del agente hipnótico que es liberado no antes de 15 minutos después del inicio de la prueba de disolución, la pella preferiblemente no contiene una tasa de liberación que controle el excipiente o el recubrimiento. En lugar de ello, la celulosa microcristalina y el agente activo constituyen la mayoría de la pella, por ejemplo, 90% o más. De hecho, todos los ejemplos 1-8 divulgan composiciones que contienen API (diversas sales de zolpidem o zopiclona, celulosa microcristalina y agua). Las pellas esféricas son también hechas por un método conveniente que es aplicable a cualquier agente farmacéuticamente activo. Además la divulgación enseña constantemente de composiciones que comprenden un agente de desintegración, afirmando que "... tales agentes no se requieren y son preferiblemente excluidos.... puesto que tales agentes interferirían con el perfil deseado de disolución de liberación modificado"

- 55 El documento WO95/28147 o su equivalente, la patente US No. 6,290,990, (BASF) se relaciona con pellas sin recubrimiento de matriz de liberación lenta con una forma esférica o lenticular y diámetros máximos uniformes en el rango de 0.5 a 4 mm, compuesto de a) 0.1 - 87% en peso de al menos un compuesto biológicamente activo, b) 5 a 50% en peso de al menos un polímero insoluble en agua, c) 5 a 45% en peso de al menos un componente lipofílico como plastificante para el polímero b, d) 3 - 40% en peso de un formador en gel natural o semisintético y e) 0 - 50% en peso de uno o más ayudantes de formulación convencionales.

El documento WO00/33835 (Synthelabo) se relaciona con formas de dosificación de liberación controlada de zolpidem o sus sales adaptadas para liberar zolpidem durante un período de tiempo predeterminado, de acuerdo con un perfil bifásico de disolución. La liberación bifásica se consigue mediante una primera y segunda fase. Donde la primera fase es una fase de liberación inmediata y la segunda fase es una fase de liberación prolongada.

- 5 El documento EP0288138 se relaciona con una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene un número de esferoides, los esferoides que contienen un fármaco insoluble en agua dispersado en una matriz de liberación controlada. La matriz contiene entre 70% y 99.5% (en peso) de celulosa microcristalina, entre 0.5% y 4% (en peso) de un derivado de celulosa y, opcionalmente, hasta 26% de un azúcar o un alcohol de azúcar. El fármaco insoluble en agua debe disolver en agua (pH 5) a 20°C a una concentración de menos de 1.0 mg ml⁻¹, preferiblemente menos de 0.5 mg ml⁻¹. Los fármacos preferidos son agentes antiinflamatorios no esteroideos, especialmente fenprofen calcio, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, indometacina, oxifenbutazona, fenilbutazona o piroxicam.

- 15 El documento GB2,264,639 se relaciona con una composición que comprende un ingrediente activo soluble en agua, en particular clorhidrato de hidromorfona, en forma de esferoides que consisten de ingrediente activo y el agente de esferonización. El agente de esferonización es, preferiblemente, celulosa microcristalina y la hidroxipropil metilcelulosa pueden ser incluida como aglomerante. Se reivindica que los esferoides no recubiertos proporcionan una liberación modificada, en lugar de liberación normal como se espera sin la necesidad de un recubrimiento de película que controle la liberación. Sin embargo, no está indicado un perfil bifásico de liberación.

- 20 El documento WO2005051322 enseña una composición de carvedilol de liberación sostenida que muestra un perfil bifásico de liberación, que exhibe un primer nivel de pico de concentración en plasma y un primer pulso de Tmax dentro de 1 - 4 horas de la ingestión y un segundo nivel de pico de concentración en plasma y segundo pulso de Tmax dentro de 5 - 8 horas después de la ingestión. En ciertas realizaciones la composición es una cápsula que comprende la base libre de carvedilol; o una sal, solvato o formas anhidras del carvedilol de solubilidad potenciada; pellas o mezcla de micropartículas de poblaciones de pellas recubiertas de liberación inmediata y poblaciones de pellas recubiertas de liberación controlada de diferentes tamaños.

La patente US No. 6,660,299 enseña una composición de liberación modificada que comprende amoxicilina en una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta, en donde la relación de amoxicilina en la fase de liberación inmediata y lenta es de 3:1 a 1:3, y en donde el valor AUC es al menos 80% del de la dosificación correspondiente de amoxicilina tomada como una tableta o cápsulas de liberación inmediata, durante el mismo período de dosificación.

- 30 La solicitud de patente US 20060240107 enseña una formulación de dosificación sólida que tiene un núcleo con un agente farmacológico dispersado en una primera matriz de liberación controlada a partir de la cual la liberación del agente es relativamente lenta y una capa formada sobre el núcleo y que tiene el agente dispersado en una segunda matriz de liberación controlada a partir de la cual la liberación del agente es relativamente rápida. La forma de dosificación se fabrica mezclando el API con los materiales de la matriz del núcleo y comprimiendo. El núcleo se recubre entonces en un procedimiento separado con una capa que comprende el API mezclado con acetato de polivinilo (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP) y opcionalmente otros excipientes.

- 40 El documento WO2004098572 enseña un sistema de suministro controlado osmótico mono-compartmental, útiles para la liberación bifásica de glipizida, comprende un núcleo que comprende un glipizida, una membrana semipermeable que encierra el núcleo y al menos un pasaje. En los ejemplos dados, el núcleo se fabrica primero mediante una técnica de granulación y de compresión en húmedo, los núcleos son entonces prerrecubiertos y recubiertos y se perfora un orificio en cada tableta.

- 45 El documento WO94/06416 (Jagotec AG) describe tabletas de capas múltiples que comprenden 500 mg de amoxicilina distribuidos por igual entre una capa de liberación inmediata y de liberación lenta. Adicionalmente, el documento WO95/20946 (SmithKline Beecham) describe inter alia, una tableta en capas que comprende aproximadamente 500 mg de amoxicilina que tiene una primera capa que es una capa de liberación inmediata y una segunda capa que es una capa de liberación lenta, siendo la relación de amoxicilina entre las dos capas de aproximadamente 1:2.6, así como una capa de barrera intermedia. Además, tabletas bicapa que comprenden ácido clavulánico y amoxicilina se describen en el documento WO98/05305 (Quadrant Holdings Ltd). En tales tabletas, una primera capa comprende amoxicilina y una segunda capa comprende clavulanato y el excipiente trehalosa, para estabilizar el componente de clavulanato.

- 50 Además, el documento WO95/28148 (SmithKline Beecham) describe inter alia formulaciones de tabletas que comprenden amoxicilina y, opcionalmente, clavulanato que tienen un núcleo que comprende amoxicilina recubierto con un agente que retarda la liberación y rodeado por una capa de envoltura exterior de amoxicilina y clavulanato de potasio. El agente que retarda la liberación es un recubrimiento entérico, de tal manera que hay una liberación inmediata de los contenidos del núcleo exterior, seguida de una segunda fase del núcleo que se retrasa hasta que el núcleo llega al intestino. Adicionalmente, el documento WO96/04908 (SmithKline Beecham) describe inter alia formulaciones de tabletas que comprenden amoxicilina en una matriz, para la liberación inmediata, y gránulos en una

forma de liberación retardada que comprenden amoxicilina. Tales gránulos se recubren con un recubrimiento entérico, por lo que la liberación se retrasa hasta que los gránulos llegan al intestino.

El documento WO2006010640 describe tabletas de capas múltiples de liberación controlada que comprenden al menos dos capas, un ingrediente activo con alta solubilidad dependiente del pH, el pH que mantiene el excipiente y una matriz que forma el excipiente para resolver el problema de mantener una concentración plasmática constante durante un período de tiempo prolongado. Se divulga además que la tableta se puede preparar en dos etapas: primero se fabrican diferentes polvos que correspondan a la composición de capa de primer tipo o de segundo tipo, como se describe más arriba, y la comprime para formar la tableta de múltiples capas. Una vez más la fabricación de las tabletas comprende un proceso relativamente complicado.

Ejemplos adicionales incluyen los documentos WO2006082809 y WO2005013935 que se relaciona con formas de dosificación oral que comprenden pellas de una primera composición y pellas de una segunda composición dispuesta para liberar el fármaco a diferentes tasas de liberación. Preferiblemente, el perfil de liberación es independiente del pH. Así, la composición es complicada por la necesidad de fabricar dos composiciones separadas para una forma de dosificación con todos los costes adicionales asociados con la misma.

La galantamina es un inhibidor bien conocido de la acetilcolinesterasa que es activo en los sitios de receptores nicotínicos y es capaz de pasar la barrera sangre-cerebro en humanos. No presenta efectos colaterales graves en dosificaciones terapéuticamente efectivas. El bromhidrato de galantamina es comercializado por Janssen Pharmaceuticals como el producto, Razadyne (también conocido como Reminyl) y está indicado para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave del tipo Alzheimer. El Razadyne XL es la formulación de liberación extendida de una vez al día aprobada en los EE.UU. el 22 de diciembre de 2004. La formulación comprende pellas de liberación extendida en combinación con algunas pellas de liberación inmediata en cápsulas.

Se ha propuesto un número de diferentes composiciones farmacéuticas que contienen galantamina o una sal o un análogo de la misma, incluyendo formulaciones de tabletas de disolución rápida que contienen monohidrato de lactosa secada por aspersión y celulosa microcristalina en una relación de 75:25 (Pat. U.S. No. 6,099,863).

El documento EP1169024 A (Janssen) divulga una formulación en donde el almidón pregelatinizado se utiliza para prevenir la descarga de la dosis a partir de una formulación hidrofílica de liberación controlada. La formulación hidrofílica de liberación controlada comprende almidón pregelatinizado, uno o más ingredientes activos, uno o más polímeros hidrofílicos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables. Polímeros hidrofílicos preferidos incluyen hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa.

El documento WO0038686 (Janssen) se relaciona con una formulación de liberación controlada que contiene galantamina como el ingrediente activo, caracterizada porque comprende partículas que comprenden galantamina o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, un excipiente farmacéuticamente soluble en agua y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, estando dichas partículas recubiertas por un recubrimiento de membrana que controla la tasa de liberación. Las formas de dosificación que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de dichas formulaciones de liberación controlada se pueden administrar por vía oral a un paciente una vez al día. En formas de dosificación preferidas, parte de la galantamina está presente en una forma de liberación inmediata, por ejemplo, como partículas que carecen de un recubrimiento de membrana que controle la tasa de liberación, o como pellas de liberación inmediata, o como una capa protectora sobre la formulación de liberación controlada.

Una formulación de liberación sostenida se describe en el documento US 5231811 en donde el recubrimiento de liberación sostenida comprende una mezcla de al menos tres polímeros cada uno de los cuales tiene una función diferente dependiendo del pH al que se disuelve.

Adicionales composiciones de liberación sostenida se describen en: el documento CA1326632 que se relaciona con el tratamiento oral de la enfermedad de Alzheimer y comprende partículas de galantamina recubiertas con capas de polivinilpirrolidona; el documento WO 2005/065661 relaciona con una formulación de liberación sostenida que se define por su perfil de disolución; el documento 2004/0097484 relaciona con formulaciones de una vez al día; y el documento WO 2005/099674 relaciona con formulaciones que usan almidón anfifílico.

Se puede observar a partir de lo anterior y de divulgaciones adicionales de la técnica anterior que hay muchos ejemplos de formas de dosificación que exhiben perfiles bifásicos de liberación. Sin embargo, muchas de las formas de dosificación divulgadas comprenden partículas recubiertas comprimidas para formar una tableta (generalmente recubierta) la cual se desintegra en el estómago para poner a disposición la multitud de unidades recubiertas, o cápsulas donde la totalidad o una proporción de los contenidos (polvo, pellas o esferoides) están recubiertos para afectar el perfil de liberación retardado, tabletas de capas múltiples o dispositivos osmóticos controlados. Alternativamente, las formulaciones de liberación controlada de la técnica anterior descritas más arriba logran sus perfiles de liberación mediante la provisión de materiales poliméricos tales como almidón pregelatinizado para evitar la descarga de la dosis del ingrediente activo tras la ingestión. En el caso de las formulaciones recubiertas de la técnica anterior, típicamente los recubrimientos son dependientes del pH. Es esta dependencia del pH la que provee el perfil

de liberación extendido. La formulación de la técnica anterior que comprende pellas no recubiertas (WO01/78725) divulga además expresamente que no se recomienda la presencia de un desintegrante ya que esto puede afectar perjudicialmente al perfil de disolución de liberación modificada del API hipnótico en el mismo.

- 5 Las formulaciones de la técnica anterior son relativamente complicadas de fabricar involucrando generalmente procesos de etapas múltiples. Por ejemplo, aunque es una técnica bien establecida, el recubrimiento puede causar problemas en la formulación de ciertos API tales como la interacción de los polímeros de recubrimiento o de otros ingredientes presentes en la capa con el ingrediente activo o excipientes en el núcleo de la tableta. Adicionalmente, el recubrimiento, ya sea del núcleo de la tableta, gránulos, pellas o minitables es una etapa del proceso adicional lo que incrementa el coste y la complejidad de la formulación de un producto fármaco.
- 10 Hay así una necesidad de una composición que provea una liberación controlada de un API de tal manera que imite el perfil de liberación de las formulaciones bifásicas de la técnica anterior o de múltiples unidades de la técnica anterior o composiciones de tabletas de múltiples capas y además no requieran procesos de fabricación de múltiples etapas, equipo especializado y aún además no requiera recubrimiento para lograr el perfil de liberación ventajosa. En particular, cuando se tratan ciertas condiciones tales como la enfermedad de Alzheimer, es ventajoso mantener el
- 15 nivel en plasma de la galantamina en o cerca de un estado estacionario. Cuando se emplean tabletas de disolución rápida, estas requieren la administración al menos dos veces al día con picos y valles concomitantes en el nivel en plasma del ingrediente activo. En consecuencia, hay una necesidad de una composición farmacéutica de liberación prolongada que contenga galantamina.

- 20 Las referencias de más arriba se incorporan por referencia aquí cuando sea apropiado para las enseñanzas apropiadas de detalles adicionales o alternativos, características y/o antecedentes técnicos.

Resumen de la invención

- 25 La presente invención se relaciona con una formulación de liberación controlada que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un API. Las formulaciones de liberación controlada de la invención se diseñan para superar los problemas divulgados más arriba con las formulaciones de la técnica anterior. Además, las formulaciones de acuerdo con la presente invención proveen un sistema de liberación extendida basado en matriz formulada en unidades tales como pellas o minitables que exhiben perfiles de liberación del fármaco similares o equivalentes a los sistemas bifásicos de liberación controlada de la técnica anterior.

- 30 De acuerdo con lo anterior, en un primer aspecto de la invención se provee una formulación de liberación controlada que comprende de 1 a 20 unidades distintas y discretas situadas en yuxtaposición física dentro de una cápsula para permitir la administración a un paciente en necesidad de tratamiento en una dosis individual, en donde cada unidad comprende:

- (i) una dosis unitaria de un ingrediente farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;
- (ii) un agente de liberación extendida que comprende una matriz de uno o más polímeros; y, opcionalmente
- 35 (iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, estando cada unidad en forma de una pella o minitableta no recubierta,

en donde la suma de las dosis unitarias constituye una cantidad farmacéuticamente efectiva del ingrediente farmacéutico activo.

- 40 Las realizaciones preferidas comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El agente de liberación extendido es una matriz comprendida de uno o más polímeros. En tales realizaciones, el ingrediente activo está preferiblemente dispersado uniformemente dentro de la matriz de polímero del agente de liberación extendida. Ventajosamente, esto provee formas de dosificación con una buena uniformidad de la dosis en cada concentración y la dosis alta por unidad evita problemas tales como la partición que es típica en tabletas con dosis pequeñas. En una realización particularmente preferida, la o cada unidad es sin recubrir.

- 45 De acuerdo con una realización adicional de la invención, se provee una formulación en donde la o cada unidad tiene independientemente un diámetro de entre aproximadamente 1 mm y 10 mm, preferiblemente el diámetro de las pellas es de aproximadamente 3 mm a 5 mm, más preferiblemente 3 mm o alternativamente 5 mm. En realizaciones particularmente preferidas, la o cada unidad comprende independientemente aproximadamente 1 mg a 50 mg de galantamina más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a 8 mg, particularmente preferido es 4 mg o en una realización alternativa de 8 mg.

- 50 Una realización adicional de la invención comprende una formulación en donde la o cada unidad tiene independientemente un diámetro de aproximadamente 5 mm. Una realización preferida de la invención comprende una formulación en donde la o cada unidad comprende independientemente de 4 mg a 10 mg de galantamina, preferiblemente de aproximadamente 7 mg a 8 mg e idealmente aproximadamente 8 mg.

La invención provee una formulación que comprende 1 a 20 unidades. Realizaciones preferidas comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 o más unidades.

5 En ciertas realizaciones, se provee una composición de acuerdo con la invención en donde la o cada unidad comprende aproximadamente de 0.5 a aproximadamente 30% en peso de API. Preferiblemente, la o cada unidad comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% o 2-5% de API. Se prefiere particularmente una composición en donde la o cada unidad comprende aproximadamente de 2% de API.

10 Otras realizaciones preferidas están dirigidas hacia una composición de acuerdo con la invención que comprende además en peso de uno o más de aproximadamente 0-5% de un deslizante, 0-5% de un lubricante, 0-5% en peso de un aglomerante/diluyente, 0-10% de desintegrante y 10 a 80% de un agente de relleno. Una unidad de particularmente preferida comprende 2-6% de API, 10-50% de Kollidon® SR, 0-4% de Povidona, 0-5% de sílica coloidal anhidra, 0-10% de crospovidona, 20-70% de celulosa microcristalina y 0-5% de estearato de magnesio.

También se prevé que en realizaciones que comprenden más de una unidad, cada unidad puede estar compuesta de diferentes cantidades de API o incluso de diferente API. Además, se prevé que las unidades pueden comprender diferentes excipientes o diferentes cantidades de los mismos excipientes.

15 En una realización la invención provee una formulación de liberación extendida que comprende una o más unidades, caracterizada porque la o cada unidad comprende aproximadamente 1-10% de una cantidad farmacéuticamente efectiva y aproximadamente 10-90% de un agente de liberación extendida y opcionalmente comprende uno o más ingredientes adicionales farmacéuticos. Preferiblemente, el agente de liberación extendido es una matriz de polímero. Realizaciones particularmente preferidas comprenden matrices de polímeros que comprenden un copolímero de
20 vinilpirrolidona y acetato de vinilo, preferiblemente la mezcla es de un tipo conocido como Kallidon® SR disponible de BASF. Otras realizaciones de una cápsula de acuerdo con la invención comprenden polivinilpirrolidona, tales como Povidona K90, como un aglomerante y agente de liberación extendida de matriz de polímero. Se ha encontrado que la provisión de una matriz de polímero de acuerdo con la invención tiene consecuencias ventajosas. En particular, los inventores han encontrado que tal matriz en combinación con un desintegrante, inesperadamente y ventajosamente imita el perfil bifásico de liberación de las Formulaciones de la técnica anterior.

De acuerdo con lo anterior, en otra realización de una composición de acuerdo con la invención, se provee una composición de liberación controlada como se define aquí que comprende, una o más unidades no recubiertas, donde la o cada unidad comprende:

(I) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un ingrediente farmacéutico activo;

30 (ii) uno o más agentes de liberación extendida; y

(iii) un desintegrante y que comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 El aceite vegetal hidrogenado también se puede incluir en las formulaciones de acuerdo con la invención para agregar al perfil de disolución de liberación extendida de la formulación. Se cree que este excipiente actúa como un agente de retardo combinado y agente lubricante. La cantidad de este excipiente puede ser adaptado para ajustar el perfil de liberación de la formulación durante las pruebas de disolución para acelerar o ralentizar la tasa de la liberación del API de la forma de dosificación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición de liberación controlada que comprende un ingrediente farmacéutico activo, una matriz de polímero que es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, aceite vegetal hidrogenado y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

40 El perfil de liberación de la matriz es independiente del pH a diferencia de las formulaciones recubiertas descritas en la técnica anterior. Así, las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden fabricar utilizando el equipo y prácticas estándar. No hay necesidad de una tecnología especializada. Se ha observado por los formuladores que la dureza de la tableta de tipo matriz es influyente en la tasa de liberación.

45 De acuerdo con una realización adicional de la invención, se provee un método para preparar una formulación farmacéutica de liberación controlada como se define aquí que comprende las etapas de:

(1) preparar unidades distintas y discretas en donde la o cada unidad comprende:

(i) una dosis unitaria de un ingrediente farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;

(ii) uno o más agentes de liberación extendida; y, opcionalmente,

(iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y

(2) poner una o más de dichas unidades en yuxtaposición física para permitir la administración en una dosis individual.

Realizaciones adicionales proveen una formulación que comprende excipientes seleccionados de uno o más de: lubricantes, agentes de relleno, desintegrantes y/o aglomerantes. Una realización adicional tiene estearato de magnesio como lubricante.

- 5 Una realización particularmente preferida de una formulación de acuerdo con la invención provee una cápsula de liberación prolongada como se describe en donde la o cada unidad comprende galantamina HBr (10.256mg), Kollidon® SR (46.744mg), aceite vegetal hidrogenado (28 mg), Povidona K90 (4 mg) y estearato de magnesio (1 mg).

- 10 Las unidades se colocan en una cubierta de la cápsula. De acuerdo con lo anterior se proveen cápsulas que comprenden unidades de acuerdo con la invención. Cápsulas que comprenden 1 a 20 unidades, preferiblemente de 1 a 3 unidades, alternativamente 6, 12 o 18 unidades.

- 15 Los tipos representativos de los API incluyen antiácidos, sustancias antiinflamatorias, (incluyendo pero no limitado a fármacos antiinflamatorios no esteroideos, NSAIDs, vasodilatadores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores cerebrales, y vasodilatadores periféricos), antiinfecciosos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, vitaminas, sedantes gastrointestinales, preparaciones antidiarreicas, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores y tratamientos para la migraña, fármacos anticoagulantes y antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedantes, antieméticos, antináuseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglicémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, fármacos antiobesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, los API particularmente preferidos incluyen zopiclona, zolpidem, galantamina, rosiglitazona, eszopiclona y metformina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente galantamina y más particularmente bromhidrato de galantamina.
- 20

- 25 Como se usa a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, los términos "liberación sostenida o extendida", "liberación prolongada", y "liberación controlada", como se aplica a composiciones de fármacos, tienen los significados que se les atribuyen en "Remington Pharmaceutical Sciences", 18ª Ed., p.1677, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1990). sistemas de fármacos de liberación sostenida o extendida incluyen cualquier sistema de suministro de fármacos que logre la liberación lenta del fármaco durante un período extendido de tiempo, e incluyen tanto sistemas de liberación prolongada como controlada. Si tal sistema de liberación sostenida es efectivo en el mantenimiento de los niveles del fármaco sustancialmente constantes en la sangre o el tejido objetivo, se considera un sistema de suministro de fármacos de liberación controlada. Si, sin embargo, un sistema de suministro de fármacos no tiene éxito en el logro de niveles sustancialmente constantes de fármaco en sangre o tejido, pero, no obstante extiende la duración de la acción de un fármaco sobre la lograda por el suministro convencional, se considera un sistema de liberación prolongada. Se entenderá que todas las realizaciones dentro del alcance de la invención están destinadas para mostrar un perfil de disolución de liberación bifásica.
- 30

- 35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una formulación de liberación controlada, que exhibe un perfil de disolución a través del rango de pH fisiológico, preferiblemente en los medios que comprende agua, HCl 0.1 N, regulador de acetato de pH 4.5 y regulador de fosfato de pH 6.8 para una formulación candidato,

por lo que el perfil de disolución como la cantidad de un ingrediente farmacéutico activo disuelto para la formulación candidato en cada medio es <25% en 30 minutos, 20-35% en 60 minutos, 35-55% en 180 minutos, 50-75% en 360 minutos y > 65% en 720 minutos.

- 40 En una realización, el perfil de disolución para la formulación candidato en cada medio es <20% en 30 minutos, 25-30% en 60 minutos, 40-50%, preferiblemente 45-50%, en 180 minutos, 60-70% en 360 minutos y > 70%, preferiblemente > 80%, en 720 minutos.

- 45 En una realización, dichos medios comprenden además un surfactante, tal como lauril sulfato de sodio, para incrementar la solubilidad de los fármacos de baja solubilidad, enzimas para imitar fluido gástrico u otros aditivos para imitar porciones del tracto gastrointestinal.

- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una formulación de liberación controlada que presenta un perfil de disolución en medios que comprende agua, HCl 0.1 N, regulador de acetato de pH 4.5 y regulador de fosfato de pH 6.8 en donde hay < 25% de disolución en 30 minutos, 20-35% de disolución en 60 minutos, 35-55% de disolución en 180 minutos, 50-75% de disolución en 360 minutos y > 65% de disolución en 720 minutos.

- 50 Descripción detallada de la invención

La invención provee una formulación farmacéutica sólida de liberación controlada que comprende una o más pellas o minitables sin recubrir que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un API y un agente de liberación extendida. El agente de liberación extendida se puede seleccionar adecuadamente a partir de polímeros estándar disponibles comercialmente de liberación extendida conocidos en la técnica, tales como los siguientes agentes acetato

de polivinilo (PVA) y copolímero de polivinilpirrolidona (PVP) tales como Kollidone® SR, polivinilpirrolidona tal como Povidona K90, polímeros metacrílico/metacrilato y copolímeros tales como Eudragit® RL, Eudragit® RS y Eudragit® NE40, celulosas tales como etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa tales como hipromelosa K100MCR. Se encontró por el inventor que Kollidone® SR es un agente de liberación prolongada particularmente adecuado para esta formulación. En una realización particularmente preferida, la composición de las pellas no recubiertas comprende además un desintegrante.

Preferiblemente, la relación de agente de liberación extendida con el API es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1, una realización particularmente preferida comprende una relación de entre aproximadamente 1: 1 a 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a 7:1. Se prefiere particularmente una relación de aproximadamente 1:3, 1:4.5 o 1:6.

Ciertas realizaciones de una cápsula de acuerdo con la invención comprenden además excipientes que ayudan en la fabricación y la estabilidad de las cápsulas. En una realización preferida cápsulas de acuerdo con la invención comprenden un lubricante. El lubricante puede ser cualquier tipo utilizado típicamente en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los inventores encontraron que el estearato de magnesio se desempeñó particularmente bien. Los inventores también han encontrado en ciertas realizaciones preferidas de acuerdo con la invención que la inclusión de un desintegrante provee composiciones de acuerdo con la invención que tienen propiedades particularmente ventajosas. Esto es sorprendente, ya que las composiciones similares divulgadas en cuanto que en opinión del inventor es el estado de la técnica anterior más cercana expresamente establece que un desintegrante no es necesario y, de hecho, es perjudicial para el perfil de liberación del fármaco hipnótico asociado.

Ejemplos de desintegrantes incluyen Crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa de sodio de tipo A, pero otros ingredientes que pueden actuar como un desintegrante son L-HPC, HPMC y otros polímeros de hinchamiento que dependen de las cantidades. Se entenderá por el experto en la materia que cualquier desintegrante puede ser utilizado en la explotación de la invención, sin embargo, particularmente preferido es el uso de Crospovidona, un desintegrante comercialmente disponible. También está bien dentro del conjunto de habilidades del experto en la técnica determinar sin facultades inventivas la cantidad de desintegrante necesaria. Sin embargo, en ciertas realizaciones de una composición de liberación controlada de acuerdo con la invención se prefiere aproximadamente 1-15% en peso, particularmente 2-10%, más preferiblemente 3-5%.

Ejemplos de excipientes adicionales que pueden ser utilizados incluyen lactosa monohidrato como diluyente y sílica coloidal anhidra como un deslizante. Otros excipientes bien conocidos pueden ser utilizados en las formulaciones de la invención para sus usos comunes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención

Los siguientes ejemplos se relaciona con una composición de acuerdo con la invención. Las unidades en los ejemplos son minitables y se pueden preparar por cualquier medio conocido en la técnica. Un método particularmente preferido es la compresión directa. Las unidades de acuerdo con la invención pueden ser de cualquier tamaño o forma, tal como redonda, ovalada u oblonga. Típicamente, las unidades pueden variar en tamaño desde aproximadamente 1 mm a 10 mm, preferiblemente de aproximadamente 3 mm a 5 mm. Las minitables preparadas se cargan en una cubierta de cápsula. El número de minitables depende de la cantidad de ingrediente activo en cada una y la dosis total requerida.

Ejemplo 1

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/Tableta</u>
Galantamina HBr	10.256
(equivalente a 8mg de Galantamina)	
Povidone K90	4.0
PVA y PVP	46.744
Aceite vegetal hidrogenado	28.0
Estearato de magnesio	1.0

El ejemplo anterior muestra una cápsula de acuerdo con la invención. Los ingredientes se mezclaron y se comprimieron en minitables de 3 mm. Para obtener la dosis requerida, una cápsula que comprende 8 mg de

galantamina comprendía seis minitables convexas redondas normales y cada una tiene un peso bruto de aproximadamente 15 mg. Una cápsula que comprende 16 mg de galantamina comprende doce minitables y una cápsula que comprende 24 mg comprende dieciocho minitables.

- 5 Los siguientes ejemplos muestran una formulación típica de una cápsula de acuerdo con la invención en donde las minitables son de 5 mm de diámetro:

Ejemplo 2

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/Tableta</u>
	Galantamina HBr	10.256
	(equivalente a 8 mg de Galantamina)	
10	Povidona K90	2.0
	PVA y PVP	23.244
	Aceite vegetal hidrogenado	14.0
	Estearato de magnesio	0.5

- 15 El ejemplo anterior muestra otra realización de una cápsula de acuerdo con la invención. De nuevo, los ingredientes se mezclaron y se comprimieron, esta vez en minitables de 5 mm. Una cápsula de 8 mg de galantamina que comprende una minitableta de 5 mm. Realizaciones adicionales incluyen una cápsula de 16 mg de galantamina que comprende dos minitables de 5 mm y una cápsula de 24 mg de galantamina que comprende tres minitables.

Ejemplo 3

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/Tableta</u>
20	Galantamina HBr	10.256
	(equivalente a 8 mg de Galantamina)	
	Povidona K90	2.0
	PVA y PVP	26.244
	Aceite vegetal hidrogenado	11.0
25	Estearato de magnesio	0.5

- 30 El ejemplo anterior muestra otra realización de una cápsula de acuerdo con la invención. De nuevo, los ingredientes se mezclaron y se comprimieron, esta vez en minitables de 5 mm. Una cápsula de 8 mg de galantamina que comprende una minitableta de 5 mm. Realizaciones adicionales incluyen una cápsula de 16 mg de galantamina que comprende dos minitables de 5 mm y una cápsula de 24 mg de galantamina que comprende tres minitables.

• El siguiente ejemplo muestra una cápsula que comprende unidades recubiertas.

Ejemplo 4

	<u>Ingrediente de minitables</u>	<u>mg/Tableta</u>
	Galantamina HBr	5.128
35	(equivalente a 4mg de Galantamina)	
	Lactosa (secada por aspersión)	21.122
	Hipromelosa K100MCR	18.0
	Sílica Coloidal Anhidra	0.25

Estearato de magnesio	0.5
Recubrimiento	
Eudragit® RL	0.135
Talco	0.675
Trietilcitrate	0.225
Eudragit® RS	1.215

El ejemplo anterior muestra otra realización de una cápsula de acuerdo con la invención. De nuevo, los ingredientes se mezclaron y se comprimieron, esta vez en minitables de 5 mm. Una cápsula de 8 mg de galantamina que comprende una minitables de 5 mm. Realizaciones adicionales incluyen una cápsula de 16 mg de galantamina que comprende dos minitables de 5 mm y una cápsula de 24 mg de galantamina que comprende tres minitables.

• Los inventores han encontrado que las formulaciones según la invención presentan una serie de ventajas. En primer lugar, como la granulación en húmedo no se utiliza para preparar las unidades, se evita la producción de impurezas, tales como el N-óxido de galantamina. En segundo lugar, las unidades de acuerdo con la invención como se ejemplifica más arriba muestran excelente uniformidad de dosis en cada concentración y en tercer lugar, la dosis relativamente alta de galantamina por unidad evita problemas tales como la partición, típicos en tabletas con dosis pequeñas.

La Tabla 1 muestra el perfil de disolución de los diversos ejemplos de formulaciones de acuerdo con la presente invención. Se puede observar que las unidades proveen un perfil de liberación consistente.

TABLA 1

% de liberación				
Tiempo (minutos)	Ejemplo 1 (regulador de pH 6.8)	Ejemplo 2 (Regulador de pH 6.8) Lote 1	Ejemplo 2 (Regulador de pH 6.8) Lote 2	Ejemplo 3 (Regulador de pH 6.8)
0	0	0	0	0
15	12	8	11	12
30	18	15	16	18
45	21	20	19	23
60	24	24	22	26
90	29	31	27	32
120	34	37	32	37
180	42	47	39	44
240	49	56	46	51
300	56	63	51	57
360	61	69	56	62
420	65	74	60	66
480	69	77	64	70
1440	92	94	98	102

La Tabla 2 muestra que con formulaciones de acuerdo con la invención, la disolución no se ve afectada en un grado significativo por los cambios en pH del medio circundante. Así, las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden fabricar utilizando equipo y prácticas estándar. No hay necesidad de una tecnología especializada.

Tabla 2

% de liberación			
Tiempo	pH 6.8	pH 1-2	pH 4.5
0	0	0	0
15	11	12	10
30	18	17	16
45	22	21	19
60	25	24	22
90	31	29	27
120	36	32	32
180	43	38	38
240	50	43	44
300	55	47	49
360	60	50	53
420	64	54	57
480	68	56	60
1440	102	86	93

Ejemplo 5

- Hay un número de diferentes medios que pueden utilizarse para "simular" o imitar diferentes condiciones del tracto digestivo. Los cuatro principales que se usan comúnmente son el agua, HCl 0.1 N, regulador de acetato pH 4.5 y regulador de fosfato de pH 6.8. Esto equivale a un pH neutro para el agua, el estómago bajo condiciones de ayuno (usualmente PHL-2) para el ácido, el estómago bajo condiciones de alimentación (usualmente pH 3-7) para pH 4.5 y o bien el estómago bajo condiciones de alimentación o partes inferiores del tracto gastrointestinal (esto es, el intestino grueso o delgado) para el pH 6.8. Con el fin de establecer biodisponibilidad apropiada se han establecido algunos límites para la disolución en diversos puntos de tiempo, como se establecen en la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo (minutos)	Limite	Preferible	Más preferible
0	0	0	0
30	<25%	<20%	
60	20-35	25-30	
180	35-55	40-50	45-50
360	50-75	60-70	
720	>65%	>70%	>80%

Ejemplo 6

- La Tabla 4 detalla una formulación generalizada de acuerdo con la invención. Es de entenderse que no es necesario para todos los excipientes del grupo B estar presentes en una composición de acuerdo con la invención. Uno o más de estos excipientes pueden estar presentes dependiendo del perfil de liberación deseado.

Tabla 4

Ingrediente	%
A)	
Ingrediente Fármaco activo	2-6

Agente de liberación extendida ~10-50

B)

Desintegrante 1-15

Aglomerante 3-5

5 Deslizantes o agentes de flujo ≤ 2

Agente de relleno ~20-70

Lubricante ~1

Total 100

10 El ingrediente farmacéutico activo de acuerdo con la invención puede comprender cualquiera de los siguientes
seleccionado entre el grupo que comprende de sustancias antiarritmias, antianginales, antiácidos, antiinflamatorias,
(incluyendo pero no limitado a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, NSAIDs, vasodilatadores,
vasodilatadores coronarios, vasodilatadores cerebrales, y vasodilatadores periféricos), antiinfecciosos, psicotrópicos,
antimaniacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, vitaminas, sedantes gastrointestinales,
15 preparaciones antidiarreicas, fármacos antianginales, antiaritmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores y
tratamientos para la migraña, fármacos anticoagulantes y antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos,
sedantes, antieméticos, antinaúseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglicémicos,
preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y
nutricionales, fármacos antiobesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, en particular APIs
20 preferidos incluyen zopiclona, zolpidem, galantamina, rosiglitazona, eszopiclona y metformina, las sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente galantamina y más particularmente bromhidrato
de galantamina.

25 El agente de liberación extendida puede comprender cualquiera de un número de agentes poliméricos conocidos en
la técnica. Estos agentes están generalmente en forma de sistemas de matriz de polímero solubles o insolubles. Los
sistemas de matriz coloides solubles o hidrofílicos comprenden generalmente una mezcla íntima comprimida de API
y uno o más polímeros hidrofílicos hinchables en agua. Los polímeros incluyen éteres de celulosa tales como
metilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginatos, goma de xantano y
carbopol. Cuando las composiciones que comprenden dichos polímeros se administran por vía oral, los polímeros se
30 hinchan tras la hidratación a partir de humedad en el sistema digestivo, limitando de este modo la exposición del
principio activo a la humedad. Se forma una capa de gel lo que impide la transgresión adicional de humedad en el
núcleo de composición. La capa de gel se disuelve gradualmente o erosiona permitiendo que la humedad penetre en
la matriz de gel y el ingrediente activo se disuelva lentamente y se difunde a través del gel, haciendo disponible para
la absorción por el cuerpo. Un ejemplo de tal forma de dosificación de liberación extendida del fármaco
35 analgésico/antiinflamatorio etodolac (Lodine™) aparece en la patente US 4,966,768. Los sistemas de matriz de
polímero insoluble comprenden polímeros que no son solubles en condiciones acuosas, tales como el intestino. La
tasa de liberación del fármaco de tales sistemas depende de las moléculas en solución acuosa que se difunde a través
de una red de capilares formados entre las partículas de polímero compactadas.

El aglomerante puede ser cualquier empleado en la técnica para cumplir esta función. Es particularmente preferido
Povidona® K90.

El agente de deslizamiento comprende, preferiblemente, sílica coloidal anhidra y/o talco.

40 Preferiblemente, el agente de relleno es un polímero o una combinación de polímeros. Los inventores han encontrado
que la celulosa microcristalina es particularmente preferida.

Un lubricante preferido es estearato de magnesio.

45 Por supuesto, se entenderá por aquellos en la técnica que los ingredientes listados más arriba y sus cantidades pueden
alterarse dentro de los límites de la invención reivindicada. Se pueden elegir lubricantes adicionales dependiendo de
la compatibilidad con otros ingredientes de la composición.

Ejemplo 7

Este ejemplo muestra una realización particularmente preferida de acuerdo con la invención de una cápsula que
comprende minitableta 1 x 5 mm en una cápsula.

Tabla 5

Ingrediente	mg
Zolpidem	1
Kollidon SR	11
Povidona K30	2
Sílica coloidal anhidra	0.5
Celulosa microcristalina	35
101	
Estearato de magnesio	0.5
Total	50

Ejemplo 8

Muestra una realización generalizada de acuerdo con la invención de una cápsula que comprende minitableta 1 x 5 mm en una cápsula.

Tabla 6

Ingrediente	%
Rosiglitazona	2-6
Eudragit	-10-50
Povidona K30	3-5
Sílica coloidal anhidra	≤ 2
Celulosa microcristalina	-20-70
101	
Estearato de magnesio	-1
Total	100

Con los ejemplos anteriores de una cápsula de acuerdo con la invención, los ingredientes se mezclan y se comprimen en minitabletas 1 x 5 mm, utilizando técnicas estándar bien conocidas en la técnica.

Los inventores han encontrado que las formulaciones de acuerdo con la invención presentan una serie de ventajas. Las unidades de acuerdo con la invención como se ejemplifican más arriba muestran excelente uniformidad de la dosis en cada concentración y la dosis relativamente alta de API por unidad evita problemas tales como la partición, típicos en tabletas con dosis pequeñas.

Reivindicaciones

1. Una formulación de liberación controlada que comprende de 1 a 20 unidades distintas y discretas situadas en yuxtaposición física dentro de una cápsula para permitir la administración a un paciente en necesidad de tratamiento en una dosis individual, en donde cada unidad comprende:
- 5 (i) una dosis unitaria de un ingrediente farmacéutico activo o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;
- (ii) un agente de liberación extendida que comprende una matriz de uno o más polímeros; y, opcionalmente
- (iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, estando cada unidad en forma de una pella o minitableta sin recubrir,
- 10 en donde la suma de las dosis unitarias constituye una cantidad farmacéuticamente efectiva del ingrediente farmacéutico activo.
2. La formulación como se reivindica en la reivindicación 1 en donde cada unidad tiene un diámetro de entre 1mm y aproximadamente 10 mm.
3. La formulación como se reivindica en la reivindicación 2 en donde cada unidad tiene un diámetro de aproximadamente 3 mm, preferiblemente de aproximadamente 5 mm.
- 15 4. La formulación como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende 2 a 20 unidades.
5. La formulación como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el agente de liberación extendida comprende una mezcla de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo.
6. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el agente de liberación prolongada comprende además, un desintegrante.
- 20 7. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el agente de liberación extendida comprende además un agente combinado de retardado y lubricante.
8. La formulación como se reivindica en la reivindicación 7 en donde el agente combinado de retardo y lubricante es aceite vegetal hidrogenado
9. La formulación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo consistente de antiácidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), vasodilatadores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, fármacos antiinfecciosos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, antihistamínicos, laxantes, descongestionantes, vitaminas, sedantes gastrointestinales, preparaciones antidiarréicas, fármacos antianginales, antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores y tratamientos para la migraña, fármacos anticoagulantes y antitrombóticos,
- 30 analgésicos, antipiréticos, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglicémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, fármacos antiobesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos y antiasmáticos.
10. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es una formulación de tableta que comprende una matriz de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una pluralidad de unidades que comprenden una cantidad predeterminada de un ingrediente farmacéutico activo y uno o más agentes de liberación extendidos, la pluralidad de unidades dispersadas dentro de dicha matriz.
- 35 11. Una formulación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que exhibe un perfil de disolución en medios que comprenden agua, HCl 0.1 N, regulador de acetato de pH 4.5 y regulador de fosfato de pH 6.8, en donde la cantidad de ingrediente farmacéutico activo disuelto en cada medio es <25 % en 30 minutos, 20-35% en 60 minutos, 35-55% en 180 minutos, 50-75% en 360 minutos y > 65% en 720 minutos.
- 40 12. La formulación como se reivindica en la reivindicación 11 en donde el perfil de disolución en cada medio es <20% en 30 minutos, 25-30% en 60 minutos, 40-50%, preferiblemente 45-50%, en 180 minutos, 60-70% en 360 minutos y > 70%, preferiblemente > 80%, en 720 minutos.
13. La formulación como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el ingrediente farmacéutico activo es galantamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 14. La formulación como se reivindica en la reivindicación 13 en donde la dosis unitaria de galantamina es 8 mg.

15. La formulación como se reivindica en la reivindicación 14 que consiste de 1, 2 o 3 unidades, en donde cada unidad comprende:

(i) una dosis unitaria de 8 mg de galantamina;

(ii) una matriz de polímero que es una mezcla de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo;

5 (iii) aceite vegetal hidrogenado;

(iv) povidona; y

(v) estearato de magnesio.