

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 780**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2002 E 07006505 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 1818029**

54 Título: **Sistemas de liberación secuencial de fármacos**

30 Prioridad:

10.07.2001 US 901983

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2017

73 Titular/es:

**CIMA LABS INC. (100.0%)
10000 VALLEY VIEW ROAD
EDEN PRAIRIE, MN 55344-9361, US**

72 Inventor/es:

**PATHER, S. INDIRAN;
HONTZ, JOHN y
SIEBERT, JOHN M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 604 780 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 secuencial de fármacos

Campo técnico

La presente invención se refiere a formas de dosificación para su uso según se especifica en la reivindicación 1.

5 **Técnica anterior**

El desarrollo de metodologías para potenciar la disolución y la absorción de principios activos es un campo importante en la investigación de formulaciones farmacéuticas. Como se define generalmente, la disolución es la velocidad y el grado en el que un principio activo entra en solución. La absorción se define generalmente como la velocidad y el grado en el que el principio activo se mueve desde su sitio de administración al sitio de acción o a la circulación general. La absorción implica normalmente una difusión pasiva del principio activo a través de una membrana mucosa.

Aunque en algunos casos muy raros, partículas muy finas no disueltas pueden absorberse en el cuerpo de un sujeto mamífero mediante procedimientos especiales, en la mayoría de los casos los principios activos deben disolverse antes de que tenga lugar la absorción. Sin embargo, en la formulación de composiciones farmacéuticas, los objetivos de la absorción rápida y la disolución de los principios activos son a menudo difíciles de conciliar. Por lo tanto, el entorno que favorece la disolución puede inhibir a veces la absorción y viceversa.

Buenos ejemplos de esta relación a menudo de competencia pueden encontrarse estudiando la influencia del pH, que es la medida de la concentración de los iones H^+ sobre la disolución y/o absorción de principios activos. Muchas técnicas de formulación se centran en el pH de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, y/o en el entorno de pH en diversos sitios en el cuerpo. Sin embargo, aunque el pH a menudo es importante, la práctica farmacéutica convencional observa que los requisitos de pH para disolución y absorción son en parte contradictorios. Por ejemplo, el documento Physical Pharmacy de Alfred Martin, Lea y Febiger 4^ª Ed. (1993) muestra que un pH inferior potencia la disolución de fármacos débilmente básicos mientras que un pH superior potencia su absorción. De este modo, la práctica farmacéutica implica a menudo seleccionar una forma de dosificación farmacéutica con un pH que sea una solución intermedia entre el pH que favorece la disolución y el pH que favorece la absorción. Como alternativa, se selecciona el pH para favorecer la disolución o la absorción, lo que se considere que es la etapa determinante de la velocidad en el suministro del fármaco a su sitio de acción.

Los fármacos que se benefician de dichos ajustes de pH son normalmente compuestos poco ácidos o poco básicos. Suponen una gran proporción de fármacos disponibles y están dentro de numerosas clases terapéuticas. Normalmente, los fármacos se liberan en forma líquida o sólida. Con respecto a las preparaciones farmacéuticas líquidas, el pH del líquido puede ajustarse directamente antes de la administración para alcanzar el grado de disolución deseado del principio activo. Con respecto a los vehículos de liberación de fármacos sólidos, tales como las formas de dosificación, la disolución tiene lugar típicamente *in vivo*, y la modificación del pH se consigue normalmente seleccionando el contenido de la forma de dosificación. Por ejemplo, puede usarse una forma de sal apropiada del fármaco para mejorar la disolución. En ambos modos de administración, sin embargo, el pH seleccionado raramente es el óptimo para la disolución y la absorción del principio activo.

Por tanto, existe la necesidad de una forma de dosificación que facilite tanto la absorción como la disolución de principios activos.

Sumario de la invención

40 Esta necesidad se aborda mediante las formas de dosificación para su uso de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende una primera porción, una segunda porción y un principio activo, incluyendo dicha primera porción de dicha forma de dosificación una primera sustancia de ajuste del pH, comprendiendo dicha segunda porción de dicha forma de dosificación una segunda sustancia de ajuste del pH, en la que dicha segunda porción

- 45 (a) está dispersa en un material de matriz de liberación controlada y dicha primera porción de dicha forma de dosificación incluye el principio activo; o
- (b) comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por un recubrimiento, rodeando dicha primera sustancia de ajuste del pH a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación y dicho principio activo rodea a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación; o
- 50 (c) comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por una membrana, rodeando dicha primera sustancia de ajuste del pH a dicha membrana en dicha forma de dosificación y dicho principio activo rodea a dicha membrana en dicha forma de dosificación;

para su uso en un procedimiento de administración de dicho principio activo a un mamífero por vía transmucosa, comprendiendo dicho procedimiento:

a. liberar dicho principio activo en un sitio deseado en un cuerpo de dicho mamífero; y, de forma secuencial, en dicho sitio deseado;

i. ajustar un entorno localizado de dicho principio activo para promover la disolución de dicho principio activo, comprendiendo dicha etapa de ajustar dicho entorno localizado para promover dicha disolución la liberación de dicha primera porción de dicha forma de dosificación, por lo cual dicho principio activo alcanza un primer estado de disociación que promueve la disolución;

ii. ajustar dicho entorno localizado para promover la absorción de dicho principio activo, comprendiendo dicha etapa de ajustar dicho entorno localizado para promover dicha absorción la liberación de dicha segunda porción de dicha forma de dosificación, por lo cual dicho principio activo alcanza un segundo estado de disociación que promueve la absorción.

El sitio deseado puede incluir el sitio de administración y el sitio de absorción.

La primera porción de la forma de dosificación incluye una primera sustancia o sustancias de ajuste del pH de modo que el principio activo alcanza un primer estado de disociación que promueve su disolución y una segunda porción de la forma de dosificación incluye una segunda sustancia o sustancias de ajuste del pH de modo que el principio activo alcanza un segundo estado de disociación que promueve la absorción.

El entorno localizado del principio activo alcanza un primer pH y después un segundo pH, promoviendo el primer pH la disolución del principio activo y promoviendo el segundo pH la absorción del principio activo. La primera y segunda sustancias de ajuste del pH pueden ser, respectivamente un ácido y una base, una base y un ácido, una base y una base o un ácido y un ácido.

Preferentemente, de acuerdo con la invención, pueden administrarse diversos principios activos tales como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, y anoréxicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, agentes antifatulencia, agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensores, tranquilizantes, descongestivos, betabloqueantes, péptidos, proteínas y oligonucleótidos. La vía de administración puede incluir las vías bucal, sublingual, gingival, gastrointestinal, rectal, vaginal y nasal.

Cuando el principio activo se administra en la forma de dosificación, la forma de dosificación también puede incluir medios para la liberación secuencial de la primera y segunda porciones, incluyendo medios tales como recubrimientos, membranas, materiales de matriz, precursores de principios activos y precursores de sustancias de ajuste del pH. En una variante, la segunda porción de la forma de dosificación incluye la segunda sustancia de ajuste del pH dispersa en un material de matriz controlado y la primera porción de la forma de dosificación incluye el principio activo. En otra variante, la segunda porción de la forma de dosificación incluye la segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por un recubrimiento de modo que la primera sustancia de ajuste del pH rodea al recubrimiento de la forma de dosificación. En esta variante, el principio activo rodea al recubrimiento en la forma de dosificación. En otra variante más, la segunda porción de la dosificación incluye la segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por una membrana con la primera sustancia de ajuste del pH rodeando a la membrana. En esta variante, el principio activo rodea a la membrana.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un perfil esquemático del pH/tiempo de la disolución/absorción de un principio activo poco ácido de acuerdo con una realización preferida de la invención;

La figura 2 es otro perfil esquemático del pH/tiempo de la disolución/absorción de un principio activo de acuerdo con una realización preferida de la invención;

La figura 3 es otro perfil esquemático del pH/tiempo de la disolución/absorción de un principio activo que utiliza una combinación de sustancias de ajuste del pH de acuerdo con una realización preferida de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención posibilita que los objetivos que a menudo compiten de la mejora de la disolución y la absorción de principios activos puedan abordarse promoviendo de forma secuencial la disolución y la absorción de un principio activo en un sitio deseado. Preferentemente, el entorno localizado del principio activo se modifica secuencialmente para crear secuencialmente condiciones favorables para su disolución y absorción.

El entorno localizado puede incluir el contenido y los fluidos en el sitio de la administración del fármaco, liberación del fármaco o absorción del fármaco que está en contacto directo con o que rodea inmediatamente al principio activo en una forma de dosificación o composición, así como cualquier porción del principio activo disuelto o separado de la forma de dosificación o composición durante los procedimientos de administración, liberación de la forma de dosificación o disolución en los fluidos corporales. El entorno localizado también puede incluir cualquier líquido que ha penetrado en la forma de dosificación o composición, o que rodea inmediatamente a la forma de dosificación o composición.

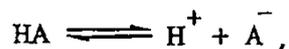
Los mecanismos adecuados para promover la disolución de acuerdo con la invención incluyen el control del pH en el entorno localizado del principio activo. Los mecanismos adecuados para promover la absorción de un principio activo incluyen el control del pH.

5 La modificación secuencial del entorno localizado se desea especialmente cuando los objetivos de promover la disolución y la absorción compiten, por ejemplo, cuando el cambio en el entorno localizado que tiende a promover la disolución inhibe la absorción y viceversa como se observa a menudo con respecto a las modificaciones de pH. De acuerdo con la realización preferida de la invención, la modificación secuencial del entorno localizado implica el ajuste secuencial del pH. La invención proporciona un sistema de ajuste secuencial del pH que puede promover al menos dos cambios de pH en el sitio de la liberación del fármaco, el sitio de administración, el sitio de absorción o en múltiples sitios. Preferentemente, el sistema de ajuste del pH promover los al menos dos ajustes del pH en o cerca del sitio de absorción del principio activo, estando el alcance de los ajustes dentro de los límites tolerables por el sujeto de administración.

10 El sistema de ajuste del pH secuencial incluye dos o más sustancias de ajuste del pH, que se seleccionan y se controlan para que alcancen sus actividades máximas en momentos diferentes. La liberación o activación secuencial de las sustancias de ajuste del pH disminuye y/o aumenta secuencialmente el pH del entorno localizado. Cuando se liberan en el sitio de administración o en el sitio de absorción, las sustancias de ajuste del pH producen de forma secuencial al menos dos ajustes de pH en el entorno localizado del principio activo. Una primera sustancia de ajuste del pH causa el primer ajuste del pH que promueve la disolución del principio activo y una segunda sustancia de ajuste del pH causa el segundo ajuste del pH que promueve la absorción. Cada ajuste del pH puede producirse también mediante una combinación de sustancias de ajuste del pH. De este modo, el primer ajuste del pH puede implicar el uso de más de una sustancias de ajuste del pH, liberadas de forma simultánea o en momentos diferentes para promover la disolución. De forma similar, el segundo ajuste del pH puede incluir también el uso de más de una sustancias de ajuste del pH.

15 Como se usa en el presente documento, la actividad de una sustancia de ajuste del pH puede ser la actividad global durante la administración, incluyendo el ajuste total del pH causado por una sustancia de ajuste del pH. La actividad máxima de una sustancia de ajuste del pH se refiere a la mayor magnitud de ajuste del pH en el entorno localizado producido por la sustancia de ajuste del pH.

20 Aunque la presente invención no se limita a ninguna teoría de funcionamiento particular, se presenta la siguiente descripción para ilustrar el funcionamiento de una realización de la invención. Como se ha descrito anteriormente, muchos principios activos son ácidos o bases débiles y, por lo tanto, se cree que existen en equilibrio entre formas no ionizadas y formas ionizadas. Por ejemplo, para el principio activo poco ácido HA, la ecuación de disociación puede representarse esquemáticamente de la siguiente manera:



25 en la que HA es la forma sin ionizar, A⁻ es la forma ionizada y H⁺ es un protón. En la mayoría de los casos, la solubilidad de la forma no ionizada es muy inferior a la solubilidad de la forma ionizada del principio activo. De este modo, el grado de disociación a menudo controla la disolución de los principios activos. En otras palabras, cuanto mayor sea la proporción relativa de la forma ionizada (A⁻) en relación con la proporción de forma no ionizada (HA), mayor será el grado de disolución.

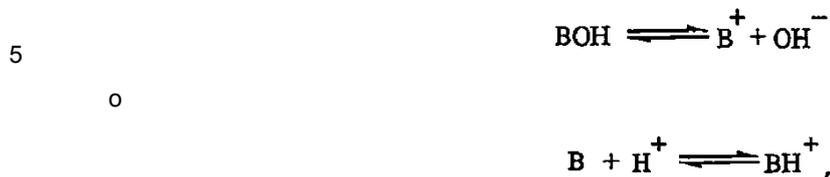
30 Al mismo tiempo, por definición, se cree que los ácidos débiles se disocian a un grado bastante menor, es decir, la concentración relativa de la forma ionizada normalmente es relativamente baja. Además, la velocidad de disociación es proporcional a la concentración de la forma no ionizada (HA) en la solución. La velocidad del procedimiento inverso de asociación es proporcional a la concentración de la forma ionizada A⁻ y la concentración de los protones H⁺. De acuerdo con el principio de Le Chatelier, la adición de ácido externo (una fuente de H⁺) desplaza el equilibrio hacia la izquierda, disminuyendo de este modo el grado y la velocidad de disociación. De este modo, la adición de un ácido externo a la solución de un principio activo poco ácido es probable que inhiba la disolución. Por el contrario, la adición de una base externa desplaza el equilibrio hacia la derecha y promueve la disolución.

35 Por lo tanto, al administrar un principio activo poco ácido, la primera sustancia de ajuste del pH tiene, preferentemente, naturaleza básica para promover la disolución del principio activo ácido elevando el pH del entorno localizado, desplazando el equilibrio hacia la derecha y convirtiendo de este modo un mayor porcentaje del principio activo en la forma ionizada (A⁻), del que sería el caso al pH fisiológico normal.

40 Por otro lado, se piensa que la membrana mucosa (o mucosa) generalmente es relativamente hidrófoba en comparación con los medios de disolución esencialmente acuosos y por lo tanto hidrófilos de las diversas cavidades corporales. De este modo, una forma no ionizada del principio activo, que típicamente es más hidrófoba que la forma ionizada cargada, puede absorberse mejor a través de la membrana mucosa especialmente mediante ciertas vías transmucosales específicas tales como la vía de la membrana celular (denominada absorción transcelular). Por lo tanto, para principios activos poco ácidos la segunda sustancia de ajuste del pH tiene preferentemente naturaleza ácida para rebajar el pH del entorno localizado, desplazando el equilibrio hacia la izquierda y convirtiendo de este

modo un mayor porcentaje del principio activo en forma no ionizada (HA), del que sería el caso a pH fisiológico normal.

Del mismo modo, para un principio activo poco básico, las ecuaciones de disociación pueden representarse esquemáticamente como



10 dependiendo de la estructura del principio activo; en la que BOH y B son las formas no ionizadas del principio activo, B⁺ y BH⁺ son las formas ionizadas del principio activo y OH⁻ es un ión hidroxilo. La adición de una base externa desplaza el equilibrio hacia la izquierda, proporcionando una fuente de iones OH⁻ o consumiendo los protones. Por otro lado, la adición de un ácido externo desplaza el equilibrio hacia la derecha.

15 De este modo, al administrar un principio activo poco básico la primera sustancia de ajuste del pH tiene preferentemente naturaleza ácida para promover la disolución del principio activo rebajando el pH del entorno localizado, desplazando el equilibrio hacia la derecha y convirtiendo de este modo un mayor porcentaje del principio activo a una forma o formas ionizadas (B⁺ o BH⁺) que en ausencia del ajuste de pH. La segunda sustancia de ajuste del pH tiene, preferentemente, naturaleza básica para promover la absorción del principio activo a través de la mucosa elevando el pH del entorno localizado, desplazando el equilibrio hacia la izquierda y convirtiendo de este modo un mayor porcentaje del principio activo en la forma o formas no ionizadas (BOH o B)

20 Por lo tanto, puede usarse una liberación secuencial de las sustancias de ajuste del pH para ajustar el pH del entorno localizado dentro de cierto intervalo de pH. Aunque para la mayoría de los principios activos se prefiere promover en primer lugar el desplazamiento en el equilibrio de disociación hacia la forma ionizada y después hacia la forma no ionizada, la secuencia de los ajustes de pH puede variar. Dependiendo de los perfiles de disolución y absorción del principio activo deseado, el sistema de ajuste del pH secuencial de la invención también puede producir ajustes del pH que solamente favorezcan a la forma ionizada o solamente a la forma no ionizada del principio activo (por ejemplo, cuando se favorece a diferentes concentraciones de cada forma para la disolución y la absorción). La secuencia de ajuste del pH también puede invertirse, si se desea.

25 Diversos mecanismos pueden ser responsables de promover de forma secuencial de la disolución y la absorción de acuerdo con la invención. De acuerdo con una realización de la invención, se cree que el mecanismo principal implica el control del pH en las concentraciones relativas de formas ionizada y no ionizada del principio activo. Sin embargo, también pueden estar implicados otros mecanismos. Estos mecanismos pueden incluir, por ejemplo, la reducción del grosor y/o la viscosidad de la capa mucosa, cambios en la estructura de la membrana celular, aumento en la hidrofobicidad dentro de las membranas celulares, alteración de las uniones estrechas, emparejamiento y formación de complejos de iones u otras modificaciones químicas, potenciación de mecanismos de transporte activo; modificación de los mecanismos de flujo celular hacia el exterior, cambios en la estabilidad de principios activos con respecto a enzimas u otros factores en el sitio de administración o absorción y similares.

30 La actividad de la primera sustancia de ajuste del pH puede solaparse con la actividad de la segunda sustancia de ajuste del pH. Sin embargo, preferentemente la actividad máxima de la primera sustancia de ajuste del pH no coincide con la actividad máxima de la segunda sustancia de ajuste del pH. De lo contrario, no sería posible producir los al menos dos ajustes del pH descritos anteriormente.

40 Con referencia a la figura 1, el pH inicial del entorno localizado es A. Típicamente, A es el pH fisiológico en el sitio de disolución del principio activo. Después de la liberación de la primera sustancia de ajuste del pH, (una base) en el tiempo 0, el pH del entorno localizado aumenta hasta que la primera sustancia de ajuste del pH alcanza su actividad máxima B en el tiempo 1. La segunda sustancia de ajuste del pH (un ácido) se libera en el tiempo 2. En el tiempo 2, la primera sustancia de ajuste del pH aún está activa en el entorno localizado del principio activo. Por lo tanto, en el tiempo 2, las actividades de la primera y la segunda sustancia de ajuste del pH se solapan. El solapamiento termina en el tiempo 3. En el tiempo 4, la segunda sustancia de ajuste del pH alcanza su actividad máxima C. En el tiempo 5, termina la actividad del sistema de ajuste del pH. Preferentemente, en el tiempo 5, la absorción del principio activo está completa.

50 Como se ve en la figura 1, aunque puede existir algún solapamiento entre las actividades de las sustancias de ajuste del pH, la actividad máxima B de la primera sustancia de ajuste del pH se produce, preferentemente, antes de la actividad máxima C de la segunda sustancia de ajuste del pH. La diferencia de tiempo entre las actividades máximas de las sustancias de ajuste del pH (por ejemplo con referencia a la figura 1, tiempo 4 menos tiempo 1), la diferencia de tiempo entre el final de la actividad de la primera sustancia de ajuste del pH y la liberación de la segunda sustancia de ajuste del pH (por ejemplo, tiempo 2 menos tiempo 3) y otros parámetros del perfil pH/tiempo son cuestiones del diseño de la formulación, y dependen de muchos factores. Preferentemente, los tiempos de liberación

55

y la actividad máxima de la segunda sustancia de ajuste del pH se seleccionan para permitir la disolución de una porción sustancial del principio activo antes de la liberación de la segunda sustancia de ajuste del pH. Al mismo tiempo, las diferencias de tiempo son, preferentemente, pequeñas de modo que el desplazamiento de las especies más absorbibles se produzca lo más pronto posible. De este modo, habitualmente puede observarse el solapamiento que se muestra en la figura 1.

Sin embargo, no se requiere el solapamiento entre las actividades de la primera y la segunda sustancia de ajuste del pH. En referencia a la figura 2, la primera sustancia de ajuste del pH alcanza su actividad máxima E en el tiempo 6 y termina su actividad en el tiempo 7. La segunda sustancia de ajuste del pH se libera en el tiempo 8 y alcanza su actividad máxima F en tiempo 9. Las actividades máxima E y F no coinciden. Además, el final de la actividad de la primera sustancia de ajuste del pH (7) se produce antes que la liberación de la segunda sustancia de ajuste del pH (8). Por tanto, no se observa solapamiento.

Como se ha descrito anteriormente, las diferencias de tiempo reales entre el primero y el segundo ajuste del pH dependen de muchos factores, por ejemplo la velocidad de liberación y de disolución del principio activo, la velocidad de renovación de los fluidos de la cavidad corporal y la capacidad tampón del fluido corporal. Por ejemplo, puede ser necesaria una diferencia temporal más pequeña para administración sublingual que para administración rectal, debido principalmente a la producción más rápida de saliva que de fluidos rectales y al hecho de que el flujo de saliva tiende a eliminar el fármaco de la zona de absorción. Preferentemente, la diferencia temporal entre liberación de la primera sustancia de ajuste del pH y de la segunda sustancia de ajuste del pH es de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 60 minutos. Más preferentemente, la diferencia temporal es de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 minutos.

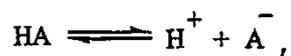
Para principios activos que tienen una velocidad de disolución y/o absorción naturalmente lenta, la diferencia temporal es probable que sea más prolongada. Cuando la concentración de la forma no ionizada de un principio activo es mayor que su solubilidad a un pH dado, el principio activo puede, en principio, precipitar de la solución. De este modo, puede ser deseable la conversión rápida de la forma ionizada del principio activo a la forma no ionizada. En relación con la presente invención, sin embargo la absorción del principio activo en tejidos biológicos elimina la forma no ionizada de la solución, reduciendo de este modo su concentración y la posibilidad de precipitación. Sin embargo, cuando se sabe que la velocidad de absorción de un principio activo es lenta, puede ser necesario reducir la velocidad de liberación de la segunda sustancia de ajuste del pH para controlar la velocidad de formación de las especies no ionizadas.

Si se desea, pueden incorporarse disolventes orgánicos en la forma de dosificación para reducir adicionalmente el riesgo de precipitación. Los disolventes adicionales pueden incluir, por ejemplo, etanol y otros alcoholes, polietilenglicol, propilenglicol, miristato de isopropilo, glicerina y otros disolventes farmacéuticamente aceptables. También pueden incluirse disolventes o mezclas de disolventes comerciales diseñadas para aumentar la solubilidad de sustancias químicas para uso humano. Un ejemplo de dicho producto comercial es Arlasolv^(TM). Los disolventes adicionales se incorporan más fácilmente en formas de dosificación líquidas o formas de dosificación que se convierten a estado líquido inmediatamente antes de su uso. Por ejemplo, puede suministrarse un líquido a un comprimido o polvo para reconstitución para, de este modo, reconstituir la forma de dosificación.

Se prefiere ampliamente que los ajustes del pH sean tolerables para el sujeto de la administración del fármaco. De este modo, a menudo no son deseables grandes cambios en el pH de los fluidos corporales. Por ejemplo, dichos cambios pueden dar como resultado la irritación de los tejidos adyacentes al entorno localizado del principio activo. Además, los ajustes del pH por encima de una unidad de pH proporcionan generalmente una mejora adicional de la disolución y/o absorción más pequeña o no existente que la que proporciona un ajuste del pH de una unidad de pH. Por lo tanto, se prefieren ajustes del pH de aproximadamente una unidad de pH (por ejemplo, una unidad de pH por encima del pK_a del principio activo y/o una unidad de pH por debajo del pK_a). Sin embargo, puede haber casos en los que se prefieran ajustes del pH de menos de una unidad de pH, por ejemplo, para disminuir la irritación de tejidos sensibles o en base al perfil de disolución y absorción de un principio activo particular. De forma similar, también pueden usarse ajustes mayores cuando sea apropiado y/o ventajoso.

También pueden ser deseables los ajustes de pH por etapas. Con este fin, el primer y/o segundo ajustes del pH pueden incluir cada uno una serie de ajustes del pH para promover la disolución y/o la absorción. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la activación secuencial de dos o más sustancias de ajuste del pH para promover la disolución y/o la activación secuencial de dos o más sustancias de ajuste del pH para promover la absorción. Como se muestra en la figura 3, cuando se emplean combinaciones de sustancias de ajuste del pH para promover la disolución ($A1$ y $A2$) y/o la absorción ($B1$ y $B2$), las actividades máximas de las sustancias de ajuste del pH empleadas para promover la disolución ($A1$ y $A2$) preferentemente no se solapan con las actividades máximas de la sustancia de ajuste del pH empleada para promover la absorción ($B1$ y $B2$).

Se usan diversos procedimientos para seleccionar la magnitud o magnitudes de ajuste del pH deseadas y las cantidades requeridas de las sustancias de ajuste del pH. De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach, la proporción de las formas ionizada (I) y no ionizada (U) del principio activo ($[I]/[U]$) es una función del pH de la solución del entorno localizado y el pK_a del principio activo. Por ejemplo, para un principio activo poco ácido HA



la ecuación de Henderson-Hasselbach es

$$\text{pK}_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} ,$$

- 5 en la que [HA] es la concentración de la forma no ionizada (U) y [A⁻] es la concentración de la forma ionizada (I) del principio activo. De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach, se cree que un cambio de una unidad en el pH del entorno localizado desplaza el equilibrio entre las formas ionizada (I) y no ionizada (U) del principio activo en un factor de 10. Por ejemplo, si la proporción inicial [HA]/[A⁻] antes del ajuste del pH de una unidad de pH era 1:1, se evalúa que la proporción después del ajuste es aproximadamente 10:1 o 1:10, dependiendo de la dirección del ajuste.
- 10 De este modo, conociendo el pK_a del principio activo y el grado deseado de su disociación ([A⁻]) y/o asociación ([HA]), es posible evaluar el pH deseado del entorno localizado, y de este modo estimar la cantidad o cantidades requeridas de la sustancia o sustancias de ajuste del pH apropiadas. Pueden realizarse cálculos similares para principios activos básicos.
- 15 Preferentemente, el intervalo total de los ajustes del pH, incluyendo el primer y segundo ajustes del pH, se selecciona para colocar el pK_a del principio activo en el centro del intervalo de ajuste. Como se ha explicado anteriormente, no se prefieren grandes ajustes del pH, y puede que no se requieran.
- 20 También pueden determinarse las cantidades de sustancias de ajuste del pH necesarias, por ejemplo, usando modelo de disolución y absorción *in vitro* adecuado. Por ejemplo, puede determinarse la cantidad de una sustancia de ajuste del pH necesaria para promover la disolución colocando una forma de dosificación de una composición que contiene una cantidad específica de la sustancia de ajuste del pH en un medio de disolución líquido. El medio líquido preferido tiene una capacidad tampón y un pH similares a los del fluido corporal que emula. Después se agita el medio líquido para promover la disolución en el fluido corporal seleccionado. A medida que avanza la disolución de la forma de dosificación o composición, el pH del medio líquido se mide en varios puntos temporales. La disolución del principio activo se evalúa por ejemplo, mediante inspección visual o mediante medios químicos (por ejemplo, HPLC cuantitativa, RMN, IR o similares). Se realizan formulaciones similares que contienen cantidades variables de sustancia de ajuste del pH y se ensayan de la misma manera. Los perfiles de disolución pH/tiempo recogidos en diferentes cantidades de la sustancia de ajuste del pH se convierten en la base para evaluar las formulaciones particulares. Preferentemente, se selecciona la cantidad de sustancia de ajuste del pH que conduce a la magnitud de ajuste del pH deseada, al perfil de pH/tiempo y a la velocidad de disolución óptimos, para formular el principio activo.
- 25 30 También pueden usarse modelos de absorción *in vitro* adecuados para evaluar las cantidades de las segundas sustancias de ajuste del pH. Por ejemplo, pueden usarse cultivos tisulares, tales como tejido intestinal de rata o de conejo y membranas artificiales bañadas en soluciones, que promueven el pH y la capacidad tampón en el sitio de absorción, como modelos de absorción *in vitro*. Para determinar las cantidades de las segundas sustancias de ajuste del pH, puede ser necesario considerar los efectos sobre el pH del primer ajuste o ajustes del pH.
- 35 En la práctica, las cantidades de sustancias de ajuste del pH se estiman normalmente de manera inicial en una base teórica, usando cálculos basados en la ecuación de Henderson-Hasselbach o expresiones teóricas similares descritas en libros de texto científicos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Physical Pharmacy de Alfred Martin, Lea y Febiger, 4^a Ed. (1993), y después se ponen a punto mediante experimentación.
- 40 Las sustancias de ajuste del pH pueden incluir cualquier agente que estimule el ajuste del pH en mamíferos. Preferentemente las sustancias de ajuste del pH son ácidos y bases, derivados de ácidos y bases y otros productos químicos que se convierten en ácidos y/o bases *in vivo* y son seguros para su uso en mamíferos. Más preferentemente, las sustancias de ajuste del pH son ácidos débiles y/o bases débiles. Entre los ácidos débiles adecuados se incluyen, por ejemplo, ácidos de alimentos, tales como cítrico, tartárico, amálico, fumárico, adípico, succínico y combinaciones de los mismos. Entre las bases débiles adecuadas se incluyen, por ejemplo, fuentes de carbonato, preferentemente bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico y carbonato potásico, carbonato de magnesio y combinaciones de las mismas. Las sustancias de ajuste del pH también pueden incluir precursores que se convierten en ácidos o bases *in vivo*, incluyendo precursores que se activan secuencialmente de acuerdo con propiedades del entorno localizado.
- 45 50 Para conseguir la modificación secuencial del entorno localizado, el principio activo se incluye preferentemente en una forma de dosificación o composición. De acuerdo con la invención, el principio activo se administra liberándolo, en una forma de dosificación, en un sitio deseado y, después, liberando secuencialmente una primera porción de la forma de dosificación para promover la disolución del principio activo, seguida de una segunda porción de la forma de dosificación para promover la absorción. Para realizar la liberación secuencial de la primera y la segunda porciones de la forma de dosificación pueden usarse diversos mecanismos y procedimientos. Los medios de
- 55

liberación secuencial pueden incluir, por ejemplo, recubrimientos, membranas y materiales de matriz.

En una realización preferida, las sustancias de ajuste del pH y el principio activo se combinan con uno o más recubrimientos para controlar secuencialmente su liberación. Por ejemplo, pueden combinarse un principio activo no recubierto y una primera sustancia de ajuste del pH no recubierta en una forma de dosificación con una segunda sustancia de ajuste del pH recubierta. El recubrimiento puede rodear sustancialmente a la segunda sustancia de ajuste del pH. Después de la administración, la primera sustancia de ajuste del pH y el principio activo se incluyen en la primera porción de la forma de dosificación que se va a liberar. La primera sustancia de ajuste del pH causa el cambio deseado del pH del entorno localizado del principio activo. Inicialmente, el recubrimiento que rodea a la segunda sustancia de ajuste del pH impide o limita su liberación. Posteriormente, cuando el recubrimiento que rodea a la segunda sustancia de ajuste del pH se disuelve o se elimina, la segunda porción de la forma de dosificación que incluye a la segunda sustancia de ajuste del pH se libera, promoviendo el segundo cambio de pH deseado.

También pueden utilizarse dos o más recubrimientos que tienen propiedades y/o grosores variables. Por ejemplo, un primer recubrimiento puede rodear a la primera sustancia de ajuste del pH y al principio activo y un segundo recubrimiento puede rodear a la segunda sustancia de ajuste del pH. El segundo recubrimiento puede diseñarse para que se disuelva después que el primer recubrimiento, o puede colocarse en el interior del primer recubrimiento y/o del principio activo en la forma de dosificación. Después de la administración, los recubrimientos controlan la liberación secuencial de los componentes de la forma de dosificación para producir los cambios secuenciales deseados en el pH del entorno localizado.

Con respecto a la naturaleza de los recubrimientos, puede usarse cualquier recubrimiento adecuado para controlar la liberación de las sustancias de ajuste del pH, incluyendo, por ejemplo, recubrimientos entéricos, recubrimientos sensibles a cambios de pH, recubrimientos que son metabolizados por las enzimas presentes específicamente o de forma predominante en el entorno localizado del sitio diana de absorción y recubrimientos que se disuelven después de un cierto periodo de tiempo o después de la exposición a un cierto volumen de líquido, así como cualquier recubrimiento conocido por el experto en la materia. El recubrimiento o recubrimientos pueden aplicarse a toda la forma de dosificación o a una porción de la misma; puede rodear sustancialmente a la sustancia o sustancias de ajuste del pH, a una cualquiera o más capas de un comprimido de múltiples capa, a las partículas individuales o a pequeños agregados. Pueden usarse la naturaleza y el grosor del recubrimiento o recubrimientos para controlar los tiempos de liberación y similares. El grosor de los recubrimientos puede regularse de cualquier manera conocida por los expertos en la materia.

Preferentemente, el principio activo y la primera sustancia de ajuste del pH no están recubiertos para realizar la liberación inmediata del principio activo desde la forma de dosificación. Sin embargo, también puede ser deseable proporcionar un recubrimiento o recubrimientos alrededor del principio activo y/o la primera sustancia de ajuste del pH, por ejemplo, para fines de enmascaramiento del sabor o en formas de dosificación de liberación retardada. Asimismo, la liberación del principio activo puede tener que retardarse, por ejemplo, durante el paso de la forma de dosificación a través de los segmentos del tracto gastrointestinal que preceden al sitio de absorción deseado. Por ejemplo, puede usarse un recubrimiento que rodea a toda la forma de dosificación para prevenir una liberación prematura del principio activo hasta que la forma de dosificación alcance el sitio diana de absorción, por ejemplo, duodeno, etc. De este modo, un comprimido en capas puede incluir la primera sustancia de ajuste del pH y el principio activo situado en una capa en el exterior del comprimido, estando abarcados sustancialmente por un primer recubrimiento. La segunda sustancia de ajuste del pH puede situarse en el interior del principio activo y de la primera sustancia de ajuste del pH, estando abarcada sustancialmente por un segundo recubrimiento.

También pueden usarse membranas para controlar la liberación de las sustancias de ajuste del pH. Por ejemplo, pueden combinarse un principio activo y una primera sustancia de ajuste del pH en una forma de dosificación con una membrana y una segunda sustancia de ajuste del pH. El principio activo y la primera sustancia de ajuste del pH pueden situarse rodeando a la membrana. La segunda sustancia de ajuste del pH puede situarse en el interior o rodeada por la membrana.

Las sustancias de ajuste del pH también pueden liberarse o activarse secuencialmente usando uno o más materiales de matriz de liberación. Los materiales de matriz adecuados incluyen, por ejemplo, materiales de matriz hidrófobos, plásticos o hidrófilos. Los ejemplos adecuados de materiales de matriz hidrófobos son cera de carnauba, alcohol estearílico y aceite de ricino hidrogenado. Los ejemplos adecuados de materiales de matriz plásticos son etilcelulosa y alcohol polivinílico. Los ejemplos adecuados de materiales de matriz hidrófilos son hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Preferentemente, cuando se utilizan materiales de matriz, las sustancias de ajuste del pH se sitúan en diferentes capas de un comprimido bicapa o de múltiples capas. Por ejemplo, la primera sustancia de ajuste del pH y el principio activo pueden colocarse en las capas externas superior e inferior de un comprimido de 3 capas, mientras que la segunda sustancia de ajuste del pH y el material de matriz se colocan en la capa central. Puede usarse un recubrimiento para mantener al comprimido sustancialmente intacto hasta que alcance el sitio de absorción deseado. En el sitio deseado, el principio activo y la primera sustancia de ajuste del pH se liberarán rápidamente, mientras que el material de matriz retrasa la liberación de la segunda sustancia de ajuste del pH, por ejemplo durante 10 minutos después de la liberación de las capas externas, produciendo un ajuste del pH secuencial. Como

alternativa, puede colocarse una porción del principio activo en cada una de las capas, o también puede colocarse una cantidad más pequeña del material de matriz en las capas externas.

5 El ajuste secuencial del entorno localizado también puede implantarse usando precursores de los principios activos y/o de las sustancias de ajuste del pH. Los precursores de los principios activos típicamente no son básicos ni ácidos, ya que normalmente un grupo o grupos protectores están unidos a la porción o porciones básicas o ácidas de la molécula. Los precursores, por ejemplo compuestos profármacos, se convierten típicamente a la forma activa *in vivo* después de la administración del precursor. Los ejemplos de dichos precursores incluyen lactonas, que normalmente se convierten en ácidos libres mediante la apertura del anillo de lactona y ésteres, que se convierten en un ácido libre mediante desesterificación. *In vivo*, se elimina el grupo o grupos protectores del compuesto precursor, produciendo una forma desprotegida del principio activo, que ahora puede ser más sensible al ajuste del pH o a otras sustancias potenciadoras de la disolución y/o absorción en el entorno localizado. Típicamente, los precursores se convierten en la forma activa o desprotegida mediante enzimas, ácidos o bases.

15 De forma similar, las propias sustancias de ajuste del pH pueden utilizarse en forma de precursores y activarse en el entorno localizado del principio activo. Por ejemplo, un principio activo poco ácido puede administrarse con la primera sustancia de ajuste del pH ácida y un precursor de la segunda sustancia de ajuste del pH, que puede convertirse en una base después de la desprotección. Los tres componentes pueden administrarse en una forma de dosificación y liberarse simultáneamente en el sitio deseado. La primera sustancia de ajuste del pH disminuye el pH del entorno localizado, promueve la disolución del principio activo y la activación de la segunda sustancia de ajuste del pH (es decir, la conversión del precursor en una base). A su vez, la base producida por la conversión del precursor eleva el pH y promueve la absorción del principio activo.

20 Los materiales y mecanismos para controlar secuencialmente la modificación del entorno localizado también pueden combinarse. Por ejemplo, pueden usarse un recubrimiento y material de matriz, un recubrimiento y una membrana y combinaciones similares en la misma forma de dosificación.

25 Para diversos principios activos, es posible que haya que tener en cuenta diferentes factores cuando se seleccionan el sistema de ajuste del pH apropiado. Por ejemplo, las proteínas de aminoácidos pueden existir en forma de zwitteriones, que alcanzan sus concentraciones más altas en el denominado punto isoeléctrico. Los zwitteriones tienen grupos funcionales cargados negativa y positivamente, y habitualmente tienen la solubilidad más baja entre otras especies del mismo compuesto. Por lo tanto, para compuestos que forman zwitteriones, debe considerarse el punto isoeléctrico del compuesto a la hora de seleccionar el sistema de ajuste del pH. De forma similar, también pueden considerarse el pK_a del principio activo, la biodisponibilidad del principio activo seleccionado, el pH en los sitios de absorción y/o administración, cuestiones de transporte activo y muchos otros factores.

30 Los principios activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ingredientes farmacéuticos que se pueden distribuir por vía sistémica, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, así como fármacos que no se pueden distribuir por vía sistémica. Los ingredientes farmacéuticos pueden incluir, sin limitación, analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, anoréxicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, agentes antiflatulencia, agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensores, tranquilizantes, descongestivos, betabloqueantes; péptidos, proteínas, oligonucleótidos y otras biomoléculas y combinaciones de los mismos. El término biomoléculas se define como sustancias de origen biológico que se producen de manera natural en el organismo vivo, así como análogos sintéticos y modificaciones de las mismas.

35 Preferentemente, los principios activos son fármacos que muestran malas características farmacocinéticas, incluyendo una biodisponibilidad baja, absorción lenta o un t_{máx} prolongado, entre los que se incluyen fármacos de molécula pequeña, suplementos nutricionales (por ejemplo vitaminas) y proteínas, péptidos y otras biomoléculas.

En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos de fármacos adecuados y su biodisponibilidad:

45

TABLA 1

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD (%)
Benazeprilo:HCl	37
Moexiprilo	13
Enalaprilo	41-60
Doxazosina	65
Prazocina	65
Carvedilol	25-35

(continuación)

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD (%)
Propranolol:HCl	26
Nalbufina	16(± 8)
Tartrato de butorfanol (pulverización nasal)	60 %-70 %
Granisetron:HCl	60 %
Ondansetrón:HCl	55
Nicotina	16,7(± 8,6 %)
Bupropión:HCl (en animales)	5 %-20 %
Bromocriptina	28
Bromuro de ipratropio	7
Sulfato de terbutalina	30-70
Finasterida	63
Labetalol	18 ± 5
Atenolol	50
Doxepina	27 ± 10
Quinapril.HCl	60

5 Los principios activos que tienen una biodisponibilidad especialmente mala cuando se administran mediante los procedimientos y formulaciones conocidos habitualmente, en especial ácidos y bases débiles, son los candidatos más preferidos para la administración de acuerdo con la invención.

Las formas de dosificación para su uso de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración transmucosa adecuada, por ejemplo bucal, sublingual, y gingival (manteniendo la forma de dosificación en la boca), gastrointestinal (tragando la forma de dosificación), rectal (insertando la composición en el recto), vaginal (insertando la composición en la vagina) y nasal (aplicando la composición a la cavidad nasal).

10 Muchas vías de administración transmucosa, incluyendo bucal, sublingual, gingival, rectal y vaginal, tienen la ventaja adicional de evitar la pérdida del principio activo resultante del efecto del metabolismo de primer paso en el hígado o del metabolismo en el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, aunque no es práctico y puede no ser deseable cambiar el pH de todos los contenidos del intestino delgado, es, sin embargo, posible alterar el pH del entorno local (contenido intestinal en contacto íntimo con la forma de dosificación y cualquier principio activo que pueda disolverse a partir de esta) de acuerdo con la presente invención.

15 La elección de la vía de administración depende de muchos factores, incluyendo el pH en el sitio de absorción. La Tabla 2 muestra los valores de pH aproximados para diversas cavidades y tejidos corporales.

TABLA 2

CAVIDAD CORPORAL	pH
ESÓFAGO	5-6
ESTÓMAGO	1-3,5
DUODENO	5-6,8
YEYUNO	6-7
ILEÓN	6,5-7,5

(continuación)

CAVIDAD CORPORAL	pH
INTESTINO GRUESO	5,5-7
CIEGO	~5,7
COLON	6,4-7,5
RECTO	~6,7
VAGINA	4-5,5
NASAL	5,1-8
BUCAL, ORAL, SUBLINGUAL	~7

5 Preferentemente, se prefiere la cavidad corporal que tiene un intervalo de pH fisiológico que se acerca al intervalo de pH deseado para el principio activo como se define en la presente invención. Lo más preferentemente, el pK_a del principio activo deseado está dentro del intervalo de pH de la cavidad corporal seleccionada. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, es deseable minimizar el ajuste del pH para reducir la irritación tisular. De este modo, la elección de la cavidad corporal con un pH que no requiera un gran ajuste del pH para realizar la disolución y/o la absorción puede reducir la posibilidad de irritación tisular.

10 Por lo tanto, se prefieren diferentes sitios de absorción y/o administración para diferentes principios activos. Por ejemplo, el esófago (pH = 5-6) tiene un pH más ácido que la cavidad oral (pH = 7). De este modo, la disolución deseada de un fármaco ácido con un pK_a de 5 en el esófago requerirá un primer ajuste del pH más pequeño que la disolución del mismo fármaco dentro de la cavidad oral.

15 Como ilustración, la apomorfina ($pK_a = 7$) es adecuada para la administración en la cavidad oral (pH = 7). El primer ajuste del pH a aproximadamente 6 puede estar seguido por el segundo ajuste del pH a aproximadamente pH 8, con el pK_a de la apomorfina y el pH inicial de la cavidad corporal estando en el centro del intervalo de ajuste. La papaverina ($pK_a = 5, 9$) es adecuada para una administración vaginal (pH = 4-5,5). Los ajustes de una unidad de pH por encima y por debajo del pK_a de la papaverina es probable que no causen una irritación tisular significativa. La bromocriptina ($pK_a = 4, 9$) también es adecuada para la administración vaginal.

20 Preferentemente, las formas de dosificación para uso de la invención se administran en una forma adecuada para la liberación en el sitio de administración seleccionado. Las formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, gránulos, pellas, multiparticulados, cápsulas, minicomprimidos, perlas, polvos, supositorios, geles y soluciones, fármacos líquidos, emulsiones, microemulsiones. En general, las formas de dosificación pueden prepararse mezclando los ingredientes usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

25 Si se usan comprimidos, los comprimidos pueden ser comprimidos de matriz, comprimidos en capas en los que los diversos componentes se separan en diferentes capas u otras formas especializadas de comprimidos, incluyendo formas no convencionales y disposiciones geométricas. Puede utilizarse compresión directa, granulación húmeda o cualquier técnica de fabricación de comprimidos conocida en la materia para fabricar los comprimidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 5.178.878 y 5.223.264. Pueden usarse cargas excipientes para facilitar la formación de los comprimidos. Es deseable que las cargas ayuden también a la disolución rápida de la forma de dosificación. Entre los ejemplos no limitantes de cargas adecuadas se incluyen manitol, dextrosa, lactosa y sacarosa.

Las pellas u otras formas de dosificación o formulaciones multipartícula pueden fabricarse mediante técnicas de granulación, o disposición en capas, extrusión y esferonización u otros procedimientos de fabricación de aglomerados. Pueden usarse procedimientos de granulación en seco o húmedo para preparar gránulos.

35 Puede usarse cualquier cápsula adecuada conocida en la materia, incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura y variaciones de las mismas. También pueden usarse cápsulas de almidón o cápsulas preparadas a partir de otros materiales adecuados. Las cápsulas pueden llenarse con un polvo suelto compuesto por diversos componentes mezclados adecuadamente, o una suspensión ligeramente comprimida de material en polvo. Pueden incluirse cargas, diluyentes, agentes promotores del flujo y lubricantes adecuados. Los diluyentes pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa, celulosa microcristalina y sorbitol. Los agentes promotores del flujo pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio y talco. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y behenato de glicerilo.

40

Para rellenar las cápsulas también se pueden usar pellas, gránulos y minicomprimidos. Opcionalmente, una cápsula puede contener una carga compuesta por más de un componente, por ejemplo minicomprimidos y polvo. El polvo puede contener la primera sustancia de ajuste del pH y el principio activo, mientras que el comprimido puede contener la segunda sustancia de ajuste del pH.

- 5 La administración puede realizarse por medio de una solución líquida, líquida/sólido o en polvo. Por ejemplo, puede suministrarse un líquido en forma de polvo para reconstitución mediante la adición de un volumen predeterminado de agua u otro líquido que pueda envasarse de forma conjunta con el polvo. El polvo y el líquido se mezclan inmediatamente antes de la administración. De esta manera, la primera sustancia de ajuste del pH está disponible de inmediato (después de la reconstitución) mientras que el segundo sistema de ajuste del pH se libera en algún punto temporal después, de acuerdo con lo determinado por el formulador. Las formulaciones líquidas contienen preferentemente potenciadores de la viscosidad y bioadhesivos.

- 10 Para la administración vaginal pueden usarse comprimidos y pueden prepararse como se ha descrito anteriormente. Los comprimidos pueden tener, opcionalmente, formas especiales para ayudar en la inserción de la forma de dosificación comprimida. Estas formas incluyen comprimidos de forma oval, forma de cápsula y forma de diamante. También puede suministrarse un dispositivo de aplicación con los comprimidos para hacer más fácil la inserción y para facilitar la inserción profunda en la cavidad vaginal. Dichos aplicadores se usan habitualmente en la industria farmacéutica para este fin.

- 15 La administración vaginal y rectal también puede conseguirse por medio de supositorios. Estos son unidades sólidas moldeadas que se forman vertiendo en moldes adecuados una cera o materia grasa fundida u otra sustancia adecuada como la base, en la cual se disuelve o dispersa el fármaco, las sustancias de ajuste del pH, los potenciadores de la penetración adicionales opcionales y otros excipientes. Después de enfriarse, la base forma un sólido que contiene el fármaco y los otros ingredientes dispersos. Durante la solidificación, la base toma la forma del molde. Los ejemplos de bases que pueden usarse son aceite de coco, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, gelatina, combinaciones de gelatina/glicerina, ácidos grasos esterificados, polihexietilensorbitanos y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano. Pueden incorporarse diversos aditivos, incluyendo tensioactivos y potenciadores de la absorción tales como ácido grasos de cadena media (C8 a C12) y ésteres de ácidos grasos incluyendo mono-, di- y triésteres de glicerol. También están disponibles diversas bases comerciales que pueden contener mezclas de diferentes componentes. Los ejemplos de bases patentadas son aquellos comercializadas con las marcas comerciales Imhausen, Witepsol y Gelucire. Están disponibles diversas calidades de cada una de estas para aplicaciones específicas. También pueden utilizarse mezclas de diversas bases para obtener un supositorio con las propiedades requeridas. También pueden usarse otros procedimientos de conformación para dar forma a los supositorios incluyendo moldeado en frío y compresión.

- 20 Para la liberación de un principio activo en el esófago, por ejemplo, se prefieren un comprimido o polvo para reconstitución que contiene una sustancia de ajuste del pH de liberación inmediata y una sustancia de ajuste del pH de liberación lenta suspendida en forma de polvo fino en el líquido. El líquido puede contener agua, conservantes para prevenir el crecimiento microbiano, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, mucoadhesivos y disolventes orgánicos adicionales. Los ejemplos no limitantes de conservantes son metilparabeno y propilparabeno usados a una concentración, respectivamente del 0,02 % y el 0,002 %. Algunos de los principios activos y otros componentes pueden atravesar rápidamente el tramo del esófago y pasar al estómago. En un sistema formulado y administrado apropiadamente, sin embargo, una porción principal del principio activo y de las sustancias de ajuste del pH se mantienen en la pared del esófago donde el sistema de ajuste del pH secuencial estimula la absorción del fármaco a través del recubrimiento esofágico. La administración apropiada se produce cuando el líquido viscoso se administra lentamente en la parte posterior de la boca por medio de, por ejemplo, una medida de medicina insertada profundamente en la boca y, más particularmente, en un gotero de tipo pipeta (como se usa para la administración de líquidos a los niños) , o una pajita para bebidas de diámetro amplio cada uno de los cuales se inserta en la parte posterior de la boca. Este modo de administración disminuye la retención de la composición en la boca y previene la dilución extensa de la composición con la saliva.

- 25 Para la administración nasal, se emplean preferentemente soluciones similares a las descritas para el esófago. Las soluciones incluyen, preferentemente, agentes bioadhesivos y potenciadores de la viscosidad. Para los fines de la presente invención, los geles nasales se consideran soluciones con grandes cantidades de agentes potenciadores de la viscosidad. Los agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alginatos, quitosán, almidones y celulosas.

- 30 Para la absorción a través del duodeno, yeyuno y el ileon, y otras áreas similares del tracto gastrointestinal, la forma de dosificación debe tener un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos adecuados incluyen, por ejemplo, un recubrimiento que es insoluble en los jugos gástricos ácidos, pero soluble en jugos digestivos básicos. Dicho recubrimiento permite que la forma de dosificación intacta pase a través del estómago al duodeno, etc., a partir de donde se absorbe el fármaco. Los recubrimientos entéricos adecuados incluyen, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa. Como alternativa, pueden usarse otros polímeros entéricos conocidos en la materia, tales como trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma shellac, carboximetilcelulosa, o ftalato de polivinilacetato (comercializado con las marcas comerciales Opadr y Aqueous Enteric y Opadry Enteric). El recubrimiento puede realizarse de cualquier manera convencional usando, por

ejemplo, un polímero dependiente del pH para formar de este modo una forma de dosificación sensible al pH.

Para el intestino grueso, el producto puede contener materiales entéricos o puede combinarse en una matriz de material que se degrade solamente en el intestino grueso, por ejemplo, las bacterias presentes solamente en el colon descompondrán el material.

5 Aunque los sistemas de ajuste del pH secuenciales se usan preferentemente para formas de dosificación de liberación inmediata, los sistemas de ajuste del pH secuenciales también pueden usarse para diversas formas de dosificación de liberación controlada. Como se usa en este contexto, una forma de dosificación de liberación controlada es una en la que la liberación del principio activo está controlada de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 minutos y varias horas, en relación a la liberación del principio activo de una forma de dosificación regular (liberación no controlada) de propiedades similares. Más habitualmente, para la administración en la cavidad oral, la liberación controlada se producirá entre 3 y 60 minutos después de la administración, mientras que la liberación controlada en una forma de dosificación rectal se producirá entre 5 y 40 minutos. Como se usa en este contexto, "liberación inmediata" significa que la forma de dosificación no contiene ningún mecanismo manipulado intencionadamente para controlar la liberación del principio activo, es decir, las partículas del principio activo no están recubiertas o encerradas dentro de una matriz, por ejemplo, para controlar la liberación del principio activo. El principio activo se libera tan pronto, como por ejemplo, el comprimido se disgrega o el supositorio se funde o se disuelve, etc. En los sistemas de ajuste del pH secuencial descrito en la presente invención, la liberación de una sustancia de ajuste del pH puede retrasarse sin alejarse de esta definición de una forma de dosificación de liberación inmediata. "Liberación inmediata" en el contexto de una forma de dosificación de liberación de liberación inmediata se refiere a la liberación del principio activo.

La forma de dosificación también puede contener agentes útiles para la liberación de un principio activo al sitio de absorción diana seleccionado y para ayudar en la penetración del tejido biológico. Por ejemplo, dependiendo de la forma de dosificación y del sitio diana de absorción, pueden usarse otros materiales o técnicas con las presentes formas de dosificación para potenciar la disolución y la absorción, para mejorar el perfil de disgregación y/o para mejorar las propiedades organolépticas, cuando sea adecuado. Estas incluyen, aunque sin limitación, el uso de agentes disgregantes; potenciadores de la penetración química; adsorción del fármaco sobre partículas finas para promover la absorción por células especializadas dentro del tracto gastrointestinal; emparejamiento o formación de complejos iónicos; y el uso de lípidos y/o tensioactivos.

La técnica de potenciación seleccionada se refiere, preferentemente, a la vía de absorción del fármaco, es decir, paracelular o transcelular y al sitio de absorción. Los materiales usados para potenciar la disolución y la absorción, etc., también pueden liberarse secuencialmente o hacerse activos en tiempos diferentes en combinación con las sustancias de ajuste del pH de la presente invención. Por ejemplo, pueden liberarse ingredientes potenciadores de la disolución con la primera sustancia de ajuste del pH y pueden liberarse ingredientes potenciadores de la absorción con la segunda sustancia de ajuste del pH.

Entre los ejemplos no limitantes de agentes disgregantes adecuados se incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidones, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados de los mismos, y arcillas tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, de algarrobo, karaya, pectina y goma tragacanto.

También puede incluirse un bioadhesivo en la forma de dosificación para aumentar el área de contacto entre, y el tiempo de residencia de, la forma de dosificación en el sitio de administración o de absorción. Entre los ejemplos no limitantes de bioadhesivos usados en la presente invención se incluyen, por ejemplo Carbopol 934 P, Na CMC, Methocel, Polycarbophil (Noveon AA-1), HPMC, alginato de Na, hialuronato de Na y otros bioadhesivos naturales o sintéticos.

También pueden incluirse en la forma de dosificación potenciadores de la penetración para mejorar la absorción. Por ejemplo, una segunda porción de la forma de dosificación puede incluir una segunda sustancia de ajuste del pH y/o un potenciador de la penetración en un recubrimiento entérico. Después de que la primera porción promueve la disolución del principio activo, el recubrimiento entérico se disuelve liberando el potenciador de la penetración, que puede ser más estable o más eficaz al pH necesario para promover la absorción que al pH necesario para promover la disolución del principio activo. Los ejemplos no limitantes de potenciadores de la penetración incluyen pares efervescentes (por ejemplo, la combinación de bicarbonatos sódicos/anhídrido cítrico), sales biliares, salicilasa sódica, aprotinina, glicérido y similares.

Las formas de dosificación también pueden incluir deslizantes, lubricantes, aglutinantes, excipientes y similares, cuando sea apropiado. Entre los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse se incluyen povidona, goma arábica, goma tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, ácidos alginicos y sales de los mismos, silicato de magnesio aluminio, polietilenglicol, goma guar, ácidos polisacáridicos, bentonitas, azúcares, azúcares inversos y similares.

Además, si la forma de dosificación se pretende para administración oral, las formas de dosificación también pueden incluir edulcorantes aromatizantes y componentes colorantes. Puede usarse cualquier componente edulcorante o

- aromatizante convencional. Asimismo se pueden usar combinaciones de edulcorantes, componentes aromatizantes o edulcorantes y componentes aromatizantes. Los agentes colorantes pueden incluir dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos, tales como los conocidos como pigmentos F.D. & C. y agentes colorantes naturales, tales como extracto de piel de uva, polvo de remolacha roja, betacaroteno, annatto, carmín, cúrcuma, pimentón, etc.
- 5 Los aromas incorporados en la composición pueden seleccionarse entre aceites aromáticos sintéticos y aceites aromatizantes aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y demás y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de bayas, aceite de anís, eucalipto, aceite de timo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez de moscada, aceite de salvia, aceite de almendra amarga, y aceite de canela china. También son útiles como aromatizantes vainilla, aceite
- 10 de cítricos, incluyendo limón, naranja, uvas, lima, y pomelo y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña tropical, albaricoque y demás. Los aromatizantes que se ha descubierto que son particularmente útiles incluyen los aromatizantes disponibles en el mercado de naranja, uva, cereza y chicle y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado.
- 15 También pueden usarse diversos potenciadores de la penetración, incluyendo sales biliares y sus derivados (por ejemplo, taurocolato, desoxicolato y glicocolato); quelantes (por ejemplo ácido cítrico, enaminas, EDTA); ácidos grasos y sus derivados (por ejemplo ácido araquidónico, ácido oleico, caprilato sódico, monooleína) ; tensioactivos (por ejemplo, SDS, polioxietilen-20-cetiléter); y no tensioactivos (por ejemplo, ureas insaturadas de 1- alquilalzacicloalcanona).
- 20 Los siguientes ejemplos proféticos no limitantes se incluyen en el presente documento para fines de ilustración.

EJEMPLO PROFÉTICO UNO MESILATO DE SAQUINAVIR

- El saquinavir ($pK_a = 7$) se metaboliza en el intestino y en el hígado. La administración transmucosa oral de saquinavir (liberación bucal o sublingual) evita el metabolismo de primer paso y, por lo tanto, se prefiere. En la Tabla 3 se muestra una formulación de mesilato de saquinavir para administración transmucosa oral. La formulación de la
- 25 tabla 3 incluye un sistema de ajuste del pH para el ajuste del pH secuencial del entorno localizado de mesilato de saquinavir.

TABLA 3

COMPONENTE	CANTIDAD
Mesilato de saquinavir	50 mg
Lactosa (de calidad para compresión directa)	103 mg
Avicel PH 102	100 mg
Ácido cítrico	1 mg
Bicarbonato sódico recubierto	3 mg
Explotab [®]	6 mg
Dióxido de silicio	4 mg
Estearato de magnesio	3 mg

El bicarbonato sódico está recubierto con la solución mostrada en la tabla 4 a una ganancia de peso del 4 %.

30

TABLA 4

COMPONENTE	CANTIDAD
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	418,5 g
Citrato de trietilo	31,5 g
Etanol	2025 g
Acetona	2025 g

(continuación)

COMPONENTE	CANTIDAD
TOTAL	4500 g

- 5 Se mezclan todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio durante 20 minutos. Se añade el estearato de magnesio y la mezcla se combina durante 5 minutos más. La combinación se comprime directamente en comprimidos, pesando cada uno 270 mg.

EJEMPLO PROFÉTICO 2 BROMOCRIPTINA PARA ADMINISTRACIÓN VAGINAL

La tabla 5 muestra una formulación de bromocriptina que incluye un sistema de ajuste del pH secuencial:

TABLA 5

COMPONENTE	CANTIDAD
Bromocriptina	5 mg
Ácido cítrico	3 mg
Bicarbonato sódico recubierto	9 mg
Lactosa	300 mg
Avicel PH 101	100 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Dióxido de silicio	4 mg
Glicolato de almidón sódico	4 mg

- 10 El bicarbonato sódico se recubre hasta un aumento de peso del 5 % con la solución descrita en la Tabla 4. Todos los ingredientes excepto el estearato de magnesio se combinan en un mezclador en V durante 20 minutos. Después se añade el estearato de magnesio al mezclador y la mezcla se combina durante 5 minutos adicionales. Se usan punzones en forma de diamante para comprimir la mezcla hasta una dureza de 40-50 N, produciendo comprimidos en forma de diamante para administración vaginal.

15 EJEMPLO PROFÉTICO 3: PROCLOROPERAZINA PARA ADMINISTRACIÓN RECTAL

En la tabla 6 se muestra una formulación de procloroperazina para administración rectal:

TABLA 6

COMPONENTE	CANTIDAD
Procloroperazina	6 mg
NaHPO ₄	2 mg
Carbonato sódico recubierto	9 mg
Polietilenglicol 4000	1100 mg
Polietilenglicol 1000	383 mg

- 20 El carbonato sódico se recubre con la solución de la tabla 4 hasta un aumento de peso del 5 %. Se funde polietilenglicol 4000. Se añade polietilenglicol 1000 al material fundido y la mezcla se calienta suavemente para mantener el estado de fusión. Se añade el resto de los ingredientes a la mezcla fundida con agitación y se mezcla minuciosamente. El material fundido se vierte después en moldes de 1,5 g para producir supositorios de

procloroperazina para administración rectal.

5 A menos que se indique lo contrario, cualquier uso de las expresiones tales como "que incluye", "que contiene", "que comprende", "que tiene" y similares, significa "que incluye sin limitaciones" y no debe interpretarse como que limita cualquier afirmación general que sigue a los artículos o elementos específicos o similares que le siguen inmediatamente. Las referencias a una "pluralidad" de elementos significan al menos dos de los elementos.

Excepto donde el contexto indique lo contrario, se pretende que todos los valores sean ficticios, no estén relacionados con entidades reales, y se usen solamente para fines de ilustración.

10 La mayoría de las realizaciones alternativas anteriores no son mutuamente excluyentes, pero pueden implantarse en diversas combinaciones para conseguir ventajas únicas. Puesto que estas y otras variaciones y combinaciones de las características descritas anteriormente pueden utilizarse sin alejarse de la invención como la definen las reivindicaciones, la descripción anterior de las realizaciones debe tomarse a modo de ilustración en lugar de a modo de limitación de la invención como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Aplicabilidad industrial

15 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos para potenciar la biodisponibilidad de principios activos, y más particularmente a .composiciones farmacéuticas para potenciar la disolución y la absorción de principios activos

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende una primera porción, una segunda porción y un principio activo, incluyendo dicha primera porción de dicha forma de dosificación una primera sustancia de ajuste del pH, comprendiendo dicha segunda porción de dicha forma de dosificación una segunda sustancia de ajuste del pH, en la que dicha segunda porción
- 5
- (a) está dispersada en un material de matriz de liberación controlada y dicha primera porción de dicha forma de dosificación incluye el principio activo; o
 - (b) comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por un recubrimiento, rodeando dicha primera sustancia de ajuste del pH a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación y dicho principio activo rodea a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación; o
 - (c) comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por una membrana, rodeando dicha primera sustancia de ajuste del pH a dicha membrana en dicha forma de dosificación y dicho principio activo rodea a dicha membrana en dicha forma de dosificación;
- 10
- para su uso en un procedimiento de administración de dicho principio activo a un mamífero por vía transmucosa, comprendiendo dicho procedimiento:
- 15
- a. liberar dicho principio activo en un sitio deseado en un cuerpo de dicho mamífero; y, de forma secuencial, en dicho sitio deseado;
 - i. ajustar un entorno localizado de dicho principio activo para promover la disolución de dicho principio activo, comprendiendo dicha etapa de ajustar dicho entorno localizado para promover dicha disolución la liberación de dicha primera porción de dicha forma de dosificación, por lo cual dicho principio activo alcanza un primer estado de disociación que promueve la disolución;
 - ii. ajustar dicho entorno localizado para promover la absorción de dicho principio activo, comprendiendo dicha etapa de ajustar dicho entorno localizado para promover dicha absorción la liberación de dicha segunda porción de dicha forma de dosificación, por lo cual dicho principio activo alcanza un segundo estado de disociación que promueve la absorción.
- 20
2. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho sitio deseado se selecciona del grupo que consiste en un sitio de administración y un sitio de absorción.
3. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha primera y dicha segunda sustancias de ajuste del pH son, respectivamente, un ácido y una base.
- 30
4. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha primera y dicha segunda sustancias de ajuste del pH son, respectivamente, una base y un ácido.
5. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha primera y dicha segunda sustancias de ajuste del pH son, respectivamente, una base y una base.
- 35
6. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en el que dicha primera y dicha segunda sustancias de ajuste del pH son, respectivamente, un ácido y un ácido.
7. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha vía transmucosa se selecciona del grupo que consiste en las vías bucal, sublingual, gingival, gastrointestinal, rectal, vaginal y nasal.
8. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicho principio activo se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxantes, anoréxicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, agentes antiflatulencia, agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensores, tranquilizantes, descongestivos, betabloqueantes, péptidos, proteínas y oligonucleótidos.
- 40
9. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha porción de dicha forma de dosificación comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH dispersa en un material de matriz de liberación controlada y dicha primera porción de dicha forma de dosificación incluye dicho principio activo.
- 45
10. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha segunda porción de dicha forma de dosificación comprende dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por un recubrimiento, por lo que dicha primera sustancia de ajuste del pH rodea a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación, y dicho principio activo rodea a dicho recubrimiento en dicha forma de dosificación.
- 50
11. La forma de dosificación para su uso de la reivindicación 1, en la que dicha segunda porción de dicha forma de dosificación incluye dicha segunda sustancia de ajuste del pH rodeada por una membrana, rodeando dicha primera sustancia de ajuste del pH a dicha membrana y dicho principio activo rodea a dicha membrana en dicha forma de dosificación.

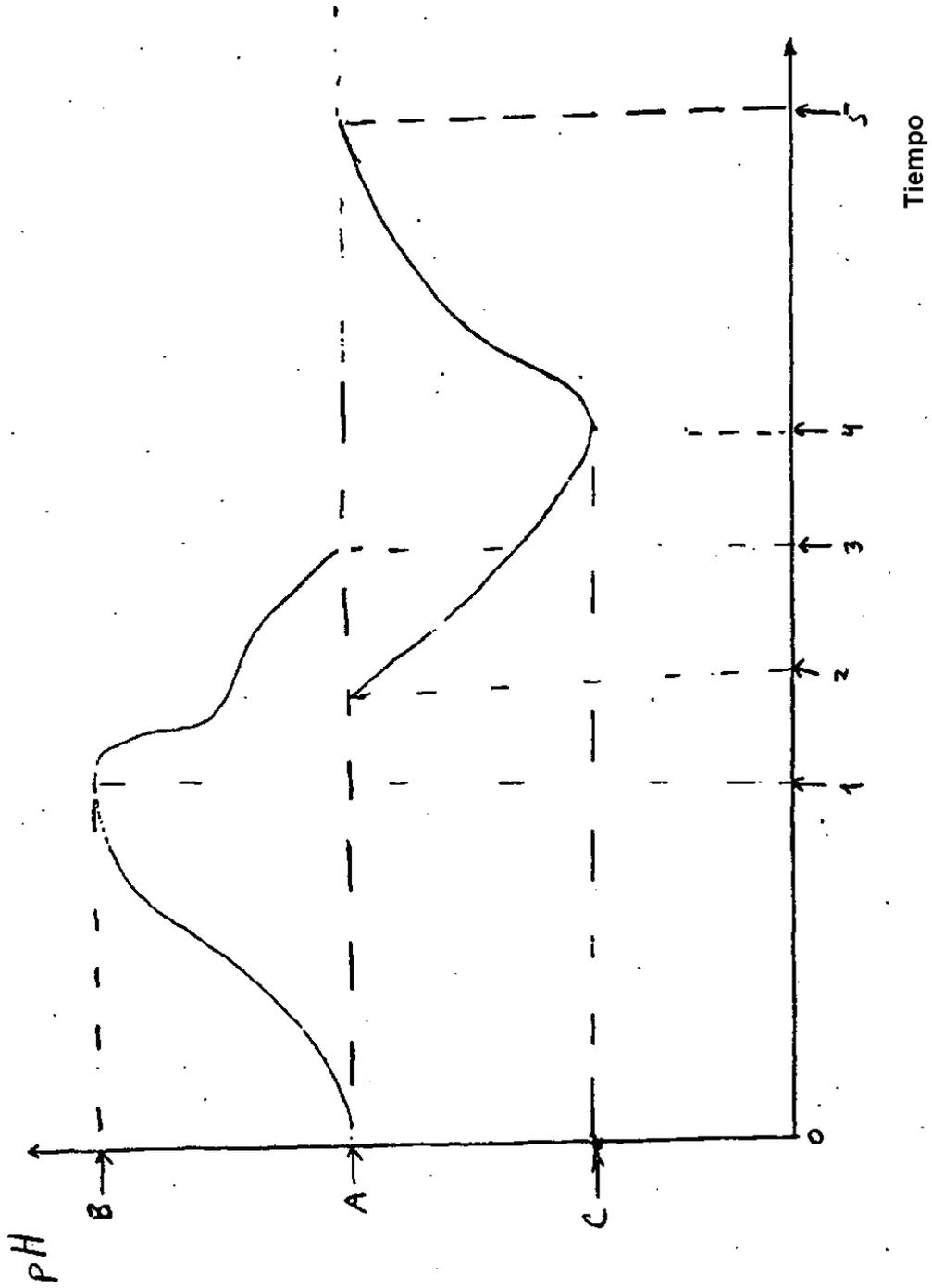


FIG. 1

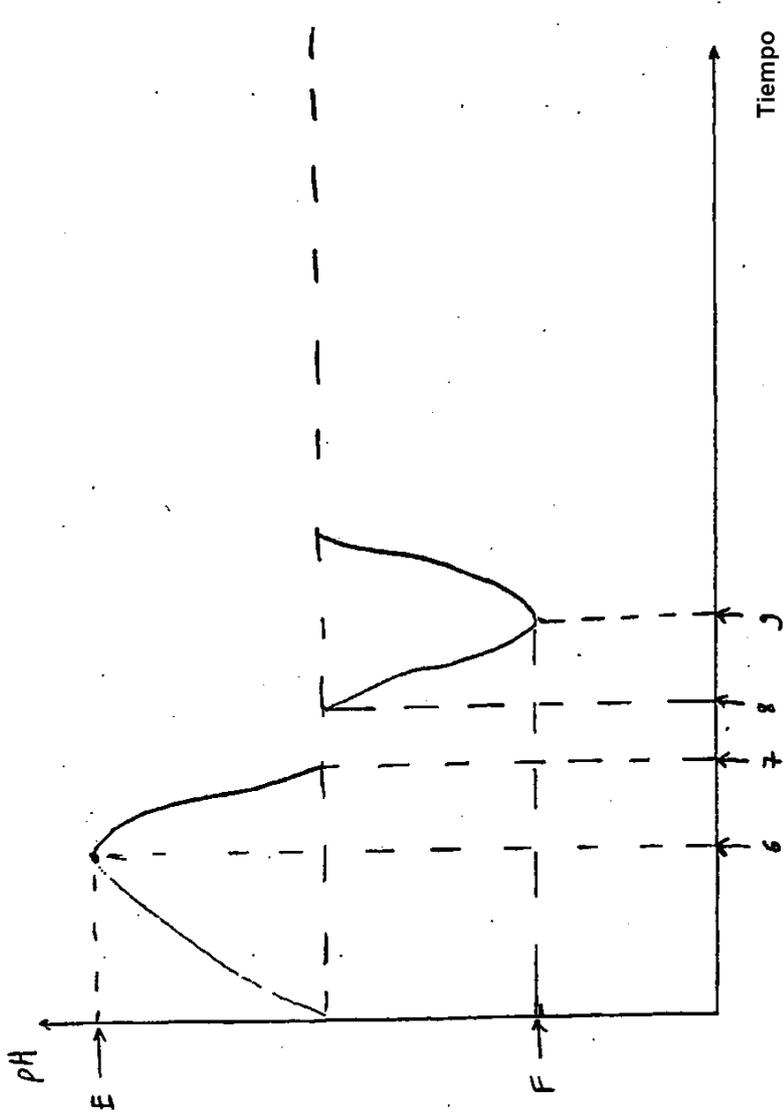


FIG. 2

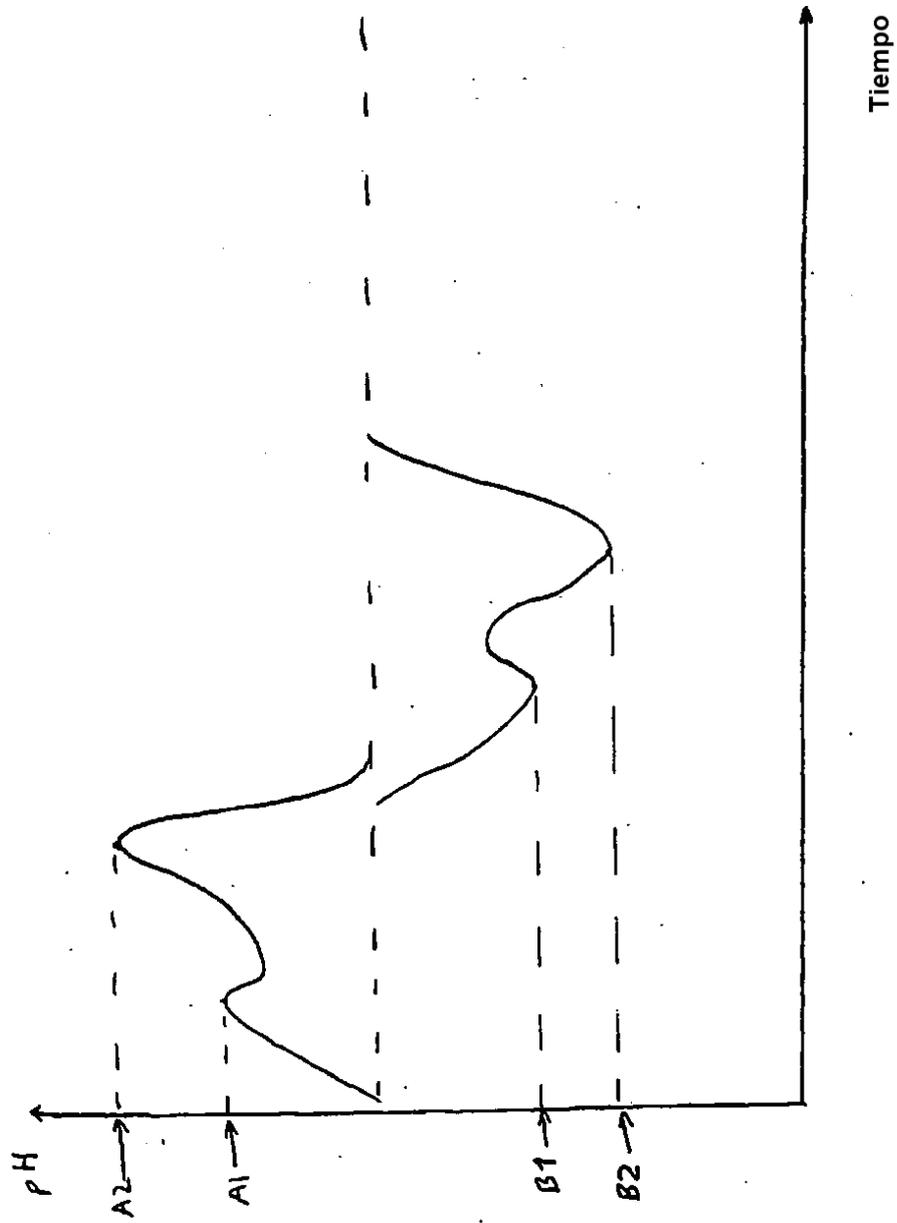


FIG. 3