

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 796**

51 Int. Cl.:

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2008 PCT/US2008/066265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2008 WO08157103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2008 E 08770456 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2180886**

54 Título: **Formas de dosificación sólidas o semisólidas de liberación modificada**

30 Prioridad:

12.06.2007 US 761698

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2017

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**LEE, DER-YANG;
SHEN, ROBERT;
CHEN, JEN-CHI y
CHEN, VINCENT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 607 796 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).

Formas de dosificación sólidas o semisólidas de liberación modificada**Descripción**

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación modificada adecuada para formas de dosificación sólidas o semisólidas para la administración de al menos dos ingredientes activos. Más específicamente, la forma de dosificación libera los ingredientes activos a tasas que proporcionan concentraciones en plasma farmacéuticamente aceptables de todos los ingredientes activos contenidos en la misma durante un periodo de tiempo similar.

10 Antecedentes de la Invención

15 Los agentes terapéuticos para tratar dolor, inflamación y fiebre incluyen analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) son un tipo de tales agentes terapéuticos. Incluyen derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico, derivados de ácido bifenilcarbodílico, oxicams y NSAID selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

20 Los derivados del ácido propiónico incluyen por ejemplo ibuprofeno, naproxeno y cetoprofeno. El ibuprofeno en particular es un NSAID bien conocido, ampliamente utilizado que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Ha estado comercialmente disponible como un fármaco de venta libre de muchas maneras durante varios años. El ibuprofeno se conoce químicamente como ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico.

25 Los NSAID de liberación inmediata se administran típicamente alrededor de cada 4 a 6 horas. Típicamente, un dosis diaria de NSAID varía de alrededor de 50 a alrededor de 2000 miligramos, preferiblemente de alrededor de 100 a 1600 y más preferiblemente de alrededor de 200 a alrededor de 1200 miligramos.

30 Muchos otros ingredientes activos se administran con más frecuencia debido a su duración relativamente más corta. Por ejemplo, la concentración en plasma terapéuticamente efectiva del clorhidrato de fenilefrina descongestionante es de alrededor de 2,5 horas \pm ,7 horas, y por lo tanto se administra típicamente cada de 2 a 4 horas.

35 Para administrar un producto individual que contiene un NSAID y otro ingrediente activo que tienen una concentración en plasma farmacéuticamente aceptable que es más corta en duración, sería necesario modificar la liberación del último. Es bien conocido el reducir la tasa de liberación de un fármaco u otro ingrediente activo de una forma de dosificación en los fluidos gastrointestinales ("g.i.") de un paciente, especialmente para proporcionar acción prolongada del fármaco en el cuerpo.

40 La tasa a la que un fármaco administrado oralmente alcanza su sitio de acción en el cuerpo depende de una variedad de factores, incluyendo la tasa y extensión de la absorción del fármaco en la sangre a través de la mucosa g.i. Sin embargo, antes de que un fármaco pueda absorberse en la sangre, debe primero disolverse en los fluidos g.i. Para muchos fármacos, la absorción a través de las membranas g.i. es relativamente rápida en comparación con su disolución en los fluidos g.i., lo que hace que la disolución del fármaco se convierta en la etapa de limitación de la tasa en la absorción del fármaco. Por lo tanto, un formulador puede controlar efectivamente la tasa de absorción del fármaco en la sangre modificando la tasa de disolución del fármaco.

45 Debido a que el inicio y la duración de la eficacia terapéutica de los fármacos varía ampliamente, como lo hacen su absorción, distribución, metabolismo y eliminación respectivos, se conoce que el modificar la liberación de fármacos diferentes de diferentes maneras, o tener un primer fármaco liberado inmediatamente de la forma de dosificación, mientras un segundo fármaco se libera de una manera "modificada", por ejemplo o retrasada o controlada.

50 Los mecanismos bien conocidos por los que una forma de dosificación puede administrar un fármaco a una tasa modificada (por ejemplo liberación sostenida, prolongada, extendida o retrasada) incluyen difusión, erosión y osmosis. Es a menudo práctico diseñar formas de dosificación que usan una combinación de los mecanismos anteriores para lograr un perfil de liberación modificado particularmente deseable para un ingrediente activo particular.

55 Desventajosamente, muchas aplicaciones de liberación, modificada emplean unidades de dosificación sólida que tienen un tamaño y peso finales grandes. La administración de dichas unidades de dosificación presenta un problema especialmente a pacientes con dificultad al tragar, como niños y ancianos. Por lo tanto, es además deseable proporcionar dichas medicinas con liberación modificada en una forma sólida masticable u oralmente desintegrable o una forma líquida.

60 Las formas líquidas orales se han usado comúnmente durante muchos años para administrar medicación con un perfil de liberación inmediata. Ver por ejemplo Patentes U.S. N° 5.374.659; 4.788.220; 4.975.465; y 5.183.829. Sin embargo, la incorporación de una medicación de liberación modificada en una forma de dosificación

65

líquida presente retos de formulación significativos. En particular, las partículas químicamente enlazadas o recubiertas se emplean típicamente para transportar la porción de liberación modificada del fármaco. Por ejemplo, la patente U.S. N° 5.980.882 divulga el uso de un complejo fármaco-resina junto con un agente quelante para retrasar la tasa de liberación del fármaco. La Patente de Estados Unidos N° 4.847.077 divulga el uso de recubrimientos de barrera de difusión permeables al agua en partículas de complejo fármaco-resina para proporcionar una liberación continua prolongada del fármaco.

Las propiedades de dichas partículas, así como las de la matriz o medio de suspensión entre ellas, deben ser compatibles de tal manera que las partículas puedan mantenerse en un estado uniformemente dispersado. Un reto particular es la prevención de una liberación prematura del fármaco de las partículas en la matriz o medio de suspensión durante la vida de almacenamiento de la forma de dosificación antes de la ingestión por un paciente. Adicionalmente, el mantenimiento del perfil de disolución deseado así como la uniformidad de la dosis deseada de la forma de dosificación a lo largo de su vida útil son retos adicionales a ser abordados en la formulación de un producto de liberación modificada oral. Por ejemplo, el recubrimiento de liberación modificada de una partícula de un fármaco puede comprometerse a través de varios medios que incluyen el acto físico de compresión o a través de la incompatibilidad química con otro ingrediente, es decir, un ingrediente activo o un excipiente. Desventajosamente, estas cuestiones se encuentran a menudo cuando se formula un producto que contiene, por ejemplo, un ibuprofeno de liberación inmediata y un segundo ingrediente activo de liberación modificada, como fenilefrina, debido a la interacción entre el ibuprofeno y los agentes de recubrimiento de liberación modificada conocidos en la técnica. La incompatibilidad química de dos materiales en una forma de dosificación puede exacerbarse adicionalmente en condiciones desfavorables como ambientes con humedad alta. Estos tipos de condiciones se estimulan en estudios de estabilidad acelerada, que se requieren por las agencias reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA) para productos farmacéuticos.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos 20060057205 divulga formas de dosificación líquida que comprenden fenilefrina y al menos un segundo fármaco como un analgésico, en las que la forma de dosificación comprende partículas de un complejo de ambos fármacos con una resina de intercambio iónico y en las que las partículas están recubiertas con un recubrimiento de liberación modificada como polimetacrilato. Sin embargo, hemos descubierto que los derivados de ácido propiónico sin recubrir como el ibuprofeno pueden interactuar con recubrimientos de liberación modificada semipermeables, como los que contienen etilcelulosa y polimetacrilato. Desgraciadamente, esta interacción a menudo compromete la tasa de liberación y las propiedades de liberación modificada pretendidas del fármaco recubierto.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos en trámite N° de Serie 60/860.260 divulga formas de dosificación farmacéutica líquidas que comprenden un primer ingrediente activo, como un NSAID, y partículas de resina de intercambio iónico que tienen un segundo ingrediente activo enlazado en las mismas para formar partículas de complejo fármaco-resina. Las partículas del complejo fármaco-resina se recubren primero con una capa de recubrimiento semipermeable, y después se recubren con una capa de recubrimiento protectora. Esta forma de dosificación permite que el segundo ingrediente activo se libere de una manera de liberación modificada de tal manera que la duración del efecto terapéutico del segundo ingrediente activo es sustancialmente la misma que la duración del efecto terapéutico del primer ingrediente activo.

La Patente de Estados Unidos N° 6.228.398 y la Patente de Estados Unidos N° 7.157.100 divulgan formas de dosificación sólida en las que los ingredientes activos se liberan en tanto una manera de liberación inmediata como de liberación modificada. Sin embargo, las formas de dosificación divulgadas en estas patentes no son siempre eficaces para evitar una interacción entre el ingrediente activo en la porción de liberación inmediata y los recubrimientos en la porción de liberación modificada.

Documentos relevantes del estado de la técnica son también el WO 2006/022996 A2 y WO 2008/064192 A2.

Por lo tanto, sería deseable tener una forma de dosificación sólida o semisólida de liberación modificada que contiene un primer ingrediente activo, como ibuprofeno, y partículas de liberación modificada de otro ingrediente activo, como fenilefrina, que no es solo agradable, sino también una forma estable que garantiza el perfil de liberación requerido después de la administración. En particular, sería además deseable tener dicho producto analgésico sólido o semisólido que proporcione tanto una dosis de liberación inmediata del ibuprofeno como una dosis de liberación modificada del segundo ingrediente activo al usuario sin interacción entre el ibuprofeno y el recubrimiento de liberación modificada.

Sumario de la Invención

La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida, como una forma de dosificación adecuada para la administración de NSAIDS, y se reivindican en la presente métodos para su administración.

Descripción Detallada de la Invención

5 Se cree que alguien experto en la técnica puede, en base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en su extensión completa. Las siguientes realizaciones específicas deben entenderse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación en modo alguno.

10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por alguien experto en la técnica a la que pertenece la invención. Como se usan en la presente, todos los porcentajes son por peso a menos que se especifique lo contrario. Adicionalmente, todos los intervalos expuestos en la presente se pretende que incluyan cualquier combinación de valores entre los dos puntos finales, inclusivamente.

15 Como se usa en la presente, "forma cristalina" significará la forma no amorfa del ingrediente activo de tal manera que muestra propiedades tipo cristal incluyendo, pero no limitado a, la capacidad de difractar la luz visible. Cristalino también puede usarse para describir un ingrediente activo en su forma pura, es decir por ejemplo, sin la adición de otros excipientes a la misma.

20 Como se usa en la presente, "partículas cogranuladas" significará partículas de un ingrediente activo cristalino, que se co-procesan con otros excipientes alimenticios o farmacéuticamente aceptables incluyendo pero no limitado a rellenos, disgregantes, saborizantes, edulcorantes, acidulantes y agentes modificadores de liberación. La cogranulación de ingredientes de partículas se realiza típicamente para modificar el tamaño de partícula del ingrediente activo.

25 Como se usa en la presente, el término "recubre sustancialmente" o "sustancialmente continuo" significa que el recubrimiento es generalmente continuo y recubre generalmente la superficie completa del núcleo o la capa subyacente, de tal manera que poco o nada del ingrediente activo o la capa subyacente está expuesta.

30 Como se usa en la presente, "ATDAIRD" significará la duración terapéutica media de acción de una dosis de liberación inmediata eficaz de un ingrediente activo particular. Por ejemplo, la duración típica de acción, es decir, el periodo de efecto terapéutico, de una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno o cetoprofeno es de alrededor de 4 a alrededor de 6 horas. Por consiguientes, el ATDAIRD para el ibuprofeno o cetoprofeno es de 5 horas. La duración típica de acción de una dosis de liberación inmediata de naproxeno es de alrededor de 8 a alrededor de 12 horas. El ATDAIRD para el naproxeno, por lo tanto es de 10 horas. La duración típica de acción de una dosis de liberación inmediata de fenilefrina es de alrededor de 2 a alrededor de 4 horas. El ATDAIRD para la fenilefrina, por lo tanto es de 3 horas. La duración terapéutica de acción de un ingrediente activo particular puede determinarse fácilmente a partir de las instrucciones de dosificación en el etiquetado para productos de liberación inmediata que contienen ese ingrediente activo particular.

40 Como se usa en la presente, "liberación modificada" se aplicará a la liberación alterada o disolución de un ingrediente activo en un medio de disolución, como fluidos g.i. El ingrediente o ingredientes activos que pueden liberarse de una manera modificada pueden estar contenidos dentro de, por ejemplo, formas de dosificación, recubrimientos o partículas, o cualquier porción de los mismos como, por ejemplo, partículas dispersadas a través de un medio de suspensión líquido. Los tipos de liberación modificada incluyen: 1) liberación extendida; o 2) liberación retrasada. En general las formas de dosificación de liberación modificada se formulan para hacer los ingredientes activos disponibles durante un periodo de tiempo extendido después de la digestión, que permite de este modo una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la dosificación de los mismos ingredientes activos en una forma de dosificación convencional. Las formas de dosificación de liberación modificada también permiten el uso de combinaciones de ingredientes activos en los que la duración de un ingrediente activo puede diferir de la duración de otro ingrediente activo.

50 Por "liberación extendida" se entiende que, después de la administración, se libera un ingrediente activo de la forma de dosificación de una manera sustancialmente continua regulada, y el tiempo para la liberación completa, es decir depleción, del ingrediente activo de la forma de dosificación es más larga que la asociada con una forma de dosificación de liberación inmediata del mismo. Los tipos de liberación extendida incluyen controlada, sostenida, prolongada, liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación pulsátil y similares.

60 Por "liberación retrasada" se entiende que, después de la administración, hay al menos un periodo de tiempo en el que un ingrediente activo no se libera de la forma de dosificación, es decir la liberación de los ingredientes activos tiene lugar en un momento distinto que el de inmediatamente siguiente a la administración oral.

65 Como se usa en la presente, "medio de disolución" significará cualquier ambiente líquido adecuado en el que la forma de dosificación de suspensión de la presente invención puede disolverse como, por ejemplo, el medio de disolución in vitro usado para probar el producto, o los fluidos gastrointestinales. Los medios de disolución in vitro adecuados usados para probar la disolución del ingrediente o ingredientes activos de la forma de dosificación de suspensión de la presente invención incluyen los descritos en la página 786 del USP 23 (1995).

Como se usa en la presente, "sustancialmente recubierto" significará que menos de alrededor del 20%, por ejemplo menos de alrededor del 15% o menos de alrededor del 1,0% del área de superficie de una partícula está expuesta, por ejemplo no recubierta, con un recubrimiento deseado.

5 "Entérico" significará que es capaz de disolverse a un pH de más de alrededor de 5.0 o más de alrededor de 5.5 o más de alrededor de 6.0 o el que se encuentra en los intestinos.

10 "Formas de dosificación sólidas" significará formas que son sustancialmente sólidas a temperatura ambiente y tienen una densidad de al menos alrededor de 0,5 g/cc. Las formas de dosificación sólidas pueden incluir no exclusivamente, comprimidos aglomerados, medicamentos tipo cápsula, cápsulas rellenas de polvos o gránulos, bolsitas rellenas de gránulos, comprimidos comprimidos, comprimidos recubiertos, formas de dosificación masticables y formas de dosificación de disolución rápida.

15 "Formas de dosificación semisólidas" significará formas de dosificación que son altamente viscosas y comparten algunas de las propiedades de los líquidos, incluyendo pero no limitado a (1) tener la capacidad de conformarse sustancialmente con algo que aplica presión y provoca que se deforme su forma; y (2) carecer de la capacidad de fluir tan fácilmente como un líquido. Las formas de dosificación semisólidas también comparten algunas de las propiedades de los sólidos, incluyendo pero no limitado a tener una densidad más lata y una forma definida. Los semisólidos pueden incluir no exclusivamente geles, formas de dosificación masticables, formas base de pectina masticables, formas de confitería masticables, formas tipo gelatina moldeables.

20 "Formas de dosificación líquida" pueden incluir no exclusivamente suspensiones o elixires, en las que uno o más de los ingredientes activos está disuelto, parcialmente disuelto o en un estado sin disolver o suspendido.

25 Como se usa en la presente "complejo fármaco-resina" incluirá la forma enlazada de cualquiera de los ingredientes activos, incluyendo pero no limitado a los ingredientes farmacéuticos activos y la resina de intercambio iónico. El complejo fármaco-resina también es referido en la técnica como un "resinato".

30 Como se usa en la presente, "liberación inmediata" significa que las características de disolución de al menos un ingrediente activo cumple las especificaciones USP para comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo. Un ingrediente activo que tiene una propiedad de liberación inmediata puede disolverse en los contenidos gastrointestinales, son la intención de retrasar o prolongar la disolución del ingrediente activo. Por ejemplo, para comprimidos de acetaminofeno, la USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 5.8, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma dentro de los 30 minutos posteriores a la dosificación, y para comprimidos de ibuprofeno, la USP 24 especifica que en tampón de fosfato de pH 7.2, usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma dentro de los 60 minutos posteriores a la dosificación. Ver USP 24, 2000 Versión, 19 -20 y 856 (1999). Adicionalmente, la suspensión de ibuprofeno puede analizarse para disolución usando tampón de acetato de pH 5.6 usando el aparato 2 de USP (paletas) a 50, donde al menos el 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación se libera de la misma dentro de los 60 minutos posteriores a la dosificación. para una dosis de liberación inmediata.

45 Como se usa en la presente, una "tasa de liberación" del fármaco se refiere a la cantidad de fármaco liberado de una forma de dosificación por unidad de tiempo, por ejemplo miligramos de fármaco liberado por hora (mg/hr). Las tasas de liberación de fármaco se calculan bajo condiciones de prueba de disolución de forma de dosificación in vitro conocidas en la técnica. Como se usa en la presente, una tasa de liberación de fármaco obtenida en un tiempo específico "después de la administración se refiere a la tasa de liberación del fármaco in vitro obtenida en el tiempo especificado después del comienzo de una prueba de disolución apropiada, por ejemplo las expuestas en la USP 24.

50 "Efecto terapéutico" como se usa en la presente, significará cualquier efecto o acción de un ingrediente activo pretendido para diagnosticar, tratar, curar, mitigar o prevenir una enfermedad, o afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo.

55 "Semipermeable" como se usa en la presente, significará que el agua puede pasar, y otras moléculas ,incluyendo sales y los ingredientes activos descritos en la presente, se permite que se difundan lentamente a través de dicha membrana cuando la membrana está en contacto con un medio de disolución apropiado, por ejemplo fluidos gastrointestinales o medio de disolución in vitro.

60 Como se usa en la presente "insoluble en agua" significará composiciones que son sustancialmente insolubles, prácticamente insolubles o sólo ligeramente solubles en agua como se define por la Farmacopea U.S., 24ª edición. Estas composiciones requieren al menos alrededor de 100 partes de solvente por parte de dicha composición, para la disolución completa.

65

"Erosionable" como se usa en la presente significará que la composición se disuelve a través de erosión superficial cuando está en contacto con un medio de disolución apropiado.

5 Como se usa en la presente, "el recubrimiento protector" significará un recubrimiento que no reacciona con las otras partículas u otros ingredientes activos en el vehículo seco, por ejemplo la matriz, de la forma de dosificación o, en realizaciones de formas de dosificación líquidas, el medio de vehículo líquido.

10 Como se usa en la presente el término "fenilefrina" significa benzinemetanol, 3-hidroxi- α -[(metilamino) metilo], e incluye, pero no está limitado a sales, ésteres isómeros farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos.

Como se usan en la presente, una "partícula" es un cristal, un gránulo, un cristal recubierto, un ingrediente activo cogranulado y opcionalmente recubierto, un aglomerado o cualquier material sólido sin disolver.

15 La presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida de liberación modificada adecuada para la administración de ingredientes activos que contiene: a) una primera porción de liberación inmediata, por ejemplo una porción que contiene al menos un ingrediente activo que es liberado inmediatamente de la forma de dosificación; y b) una segunda porción de liberación modificada, por ejemplo una porción que contiene al menos un ingrediente activo que se libera en el torrente sanguíneo de una manera sustancialmente continua durante un periodo de tiempo modificado, en el que el segundo ingrediente activo es diferente del primer ingrediente activo; y en la que el ingrediente activo se libera de la segunda porción de una manera de liberación modificada tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución de tal manera que el efecto terapéutico de liberación modificada del segundo ingrediente activo como se libera de la segunda porción de la forma de dosificación es sustancialmente el mismo que la duración del efecto terapéutico de liberación inmediata del primer ingrediente activo. "Sustancialmente el mismo que la duración del efecto terapéutico inmediato del primer ingrediente activo", significará que la duración del efecto terapéutico del segundo ingrediente activo es la mismo que o dentro de alrededor de 1 hora, es decir por ejemplo, dentro de alrededor de $\frac{1}{2}$ hora o dentro de alrededor de 15 minutos o dentro de alrededor de 10 minutos, de la duración del primer ingrediente activo. En otra realización, el efecto terapéutico de liberación modificada del segundo ingrediente activo como se libera de la segunda porción de la forma de dosificación puede ser, por ejemplo, de al menos de alrededor de 4 horas a alrededor de 6 horas, o de alrededor de 4 horas a alrededor de 8 horas, o de alrededor de 4 horas a alrededor de 12 horas, después de la administración inicial de la forma de dosificación.

35 La porción de liberación inmediata puede contener uno o más ingredientes activos que se dispersan a nivel molecular, por ejemplo, derretidos o disueltos, dentro de la forma de dosificación, o el ingrediente activo puede estar en la forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o sin recubrir. En realizaciones en las que el ingrediente activo está en la forma de partículas, las partículas (ya sea recubiertas o sin recubrir) tienen típicamente un tamaño de partícula medio de alrededor de 1 micra a alrededor de 2000 micras. En una realización, dichas partículas están en la forma de cristales que tienen un tamaño de partícula medio de alrededor de 1 micra a alrededor de 300 micras. En otra realización, las partículas están en la forma de gránulos o pellets que tienen un tamaño de partícula medio de alrededor de 25 micras a alrededor de 2000 micras, por ejemplo, de alrededor de 25 micras a alrededor de 1000 micras o de alrededor de 25 micras a alrededor de 400 micras.

45 La porción de liberación modificada contiene al menos un ingrediente activo en una multiplicidad de partículas que tienen propiedades de liberación modificada. En una realización, las partículas que contienen el ingrediente activo en la porción de liberación modificada pueden estar compuestas del ingrediente activo de una forma pura, cristalina que tiene un tamaño de partícula de alrededor de 1 micra a alrededor de 500 micras, es decir por ejemplo de alrededor de 10 micras a alrededor de 200 micras, dichas partículas están entonces sustancialmente recubiertas con una composición de liberación modificada. Alternativamente, los núcleos de las partículas del ingrediente activo pueden estar compuestas de una mezcla de gránulos compuestos de uno o más ingredientes activos con ingredientes opcionales, como aglutinantes, excipientes y similares conocidos en la técnica, y dichos gránulos también están sustancialmente recubiertos con una composición de liberación modificada.

55 En una realización, el ingrediente activo contenido en la porción de liberación modificada puede ser sustancialmente más soluble que el ingrediente activo de liberación inmediata.

60 En una realización, las partículas que contienen ingredientes activos pueden hacerse primero estratificando uno o más ingredientes activos en las superficies de núcleos de partículas de sustratos adecuados. Ejemplos de sustratos adecuados incluyen, pero no están limitados a, rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y similares y mezclas de los mismos. Los núcleos de partículas de sustratos pueden tener un diámetro medio de alrededor de 20 micras a alrededor de 1000 micras, es decir por ejemplo de alrededor de 50 micras a alrededor de 200 micras. Los ingredientes activos pueden disolverse o suspenderse en una solución de estratificación que puede contener opcionalmente un aglutinante, entonces la mezcla resultante puede rociarse en los núcleos de partículas de sustratos deseados. El proceso de rociado de partículas es bien conocido en la técnica y se divulga en, por ejemplo, la Patente US 6.149.943. En una realización, el ingrediente activo puede estratificarse a

partir de una solución o una suspensión, que contiene opcionalmente un aglutinante para ayudar a facilitar la adhesión del ingrediente activo al sustrato. El aglutinante puede estar presente a un nivel de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 10 por ciento, en base al peso total del núcleo de partícula estratificado activo, antes del recubrimiento. Aunque la concentración del ingrediente activo en la solución de estratificación no es crítica, alguien experto en la técnica apreciará fácilmente que debería usarse una cantidad suficiente del ingrediente activo para crear uniformidad sustancial de la cantidad deseada del activo en la forma de dosificación final.

La solución de estratificación está compuesta de un solvente en una cantidad suficiente para solubilizar o suspender la cantidad deseada y el tipo de ingredientes activos, y puede incluir, pero no está limitado a, agua. En una realización, la solución de estratificación puede estar compuesta de, en base al peso húmedo total de la solución de estratificación, alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 50 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 25 por ciento de ingredientes activos; de alrededor del 40 por ciento a alrededor del 99,9 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 50 por ciento a alrededor del 99 por ciento de un solvente; y de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 20 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 10 por ciento de un aglutinante.

El grosor de la capa de ingrediente activo rociada secada en el núcleo de la partícula del sustrato es típicamente de alrededor de 0,5 micras a alrededor de 50 micras, por ejemplo de alrededor de 1 micra a alrededor de 25 micras o de alrededor de 1 micra a alrededor de 20 micras. La capa de ingrediente activo rociada está presente en una cantidad, en base al peso seco de la partícula que tiene una capa de ingrediente activo rociada en la misma, de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 60 por ciento, por ejemplo de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 50 por ciento o de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 40 por ciento.

En otra realización las partículas que contienen ingredientes activos pueden hacerse por cogranulación de ingredientes activos con partículas de sustrato adecuadas a través de cualquiera de los métodos de granulación conocidos en la técnica. Ejemplos de dichos métodos de granulación incluyen, pero no están limitados a, granulación húmeda de alta cizalladura y granulación de lecho fluido como granulación de lecho fluido rotatoria, los detalles de las cuales se divulgan en "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edición", Capítulo 11, Lachman, Leon et. al, 1986.

Antes de la cogranulación, las partículas de sustrato pueden tener un diámetro medio de alrededor de 20 micras a alrededor de 1000 micras, es decir por ejemplo de alrededor de 50 micras a alrededor de 200 micras. Después de la cogranulación el ingrediente activo está presente en las partículas cogranuladas resultantes en una cantidad, en base al peso seco de las partículas cogranuladas, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 99,5 por ciento, por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 99 por ciento o de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 95 por ciento.

Los rellenos adecuados para su uso en la fabricación de núcleos de partículas incluyen, pero no están limitados a, carbohidratos comprimibles solubles en agua como, por ejemplo, azúcares, que incluyen pero no están limitados a, dextrosa, sacarosa, maltosa, lactosa, y mezclas de los mismos; azúcar-alcoholes, que incluyen, pero no están limitados a manitol, sorbitol, lactitol, eritritol, xilitol y mezclas de los mismos; almidones; celulosas, que incluyen pero no están limitados a celulosa microcristalina; y mezclas de los mismos.

Los aglutinantes adecuados para hacer los núcleos de partículas incluyen, pero no están limitados a, aglutinantes secos como, por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y similares, y mezclas de los mismos; aglutinantes húmedos como, por ejemplo, polímeros solubles en agua, incluyendo hidrocoloides; polivinil pirrolidona, celulósicos, y similares; y derivados y mezclas de los mismos. Ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, pero no están limitados a, acacia, alginatos, agar, goma guar, algarroba, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, xantano, gellan, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pusstulano, laminarina, escleroglucano, inulina, whelan, rhamsan, zooglán, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano y mezclas de los mismos.

Los disgregantes adecuados para hacer los núcleos de partículas incluyen, pero no están limitados a, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa reticulada, almidones y similares. Los lubricantes adecuados para hacer los núcleos de partículas incluyen, pero no están limitados a ácidos grasos de cadena larga y sus sales, como estearato de magnesio y ácido esteárico; talco; glicéridos; ceras; Y mezclas de los mismos.

Los deslizantes adecuados para hacer los núcleos de partículas incluyen, pero no están limitados a, dióxido de silicio coloidal, y similares.

De acuerdo con la presente invención, las partículas que contienen ingredientes activos están recubiertas sustancialmente con un recubrimiento semipermeable. Por "sustancialmente recubierto", se entiende que alrededor del 80%, por ejemplo alrededor del 85% o alrededor del 99% de la superficie de la partícula está recubierta.

Ejemplos de recubrimientos semipermeables adecuados incluyen, pero no están limitados a, polímeros como acetato de celulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos y copolímeros no entéricos y mezclas de los mismos. Polimetacrilatos no entéricos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo) 2:1, que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT NE"; poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico)7:3:1 que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT FS"; poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trietilamónioetilo)1:2:0.2 que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT RL"; poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trietilamónioetilo, 1:2:0.1, que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT RS", y copolímeros y mezclas de los mismos. El acetato de celulosa, que también es conocido en la técnica bajo los términos generales de acetil celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa, está comercialmente disponible de Eastman Chemical Company. La etilcelulosa, que también es conocida en la técnica como etil éter de celulosa, está comercialmente disponible de Dow Corporation bajo el nombre comercial "ETHOCEL". En una realización, el recubrimiento semipermeable puede seleccionarse de acetato de celulosa, etilcelulosa y mezclas de los mismos.

Los núcleos de partículas de ingredientes activos recubiertos son después recubiertos con un recubrimiento protector. Por "sustancialmente recubierto", se entiende que alrededor del 80%, por ejemplo alrededor del 85% o alrededor del 99% de la superficie de partícula recubierta es después recubierto con una capa de recubrimiento protectora.

Ejemplos de recubrimientos protectores adecuados incluyen los compuestos de polímeros entéricos, polímeros entéricos inversos, lípidos, ceras, recubrimientos elásticos y copolímeros y mezclas de los mismos. Los polímeros entéricos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido como ftalato de hipromelosa), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca, polímeros basados en polimetacrilato entérico y copolímeros y mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros a base de polimetacrilato entérico adecuados incluyen, pero no están limitados a, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 2, que está comercialmente disponible de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial polímeros "EUDRAGIT S"; poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, que está comercialmente disponible de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial, polímeros "EUDRAGIT L-100, L-30D, L 12.5 y L12.5 P"; y poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1 que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "EUDRAGIT L30-D 55 y L-100-55", de Eastman Chemical bajo el nombre comercial "Eastacryl 30D", de Colorcon Corporation bajo el nombre comercial "Acryl-EZE" y de BASF Fine Chemicals bajo el nombre comercial "Kollicoat MAE 30D". En una realización, el polímero entérico puede seleccionarse de compuestos no acrilatos, como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca y copolímeros y mezclas de los mismos. En otra realización el polímero entérico inverso es poli (metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1 que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial en forma granular "Eudragit E-100" y en una forma de polvo micronizado como "Eudragit EPO".

Los recubrimientos elásticos, como se usan en la presente, significarán recubrimientos que tienen una elongación al valor de ruptura de al menos alrededor del 70% sin la adición de un plastificante a la película, cuando las muestras de película de cada capa se prueban independientemente de acuerdo con lo descrito en la medición de prueba D882 de la American Society for Testing Materials (ASTM). De acuerdo con este método de prueba, una muestra de película se moldea y corta en estampado usando un molde de estampado ASTM D1708, después se inserta en una prensa como la Punch Press Model B No. 8463 como la producida por Naef Corporation. La muestra de película se coloca después entre dos pinzas en un analizador de texturas, como el modelo TA-XT2i (HR) disponible de Texture Technologies Corporation, que alarga la película desde dos extremos y determina el porcentaje de valor de ruptura. Los recubrimientos elásticos ejemplares adecuados para su uso en el recubrimiento protector incluyen, pero no están limitados a, poli (acrilato de etilo, metacrilato de metilo) 2:1, que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial, "EUDRAGIT NE-30D", y copolímeros y mezclas de los mismos.

El recubrimiento protector puede proporcionarse también en la forma de un lípido, como un éster de ácido graso, una cera, o mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no están limitados a ésteres de ácidos grasos de sacarosa; mono- di- y triglicéridos; behenato de glicerilo; palmitoestearato de glicerilo; triestearato de glicerilo; trilaurilato de glicerilo; miristato de glicerilo; GLYCOWAX-932; glicéridos de lauroil macrogol-32; glicérido de estearoil macrogol-32; ésteres de ácidos grasos como los que tienen una longitud de cadena de ácido graso de aproximadamente C₁₀-C₄₀; y mezclas de los mismos.

Ejemplos de ceras adecuadas incluyen, pero no están limitadas a cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera de carnuba, cera de abejas, cera microcristalina y cera de parafina y similares, y mezclas de los mismos.

Opcionalmente, el recubrimiento semipermeable y/o el recubrimiento protector puede incluir un plastificante. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol; propilenglicol; glicerina;

5 sorbitol; citrato de trietilo; citrato de tributilo; sebacato de dibutilo; aceites vegetales como aceite de ricino, aceite de colza, aceite de oliva y aceite de sésamo; surfactantes como polisorbatos, laurilsulfatos de sodio y sulfosuccinatos de dioctil-sodio; mono acetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales; triacetina; citrato de acetiltributilo; dietiloxalato; dietilmalato; fumarato de dietilo; malonato de dietilo; ftalato de dioctilo; dibutilsuccinato; gliceroltributirato; monoestearato de glicerol; aceite de castor hidrogenado; triglicéridos y glicéridos sustituidos; y mezclas de los mismos.

10 En una realización, un plastificante adecuado puede usarse en una cantidad, en base al peso seco total del recubrimiento semipermeable, de alrededor del 0,1% a alrededor del 40%, por ejemplo de alrededor del 1% a alrededor del 30% o de alrededor del 5% a alrededor del 20%.

15 En una realización, un plastificante adecuado puede usarse en una cantidad, en base al peso seco total del recubrimiento protector, de alrededor del 0,1% a alrededor del 40%, es decir por ejemplo de alrededor del 1% a alrededor del 30% o de alrededor del 5% a alrededor del 20%.

20 En una realización, la proporción de peso de la capa de recubrimiento semipermeable con la capa de recubrimiento protector en las partículas de liberación modificada es de alrededor de 10:90 a alrededor de 90:10, o de alrededor de 20:80 a alrededor de 80:20.

25 En una realización, las partículas de liberación modificada están sustancialmente libres de polímeros entéricos, es decir, por ejemplo las partículas de liberación modificada contienen, en base al peso total de las partículas de liberación modificada, menos de alrededor del 1 por ciento o menos de alrededor del 0,25 por ciento de polímeros entéricos.

30 En una realización el ingrediente activo de liberación modificada puede estar enlazado con una resina de intercambio iónico. Por ejemplo, el complejo fármaco-resina puede tratarse con un agente solvatante o impregnante que se añade mientras el ingrediente activo y la resina se están mezclando o después de que el ingrediente activo se enlazado con la resina. Ejemplos de agentes impregnantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, sorbitol, polietilenglicol, glicerol, propilenglicol, manitol, lactitol, lactosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos. El agente impregnante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 5 partes a alrededor de 50 partes por peso de la resina seca.

35 En una realización, puede añadirse un agente quelante a la forma de dosificación para estabilizar el complejo fármaco-resina inhibiendo la oxidación del complejo fármaco-resina. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales de EDTA incluyendo, pero no limitado a, edetato de calcio disódico, edetato trisódico, edetato disódico y edetato sódico. El agente quelante puede estar presente en una cantidad de alrededor del 0,005 por ciento a alrededor del 10 por ciento por peso de la forma de dosificación final.

40 Los núcleos de partículas que contienen un ingrediente activo, que contienen además una primera capa de recubrimiento semipermeable por debajo de una segunda capa de recubrimiento protectora, producen una composición de liberación modificada que contiene, en base al peso seco total de dicha composición de liberación modificada, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 99 por ciento, por ejemplo de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 80 por ciento de la primera capa de recubrimiento semipermeable; de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 99 por ciento, por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento de la segunda capa de recubrimiento protectora; y de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 95 por ciento del núcleo de partícula, por ejemplo de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 80 por ciento del núcleo de partícula.

50 El grosor de cada una de las dos capas de recubrimiento puede variar dependiendo de las propiedades de liberación modificada deseadas, el ingrediente activo seleccionado, y similares, pero típicamente variarán de alrededor de 0,01 micras a alrededor de 500 micras, por ejemplo de alrededor de 0,1 micras a alrededor de 100 micras.

55 El peso seco por área de superficie de la primera capa de recubrimiento en las partículas es de alrededor de 0,1 mg/cm² a alrededor de 10 mg/cm², es decir por ejemplo de alrededor de 0,5 mg/cm² a alrededor de 5 mg/cm². El peso seco por área de superficie de la segunda capa de recubrimiento en las partículas es de alrededor de 0,1 mg/cm² a alrededor de 10 mg/cm², por ejemplo de alrededor de 0,5 mg/cm² a alrededor de 8 mg/cm².

60 La ganancia de peso de los núcleos de partículas de ingredientes activos después de la adición de la primera capa de recubrimiento semipermeable a los mismos es, en base al peso seco de los núcleos de partículas de ingredientes activos sin recubrir, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 200 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 150 por ciento. La ganancia de peso de los núcleos de partículas de ingredientes activos después de la adición de la segunda capa de recubrimiento protectora es, en base al peso seco de los núcleos de partículas de ingredientes activos recubiertos con la primera capa de recubrimiento semipermeable, de alrededor del 25 por ciento a alrededor del 400 por ciento, por ejemplo de alrededor del 40 por

ciento a alrededor del 400 por ciento.

5 El recubrimiento semipermeable y el recubrimiento de capa protectora pueden aplicarse a los núcleos de partículas de ingredientes activos a través de cualquier método adecuado conocido en la técnica. Los métodos de recubrimiento adecuados incluyen granulación de alta cizalladura, granulación de lecho fluido, por ejemplo granulación de rotor, recubrimiento de lecho fluido, recubrimiento de wurster, coaccervación, secado por pulverización, congelación por pulverización, y similares y se describen en, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volumen 3, editado por Herbert A. Lieberman and Leon Lachman, Capítulos 2, 3, y 4 (1982).

10 En una realización, los núcleos de partículas de ingredientes activos pueden recubrirse primero con la capa semipermeable usando recubrimiento de lecho fluido wurster, después recubrirse usando recubrimiento de lecho fluido wurster con una capa protectora entérica. Los materiales de recubrimiento pueden rociarse en las partículas a través de una solución o dispersión que contiene solventes incluyendo pero no limitado a agua, etanol, metanol, acetona, hexano, ciclohexano, cloruro de metileno, isopropanol y mezclas de los mismos. Ver por ejemplo, Patente de Estados Unidos 4.847.077.

20 En una realización el diámetro medio de las partículas de ingredientes activos sin recubrir es de alrededor de 20 micras a alrededor de 400 micras, o de alrededor de 20 micras a alrededor de 300 micras. En una realización, el diámetro medio de las partículas de ingredientes activos recubiertos con la primera capa de recubrimiento es de alrededor de 20 a alrededor de 80 micras, por ejemplo de alrededor de 50 micras a alrededor de 400 micras, y el diámetro medio de las partículas de ingredientes activos recubiertos con tanto la primera como la segunda capas de recubrimiento es de alrededor de 50 a alrededor de 100 micras, por ejemplo de alrededor de 100 micras a alrededor de 400 micras.

25 La forma de dosificación de la presente invención contiene uno o más agentes o ingredientes activos. Los ingredientes activos adecuados incluyen de manera amplia, por ejemplo, productos farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de higiene bucal, saborizantes y mezclas de los mismos. Los productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para la migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para la osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, somníferos, agentes del tracto urinario y mezclas de los mismos.

35 Los saborizantes adecuados incluyendo mentol, menta, sabores de menta, sabores de frutas, chocolate, vainilla, sabores de chicle, sabores de café, sabores de licor y combinaciones y similares.

40 Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato sódico, carbonato sódico de dihidroxialuminio; laxantes estimulantes, como bisacodilo, cáscara sagrada, danthron, senna, fenolftaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido dehidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H2, como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina; Inhibidores de bomba de protones como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, como prucaloprida, antibióticos para H. pylori, como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos, como ondansetrón, analgésicos, como mesalamina.

50 Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen pero no están limitados a, dimeticona y simeticona, son los divulgados en las Patentes de Estados Unidos N° 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260.

Como se usa en la presente, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, incluyendo pero no limitado a simeticona y dimeticona.

55 En una realización de la invención, al menos un ingrediente activo puede seleccionarse de bisacodilo, albuterol, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos.

60 En otra realización, al menos un ingrediente activo se selecciona de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) incluyendo a) derivados de ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno y similares; b) derivados de ácido acético, por ejemplo indometacina, diclofenaco, sulindac, tolmetina, y similares; c) derivados de ácido fenámico, por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; d) derivados del ácido bifencilcarboxílico, por ejemplo, diflunisal, flufenisal y similares; e) oxicams, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares; f) NSAIDs selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2); g) aspirina y h) sales farmacéuticamente aceptables de

65

los anteriores.

5 En una realización particular, al menos un ingrediente activo se selecciona de NSAID derivados de ácido propiónico, que son fármacos antiinflamatorios analgésicos/no esteroideos farmacéuticamente aceptables que tienen un $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ libre o un grupo de sal farmacéuticamente aceptable, como $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$, que se unen típicamente directamente o a través de una funcionalidad de carbonilo a un sistema de anillos, preferiblemente un sistema de anillos aromático.

10 Ejemplos de derivados de ácido propiónico útiles incluyen ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, naproxeno sódico, fenbufeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, tiaprofeno, oxaprozina, fenbuprofeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofen, oxaprofeno, pranoprofeno, microprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóllico, y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos.

15 En una realización de la invención, el derivado de ácido propiónico se selecciona de ibuprofeno, cetoprofeno, flubiprofeno, y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

20 En otra realización, el derivado de ácido propiónico es ibuprofeno, ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como sal de arginina, lisina o histidina de ibuprofeno. Otras sales farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno se describen en las Patentes U.S. Nº 4.279.926, 4.873.231, 5.424.075 y 5.510.385.

25 En otra realización particular de la invención, al menos un ingrediente activo puede seleccionarse de acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

30 En otra realización particular de la invención, al menos un ingrediente activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, clofedianol, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

35 En una realización particular el ingrediente activo en la porción de liberación modificada se selecciona de fenilefrina, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenhidramina, clorfeniramina y mezclas de los mismos.

40 En otra realización particular, al menos un ingrediente activo es un NSAID o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el otro ingrediente activo en la porción de liberación modificada es fenilefrina y/o pseudoefedrina.

45 En otra realización particular, la solubilidad del ingrediente activo en la porción de liberación modificada es mayor de alrededor de 5 mg/ml en agua y la solubilidad del ingrediente activo en la porción de liberación inmediata es menor de alrededor de 5 mg/ml en agua.

50 En una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente o ingredientes activos puede estar presente en un "volumen de dosis unitaria", que puede estar en la forma de, por ejemplo, un polvo. "Cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, es una cantidad de ingrediente activo que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral. Alguien experto en la técnica puede determinar fácilmente la "cantidad terapéuticamente efectiva" de un ingrediente activo para un paciente dado considerando factores como, por ejemplo, el ingrediente activo particular que se está administrando; la características de biodisponibilidad del ingrediente activo; el régimen de dosis deseado; la edad y peso del paciente; y similares. Como se usa en la presente, una "dosis unitaria" puede ser cualquier cantidad conveniente (es decir, uno a dos comprimidos) para administrar oralmente una dosis de un producto dado a un paciente.

55 En esta realización, la "dosis unitaria" se acompaña típicamente por direcciones de dosificación, que instruyen al paciente a tomar una cantidad del ingrediente activo que puede ser un múltiplo de la dosis unitaria dependiendo de, por ejemplo, la edad o peso del paciente. Típicamente la dosis unitaria contendrá una cantidad de ingrediente activo que es terapéuticamente efectiva para el paciente más pequeño, por ejemplo un comprimido.

60 De acuerdo con la invención, una forma de dosificación que contiene NSAID puede proporcionarse un mamífero con necesidad de tratamiento, en particular tratamiento de alivio del dolor, en una única administración que proporciona la liberación del ingrediente activo en la sangre durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo durante un periodo de alrededor de 4 horas a alrededor de 6 horas. En el momento cero, se proporciona una dosis inicial del NSAID, es decir se administra, al mamífero a través de los ingredientes activos en la porción de dosis de liberación inmediata. El segundo ingrediente activo se libera entonces en la sangre a través de alrededor de las cuatro a alrededor de 6 horas siguientes desde la administración inicial de la formulación que contiene el ingrediente activo a través de los ingredientes activos en la porción de liberación modificada. En otras palabras, la formulación

65

todavía mantiene el segundo ingrediente activo sin disolver después de alrededor de cuatro a alrededor de seis horas desde la administración inicial.

5 Al poner en práctica la presente invención, la forma de dosificación puede estar compuesta de, en base al peso total del ingrediente activo, de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 80 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 70 por ciento o de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 50 por ciento, de una porción de partícula de dosis de liberación inmediata del primer ingrediente activo; y de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 30 por ciento, es decir, de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 15 por ciento de una porción de dosis de liberación modificada del segundo ingrediente activo con doble recubrimiento. Como se
10 usa en la presente, "porción" significará la cantidad de ingrediente activo identificado junto con cualquier componente adicional, pero no incluirá la matriz u otro vehículo seco en el que se pueden combinar las partículas de dosis de liberación inmediata. La forma de dosificación puede estar compuesta, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 99 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento, de una matriz.

15 La forma de dosificación puede estar compuesta de, en base al peso total de la forma de dosificación, alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 90 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 80 por ciento del primer ingrediente activo; y de alrededor del 0,005 por ciento a alrededor del 20 por ciento, es decir por ejemplo de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 10 por ciento del segundo ingrediente activo.

20 La porción de dosis de liberación inmediata y la porción de dosis de liberación modificada pueden combinarse con excipientes de matriz apropiados conocidos en la técnica para formar las formas de dosificación de la presente invención, como por ejemplo: una forma de dosificación sólida o semisólida. En una realización, ya sean las partículas de ingredientes activos de liberación inmediata o las partículas de ingredientes activos de liberación modificada con doble recubrimiento se combinan primero con un excipiente de matriz, después las partículas de ingredientes activos restantes se añaden a la misma. En realizaciones en las que las formas de dosificación se hacen por compresión, los excipientes de matriz adecuados incluyen rellenos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y similares, y mezclas de los mismos como se conoce en la técnica y se expone con
25 anterioridad. en general, el orden de adición de los componentes no es crítico.

30 En una realización, la porción de liberación modificada y la porción de liberación inmediata se distribuyen sustancialmente homogéneamente en la matriz de la forma de dosificación. En otra realización, la forma de dosificación está en la forma de un comprimido multicapa, con una capa estando compuesta de la porción de liberación modificada y una segunda capa estando compuesta de la porción de liberación inmediata. Los métodos para hacer formas de dosificación multicapa son conocidos generalmente en la técnica y se divulgan en, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.254.886.

35 Los ingredientes opcionales adecuados en la matriz de la forma de dosificación pueden incluir, sin limitación, antioxidantes, tensioactivos; azúcares; Sustancias tamponantes tales como ácido cítrico y citrato sódico; glicina y ácido clorhídrico, fosfato de sodio y fosfato de potasio; conservantes y agentes bacteriostáticos como ésteres de ácido p-hidroxibenzoico; colorantes; varios saborizantes y edulcorantes usados comúnmente en productos farmacéuticos, y mezclas de los mismos.

40 Ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, pero no están limitados a cualquier agente edulcorante conocido como azúcares, alcoholes de azúcares, edulcorantes de alta intensidad y mezclas de los mismos. Los azúcares adecuados incluyen, pero no están limitados a sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz de alta fructosa y maltosa. Los alcoholes de azúcares adecuados incluyen, pero no se limitan a sorbitol, xilitol y manitol. Los edulcorantes de alta intensidad adecuados incluyen, pero no están limitados a sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo K.

45 En una realización, la forma de dosificación puede contener opcionalmente conservantes antimicrobianos que tienen una actividad dentro del intervalo de pH deseado de la forma de dosificación. Los conservantes útiles en tales suspensiones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, benzoato de sodio, sorbato de potasio, sales de edetato (también conocidas como sales de ácido etilendiaminotetraacético, o EDTA, tales como edetato de disodio) y parabenos (como ésteres de ácido p-hidroxibenzoico: metilo, etilo, propilo y butilo). Los conservantes enumerados anteriormente son ejemplares, pero cada conservante debe evaluarse en una base empírica, en cada formulación, para asegurar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los métodos para evaluar la eficacia de conservantes en formulaciones farmacéuticas se conocen por los expertos en la técnica.

50 En ciertas realizaciones opcionales, la forma de dosificación de la invención puede emplear un surfactante para su uso como un agente humectante para ayudar en la dispersión de ciertos agentes activos hidrófobos. En ciertas otras realizaciones, la forma de dosificación de la invención puede estar sustancialmente libre de surfactante. Como se usa en la presente, "sustancialmente libre de surfactante" significará que el núcleo de la forma de dosificación contiene menos de alrededor del 0,1%, por ejemplo menos de alrededor del 0,05% de un surfactante.

Ejemplos de surfactantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, ésteres de oleato de sorbitán, como monooleato de polioxietilensorbitán también conocido como polisorbato 80.

5 En una realización alternativa en la que la forma de dosificación se hace por compresión y confiere
adicionalmente liberación modificada del ingrediente activo sin recubrir contenido en la misma, la matriz puede
contener adicionalmente un excipiente comprimible modificador de la liberación. La cantidad del excipiente
comprimible modificador de la liberación dependerá de, por ejemplo, el tipo y cantidad del segundo ingrediente activo
seleccionado, la liberación modificada deseada, y similares, pero variará típicamente, en base al peso seco total de
10 la forma de dosificación, de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 80 por ciento, es decir por ejemplo de
alrededor del 1 por ciento a alrededor del 30 por ciento.

Ejemplos de excipientes comprimibles modificadores de la liberación adecuados incluyen, pero no están
limitados a, materiales hidrófilos erosionables hinchables, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes
del pH y similares, y mezclas de los mismos.

15 Los materiales hidrófilos erosionables hinchables adecuados para su uso como excipientes comprimibles
modificadores de la liberación incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa hinchables en agua,
polialquilenglicoles, óxidos termoplásticos de polialquileo, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas, almidones
gelificantes y polímeros reticulados hinchables, y derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos. Ejemplos
20 de derivados de celulosa hinchables en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa de
sodio, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
hidroxisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa. Ejemplos de glicoles de polialquilenglicoles adecuados incluyen,
pero no están limitados a polietilenglicol. Ejemplos de óxidos de polialquileo termoplásticos incluyen, pero no están
25 limitados a poli (óxido de etileno). Ejemplos de polímeros acrílicos incluyen, pero no están limitados a, copolímero de
metacrilato divinilbenceno potásico, polimetilmetacrilato, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados
de alto peso molecular disponibles de Noveon Chemicals bajo el nombre comercial "CARBOPOL", que tienen una
viscosidad mayor de alrededor de 50.000 centipoises cuando se prueban usando un Brookfield RVT Viscometer a
30 25°C, usando el huso N° 7, cuando se dispersan en una solución básica, y similares. Ejemplos de hidrocoloides
adecuados incluyen, pero no están limitados a, alginatos, agar, goma guar, goma de algarroba, carragenano kappa,
carragenano iota, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, goma xantana, goma gellan, maltodextrina,
galactomanano, pusstulano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, gelatina, whelan, rhamosan,
zooglán, metilano, quitina, ciclodextrina, quitosano y mezclas de los mismos. Ejemplos de ceras adecuadas incluyen,
pero no están limitadas a, esmectitas como bentonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio; silicato de magnesio
35 y aluminio; y similares, y derivados y mezclas de los mismos. Ejemplos de almidones gelificantes adecuados
incluyen, pero no están limitados a almidones hidrolizados con ácido, almidones hinchables como glicolato de
almidón sódico, y derivados de los mismos. Ejemplos de polímeros reticulados hinchables incluyen
polivinilpirrolidona reticulada, agar reticulado y carboximetilcelulosa sódica reticulada.

40 Los materiales comestibles insolubles adecuados incluyen, pero no están limitados a, polímeros insolubles
en agua, materiales hidrófobos de fusión baja, y copolímeros y mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros
insolubles en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, etilcelulosa, alcoholes polivinílicos, acetato de
polivinilo, policaprolactonas, acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido
45 acrílico; y similares y derivados, copolímeros, y combinaciones de los mismos. Los materiales hidrófobos de fusión
baja adecuados incluyen, pero no están limitados a, grasas, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos y ceras. Ejemplos
de grasas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, aceites vegetales hidrogenados como por ejemplo
manteca de cacao, aceite de almendra de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de
girasol hidrogenado y aceite de soja hidrogenado; y ácidos grasos libres y sus sales. Ejemplos de ésteres de ácidos
50 grasos incluyen, pero no están limitados a, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, mono, di y triglicéridos, behenato
de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilauroilato de glicerilo,
miristato de glicerilo, GlycoWax-932, glicéridos lauroil macrogol-32 y glicéridos estearoil macrogol-32. ejemplos de
fosfolípidos adecuados incluyen fosfotidil colina, fosfotidil sereno, fosfotidil inositol, y ácido fosfotídico. Ejemplos de
ceras adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abejas, cera
de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasa como
55 chocolate; y similares.

Los polímeros dependientes del pH adecuados para su uso como excipientes modificadores de la liberación
incluyen, pero no están limitados a, derivados de celulosa entéricos, por ejemplo ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,
succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa; resinas naturales tales como goma
60 laca y zeína; derivados de acetato entéricos como por ejemplo ftalato de polivinilacetato, ftalato de acetato de
celulosa, acetato de dimetilcelulosa de acetaldehído; y derivados de acrilato entéricos como por ejemplo polímeros
basados en polimetacrilato como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, que está comercialmente
disponible de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial "EUDRAGIT S", y poli(ácido metacrílico, metacrilato de
metilo) 1:1 que está comercialmente disponible de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial "EUDRAGIT L", y
75 similares, y derivados, sales, copolímeros, y combinaciones de los mismos.

Los comprimidos compuestos de partículas de la presente invención pueden hacerse por cualquier medio conocido en la técnica. Los métodos convencionales para la producción de comprimidos incluyen compresión directa ("mezcla en seco"), granulación seca seguida por compresión, y granulación húmeda seguida por secado y compresión. Otros métodos incluyen el uso de tecnología de rodillos compactadores como un quilsonador o rodillo de gota, o tecnologías de moldeo, fundición o extrusión. Todos estos métodos son bien conocidos en la técnica, y se describen con detalle en, por ejemplo, Lachman, et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy," Capítulo 11, (3ª Ed. 1986).

En una realización en las que los comprimidos están formados por el método de compresión directa, una mezcla de núcleos de partículas de ingredientes activos con doble recubrimiento, el segundo ingrediente activo, los componentes de la matriz y cualquier otro ingrediente opcional apropiado se compactan directamente. Después de la mezcla, un volumen predeterminado de partículas se llena en una cavidad de la matriz de una prensa de comprimidos rotatoria, que rota continuamente como parte de una "mesa de matrices" desde la posición de llenado a una posición de compactación. Las partículas se compactan entre un troquel superior y un troquel inferior a una posición de eyección, en la que el comprimido resultante se empuja de la cavidad de la matriz por el troquel inferior y se guía a una tolva de eyección por una barra "de despegue" estacionaria.

En realizaciones en las que se desea comprimido masticable, el grado de compactación de las partículas se controla de tal manera que los comprimidos resultantes son relativamente suaves, es decir tienen una dureza de hasta alrededor de 15 kilopondios por centímetro cuadrado (kp/cm^2), por ejemplo de alrededor de $1 \text{ kp}/\text{cm}^2$ a alrededor de $10 \text{ kp}/\text{cm}^2$ o de alrededor de $2 \text{ kp}/\text{cm}^2$ a alrededor de $6 \text{ kp}/\text{cm}^2$. "Dureza" es un término usado en la técnica para describir la fuerza de rotura diametral como se mide por equipos de prueba de dureza farmacéuticos convencionales, como un probador de dureza Schleuniger. Para comparar los valores a través de comprimidos de tamaño diferente, la fuerza de ruptura se normaliza para el área de ruptura (que puede aproximarse a medida que el diámetro del comprimido es mayor que el grosor). Este valor normalizado, expresado en kp/cm^2 , es referido algunas veces en la técnica como resistencia a la tracción del comprimido. Un debate general de las pruebas de dureza de comprimidos se encuentra en Leiberman et al., 2 Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, . 213 - 217, 327 - 329 (2ª Ed. 1990)(en los sucesivos "Lieberman").

En una realización, la forma de dosificación está en la forma de una composición sólida o semisólida y está compuesta de, en base al peso total de la composición sólida o semisólida, de más de alrededor del 0 por ciento a alrededor del 30 por ciento, por ejemplo de alrededor del 0,05 por ciento a alrededor del 20 por ciento, o de alrededor del 10 por ciento, o alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 5 por ciento, del primer ingrediente activo y de más de alrededor del 0 por ciento a alrededor del 10 por ciento, por ejemplo alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 10 por ciento, o de alrededor del 0,03 por ciento a alrededor del 5 por ciento, del segundo ingrediente activo de liberación modificada, que está recubierto con las dos capas de recubrimiento anteriormente mencionadas.

En otra realización en la que el ingrediente activo de liberación inmediata es ibuprofeno, la cantidad del primer ingrediente activo en la porción de liberación inmediata de la forma de dosificación es, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 80 por ciento, es decir, de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 60 por ciento, y el segundo ingrediente activo de liberación modificada es fenilefrina o pseudoefedrina, la cantidad del segundo ingrediente activo en la porción de liberación modificada de la forma de dosificación es, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 0,005 por ciento a alrededor del 20 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 10 por ciento.

Una realización de la presente invención está dirigida a una forma de dosificación sólida o semisólida que comprende, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 80 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 60 por ciento de la primera porción de liberación inmediata; de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 30 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 15 por ciento de la segunda porción de liberación modificada; y de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 99 por ciento, por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento de una matriz.

En una realización, la segunda porción de liberación modificada de la forma de dosificación está compuesta de, en base al peso seco total de la segunda porción, de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 80 por ciento, por ejemplo de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 70 por ciento, de la primera capa de recubrimiento semipermeable; de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento, por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 80 por ciento de la segunda capa de recubrimiento protectora; y de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 90 por ciento, por ejemplo de alrededor de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 80 por ciento de los núcleos de partículas de ingredientes activos.

De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación contiene, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 90 por ciento, por ejemplo de alrededor del 1,0 por ciento a alrededor del 80 por ciento, del primer ingrediente activo de liberación inmediata; y de alrededor del 0,005

por ciento a alrededor del 20 por ciento, por ejemplo de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 10 por ciento del segundo ingrediente activo de liberación modificada.

5 Las formas de dosificación de la presente invención se pretende que liberen una cantidad efectiva de un primer ingrediente activo, como un NSAID, que tiene un ATDAIRD de alrededor de 5, en la misma forma de dosificación como una cantidad efectiva de un segundo ingrediente activo, como fenilefrina o pseudoefedrina, que tiene un ATDAIRD de alrededor de 3 en una administración de tal manera que ambos ingredientes activos pueden liberarse de la forma de dosificación a través del periodo ATDAIRD más largo.

10 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede estar recubierta sustancialmente con una capa de sub-recubrimiento opcional, después sustancialmente recubierta con una capa exterior. En formas de dosificación que tienen un sub-recubrimiento, la forma de dosificación puede contener el sub-recubrimiento en una cantidad, en base al peso de la forma de dosificación sub-recubierta, de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 10 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 8 por ciento, o de alrededor del 1 por ciento a
15 alrededor del 7 por ciento. El uso de sub-recubrimientos es bien conocido en la técnica y se divulga en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 3.185.626.

Cualquier composición adecuada para recubrir con película un comprimido puede usarse como un sub-recubrimiento de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de sub-recubrimientos adecuados se divulgan en las Patentes de Estados Unidos N° 4.683.256, 4.543.370, 4.643.894, 4.828.841, 4.725.441, 4.802.924, 5.630.871 y 6.274.162.

25 Adicionalmente los sub-recubrimientos adecuados incluyen uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos como goma de xantano, almidón y maltodextrina; plastificantes que incluyen, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebecato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales como aceite de ricino, surfactantes como polisorbato-80, laurilsulfato de sodio y sulfosuccinato de dioctil-sodio; polícarbonatos, pigmentos y opacificantes.

30 En una realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto de, en base al peso total de la forma de dosificación sub-recubierta, de alrededor del 2 por ciento a alrededor del 8 por ciento, por ejemplo de alrededor del 4 por ciento a alrededor del 6 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua y de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 1 por ciento de aceite de ricino, como se divulga con detalle en la Patente de Estados Unidos N° 5.658.589.

35 En otra realización, el sub-recubrimiento puede estar compuesto de, en base al peso total del sub-recubrimiento, de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 50 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 25 por ciento a alrededor del 40 por ciento de HPMC; de alrededor del 45 por ciento a alrededor del 75 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 50 por ciento a alrededor del 70 por ciento de maltodextrina;; y de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 10 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 10 por ciento de PEG
40 400.

La capa de recubrimiento exterior de la dosificación puede tener un recubrimiento modificador de liberación o un recubrimiento de liberación inmediata. En las formas de dosificación que tienen un recubrimiento de liberación inmediata, la forma de dosificación puede contener el recubrimiento de liberación inmediata en una cantidad, en base al peso de la forma de dosificación final, de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 20 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 15 por ciento, o de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 5 por ciento. En las formas de dosificación que tienen un recubrimiento modificador de liberación exterior, la forma de dosificación puede contener el recubrimiento modificador de la liberación en una cantidad, en base al peso de la forma de dosificación final, de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 60 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 50 por ciento, o de alrededor del 15 por ciento a alrededor del 40 por ciento.

55 Ejemplos de recubrimientos modificadores de la liberación adecuados incluyen polímeros que forman películas como, por ejemplo, cualquiera de los materiales insolubles en agua anteriormente mencionados, polímeros dependientes del pH, materiales hidrófilos, y copolímeros y mezclas de los mismos.

Ejemplos de recubrimientos de liberación inmediata adecuados incluyen, pero no están limitados a, recubrimientos comprendidos de polímeros solubles en agua que forman películas, hidrocoloideos adecuados, proteínas que forman películas y copolímeros y combinaciones de los mismos.

60 Los polímeros solubles en agua que forman películas adecuados incluyen, pero no están limitados a, polímeros de vinilo solubles en agua como polivinilalcohol (PVA); polícarbonatos solubles en agua como almidón de hidroxipropilo, almidón de hidroxietilo, pululano, almidón de metiletilo, almidón de carboximetilo, almidones pregelatinizados y almidones modificados formadores de películas; derivados de celulosa hinchables en agua como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC),
65

hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC) e hidroxietilhidroxipropilmetil celulosa (HEMPMC); copolímeros solubles en agua como copolímeros de ácido metacrílico y éster de metacrilato, polivinilalcohol y copolímeros de polietilenglicol, óxido de polietileno y polivinilpirrolidona y copolímeros; y derivados y mezclas de los mismos.

5 Las proteínas que forman películas adecuadas incluyen aquellas que pueden ser naturales o modificadas químicamente, e incluyen, pero no están limitadas a gelatina, proteína de suero, proteínas miofibrilares, proteínas coagulables como albúmina, caseína, caseinatos y aislados de caseína, proteína de soja y aislados de proteína de soja, zeína y polímeros, derivados y mezclas de los mismos.

10 Ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, pero no están limitados a, alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenano, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantano, gellan, maltodextrina, galactomanano, pusstulano, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglán, quitina, ciclodextrina, quitosano. Ejemplos de almidones gelificantes adecuados incluyen almidones hidrolizados con ácido, y derivados y mezclas de los mismos.

15 En una realización de la invención, el material del recubrimiento de liberación inmediata está compuesto de gelatina, que es una mezcla de proteínas derivadas de la clase albuminosa, que son normalmente solubles en agua caliente. Se usan comúnmente dos tipos de gelatina -Tipo A y Tipo B-. La gelatina tipo A es un derivado de materias primas tratadas con ácido. La gelatina Tipo B es un derivado de materias primas alcalinizadas. El contenido de humedad de gelatina, sí como su fuerza gelificante, composición y condiciones de procesamiento de gelatina originales, determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. La fuerza gelificante es una medida estándar de la fuerza de un gel de gelatina, y está aproximadamente correlacionado con el peso molecular. La fuerza gelificante se define como el peso en gramos requerido para mover un émbolo de plástico de media pulgada de diámetro 4 mm en un gel de gelatina del 6,67% que se ha mantenido a 10° C durante 17 horas. En una realización preferida, el material fluido es una solución acuosa que comprende un 20% de gelatina de piel de cerdo de 275 de fuerza gelificante, 20% de gelatina de hueso de fuerza gelificante 250, y aproximadamente un 60% de agua.

20 En una realización, puede añadirse una tercera capa de recubrimiento, en la que las partículas recubiertas resultantes contienen un primer recubrimiento semipermeable, un segundo recubrimiento entérico y un tercer recubrimiento elástico independiente del pH exterior para evitar la ruptura de las dos primeras capas de recubrimiento durante la compresión.

25 En otra realización en la que la capa de recubrimiento exterior de la partícula con doble recubrimiento es entérica, la forma de dosificación puede estar en la forma de una suspensión. En esta realización, la suspensión puede comprender un NSAID sin recubrir en combinación con el segundo ingrediente activo con doble recubrimiento. El vehículo de la suspensión puede comprender portadores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, glicerina, jarabe de maíz de alta fructosa, propilenglicol; agentes estructurantes y de suspensión como, pero no limitado a, hidrocoloides, goma de xantano, goma de algarroba, carragenano, almidón y almidón modificado; surfactantes como, pero no limitado a, polisorbato 80; edulcorantes como, pero no limitado a, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, sacarina; saborizantes; acidulantes, modificadores de pH y conservantes como, pero no limitado a, sorbato de potasio y parabenos.

30 En una realización, la forma de dosificación está en la forma de una composición de suspensión farmacéutica acuosa y está compuesta de, en base al peso total del ingrediente activo por volumen (p/v o g/100ml) de la suspensión farmacéutica acuosa, de más de alrededor del 0 por ciento a alrededor del 30 por ciento, por ejemplo de alrededor del 0,05 por ciento a alrededor del 20 por ciento, o de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 10 por ciento, o de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 5 por ciento, del primer ingrediente activo y de más de alrededor del 0 por ciento a alrededor del 10 por ciento, por ejemplo de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 10 por ciento, o de alrededor del 0,03 por ciento a alrededor del 5 por ciento, del segundo ingrediente activo de liberación modificada.

35 En otra realización en la que el primer ingrediente activo es ibuprofeno, la cantidad del primer ingrediente activo en la porción de liberación inmediata de la forma de dosificación de suspensión es, en base al peso total del primer ingrediente activo por volumen (p/v) de la forma de dosificación de suspensión acuosa, de alrededor de 25 mg a alrededor de 400 mg, es decir, por ejemplo de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg, por cucharadita de forma de dosificación de suspensión acuosa. En una realización en la que el segundo ingrediente activo es fenilefrina o pseudoefedrina, la cantidad del segundo ingrediente activo en la porción de liberación modificada de la forma de dosificación de suspensión es, en base al peso total del segundo ingrediente activo por volumen (p/v) de la forma de dosificación de suspensión acuosa, de alrededor de 1 mg a alrededor de 20 mg, es decir, por ejemplo de alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg, por cucharadita de forma de dosificación de suspensión acuosa.

40 En una realización, la segunda capa de recubrimiento exterior o la tercera capa de recubrimiento exterior posee una elongación al valor de ruptura de al menos alrededor del 50%, cuando las muestras de películas de esta

capa se prueban independientemente de acuerdo con lo descrito en la medición de prueba D882 de la American Society for Testing Materials (ASTM). De acuerdo con este método de prueba, una muestra de película se moldea y corta en estampado usando un molde de estampado ASTM D1708, después se inserta en una prensa como la Punch Press Model B No. 8463 como la producida por Naef Corporation. La muestra de película se coloca después entre dos pinzas en un analizador de texturas, como el modelo TA-XT2i (HR) disponible de Texture Technologies Corporation, que alarga la película desde dos extremos y determina el porcentaje de valor de ruptura.

Una "cantidad efectiva" de un analgésico es una que proporciona alivio del dolor a un paciente. Por ejemplo, una dosis de adulto típica de ibuprofeno puede variar de alrededor de 2,9 a alrededor de 12 mg/kg de peso del paciente cada 4 a 6 horas, para una dosis diaria típica variando de alrededor de 11,6 a alrededor de 72 mg/kg/día. Por lo tanto, la administración de una cantidad efectiva de ibuprofeno a un adulto típico de 70 kg puede implicar la administración una o dos veces al día de un comprimido o múltiples comprimidos que contienen de alrededor de 200 mg a alrededor de 2400 mg de la formulación de la presente invención, en donde un comprimido individual contiene, por ejemplo, alrededor de 200 mg de ibuprofeno. Una dosis pediátrica típica de ibuprofeno puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 10 mg/kg cada 4 a 6 horas, para una dosis diaria típica variando de alrededor de 20 a alrededor de 60 mg/kg/día. La administración de una cantidad efectiva de ibuprofeno a un niño típico de 15 kg puede implicar la administración una o dos veces al día de un comprimido o múltiples comprimidos que contienen de alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg de la formulación de la presente invención en donde un comprimido individual contiene, por ejemplo, alrededor de 100 mg de ibuprofeno.

Una "cantidad efectiva" de un descongestionante es una que proporciona alivio efectivo de la congestión, es decir una medicación que deshace la congestión, como las de las vías respiratorias y/o senos nasales, reduciendo la hinchazón. Por ejemplo, una dosis de adulto típica de fenilefrina puede variar de alrededor de 0,14 a alrededor de 0,29 mg/kg por peso del paciente dados cada 6 horas, o de alrededor de 10 mg a alrededor de 20 mg dados cada 6 horas a un adulto típico, con una dosis diaria típica variando de alrededor de 0,60 a alrededor de 1,0 mg/kg/día, o de alrededor de 0,86 mg/kg/día o alrededor de 60 mg de fenilefrina por día para un adulto típico. Por lo tanto la administración de una cantidad efectiva de fenilefrina a un adulto típico de 70 kg puede implicar la administración diaria de una a cuatro veces de un comprimido o múltiples comprimidos, en donde cada comprimido contiene de alrededor de 7,5 mg a alrededor de 30 mg, de una formulación de la presente invención, y en donde un comprimido individual puede contener, por ejemplo, alrededor de 15 mg de fenilefrina. Una dosis pediátrica típica de fenilefrina puede variar de alrededor de 0,25 a alrededor de 0,75 mg/kg dados cada 2 a 4 horas, o de alrededor de 3,75 mg a alrededor de 11,25 mg dados cada 6 horas para un niño típico, para una dosis diaria típica que varía de alrededor de 1,0 a alrededor de 2,7 mg/kg/día, o alrededor de 2 mg/kg/día, o alrededor de 30 mg de fenilefrina por día para el niño típico. La administración de una cantidad efectiva de fenilefrina a un niño típico de 15 kg puede implicar la administración de una a cuatro veces al día de un comprimido o múltiples comprimidos, en donde cada comprimido contiene de alrededor de 3,75 mg a alrededor de 15 mg de la formulación de la presente invención, y en donde un comprimido individual puede contener, por ejemplo, alrededor de 3,75 mg de fenilefrina.

En una realización, la administración oral de las formas de dosificación de la presente invención proporciona al usuario con el primer ingrediente activo, como NSAIDs, en una dosis de liberación modificada que continua liberando el segundo ingrediente activo de la forma de dosificación de tal manera que la duración de su efecto terapéutico sea comparable al del primer ingrediente activo.

En una realización, la forma de dosificación sólida o semisólida contiene una porción de liberación inmediata que contiene tanto ibuprofeno como fenilefrina, y una porción de liberación modificada que contiene una cantidad adicional de fenilefrina. En esta realización, la forma de dosificación puede contener, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor de 25 mg a alrededor de 400 mg, es decir, de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg de una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno, y de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 15 mg, es decir, por ejemplo de alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg de una dosis de liberación inmediata de fenilefrina, y de alrededor de 2,5 mg a alrededor de 20 mg, es decir, por ejemplo de alrededor de 5 mg a alrededor de 15 mg de una dosis de liberación modificada de fenilefrina.

Otra realización de la presente invención está dirigida a las formas farmacéuticas sujetas para su uso en un método para aliviar una congestión nasal y respiratoria en personas con necesidad de ello con la administración oral de pseudoefedrina o fenilefrina, así como aliviar las condiciones asociadas como dolor de cabeza, dolor de articulaciones, pasajes nasales acuosos, ojos llorosos, congestión de los senos y dolor, tos, exudación excesiva de moco y bronquitis por medio de la administración de las formas de dosificación sujetas de la presente invención a dichas personas.

En una realización particular la forma de dosificación contiene una dosis de liberación inmediata de ibuprofeno, una dosis de liberación inmediata de cetirizina y una porción de liberación inmediata de un descongestionante como fenilefrina o pseudoefedrina. En esta realización, la dosis de cetirizina puede variar de alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg en una forma de dosificación.

En una realización, los ingredientes activos pueden administrarse en una forma de dosificación semisólida,

como una cápsula. En esta realización, las partículas de ingredientes activos de liberación modificada recubiertos comprenden, en base al peso total del relleno de la cápsula, de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 20, es decir, por ejemplo de alrededor del 0,1 por ciento a alrededor del 10 por ciento, y el ingrediente activo de liberación inmediata comprende, en base al peso total del relleno de la cápsula, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 60 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 50 por ciento. Los materiales de relleno de la cápsula pueden estar compuestos de, en base al peso total del relleno, de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 80 por ciento, es decir, por ejemplo de alrededor del 30 por ciento a alrededor del 70 por ciento. En esta realización, pueden usarse materiales de relleno de la cápsula adecuados incluyendo, pero no limitado a, agentes alcalinizantes, solventes y solubilizantes adecuados, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de solventes y solubilizantes adecuados para su uso como excipientes de relleno incluyen, pero no están limitados a, aceites vegetales; aceites y triglicéridos neutros; polietilenglicol; estearatos de polioxietileno; lecitina purificada; ésteres de glicerol de ácidos grasos; lecitina combinada en propilenglicol; capril-caproilo macrogol- 8-glicérido; caproil caproil macrogol- 8 glicéridos; aceite de ricino hidrogenado polietoxilado; y mezclas de los mismos.

Ejemplos de solventes y solubilizantes adecuados incluyen la clase química de aceites vegetales incluyendo, pero no limitado a, triglicéridos y triacilgliceroles de aceite vegetal, y específicamente, por ejemplo aceite de maíz.

Los solventes y solubilizantes adecuados también incluyen la clase química de glicéridos poliglicolizados, que incluye, pero no está limitada a, lauril macrogol 32-glicéridos y esteroil macrogol 32-glicéridos, como los vendidos bajo el nombre comercial "Gelucire® 44/14" y "Gelucire® 50/13," disponibles de Gattefosse Corporation, así como la clase química de ésteres de glicerol de ácidos grasos como los vendidos bajo el nombre comercial "Gelucire® 33/01," "Gelucire® 39/01," y "Gelucire® 43/01" disponibles de Gattefosse Corporation y mezclas de los mismos.

Los solventes y solubilizantes adecuados incluyen además la clase química de aceites y triglicéridos neutros incluyendo, pero no limitado a, triglicéridos de cadena media, aceite de coco fraccionado, triglicéridos caprílico y cáprico como los vendidos bajo el nombre comercial "Miglyol® 812" disponible de Condea Vista Corporation y mezclas de los mismos.

Los solventes y solubilizantes adecuados también incluyen la clase química de lecitina de yema de huevo, de soja y vegetal purificada, que incluye pero no está limitada a, fosfatidil colina, 1,2-diacetil-sn-glicero-3-fosforil colina como las vendidas bajo el nombre comercial "Phospholipon® 90 G" disponible de American Lecithin Company, y mezclas de los mismos. Los solventes y solubilizantes adecuados también incluyen la clase química de lecitina combinada en propilenglicol, que incluye pero no está limitada a mezclas estandarizadas de fosfatidilcolina, propilenglicol, mono- y di- glicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo, como los vendidos bajo el nombre comercial, "Phosal® 50 PG" disponible de American Lecithin Coporation.

Los solventes y solubilizantes adecuados también incluyen la clase química de capril-caproil macrogol-8-glicérido y caproil caproil macrogol-8 glicéridos, como los vendidos bajo el nombre comercial "Labrasol®" disponible de Gattefosse Corporation, y mezclas de los mismos.

Los solventes y solubilizantes adecuados también incluyen la clase química de aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, que incluye pero no está limitado a, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, como el vendido bajo el nombre comercial Cremophor® RH 40 disponible de BASF Corporation, y mezclas de los mismos.

Los agentes alcalinizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y mezclas de los mismos.

En una realización de cápsula rellena semisólida particular, el ibuprofeno puede estar presente en un estado solubilizado (es decir, por ejemplo disuelto en los materiales de relleno de la cápsula) e las partículas de liberación modificada que contienen descongestionante pueden estar presentes en un estado dispersado (es decir, por ejemplo suspendidas en los materiales de relleno de la cápsula).

Beneficiosamente, hemos descubierto inesperadamente como estabilizar eficazmente las características de liberación de la porción de liberación modificada de una forma de dosificación sólida o semisólida a lo largo de la vida útil del producto y a lo largo del periodo de tratamiento. Específicamente, hemos superado el desafío de evitar la liberación de ingrediente activo de las partículas en el producto antes de la ingestión, a la vez que se permite la liberación modificada del ingrediente activo de esas mismas partículas en los fluidos gastrointestinales.

Hemos descubierto además como extender la duración del efecto terapéutico del segundo agente activo recubierto a una duración comparable a la poseída por el primer agente activo sin recubrir superando la interacción entre el primer agente activo y el recubrimiento semipermeable en el segundo agente.

Ventajosamente, las formulaciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de formatos incluyendo, por ejemplo, (i) formulaciones secas de dosis individuales medibles con precisión; (ii) formulaciones granulares multidosis que tienen flexibilidad de dosis significativa obtenible midiendo la cantidad diferente de gránulos a ser resuspendidos según sea necesario; (iii) cápsulas de relleno líquido; (iv) cápsulas rellenas de polvo o granulares; (v) formas sólidas masticables, (vi) cápsulas líquidas rellenas con semisólidos (vii) comprimidos recubiertos (viii) medicamentos tipo cápsula simulados y (vix) suspensiones o elixires.

Además, como la formulación es conveniente para administrar y tragar, y el número de dosis diaria del ingrediente activo se reduce, se logra el cumplimiento por el paciente medio. Se anticipan beneficios adicionales en la práctica pediátrica debido a la facilidad en la deglución y administración.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no se pretende que limiten la invención en ninguna manera.

Ejemplo 1: Preparación de Núcleo de Partícula Estratificado de Fenilefrina

Parte A: Preparación de Solución de Estratificación de Fenilefrina

Se prepara una solución de estratificación disolviendo 1440,0 gramos de clorhidrato de fenilefrina en un recipiente de acero inoxidable de 5 litros que contiene 1600 g de agua purificada con mezclado usando un mezclador de laboratorio a 50 RPM durante al menos 30 minutos.

Parte B: Preparación de Núcleo de Partícula de Fenilefrina

Se colocan 5760 g de un almidón modificado disponible comercialmente de Grain Processing Corporation bajo el nombre comercial "Instant Pure-Cote®," y 800 g de cera de carnuba en una unidad de procesamientos de lecho fluido GPCG-5/9 de lecho fluido Glatt. Después de rociar la solución de estratificación del Paso A en el sustrato de almidón durante aproximadamente 40 minutos a una temperatura de entrada de alrededor de 47° C y una tasa de rociado de alrededor de 55 g/minuto, los núcleos de partículas resultantes se secan a 28° C. Los núcleos de partículas secos resultantes contienen aproximadamente un 18,0% de fenilefrina y tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 300 micras.

Ejemplo 2: Preparación de Primera Solución de recubrimiento Semipermeable de Etilcelulosa

Se prepara una solución de recubrimiento disolviendo 350 gramos de etilcelulosa, que está comercialmente disponible de Dow Chemical Corporation bajo el nombre comercial "Ethocel 10 CPS", y 87,5 g de sebacato de dibutilo (DBS), en un solvente que contiene, en base al peso total del solvente, 1531,25 g de acetona y 1531,25 g de alcohol isopropílico (una mezcla 50:50) bajo condiciones ambiente con mezclado usando un mezclador de laboratorio a 75 RPM durante al menos 60 minutos.

La solución de recubrimiento resultante contiene, en base al peso total de la solución de recubrimiento, alrededor del 10 % de etilcelulosa, alrededor del 2,5% de DBS, alrededor del 43,75% de acetona y alrededor del 43,75% de alcohol isopropílico. La solución de recubrimiento resultante contiene alrededor del 12,5% de sólidos compuestos de, en base al porcentaje de peso total de la solución de recubrimiento seca, alrededor del 80 por ciento de etilcelulosa y alrededor del 20 por ciento de DBS.

Ejemplo 3: Preparación de Segunda Solución de Recubrimiento Protectora Independiente del pH

Se prepara una solución de recubrimiento protectora dispersando 1000,0 g de dispersión de copolímeros de etilacrilato metilmetacrilato (30% de sólidos), que está comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial "Eudragit NE-30D", en 745,0 g de agua purificada con mezclado a 25 RPM bajo condiciones ambientales durante 5 minutos. Después se añaden secuencialmente a la misma 3,1 g de una emulsión de simeticona, que es una emulsión no iónica diluible en agua disponible comercialmente de Dow Corporation como "Q7-2587" y que contiene un 30% de simeticona, 2,6 g de polisorbato-80 y 60,0 g de estearato cálcico con mezclado a 50 RPM durante al menos 30 minutos.

La solución de recubrimiento protectora resultante contiene, en base al peso total de la solución de recubrimiento, alrededor del 55 por ciento de Eudragit NE-30D (30% del cual son sólidos), alrededor del 0,17 por ciento de la emulsión de simeticona, alrededor del 0,14 por ciento de polisorbato-80, alrededor del 3 por ciento de estearato cálcico y alrededor del 41 por ciento de agua purificada.

Las cantidades relativas de los sólidos son, en base al porcentaje de peso total de la solución de recubrimiento protectora seca, alrededor del 82 por ciento de Eudragit NE-30D, alrededor del 0,9 por ciento de la emulsión de simeticona, alrededor del 0,7 por ciento de polisorbato-80 y alrededor del 16,4 por ciento de estearato

cálcico.

Ejemplo 4: Preparación de Partículas Recubiertas con Fenilefrina con una Capa de Etilcelulosa Semipermeable Individual

5 Se colocan 1000.0 gramos de los núcleos de partículas de fenilefrina del ejemplo 1 en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 con la solución de recubrimiento semipermeable de etilcelulosa de acuerdo con el Ejemplo 2 rociando la solución a una tasa de alrededor de 16,0 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de alrededor de 38-40° C, con una presión de aire de atomización de aproximadamente 2 bar. Los gránulos de fenilefrina recubiertos resultantes contienen, en base al peso seco total de los gránulos de fenilefrina recubiertos, alrededor del 30% de recubrimiento semipermeable. Las partículas recubiertas resultantes tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 430 micras.

Ejemplo 5: Preparación de Partículas de Fenilefrina Recubiertas, Recubiertas con una Capa Semipermeable y una Capa Protectora Exterior Independiente del pH

15 Se colocan 100.0 gramos de las partículas de fenilefrina recubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se recubren con la solución de recubrimiento protectora Eudragit NE-30D preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 rociando la solución a una tasa de alrededor de 9,0 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de alrededor de 23 - 24° C, y con una presión de aire de atomización de alrededor de 2 bar. Los gránulos de fenilefrina recubiertos resultantes contienen, en base al peso seco total de los gránulos de fenilefrina con doble recubrimiento, alrededor del 27 por ciento de recubrimiento protector exterior. Las cantidades de ingredientes en las partículas con doble recubrimiento secas finales se muestran en la Tabla 1 siguiente:

25 **Tabla 1: Formulación de Partículas Recubiertas Secas**

Ingredientes	Nombre comercial	Porcentaje %(p/p)
Fenilefrina HCl		9.2
Almidón Instantáneo	Pure-cote	36.6
Cera de carnuba		5.1
Etilcelulosa 10 CPS	Ethocel	17.8
Dibutil Sebecato		4.3
Metacrilato de etilacrilato	Eudragit NE-30D	22.0
Emulsión de Simeticona		0.2
Polisorbato-80	Tween-80	0.2
Estearato de calcio		4.4
TOTAL		100.0

Ejemplo 6: Producción de la Mezcla Base del Comprimido & Comprimidos comprimidos que contienen Ibuprofeno de Liberación Inmediata y Fenilefrina Recubierta

50 Todos los materiales expuestos en la Tabla 2 siguiente (excepto por la fenilefrina recubierta y el ibuprofeno) se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 30. Los materiales tamizados, la fenilefrina recubierta y el ibuprofeno se colocan en un Mezclador en V de 4 cuartos, se mezclan durante 5 minutos, después se descargan para dar la mezcla final como se expone en la Tabla 2:

55

60

65

Tabla 2: Componentes de la Mezcla Base del Comprimido

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/tab
Fenilefrina Recubierta (9.2% activa)*	32.94	217.39
Ibuprofeno USP Grado 115 µm	30.30	200.00
Crospovidona	0.75	4.95
Celulosa Microcristalina (Avicel PH)	5.00	33.00
Lactosa	30.26	199.72
Estearato de Magnesio	0.75	4.95
TOTAL	100.0	660.0
* Equivalente a un Dosis de 20 mg de Fenilefrina, las partículas de fenilefrina recubiertas se producen de acuerdo con el Ejemplo 5		

La mezcla resultante se retira del mezclador y se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria a 60 rpm usando utillaje de comprimido cóncavo extra profundo de 7/16 pulgadas para producir comprimidos que tienen un peso de alrededor de 660 mg y un intervalo de dureza de alrededor de 3 a alrededor de 7 kilopondios por la prueba de dureza establecida por Lieberman, y un grosor de alrededor de 0,300 a alrededor de 0,310 pulgadas.

Ejemplo 7: Preparación de una Solución de Capa Protectora Exterior Entérica (para su uso como Segunda Capa de Recubrimiento Protectora)

Se prepara una solución de recubrimiento dispersando 1947,3 g de dispersión de copolímero de metacrilato (30% sólidos), que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial, "Eudragit L30D-55," de Rohm Pharma, en 1112,7 g de agua purificada con mezclado a 25 RPM bajo condiciones ambiente durante 5 minutos. Se añaden después 23,5 g de monoestearato de glicerol y 58,9 g de trietilcitrato a la misma con mezclado a 50 RPM durante al menos 30 minutos.

La solución de recubrimiento resultante contenía, en base a la solución de recubrimiento húmeda total, alrededor del 62 por ciento de Eudragit L30D-55 (30% de la cual son sólidos), alrededor del 0,8 por ciento de monoestearato de glicerol, alrededor de 0,9 por ciento de trietilcitrato y alrededor del 35,4 por ciento de agua purificada.

Las cantidades relativas de sólidos en la solución de recubrimiento es, en base al porcentaje de peso total de la solución de recubrimiento seca, de alrededor del 88 por ciento de Eudragit L30D-55, 4 por ciento de monoestearato de glicerol y 1,9 por ciento de trietilcitrato.

Ejemplo 8: Preparación de Partículas de Fenilefrina Recubiertas, Recubiertas con una Capa Semipermeable y una Capa Protectora Entérica Exterior

Se colocan 1000.0 gramos de las partículas de fenilefrina recubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se recubren con la solución de recubrimiento protectora Eudragit NE-30D preparada de acuerdo con el Ejemplo 7 rociando la solución a una tasa de alrededor de 15,0 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de alrededor de 45° C a alrededor de 71° C, y con una presión de aire de atomización de alrededor de 2 bar. Los gránulos de fenilefrina recubiertos resultantes contienen, en base al peso seco total de los gránulos de fenilefrina con doble recubrimiento, alrededor del 40 por ciento del recubrimiento entérico protector exterior.

La cantidad de ingredientes en las partículas con doble recubrimiento secas finales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Formulación de Partícula Recubierta Seca

Ingredientes	Nombre Comercial	Porcentaje%(p/p)
Fenilefrina HCl		7.5
Almidón Instantáneo	Pure-cote	30.1
Cera de carnuba		4.2
Etilcelulosa 10 CPS	Ethocel	14.6
Dibutil Sebecato		3.6
Copolímero de Metacrilato (Entérico)	Eudragit L30D55	35.1
Monoestearato de Glicerol		1.4
Trietil Citrato		3.5
TOTAL		100.0

Ejemplo 9: Producción de la Mezcla Base de Comprimidos & Comprimidos comprimidos que contiene Ibuprofeno de Liberación Inmediata y Fenilefrina Recubierta (con Recubrimiento de Capa Exterior Entérica)

Todos los materiales expuestos en la Tabla 4 siguiente (excepto la fenilefrina encapsulada y el ibuprofeno) se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 30. Los materiales tamizados, la fenilefrina recubierta y el ibuprofeno se colocan en un Mezclador en V de 4 cuartos y se mezclan durante 5 minutos y se descargan para dar la mezcla final como se expone en la Tabla 4 siguiente:

Tabla 4: Componentes de la Mezcla Base del Comprimido

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/tab
Fenilefrina Recubierta (7.5% activa)*	40.40	266.67
Ibuprofeno USP Grado 115 µm	30.30	200.00
Crospovidona	0.75	4.95
Celulosa Microcristalina (Avicel PH)	5.00	33.00
Lactosa	22.79	150.43
Estearato de Magnesio	0.75	4.95
TOTAL	100.0	660.0
* Equivalente a un Dosis de 20 mg de Fenilefrina, las partículas de fenilefrina recubiertas se producen de acuerdo con el Ejemplo 8		

La mezcla resultante se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria a 60 rpm usando utillaje de comprimido cóncavo extra profundo de 7/16 pulgadas para producir comprimidos que tienen un peso de 660 mg y un intervalo de dureza de alrededor de 3 a alrededor de 7 kilopondios por la prueba de dureza establecida por Lieberman, y un grosor de alrededor de 0,300 a alrededor de 0,310 pulgadas.

Ejemplo 10: Preparación de Partículas de Fenilefrina Recubiertas, Recubiertas con una Capa Semipermeable, una Segunda Capa Entérica y una Capa Protectora Elástica Exterior

Se recubren 1000.0 g de la fenilefrina recubierta preparada de acuerdo con el Ejemplo 8 con la capa independiente del pH protectora preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, para producir partículas recubiertas con 3 capas: una capa interna semipermeable de etilcelulosa, una capa intermedia entérica de Eudragit L-30D y una capa exterior independiente del pH de Eudragit NE30D como sigue:

La fenilefrina recubierta del Ejemplo 3 se coloca en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se recubre con la capa independiente del pH elástica de Eudragit NE30D rociando la solución a una tasa de alrededor de 9,0 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de alrededor de 23-24° C y con una presión de aire de atomización de alrededor de 2 bar. Los granulos de fenilefrina recubiertos resultantes contienen, en base al peso

seco total de los gránulos de fenilefrina, alrededor del 27 por ciento del recubrimiento independiente del pH protector exterior. La cantidad de ingredientes en las partículas con triple recubrimiento secas finales se muestran en la Tabla 5 siguiente:

5

Tabla 5: Formulación de Partículas Recubiertas Secas

10

15

20

25

30

Ingredientes	Nombre comercial	Porcentaje %(p/p)
Fenilefrina HCl		5.5
Almidón Instantáneo	Pure-cote	22.0
Cera de Carnuba		3.1
Etilcelulosa 10 CPS	Ethocel	10.7
Dibutil Sebecato		2.6
Copolímero de Metacrilato (Polímero Entérico)	Eudragit L30D55	25.7
Monoestearato de Glicerol		1.0
Trietil Citrato		2.6
Metilmetacrilato de Etilacrilato	Eudragit NE-30D	22.0
Emulsión de Simeticona		0.2
Polisorbato-80	Tween-80	0.2
Estearato de Calcio		4.4
TOTAL		100.0

Ejemplo 11: Preparación de Mezcla Base de Comprimidos y Comprimidos comprimidos que Contienen Ibuprofeno de Liberación Inmediata y Fenilefrina Recubierta Triple

35

Todos los materiales expuestos en la Tabla 6 siguiente (excepto por la fenilefrina encapsulada y el ibuprofeno) se pasan manualmente a través de un tamiz de malla 30. Los materiales tamizados, la fenilefrina recubierta y el ibuprofeno se colocan después en un Mezclador en V de 4 cuartos y se mezclan durante 5 minutos y se descargan para dar la mezcla final.

40

Tabla 6: Componentes de la Mezcla Base del Comprimido

45

50

55

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/tab
Fenilefrina Recubierta (5.5% activa)*	55.10	363.63
Ibuprofeno USP Grado 115 µm	30.30	200.00
Crospovidona	0.75	4.95
Celulosa Microcristalina (Avicel PH	5.00	33.00
Lactosa	8.10	53.47
Estearato de Magnesio	0.75	4.95
TOTAL	100.0	660.0
* Equivalente a un Dosis de 20 mg de Fenilefrina. Las partículas de fenilefrina recubiertas se producen de acuerdo con el Ejemplo 10.		

60

La mezcla resultante se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria a 60 rpm usando utillaje de comprimido cóncavo extra profundo de 7/16 pulgadas para producir comprimidos que tienen un peso de 660 mg y un intervalo de dureza de alrededor de 3 a alrededor de 7 kilopondios por la prueba de dureza establecida por Lieberman, y un grosor de alrededor de 0,300 a alrededor de 0,310 pulgadas.

65

Ejemplo 12: Preparación de una Solución de Recubrimiento Protectora Entérica Inversa

Se prepara una solución de recubrimiento disolviendo 600 g de poli (butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1, que está disponible comercialmente bajo el nombre comercial "Eudragit E100" de Rohm Pharma, en 6000 g de acetona con mezclado a 25 RPM bajo condiciones ambiente durante 5 minutos. Se añaden después 66,67 g de trietilcitrato a la misma con mezclado a 50 RPM durante al menos 30 minutos.

La solución de recubrimiento resultante contiene, en base al la solución de recubrimiento húmeda, alrededor del 9 por ciento de Eudragit E100, alrededor del 1 por ciento de trietilcitrato, y alrededor del 90 por ciento de acetona.

Ejemplo 13: Preparación de Partículas de Fenilefrina Recubiertas, Recubiertas con una Capa Semipermeable y una Capa Protectora Entérica Inversa Exterior

Se colocan 1000.0 gramos de las partículas de fenilefrina recubiertas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 4 en una unidad de recubrimiento Glatt GPCG-1/3 y se recubren con la solución de recubrimiento protectora Eudragit E-100 preparada de acuerdo con el Ejemplo 12 rociando la solución a una tasa de alrededor de 20 g/min bajo condiciones de temperatura de producto de alrededor de 28° C a alrededor de 35° C, y con una presión de aire de atomización de alrededor de 2 bar. Los gránulos de fenilefrina recubiertos resultantes contienen, en base al peso seco total de los gránulos de fenilefrina con doble recubrimiento, alrededor del 40 por ciento del recubrimiento entérico inverso protector exterior.

La cantidad de ingredientes en las partículas con doble recubrimiento secas finales se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Formulación de Partícula Recubierta Seca

Ingredientes	Nombre Comercial	Porcentaje%(p/p)
Fenilefrina HCl		7.5
Almidón Instantáneo	Pure-cote	30.1
Cera de carnuba		4.2
Etilcelulosa 10 CPS	Ethocel	14.6
Dibutil Sebecato		3.6
Copolímero de Metacrilato (Entérico Inverso)	Eudragit	36.
Trietil Citrato		4.0
TOTAL		100.0

Ejemplo 14: Preparación de una Cápsula Rellena de Semisólidos que Contiene Ibuprofeno Solubilizado y Fenilefrina Recubierta

Se prepara un total de 200 g de mezcla de material de relleno calentando el polietilenglicol 400 y el polietilenglicol 3350 en las cantidades mostradas en la Tabla 8 a 60° C en un vaso de precipitados de acero inoxidable adecuado con mezclado manual hasta que se obtiene una solución clara. Se añaden después el hidróxido de potasio y el ibuprofeno a la misma con mezclado hasta que se disuelven. Se añade después la fenilefrina recubierta con mezclado manual, y la mezcla resultante se llena en las cáscaras de cápsulas de gelatina duras que se entrelazan, y se sellan.

Tabla 8: Componentes de Relleno de Mezcla de Cápsula Semisólida

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/cápsula
Fenilefrina Recubierta (7.5% activa)*	29.63	266.67
Ibuprofeno USP Grado70 µm	22.22	200.00
Polietilenglicol 3350	41.67	375.00
Polietilenglicol 400	4.81	43.33
Hidróxido de Potasio en Polvo	1.88	15.00
TOTAL	100.0	900.0
* Fenilefrina Recubierta Preparada de acuerdo con el Ejemplo 13 y es equivalente a 20 mg de clorhidrato de fenilefrina		

Ejemplo 15: Preparación de una Cápsula Rellena Semisólida que Contiene Ibuprofeno Suspendido y Fenilefrina Recubierta

Se preparan un total de 200 g de mezcla de material de relleno mezclando manualmente jarabe de maíz con alta fructuosa en la cantidad mostrada en la Tabla 9 en un vaso de precipitados de acero inoxidable adecuado, después se añade el ibuprofeno y la fenilefrina recubierta a la misma con un mezclado manual. La mezcla resultante se llena en las cáscaras de cápsulas de gelatina duras que se entrelazan, y se sellan.

Tabla 9: Componentes de Relleno de Mezcla de Cápsula Semisólida

Ingredientes	Porcentaje (p/p)	mg/cápsula
Fenilefrina Recubierta (7.5% activa)*	29.63	266.67
Ibuprofeno USP Grado70 µm	22.22	200.00
Jarabe de maíz con alta fructuosa	48.14	433.3
TOTAL	100.0	900.0
* Fenilefrina Recubierta Preparada de acuerdo con el Ejemplo 8 y es equivalente a 20 mg de clorhidrato de fenilefrina		

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida que comprende:

- 5 a) una primera porción que contiene un primer ingrediente activo compuesto de un NSAID y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el primer ingrediente activo se libera de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata tras el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y
- 10 b) una segunda porción que contiene
- i. núcleos de partículas compuestos de un segundo ingrediente activo, que es diferente del primer ingrediente activo;
- ii. una capa de recubrimiento semipermeable que cubre sustancialmente dichos núcleos de partículas para formar partículas recubiertas; y
- 15 iii. una capa de recubrimiento protectora que cubre sustancialmente dichas partículas recubiertas,
- en la que el segundo ingrediente activo se libera de la segunda porción en una manera de liberación modificada tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución, y en la que la duración del efecto terapéutico del segundo ingrediente activo como se libera de la segunda porción de la forma de dosificación es sustancialmente el mismo que la duración del efecto terapéutico del primer ingrediente activo.
- 20

2. La forma de dosificación de la reivindicación 1 que comprende además una matriz.

25 3. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que dicha capa de recubrimiento semipermeable está compuesta de uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de acetato de celulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos no entéricos, y mezclas de los mismos.

30 4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que dicha capa de recubrimiento protectora está compuesta de polímeros entéricos seleccionados del grupo consistente de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca, polímeros a base de polimetacrilato entérico, y copolímeros y mezclas de los mismos.

35 5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la capa de recubrimiento protectora está compuesta de un lípido, una cera o mezclas de los mismos.

40 6. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la capa de recubrimiento protectora está compuesta de un recubrimiento entérico, y en la que los núcleos de partículas de la segunda porción están compuestas además de una tercera capa de recubrimiento protectora independiente del pH que recubre sustancialmente la capa de recubrimiento protectora.

45 7. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que dicha capa de recubrimiento protectora se selecciona de ésteres de ácidos grasos de sacarosa; monoglicéridos; diglicéridos; triglicéridos; behenato de glicerilo; palmitoestearato de glicerilo; triestearato de glicerilo; trilaurilato de glicerilo; miristato de glicerilo; GLYCOWAX-932; glicéridos de lauroil macrogol-32; glicérido de estearoil macrogol-32; ésteres de ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de ácidos grasos de alrededor de C₁₀ a alrededor de C₄₀; y mezclas de los mismos.

50 8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que dicha capa de recubrimiento protectora está compuesta de una cera seleccionada del grupo consistente de cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera de carnauba, cera de abejas, cera microcristalina y cera de parafina, y mezclas de los mismos.

55 9. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la capa de recubrimiento semipermeable comprende además, en base al peso seco total de la capa de recubrimiento semipermeable, de alrededor del 0,1% a alrededor del 40% de un plastificante.

10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el recubrimiento protector comprende además, en base al peso seco total del recubrimiento protector, de alrededor del 0,1% a alrededor del 40% de un plastificante.

60 11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la proporción de peso de la capa de recubrimiento semipermeable con la capa de recubrimiento protectora es de alrededor de 10:90 a alrededor de 90:10.

12. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la segunda porción está compuesta de, en base al peso seco total de la segunda porción,

65 a) de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 80 por ciento de la primera capa de recubrimiento;

- b) de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento de la segunda capa de recubrimiento; y
- c) de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 80 por ciento de los núcleos de partículas.

5 **13.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación está compuesta de, en base al peso total de la forma de dosificación, de alrededor del 1,0% a alrededor del 80% de la primera porción; y de alrededor del 0,01% a alrededor del 15% de la segunda porción.

10 **14.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación está compuesta de, en base al peso total de la forma de dosificación,

- a) de alrededor del 1,0% a alrededor del 80% del primer ingrediente activo; y
- b) de alrededor del 0,01% a alrededor del 10% del segundo ingrediente activo.

15 **15.** La forma de dosificación de la reivindicación 1 en la que el primer ingrediente activo es un derivado de ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo ingrediente activo es fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 **16.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación está sustancialmente recubierta con un recubrimiento exterior compuesto de un recubrimiento modificador de la liberación o un recubrimiento de liberación inmediata.

25 **17.** La forma de dosificación de la reivindicación 16, que comprende además un sub-recubrimiento intermedio al recubrimiento exterior.

30 **18.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la capa protectora se selecciona del grupo consistente de polímeros entéricos, lípidos, ceras, recubrimientos elásticos y copolímeros y mezclas de los mismos.

35 **19.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el segundo ingrediente activo tiene una solubilidad en agua mayor de alrededor de 5 g/ml, y el NSAID tiene una solubilidad en agua menor de alrededor de 5 g/ml.

40 **20.** La forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación es un cápsula rellena de líquido compuesta de un relleno líquido, el NSAID está sustancialmente solubilizado en el relleno líquido, y las partículas recubiertas de la segunda porción están suspendidas en el relleno líquido.

45 **21.** La forma de dosificación de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar dolor en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar la forma de dosificación de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para proporcionar alivio del dolor al mamífero durante un periodo de tiempo de al menos alrededor de cuatro horas a alrededor de seis horas después de la administración de la forma de dosificación.

50 **22.** La forma de dosificación de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar congestión de los senos en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar la forma de dosificación de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para proporcionar alivio del dolor al mamífero durante un periodo de tiempo de al menos alrededor de cuatro horas a alrededor de seis horas después de la administración de la forma de dosificación.

55 **23.** La forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida de la reivindicación 1, para su uso en un método de administrar un NSAID y un descongestionante a un mamífero con necesidad de ello, dicho método comprende proporcionar a un mamífero dicha forma de dosificación de tal manera que el mamífero recibe una dosis de liberación inmediata de dicho NSAID o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tras la administración, y una dosis de liberación modificada de dicho descongestionante tras la administración de dicha forma de dosificación.

60 **24.** La forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida de la reivindicación 1 en la que dicha forma de dosificación comprende, en base al peso total de la forma de dosificación:

- a) de alrededor del 1,0 por ciento a alrededor del 80 por ciento de una primera porción que contiene un NSAID o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se libera de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata tras el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución;
- b) de alrededor del 0,01 por ciento a alrededor del 15 por ciento de una segunda porción de partículas que contienen un descongestionante, dicho descongestionante siendo liberado de las partículas de una manera modificada tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución; y
- c) de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento de una matriz,

65 en la que el descongestionante se libera de la segunda porción de una manera modificada tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución, y en la que la duración del efecto terapéutico del descongestionante a medida que se libera de la segunda porción de la forma de dosificación es sustancialmente la misma que la duración del efecto terapéutico del NSAID.

25. La forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida de la reivindicación 1 en la que dicha forma de dosificación comprende, en base al peso total de la forma de dosificación:

- 5 a) de alrededor del 0,5 por ciento a alrededor del 3 por ciento de una primera porción que contiene un NSAID y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el primer ingrediente activo se libera de la forma de dosificación de una manera sustancialmente inmediata tras el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y
- 10 b) de alrededor del 0,005 por ciento a alrededor del 1 por ciento de una segunda porción compuesta de
- 15 i. núcleos de partículas que contienen al menos un segundo ingrediente activo;
- ii. una capa de recubrimiento semipermeable que cubre sustancialmente dichos núcleos de partículas para formar partículas recubiertas; y
- iii. una capa de recubrimiento protectora que cubre sustancialmente dichas partículas recubiertas, y
- c) de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 90 por ciento de una matriz,

20 en la que el segundo ingrediente activo se libera de la segunda porción de una manera de liberación modificada tras el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución, el segundo ingrediente activo es diferente del primer ingrediente activo, y la duración del efecto terapéutico del segundo ingrediente activo como se libera de la segunda porción es similar a la duración del efecto terapéutico del primer ingrediente activo como se libera de la primera porción.

25

30

35

40

45

50

55

60

65