

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 743**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2011 PCT/EP2011/061257**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12004231**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11729628 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2590633**

54 Título: **Forma farmacéutica**

30 Prioridad:

09.11.2010 GB 201018917

05.07.2010 GB 201011271

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

29.01.2018

73 Titular/es:

JAGOTEC AG (100.0%)

Eptingerstrasse 61

4132 Muttenz, CH

72 Inventor/es:

GRENIER, PASCAL;

NHAMIAS, ALAIN y

VERGNAULT, GUY

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 651 743 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica, en particular a una forma farmacéutica que se adapta para un tiempo de residencia gástrica prolongado.

10 La administración oral de fármacos es considerada generalmente como la vía más conveniente para la administración de fármacos. No obstante, para muchos fármacos, los niveles de plasma y la duración del efecto que se pueden alcanzar por la vía oral son a menudo limitados por el hecho de que la absorción significativa de fármacos solo puede ocurrir en una sección relativamente corta de la parte superior del aparato digestivo, en particular la porción del aparato digestivo que es proximal al intestino delgado p. ej., duodeno. Se dice que las sustancias medicamentosas que tienen tales sitios de absorción estrechos exhiben una ventana de absorción.

15 Si son posibles niveles plasmáticos terapéuticos de una sustancia medicamentosa solo durante un corto periodo de tiempo debido a una ventana de absorción, se puede intentar abordar el problema mediante el aumento de la frecuencia de dosificación. No obstante, la administración de sustancias medicamentosas a través de múltiples administraciones puede conducir a problemas de cumplimiento por parte del paciente, así como fluctuaciones en los niveles plasmáticos en sangre en función de la rigidez con la que se adhiere un paciente a un régimen de
20 dosificación.

Dado que las ventanas de absorción tienden a ocurrir en la parte superior del aparato digestivo y más particularmente en la región del intestino proximal al estómago, para superar estos problemas se han desarrollado formas farmacéuticas de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas intentan retener una sustancia
25 medicamentosa en el estómago con el fin de mantenerla por encima de su sitio de absorción en la parte superior del aparato digestivo durante largos periodos de tiempo y liberar el fármaco a una velocidad apropiada. De esta manera, la totalidad, o esencialmente la totalidad, de la sustancia medicamentosa pasará en una forma absorbible a través de la ventana de absorción.

30 En la literatura se ha propuesto una serie de conceptos para retención gástrica.

Un enfoque para la retención gástrica implica el uso de materiales de alta densidad. Tales formas farmacéuticas usan su densidad como un medio de retención. Cuando un dispositivo es más denso que los jugos gástricos en los que se coloca, se asentará en el fondo del estómago y se retendrá en los pliegues y las mucosas de la pared
35 estomacal.

Otro enfoque implica el uso de recubrimientos bioadhesivos aplicados a formas farmacéuticas que se pegan a las superficies mucosas del estómago. Con bastante frecuencia, no obstante, el contacto prolongado entre una forma farmacéutica y la mucosa puede dar lugar a la irritación local o incluso a la necrosis de los tejidos.
40

Otro enfoque de retención de una forma farmacéutica en el estómago es emplear una forma farmacéutica que aumenta su tamaño y reduce su densidad después de la administración en respuesta a su contacto con el medio gástrico para formar una forma farmacéutica grande y de baja densidad que flota sobre el contenido del estómago.

45 Las formas farmacéuticas grandes flotantes son deseables por dos razones. Al permanecer en la superficie del contenido del estómago, dicha forma farmacéutica se retrasará en alcanzar el esfínter pilórico. Además, una vez en el esfínter pilórico, su paso será obstaculizado debido a su gran tamaño.

50 Se sabe que los objetos que tienen un tamaño de hasta aproximadamente 7 mm pueden exhibir una liberación retardada en condiciones de alimentación ya que son capaces de flotar sobre el contenido del estómago. No obstante, tales objetos son susceptibles de ser vaciados rápidamente del estómago debido a que su tamaño es más pequeño que la abertura en el esfínter pilórico. El esfínter pilórico abierto tiene un diámetro de aproximadamente 12 a 15 mm en los seres humanos.

55 Se ha notificado que los objetos de aproximadamente 12 a 18 mm de diámetro resisten en general el paso del esfínter pilórico en el estado alimentado. Si dicho objeto era capaz de flotar y retener su tamaño en el fluido gástrico en agitación durante largos periodos de tiempo, sería posible para tales objetos permanecer en el estómago después de que la comida haya pasado y resistir el paso por el esfínter hasta el inicio del complejo motor migratorio interdigestivo. Este complejo motor es esencialmente una fase constitutiva del proceso digestivo que consiste en una
60 serie de contracciones musculares diseñadas para barrer partículas no digeridas más grandes del estómago. Esto puede ocurrir hasta 2 horas después de la ingesta de alimentos.

65 Las formas farmacéuticas flotantes grandes conocidas en la técnica son en general inicialmente bastante pequeñas con el fin de que puedan tragarse, pero se adaptan para expandirse y reducir su densidad después de la administración en respuesta al contacto con el fluido gástrico. Los ejemplos específicos incluyen formas farmacéuticas que se abren en el estómago o incorporan excipientes hinchables o excipientes que generan gas para

efectuar la expansión. No obstante, tales formas farmacéuticas no están exentas de inconvenientes. Sigue existiendo el peligro de que tales formas farmacéuticas presenten un mal funcionamiento y se expandan antes de llegar al estómago. Además, si las formas farmacéuticas se expanden demasiado, existe una preocupación de que podrían resistir el paso a un grado tal que se acumularían en el estómago y causarían un bloqueo.

5 Son conocidas las grandes formas farmacéuticas flotantes, que no se basan en la expansión, pero que derivan su flotabilidad por medio de que comprenden un núcleo hueco que atrapa el aire u otros gases. Normalmente, tales formas farmacéuticas consisten en grandes cápsulas huecas. En el diseño de tales cápsulas, es importante que no sean tan grandes como para ser incómodas o difíciles de tragar. No obstante, incluso las cápsulas muy grandes que
10 flotarán, tales como un tamaño n.º 00, tienen una anchura inferior a 10 mm, que es lo suficientemente pequeña para pasar de forma relativamente rápida por el esfínter pilórico a pesar de su longitud relativamente larga.

El documento WO 2005/048947 describe una forma farmacéutica oral que se dice que es significativamente más fácil de tragar. En una realización, la forma farmacéutica oral está configurada de manera que al menos la porción
15 de la forma farmacéutica oral que tiene el material de relleno (es decir, el extremo contrapesado de la forma farmacéutica oral) se hunde bajo la superficie del líquido con el que se toma la dosificación oral.

El documento US 2003/0194429 describe una cápsula con múltiples compartimentos que incluye una cápsula primaria y una cápsula secundaria que se pueden colocar selectivamente dentro de una periferia interna de la cápsula primaria. El principio o principios activos de la cápsula primaria tienen un estado físico diferente del estado físico del principio o principios activos de la cápsula secundaria.
20

Ni el documento WO 2005/048949 ni el documento US 2003/0194429 describen el recubrimiento de la forma farmacéutica con un material de recubrimiento que comprende una sustancia medicamentosa.
25

Sigue siendo necesario proporcionar formas farmacéuticas de retención gástrica que floten con el fin de flotar sobre el contenido del estómago y sean lo suficientemente grandes como para resistir el paso por el esfínter pilórico. Al mismo tiempo, la forma farmacéutica debe ser lo suficientemente compacta como para que un paciente se la trague con facilidad. Por último, dicha forma farmacéutica no debería depender de la expansión/reducción de la densidad después de la ingestión para alcanzar su tamaño y flotabilidad.
30

El solicitante ha descubierto actualmente que una forma farmacéutica alargada, tal como una cápsula, cuya longitud a lo largo de su eje largo es mayor que el diámetro del esfínter pilórico, se contrapesa en un extremo con un agente lastrante apropiado tal que flota en un fluido acuoso no con su eje largo paralelo a la superficie del fluido, sino más bien esencialmente perpendicular al mismo, es capaz de flotar y resistir el paso por el esfínter pilórico a pesar de que el diámetro de dicha forma farmacéutica pueda ser suficientemente pequeño como para pasar por el esfínter. En otras palabras, la forma farmacéutica que resiste el paso por el esfínter no se basa en su tamaño, sino en su tamaño combinado con su capacidad para orientarse adecuadamente en el fluido gástrico.
35

La invención proporciona en uno de sus aspectos una forma farmacéutica alargada de forma generalmente cilíndrica que tiene dos extremos opuestos, la forma farmacéutica tiene una forma destinada a flotar en el fluido gástrico, en el que la forma farmacéutica se contrapesa de manera que un extremo sea más pesado que el otro extremo.
40

La longitud de la forma farmacéutica alargada de acuerdo con la presente invención a lo largo de su eje largo, es tal que es mayor en esta dimensión particular que el diámetro medio de la válvula pilórica en los seres humanos. Preferentemente, la forma farmacéutica tiene al menos una longitud de 12 mm y tiene más preferentemente una longitud de 15 mm o mayor a lo largo de este eje. El límite superior para la longitud a lo largo de este eje se determina por lo que permite que un paciente humano se la trague de forma más cómoda. Preferentemente, la forma farmacéutica en esta dimensión no es superior a 30 o 31 mm.
45

La forma farmacéutica de acuerdo con la invención puede encontrarse en cualquier forma conveniente para la administración oral por un sujeto humano. La forma farmacéutica puede encontrarse en forma de un comprimido o una cápsula, más particularmente una cápsula hueca.
50

Las cápsulas están disponibles en una amplia variedad de tipos y cualquier cápsula para su uso farmacéutico se contempla para su uso en la presente invención. Las cápsulas incluyen cápsulas duras de gelatina, cápsulas blandas elásticas o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los ejemplos de cápsulas incluyen una cápsula de gelatina tal como la cápsula CONI-SNAP (nombre comercial, disponible comercialmente en CAPSUGEL AG, una compañía de Pfizer), una cápsula de almidón de maíz tal como CAPILL (nombre comercial, disponible comercialmente en Warner-Lambert Company, EE.UU.), una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa tal como la cápsula HPMC (nombre comercial, disponible comercialmente de Japan ELANCO CO. LTD., Japón) y similares. Entre éstas, son preferentes una cápsula de gelatina y una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa.
55

Normalmente las cápsulas consisten en dos hemisferios, que se forman para cooperar de manera tal que se pueda deslizar sobre el otro para formar un conjunto sellado. Después de haberse formado y rellenado una cápsula, se puede unir o juntar en la junta entre los hemisferios para efectuar un sellado.
60

Aunque originalmente diseñadas para el llenado de líquidos, las cápsulas LICAPS de Capsugel con forma corporal especialmente diseñada para el sellado con LEMS™ (*Liquid Encapsulation Microspray Sealing*) para asegurar un alto nivel de estanqueidad, son una opción preferente para la invención. El método LEMS es bien conocido en la técnica y no necesita explicación detallada alguna en este caso. Brevemente, para sellar una cápsula entre sí, una solución que contiene agua y alcohol se puede pulverizar entre las partes a sellar con el fin de reducir el punto de fusión de la gelatina, a continuación con un calentamiento ligero, el disolvente se evapora y la fusión de las piezas de la cápsula se logra sin dejar prácticamente marca visible alguna en el exterior. Garantiza la disponibilidad de una superficie lisa que ayuda a conseguir la aplicación del recubrimiento de la película ajustado fluido y continuo sobre las cápsulas formadas.

Las cápsulas para su uso farmacéutico vienen en tamaños convencionales que se ajustan a un sistema de numeración, que indica su longitud, diámetro y volumen. La cápsula más grande empleada para la ingesta humana se cataloga como un tamaño n.º 000, mientras que la más pequeña tiene un tamaño n.º 5.

Una cápsula con tamaño n.º 000 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 9,9 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 26,1 mm. Por "longitud cerrada" se entiende la longitud de una cápsula medida una vez que los dos hemisferios de la cápsula se han fijado y sellado entre sí.

Una cápsula con tamaño 00 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 8,5 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 23,3 mm.

Una cápsula con tamaño 00e1 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 8,5 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 25,3 mm.

Una cápsula con tamaño 0 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 7,6 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 21,7 mm.

Una cápsula con tamaño 1 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 6,9 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 19,4 mm.

Una cápsula con tamaño 2 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 6,3 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 18,0 mm.

Una cápsula con tamaño 3 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 5,8 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 15,9 mm.

Una cápsula con tamaño 4 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 5,3 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 14,3 mm.

Una cápsula con tamaño 5 tendrá normalmente un diámetro de aproximadamente 4,9 mm y una longitud cerrada de aproximadamente 11,1 mm.

Como se ha indicado anteriormente, la forma farmacéutica de la presente invención es más pesada en uno de sus extremos que en el otro.

El contrapeso entre los dos extremos es tal que cuando se coloca en un fluido acuoso, la forma farmacéutica se auto-orientará para flotar con su eje largo esencialmente perpendicular a la superficie del líquido con el extremo relativamente más pesado dirigido generalmente hacia abajo en el fluido y el extremo relativamente más ligero dirigido en general hacia arriba y alejado del fluido.

El contrapeso puede lograrse por medio de un agente lastrante que se aplica a un extremo de la forma farmacéutica alargada. El agente lastrante puede aplicarse proximal a un extremo de la forma farmacéutica o puede estar en cualquier lugar cerca de un extremo de la misma, siempre que se contenga dentro de un hemisferio de la forma farmacéutica y a condición de que la forma farmacéutica sea capaz de auto-orientarse y flotar de la forma descrita anteriormente.

Los agentes lastrantes se seleccionan por su alta densidad así como por su inercia fisiológica. El sulfato de bario es un agente lastrante adecuado, al igual que lo es el fosfato de calcio dibásico, óxido de hierro, hierro, dióxido de titanio, carbonato de calcio de alta densidad, en particular, carbonato de calcio que tiene una densidad de aproximadamente 1,3 o superior, sulfato de calcio y similares. Por supuesto, es opcional usar dos o más de estos agentes lastrantes en combinación. Entre los agentes lastrantes antes mencionados, el más preferente es el sulfato de bario.

La cantidad del agente lastrante a incorporar en una forma farmacéutica dependerá de la naturaleza del agente lastrante seleccionado y, en particular, de su densidad. Debe ser suficiente para aumentar la densidad de la forma farmacéutica de manera tal que se oriente como se ha descrito anteriormente, sin causar que la forma farmacéutica

se hunda en el fluido gástrico. En el caso de una forma farmacéutica de cápsula hueca, la cantidad de agente lastrante se puede calcular fácilmente teniendo en cuenta el volumen de la forma farmacéutica. Por ejemplo, una cápsula de gelatina con tamaño n.º 00 tendrá un volumen de aproximadamente 0,95 ml y un peso medio de 119 mg. Teniendo en cuenta la cantidad de sustancia medicamentosa y cualquier excipiente presente en la forma farmacéutica, se puede calcular con facilidad la cantidad de agente lastrante para proporcionar el efecto deseado.

El peso del agente lastrante puede oscilar de 10 hasta 500 mg, más particularmente de 10 a 400 mg, aún más particularmente entre 100 y 350 mg, más particularmente de 50 a 250 mg.

10 El agente lastrante puede formarse como una parte integral de la forma farmacéutica o puede aplicarse a la misma o formar parte de su llenado en el caso de que la forma farmacéutica sea una cápsula hueca.

15 Haciendo referencia a las cápsulas huecas a modo de ilustración, el agente lastrante puede mezclarse con los materiales formadores de la pared de la cápsula y formar parte de la cápsula o puede aplicarse como un recubrimiento en la pared de la cápsula. Alternativamente, el agente lastrante puede formar parte del llenado de la cápsula.

20 Como parte del llenado, el agente lastrante puede adoptar la forma de un comprimido pequeño, minitab, gránulo, partícula, pastilla o perla o puede comprender más de uno de éstos. Como se ha indicado anteriormente, el agente lastrante debe contenerse en un solo extremo de la forma farmacéutica con el fin de que se pueda inclinar la forma farmacéutica para flotar en el fluido gástrico de la manera descrita anteriormente. Como tal, el pequeño comprimido, gránulo, partícula, pastilla, perla o similares, puede fijarse en la cápsula en un extremo e impedir que se mueva esencialmente de esta posición.

25 En una realización particular de la invención, la forma farmacéutica se encuentra en forma de una cápsula hueca y el agente lastrante se aplica en forma de uno o más de un pequeño comprimido, gránulo, partícula, perla o pastilla, como parte del llenado de dicha cápsula. En una realización más particular, la cápsula es una cápsula con un tamaño n.º 00. En una realización aún más particular, el agente lastrante se emplea en una cantidad de 150 a 450 mg, más particularmente de 50 a 250 mg.

30 Si el agente lastrante se aplica como parte del llenado de una cápsula, puede fijarse o adherirse a un extremo de la cápsula por medio de un adhesivo o por acoplamiento por fricción con la superficie interna de la pared de la cápsula. Alternativamente, la cápsula puede contener un material de llenado adicional, que se adapta para llenar esencialmente el volumen de la cápsula para retener de ese modo el agente lastrante en un extremo de la cápsula y evitar que se mueva o limitar su movimiento a fin de que se retenga en un extremo de la cápsula y la cápsula permanezca auto-orientada. El material de llenado adicional puede adoptar numerosas formas. Por ejemplo, puede encontrarse en forma de tampón, más particularmente tampón de algodón. El material de llenado adicional puede encontrarse incluso en la forma de un pequeño tapón de un material de cera. El material de cera puede tener un punto de fusión bajo para permitirle verterse sobre el material de alta densidad de modo tal que cuando se solidifica, mantiene y retiene el agente lastrante en la ubicación correcta en el volumen de la cápsula. Los materiales tales como macrogol y ceras lipídicas naturales o semisintéticas se pueden usar para este fin. La opción preferente es una cera lipófila de escaso valor HLB que tiene un punto de fusión superior a 37 °C. En una realización preferente, el punto de fusión del material es superior a 50 °C.

45 En una realización particular, el material de llenado adicional puede proporcionarse en forma de una segunda cápsula, de menor diámetro y longitud de modo que pueda caber dentro de la primera cápsula dejando el volumen libre entre las cápsulas con el fin de recibir el agente lastrante. Esta realización de la cápsula se muestra en la Figura 1.

50 En una realización particular, una cápsula con tamaño n.º 2 puede introducirse en el interior de una cápsula con tamaño n.º 00 para proporcionar una forma farmacéutica de cápsula en cápsula. De esta manera, aún hay suficiente volumen de llenado en la cápsula n.º 00 para recibir un agente lastrante y evitar que el agente lastrante se desplace esencialmente de un extremo de dicha cápsula n.º 00. El experto en la materia apreciará no obstante, que son posibles otras combinaciones de cápsulas internas y externas, siempre que la cápsula externa tenga un tamaño que se pueda tragar fácilmente y aún retenerse en el estómago en virtud de su tamaño en relación con el esfínter pilórico; y el volumen entre las cápsulas sea suficientemente grande como para recibir un agente lastrante y prevenir esencialmente su movimiento dentro de este volumen.

60 Las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención tienen por objeto servir como vehículos para sustancias medicamentosas. Una sustancia medicamentosa puede incorporarse en la forma farmacéutica de cualquier manera conveniente. No obstante, en una realización particular, la sustancia medicamentosa puede estar formada como un recubrimiento alrededor de la forma farmacéutica. En una realización particular, la forma farmacéutica es una cápsula, más particularmente una cápsula en una cápsula. La superficie externa de la cápsula se recubre con un recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

65 Las sustancias medicamentosas útiles en la presente invención incluyen cualquier material fisiológica o

farmacéuticamente que produzca un efecto o efectos localizados o sistémicos en animales, incluyendo mamíferos de sangre caliente, seres humanos y primates; animales domésticos o de granja tales como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio tales como ratones, ratas y cobayas; animales de zoológico y salvajes; y similares. Las sustancias medicamentosas incluyen compuestos inorgánicos y orgánicos, que

5 incluyen, sin limitación, aquellas sustancias que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinópticos, sitios de unión neuroefectora, sistemas endocrino y hormonal, sistema inmunológico, sistema reproductor, sistema esquelético,

10 El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) introducido por la AAF ha categorizado sustancias medicamentosas de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad intestinal. Se prevé que las sustancias medicamentosas que son altamente solubles y permeables (Clase I) se absorban bien cuando se administran por vía oral. Las demás sustancias (clases II a IV) son o poco solubles o poco permeables o poco solubles y poco permeables. Se espera que estas sustancias presenten desafíos para el desarrollo de productos farmacéuticos con

15 una buena biodisponibilidad o con características de liberación sostenida. Las cantidades crecientes de sustancias medicamentosas se encuentran en II a IV y muchas de éstas muestran una absorción variable en diferentes regiones del AD, en particular en el estómago, duodeno y yeyuno. Las sustancias medicamentosas de este tipo se pueden emplear en la presente invención.

20 Las clases particulares de sustancias medicamentosas útiles en la presente invención son, por ejemplo, algunos ácidos nucleicos activos o aminoácidos y sus derivados, sustancias peptidomiméticas, agentes antiulcerosos, proteínas, enzimas, inhibidores de enzimas, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glicoproteínas, lipoproteínas, péptidos, polipéptidos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, antipsicóticos, anticonvulsivos, antiepilépticos, antidepresivos, relajantes musculares, agentes

25 antiparkinsonianos, antimigrañosos, analgésicos, inmunosupresores, antiinflamatorios, antihistamínicos, anestésicos locales, contractores musculares, antimicrobianos, antimaláricos, antivirales, antibióticos, agentes antiobesidad, agentes antidiabéticos, agentes hormonales incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrogénicos, antiparasitarios, neoplásicos, antineoplásicos, antihiperlipémicos, hipoglicémicos, agentes

30 nutricionales y suplementos, suplementos de crecimiento, grasas, oftálmicos, agentes antienteritis, electrolitos y agentes de diagnóstico.

Los ejemplos de sustancias medicamentosas útiles en la presente invención incluyen edisilato de proclorperazina, sulfato ferroso, albuterol, ácido aminocaproico, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de benzfetamina, sulfato de isoproterenol, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, metformina, clorhidrato de metilfenidato, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina, difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, anisindiona, tetranitrato de difenadiona eritritilo, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, nifedipina, metazolamida, bendroflumetazida, clorpropamida, glipizida, gliburida, gliclazida, tolbutamida, clorproamida, tolazamida, acetoexamida, troglitazona, orlistat, bupropión, nefazodona, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de aluminio, metotrexato, acetyl sulfisoxazol, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, dexametasona y su derivados tales como betametasona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-beta-estradiol, etinilestradiol, etinilestradiol 3-metil éter,

45 prednisolona, acetato de 17-beta-hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, iloperidona, terfandina, fexofenadina, aspirina, acetaminofeno, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, selegilina, clorpromacina, metildopa, dihidroxifenilalanina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, captopril, mandol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina, alclofenaco, mefenámico, flufenámico, difuninal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, lercanidipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamil, galopamil, amlodipina, mioflazina, lisinopril, enalapril, captopril, ramipril, enalaprilato, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidil, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina, imipramina y sales farmacéuticas de estos

55 agentes activos.

Los ejemplos adicionales son proteínas y péptidos que incluyen, entre otros, ciclosporinas, tales como ciclosporina A, insulina, colchicina, glucagón, hormona estimulante de la tiroides, hormonas paratiroides y pituitaria, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormona tirotrópica, hormona estimulante del folículo, gonadotropina coriónica, hormona liberadora de gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina porcina, oxitocina, vasopresina, prolactina, somatostatina, lipresina, pancreocimina, hormona luteinizante, LHRH, interferones, interleucinas, hormonas de crecimiento tales como hormona del crecimiento humano, hormona del crecimiento bovino y hormona de crecimiento porcino, inhibidores de la fertilidad tales como prostaglandinas, promotores de la fertilidad, factores de crecimiento y factor de liberación de la hormona del páncreas humano.

65

La presente invención es particularmente útil para administrar sustancias medicamentosas que se absorben de

manera deficiente en el aparato digestivo inferior, pero se absorben adecuadamente en el aparato digestivo superior (es decir, el intestino delgado) o sustancias que exhiben una pobre solubilidad de manera tal que el aumento del tiempo de retención en el estómago permite una mayor cantidad de la sustancia a disolver de la forma farmacéutica que podría disolverse. Normalmente, los agentes antivirales, antifúngicos y antibióticos, p. ej., sulfonamidas, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos y tetraciclinas, son clases representativas de sustancias para las que la invención es particularmente útil. Tales agentes antibióticos pueden incluir, por ejemplo, antibióticos beta-lactámicos, vancomicina, clidamicina, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacino, amoxicilina, clindamicina, ceftriaxona, cefotaxima, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina, doxiciclina, espectinomicina, ofloxacina, rifampina, minociclina, doxiciclina, aztreonam, imipenem, meropenem, nitrofurantoína, azitromicina, atovacuona, trimetrexato, dapsona, primaquina, trimetrexato, ketoconazol, fluconazol, anfotericina B, itraconazol, trifluridina, foscarnet, zidovudina, amantadina, interferón alfa, sulfonamidas, tales como sulfisoxazol, sulfadiazina, y sulfasalazina, quinolonas y fluoroquinolonas tales como, por ejemplo, cinoxacina, forfloxacina, difprofloxacina, ofloxacina, esparfloxacinina, lomefloxacina, fleroxacinina, pefloxacina y amifloxacina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina y neomicina. Los agentes antivirales representativos incluyen aciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, sorivudina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, amantadina, interferones, p. ej., interferón alfa, ribavirina, rimantadina, inhibidores nucleósidos del RT, tales como lamivudina y adefovir, inhibidores no nucleósidos tales como nevirapina, delaviridina, ivirida, saquinavir e indinavir, inhibidores nucleósidos de ADNp tales como famciclovir, fialuridina, cidofovir y lobucavir, oligonucleótidos antisentido tales como afovirsen, receptores señuelos tales como sICAM-1, agentes de unión a cápsida tales como pirodavidin e inhibidores de neuraminidasa tales como GG167.

Los ejemplos específicos de sustancias medicamentosas que se absorben con facilidad en el aparato digestivo superior con relación al aparato digestivo inferior son aciclovir, ganciclovir, cimetidina, ranitidina, captopril, metildopa, selegilina y similares. Los ejemplos específicos de agentes activos que exhiben pobre solubilidad en agua son difenidol, clorhidrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de trietilperazina, anisidona, difenadiona, tetranitrato de eritritilo, digoxina, isofilurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropamida, tolazamida, acetato de clormadionona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de aluminurri, metotrexato, acetil sulfisoxazol, eritromicina, progestinas, esterogénico, corticosteroides progestacionales, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, tramcinolona, metiltesterona, 17-beta-estradiol, etinilestradiol, clorhidrato de prazosina, etinil estradiol 3-metil éter, pednisolona, acetato de 17-alfa-hidroxi progesterona, 19-norprogesterona, norgestrel, noretindrona, progesterona, norgestrona, noretinodrel y similares.

La retención de una forma farmacéutica de la presente invención en el estómago durante un largo periodo de tiempo la hace especialmente útil para el tratamiento localizado de los trastornos de acidez gástrica y gastrointestinales tales como úlceras duodenales, úlceras pépticas y gastritis crónica. Las sustancias medicamentosas representativas para tales usos incluyen antiácidos cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, bifetidina, nifetidina, roxatidina, zolentina, omeprazol, lansoprazol tales como carbonato de magnesio, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, óxido de magnesio, sucralfato, carbenoloxalona, misoprostol, pirenzepina, telenzepina, sales de bismuto, y agentes activos útiles para el tratamiento de *Helicobacter pylori*, tales como metronidazol, timidazol, amoxicilina, claritromicina, doxiciclina, minociclina y tetraciclina.

La presente invención es particularmente adecuada para la administración de sustancias medicamentosas contra *Helicobacter pylori*, p. ej., antibióticos como se ejemplifica por minociclina, que son capaces de penetrar en el espacio entre el revestimiento del estómago interior y la capa mucosa protectora del estómago, en la que el organismo *Helicobacter pylori* está presente, con el resultado de la erradicación del organismo *Helicobacter pylori* ya sea totalmente o en tal grado que se minimiza la recaída tras el tratamiento para una gran porción de la población en tratamiento. El aumento de tiempo de residencia del agente activo en el estómago proporcionado por la presente invención permite un periodo de administración de agente activo en el sitio del organismo. El aumento de la eficiencia y eficacia del tratamiento proporcionado por la presente invención permite a uno tratar los trastornos gástricos en un gran número de sujetos con formas farmacéuticas que tienen un solo agente activo, preferentemente minociclina. Por consiguiente, se evita la necesidad de tener que emplear regímenes de tratamiento complicados dirigidos a la eliminación del organismo *Helicobacter pylori*, tales como regímenes triples de fármacos que combinan un PPI con dos antibióticos.

Aunque por razones de eficacia, seguridad, economía, conveniencia y/o eficiencia puede ser deseable usar una sola sustancia medicamentosa en las formas farmacéuticas de la presente invención, queda entendido que más de una sustancia medicamentosa se puede incorporar en la forma farmacéutica de la presente invención.

Las sustancias medicamentosas pueden encontrarse en diversas formas, tales como moléculas sin carga, componentes de complejos moleculares o sales farmacéuticamente aceptables no irritantes. Además, se pueden emplear los derivados simples de los agentes (tales como éteres, ésteres, amidas, etc.) que se hidrolizan con facilidad por el pH del cuerpo, enzimas, etc. Sus isómeros puros farmacéuticamente aceptables también se pueden usar.

El tamaño de partículas de la sustancia medicamentosa es preferentemente inferior a 50 micrómetros, más

preferentemente inferior a 10 micrómetros, aún más particularmente inferior a 1 micrómetro. La preparación de la sustancia medicamentosa para lograr el tamaño de partículas deseable se encuentra dentro del alcance del experto en la materia y se puede lograr usando cualquier tecnología conocida para proporcionar micrómetros o un intervalo de tamaño de partículas submicrómetro conocido en la técnica.

5 Además de la sustancia medicamentosa, el recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa puede comprender excipientes que afectan al perfil de liberación de la sustancia medicamentosa. Los excipientes pueden proporcionar liberación inmediata, liberación sostenida o una mezcla de liberación inmediata y sostenida.

10 La expresión "liberación inmediata" como se usa en la presente invención toma su significado reconocido en la técnica. Se considera que un recubrimiento actúa con liberación inmediata si cumple con los requisitos de desintegración y/o disolución para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata como se establece, por ejemplo, en la Farmacopea Estadounidense.

15 Las características de disolución de un recubrimiento de liberación inmediata son preferentemente tales que muestra aproximadamente el 75 % de disolución en aproximadamente 60 minutos en una solución tamponada a una temperatura de 37 grados centígrados con una velocidad de paletas de 50 rpm usando un método con paletas con un aparato n.º 2. USP 26/NF 21 ("Disolución 71 1") describe métodos y aparatos de ensayo compendial, lo que permite a los investigadores evaluar que se cumplan los requisitos de disolución y el presente documento también se incorpora por referencia.

20 La expresión "liberación sostenida" se usa en relación a un recubrimiento, significa que el recubrimiento se adapta para liberar una sustancia medicamentosa en un cierto tiempo o en una cierta ubicación para lograr un objetivo terapéutico que no es posible usando un recubrimiento de liberación inmediata convencional. Más particularmente, significa que la liberación de una sustancia medicamentosa es tal que los niveles plasmáticos en sangre de la sustancia se mantienen dentro de un intervalo terapéutico y por debajo de un nivel tóxico para un periodo pertinente.

25 Los excipientes adicionales se emplean en un recubrimiento de liberación inmediata y/o de liberación sostenida para potenciar las propiedades voluminosas del recubrimiento, p. ej., estabilidad mecánica y similares. Estos excipientes incluyen normalmente plastificantes para mejorar la flexibilidad de un recubrimiento, diluyentes o materiales de relleno, aglutinantes o adhesivos; desintegrantes o agentes de desintegración, antiadherentes, deslizantes o lubricantes y otros adyuvantes diversos, tales como colorantes y aromatizantes.

30 Los plastificantes adecuados incluyen glicerina, propilenglicoles, polietilenglicoles (p. ej., PEG 400 o 900), triacetina, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato, y ésteres de ftalato.

35 Los diluyentes adecuados incluyen materiales de relleno inertes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina tal como Avicel PH12, Avicel PH101 y Avicel PH102; lactosa tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra y farmatosa DCL 2; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress; manitol; almidón; sorbitol; fructosa; sacarosa y glucosa. El diluyente se usa preferentemente en una cantidad de 0,1 % a 90 % en peso, más particularmente 50 % en peso, del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

40 Los lubricantes adecuados o deslizantes o agentes antiadherentes, incluyen, por ejemplo, sílice pirogenada o dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil 200 o Cab O Sil, talco, bentonita, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato sódico, polietilenglicol y laurilsulfato de sodio. El lubricante se usa preferentemente en una cantidad de 0,5 a 10 % en peso, en particular 1 % en peso, del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

45 Los aglutinantes adecuados incluyen polietilenglicoles tales como PEG 6000; alcohol cetosteárico; alcohol cetílico; éteres alquil de polioxietileno; derivados de aceite de ricino de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno; estearatos de polioxietileno; poloxámeros; ceras, ácidos alginicos y sales de los mismos; HPC; HPMC; metilcelulosa; maltodextrina y dextrina; povidona; resinas; almidón y almidones modificados. El aglutinante se puede usar preferentemente en una cantidad de 2 a 10 % en peso, más particularmente 5 % en peso, del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

50 Los disgregantes adecuados incluyen almidón glicolato de sodio, tal como Explotab (RTM), crospovidona tal como Kollidon CL, Polyplasdone XL, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio tal como AcDiSol y almidón. El disgregante se puede usar preferentemente en una cantidad de 2 a 10 % en peso, más particularmente 5 % en peso, del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

55 Si se requiere liberación sostenida, el recubrimiento puede contener cualquiera de los ingredientes antes mencionados o adyuvantes en las cantidades mencionadas. No obstante, además el recubrimiento debe contener un agente de control de velocidad de liberación.

La expresión "agente de control de velocidad de liberación" incluye cualquier agente que controla la velocidad de liberación de un ingrediente en términos de duración o ubicación con el fin de dar un efecto terapéutico que no es posible con una formulación de liberación inmediata convencional, e incluye polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos o mezclas de los mismos, o copolímeros de los mismos o mezclas de estos polímeros y copolímeros.

5 Los ejemplos de agentes de control de velocidad de liberación a usar en la presente invención incluyen hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; poli(óxido de etileno); alquilcelulosa tal como etilcelulosa y metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados de celulosa hidrófila; polietilenglicol; acetato de celulosa; acetato butirato de celulosa; acetato ftalato de celulosa; acetato trimelitato de celulosa; acetato ftalato de polivinilo; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(metacrilato de alquilo); y poli(acetato de vinilo). Otros polímeros hidrófobos adecuados incluyen polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, zeína, ceras, goma laca y aceites vegetales hidrogenados.

15 El agente de control de velocidad de liberación incluye preferentemente una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una hidroxipropilcelulosa (HPC), un poli(óxido de etileno), una etilcelulosa o una combinación de los mismos, presente preferentemente en una cantidad de 10 a 90 % basado en el peso del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa.

20 Los tipos preferentes de HPMC para su uso de acuerdo con la invención son aquellos vendidos bajo la marca comercial Methocel (Dow Chemical Co.). Methocel adecuados incluyen las calidades K tales como Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel K100LV y Methocel K4M. Otros Methocel adecuados incluyen las calidades E, F y J.

Al igual que HPCs, pueden encontrarse los vendidos bajo la marca comercial Klucel (Hercules, Inc.) o equivalentes. Klucel adecuados incluyen Klucel LF, Klucel JF, Klucel GF, Klucel MF y Klucel HF.

Al igual que poli(óxido de etileno) se pueden citar los vendidos bajo la marca comercial Sentry Polyox (Union Carbide Corp.) o equivalentes. Polyoxs adecuados incluyen las calidades Polyox WSR tales como Polyox WSR Coagulant, Polyox WSR-301, Polyox WSR-303, Polyox WSR N-12K, Polyox WSR N-60K, Polyox WSR-1105, Polyox WSR-205 y Polyox WSR N-3000.

Al igual que las etilcelulosas para su uso de acuerdo con la invención se pueden citar las vendidas bajo la marca comercial Ethocel (Dow Chemical Co.) o equivalentes, p. ej., Surelease (Colorcon).

35 Las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa tienen preferentemente una viscosidad (solución al 2 % en peso a 20 grados C) de aproximadamente 5 a 100.000 cps, preferentemente de 4.000 a 100.000 cps. Son especialmente adecuados los tipos Methocel K o sus equivalentes. Las hidroxipropilcelulosas usadas de acuerdo con la invención tienen preferentemente un peso molecular promedio en número de aproximadamente 80.000 a 1.150.000, más preferentemente de 80.000 a 600.000.

40 Las calidades de óxido de polietileno tienen preferentemente pesos moleculares promedios en número de aproximadamente 100.000 a 7.000.000, más preferentemente de 900.000 a 7.000.000. Especialmente adecuado es Polyox WSR Coagulant, que tiene un peso molecular de 5.000.000. Las calidades de etilcelulosa usadas de acuerdo con la invención tienen preferentemente una viscosidad de aproximadamente 3 a 110 cps, más preferentemente 7 a 100 cps.

El recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa se puede aplicar directamente a la superficie externa de la forma farmacéutica. No obstante, de acuerdo con la presente invención un pre-recubrimiento se puede establecer en la forma farmacéutica antes de aplicar el recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa. Un pre-recubrimiento puede aplicarse por razones de aumento de la estabilidad física de la forma farmacéutica. En el caso de una forma farmacéutica en forma de una cápsula, un pre-recubrimiento puede añadir resistencia a la cápsula, sellarla, evitar las fugas de los ingredientes de su volumen de llenado o proteger la cápsula del contenido del estómago.

55 El pre-recubrimiento puede ser un recubrimiento entérico. Un recubrimiento entérico, siendo resistente a los fluidos gástricos, retendrá la integridad de la forma farmacéutica durante el periodo de liberación de la sustancia medicamentosa.

60 Los recubrimientos entéricos se conocen en la técnica. Un recubrimiento entérico comprende un polímero formador de película, que es soluble en un medio acuoso de un pH superior a 5 pero no es soluble en un medio acuoso de un pH de aproximadamente 5 o menos. Los polímeros entéricos a modo de ejemplo incluyen derivados de celulosa, copolímeros acrílicos, copolímeros de ácido maleico, derivados de polivinilo, goma laca y similares.

65 Los ejemplos particulares de derivado de celulosa son, por ejemplo, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, succinato acetato de celulosa, maleato acetato de celulosa, ftalato benzoato de celulosa, ftalato propionato de celulosa, ftalato de

metilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de etilhidroxietilcelulosa y similares. Entre ellos, son preferentes succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. Además, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa es más preferible.

- 5 Los ejemplos particulares de copolímeros acrílicos son, por ejemplo, copolímero de estireno-ácido acrílico, copolímero de acrilato de metilo-ácido acrílico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de acrilato de butilo-estireno-ácido acrílico, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo tal como Eudragit L100, Eudragit S o Eudragit S100 (cada nombre comercial se disponible comercialmente en Röhm Pharma, Alemania), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, tal como Eudragit L100-55 (nombre comercial, disponible comercialmente en Röhm Pharma, Alemania), copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico-acrilato de octilo y similares. Entre ellos, resulta preferente el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo.

- 15 Los ejemplos particulares de copolímeros de ácido maleico son, por ejemplo, copolímero de vinilacetato-anhídrido de ácido maleico, copolímero de estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero monoéster de estireno-ácido maleico, copolímero de éter vinil etílico-anhídrido de ácido maleico, copolímero de etileno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de éter vinil butílico-anhídrido de ácido maleico, copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo-anhídrido de ácido maleico, copolímero de acrilato de butilo-estireno-anhídrido de ácido maleico y similares.

- 20 Los ejemplos particulares de derivados de polivinilo son, por ejemplo, ftalato de polivinil alcohol, ftalato de polivinil acetal, ftalato de polivinil butilato, ftalato de polivinil acetoacetal y similares.

- 25 El pre-recubrimiento puede contener adicionalmente cualquiera de los excipientes o adyuvantes mencionados en relación con el recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa y en cualquiera de las cantidades mencionadas.

- 30 Cuando se proporciona la forma farmacéutica como una cápsula, como una alternativa al uso de un pre-recubrimiento entérico o parcial o totalmente insoluble, la propia cápsula puede dotarse de propiedades entéricas o parcial o totalmente insolubles. En otras palabras, la propia cápsula puede hacerse impermeable, esencialmente insoluble o resistente a las secreciones gastrointestinales. Las cápsulas que tienen propiedades entéricas o insolubles son conocidas en la técnica. Las cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina, pueden formar propiedades insolubles por tratamiento con formaldehído o glutaraldehído para disminuir la solubilidad de la pared de la cápsula por reticulación de las cadenas de aminoácidos de gelatina. Alternativamente, el material de la pared de la cápsula puede estar formado total o parcialmente de materiales que tienen propiedades entéricas. En la preparación de cápsulas entéricas, puede emplearse cualquiera de los materiales que forman una cápsula o materiales entéricos útiles en la preparación de recubrimientos entéricos mencionados anteriormente.

- 35 Si se emplean cápsulas con propiedades entéricas en la presente invención, se pueden usar con o sin el pre-recubrimiento antes mencionado.

- 40 El recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa puede sobrerrecubrirse con un recubrimiento superior. Un recubrimiento superior se puede emplear para lograr un efecto estético (p. ej., un color atractivo o agradable sabor) o efecto informativo, p. ej., un recubrimiento puede colorearse para actuar como señal visual para una identificación del medicamento correcto por parte del paciente. El recubrimiento superior también puede usarse para sobrescribir información relacionada con la dosificación o puede provocar un efecto funcional, tal como un efecto de manipulación, p. ej., un recubrimiento liso para facilidad la deglución o un efecto de estabilidad, p. ej., una humedad o barrera luminosa durante el almacenamiento.

- 50 El peso de las capas de recubrimiento puede ser de aproximadamente 3 % a aproximadamente 95 % del peso de la forma farmacéutica basado en el peso total de la forma farmacéutica.

- Con el fin de facilitar la preparación de formas farmacéuticas descritas anteriormente, se proporciona, en un aspecto adicional de la presente invención, un proceso de preparación de una forma farmacéutica descrito anteriormente.

- 55 Los recubrimientos pueden aplicarse mediante técnicas que son convencionales para el recubrimiento en la tecnología farmacéutica.

- 60 En una realización particular de la presente invención, las formas farmacéuticas de la presente invención se pueden recubrir usando técnicas de recubrimiento de película. Las técnicas de recubrimiento de película incluyen electrodeposición, recubrimiento en bombo o recubrimiento secado por lecho fluidizado. El recubrimiento de película en un recubrimiento en bombo con ventilación lateral es un método de recubrimiento preferente de la invención.

- 65 El recubrimiento de película es la deposición de películas delgadas en una forma farmacéutica a partir de soluciones que se basan en disolventes orgánicos o se basan en agua. Un recubrimiento de película puede ser una solución o suspensión de polímeros y otros excipientes o adyuvantes mencionados anteriormente. Los disolventes usados para la preparación del recubrimiento por dispersión pueden ser cualquiera de los conocidos en la técnica para el recubrimiento de película de formas dosificación farmacéuticas e incluyen agua, etanol, metanol, propan-2-ol,

acetona, acetato de etilo, ácido acético, glicoles, diclorometano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, tolueno, cloruro de metileno, benceno, acetato de etoxietilo, monoacetato de etilenglicol, lactato de etilo, acetato de monoetilo, metil etil cetona y sus combinaciones. Entre los disolventes mencionados anteriormente, un disolvente a usar puede seleccionarse de acuerdo con una propiedad de cada capa de recubrimiento y puede usarse adecuadamente en mezcla de los mismos.

El recubrimiento de película es particularmente adecuado para el recubrimiento de cápsulas.

Los principales componentes de una formulación de recubrimiento de película pueden incluir, entre otros, un polímero, un plastificante, un colorante y un disolvente. Idealmente, el polímero es soluble en un amplio intervalo de sistemas disolventes y es capaz de producir recubrimientos con una buena estabilidad mecánica. Los polímeros adecuados para el recubrimiento de película incluyen, entre otros, éteres de celulosa, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y acrílicos tales como copolímero de metacrilato o metacrilato de metilo. En algunas realizaciones, el polímero usado en la solución de recubrimiento es carboximetilcelulosa de sodio. En algunas realizaciones, el polímero usado en la solución de recubrimiento es alginato de sodio. En algunas realizaciones, el polímero usado en la solución de recubrimiento es una mezcla de carboximetilcelulosa de sodio y alginato de sodio.

Adicionalmente, cualquiera de los excipientes o adyuvantes antes mencionados pueden emplearse en cualquiera de las capas de recubrimiento dependiendo de las propiedades requeridas como se ha descrito anteriormente.

Los procesos de recubrimiento adecuados incluyen bombos de recubrimiento y un equipo de recubrimiento en lecho fluidizado como se describe en Remington: *The Science and Practice de Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 21ª ed. (2005) ("Remington"). En algunas realizaciones, la solución de recubrimiento se aplica a una cápsula usando una técnica de recubrimiento por pulverización. Cualquier pulverización sin aire o una técnica de recubrimiento por pulverización por aire puede usarse para el recubrimiento de película como se describe en Remington. El uso de una técnica de recubrimiento por pulverización permite que se administren gotitas finamente nebulizadas de la solución de recubrimiento en la superficie de la cápsula. Estas técnicas son ideales para la producción comercial ya que aseguran una cobertura uniforme de las cápsulas sin que se peguen entre sí.

En algunas realizaciones, un bombo de recubrimiento con ventilación lateral se usa para aplicar la solución de recubrimiento a la cápsula por una técnica de recubrimiento por pulverización. Los bombos de recubrimiento con ventilación lateral adecuados incluyen Accela-Cota (Thomas Engineering, Hoffman Estates, Ill.), Fast Coater (O'Hara Manufacturing Ltd., Toronto Canadá), Hi-Coater (Vector Corp., Marion, Iowa), Driacoater (Driam Metallprodukt, GmbH, Eriskirch, Alemania) y Pro Coater (Glatt Air Techniques, Ramsey, N.J.).

Si la forma farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra en forma de una cápsula, ésta puede llenarse con un agente lastrante, un material de llenado adicional, en particular otra cápsula hueca, como se ha descrito anteriormente, antes de sellarse y a continuación recubrirse como se ha descrito anteriormente.

El llenado puede llevarse a cabo por cualquier medio conocido en la técnica para el llenado de cápsulas para su uso farmacéutico. A modo de ejemplo, las cápsulas se pueden llenar por medio de una máquina de llenado de cápsulas con movimiento intermitente o continuo equipada con muestreadores para suministrar cápsulas vacías con agentes lastrantes, cápsulas internas o cualquier otro material para llenado. Los ejemplos de máquinas de llenado de cápsulas son Zanazi 40 de la compañía IMA de Bolonia y el modelo MG Futura nivel 02 de la compañía MG2 en Bolonia. La forma de cápsula en cápsula de una forma farmacéutica de la presente invención se puede realizar por medio de una máquina manual tipo Zuma 150 o 300 y tipo Parke-Davis/Capsugel.

Las formas farmacéuticas de la presente invención, en forma de cápsulas, se pueden sellar después del llenado, y, opcionalmente, antes del recubrimiento, usando un medio de sellado que se puede proporcionar alrededor del cuerpo de la cápsula.

Un agente de sellado usado para los medios de sellado puede ser una sustancia que puede hacer que la superficie de la cápsula una un cuerpo y una tapa lisa. Los ejemplos del agente de sellado son, por ejemplo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, un polímero soluble de bajo pH, un polímero entérico, un sacárido, un electrólito de bajo peso molecular y similares.

Al igual que el polímero soluble en agua usado como agente de sellado, pueden usarse polímeros solubles en agua que pueden usarse para la capa intermedia. Los ejemplos del polímero soluble en agua son, por ejemplo, un éter polisacárido soluble en agua tal como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; un derivado de polivinilo soluble en agua tal como polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico; un polisacárido tal como pululano; un polietilenglicol y similares.

Los ejemplos del polímero insoluble en agua usado como el agente de sellado son, por ejemplo, un copolímero acrílico insoluble en agua, p. ej., copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilamoniometil tal como Eudragit RS o Eudragit RL (cada nombre comercial se disponible comercialmente en

Röhm Pharma, Alemania), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, tal como Eudragit NE (nombre comercial, disponible comercialmente en Röhm Pharma, Alemania) y similares; un derivado de celulosa insoluble en agua tal como etilcelulosa o acetato de celulosa; un derivado de polivinilo insoluble en agua tal como acetato de polivinilo o cloruro de polivinilo; y una mezcla de los mismos.

5 Al igual que el sacárido y el electrolito de bajo peso molecular usado como el agente de sellado, se pueden usar sacáridos y electrolitos de bajo peso molecular que pueden usarse para la capa intermedia. Los ejemplos del sacárido son, por ejemplo, un monosacárido tal como glucosa, un disacárido tal como sacarosa, y similares, y los ejemplos del electrolito de bajo peso molecular son, por ejemplo, una sal inorgánica tal como cloruro sódico y similares.

10 El agente de sellado mencionado anteriormente puede usarse solo o mezclado con los mismos.

15 En realizaciones preferentes adicionales, la forma farmacéutica de la presente invención se usa ventajosamente en el tratamiento de patologías que responden a la farmacoterapia con fármacos que tienen una ventana de absorción estrecha. Estas patologías se ejemplifican en la siguiente lista no exhaustiva y no limitativa: trastornos del SNC tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor neuropático, epilepsia, depresión, insomnio, trastornos psiquiátricos y otros; enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones virales tales como infecciones por herpes, infecciones por hepatitis y SIDA; enfermedades metabólicas tales como diabetes, dislipidemia y otros; 20 trastornos endocrinológicos que incluyen trastornos reproductivos; trastornos cardiovasculares tales como hipertensión e ICC, trastornos de coagulación y otros; trastornos renales tales como insuficiencia renal, pielonefritis y otros; trastornos del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, miastenia gravis y otros; trastornos pulmonares tales como hipertensión arterial pulmonar, asma, EPOC y otros; cánceres benignos y malignos, enfermedades autoinmunitarias; y otras indicaciones mediante las cuales la administración de fármacos adecuados para el sistema de la presente invención es ventajosa para el tratamiento de condiciones patológicas de pacientes.

30 Figura 1: Representa una vista esquemática de una forma farmacéutica (1) de acuerdo con la presente invención. La forma farmacéutica (1) comprende una cápsula exterior (2), es decir, tamaño n.º 00 por ejemplo, que contiene un recubrimiento intermedio (3) aplicado a la superficie exterior de la cápsula (2), y un recubrimiento exterior (4) que contiene una sustancia medicamentosa que se aplica al recubrimiento intermedio (3). Situado dentro del volumen de la cápsula exterior (2) se halla un agente lastrante (5) que se encuentra en un extremo del volumen de llenado de la cápsula (2). Ocupando esencialmente el resto del volumen de llenado de la cápsula (2) se halla una cápsula interior (6) de tamaño n.º 2, por ejemplo. Por medio de esta cápsula interior (6) el agente lastrante (5) se retiene en una posición en un extremo de la forma farmacéutica.

35 Figura 2: Representa una vista esquemática de una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención que es esencialmente idéntica a la forma farmacéutica de la Figura 1 salvo por la omisión de la cápsula interior (6) y en su lugar se encuentra un tapón (7) de material de cera que encierra por completo el agente lastrante (5) que retiene el agente lastrante en un extremo del volumen de llenado de la cápsula (2).

40 Figura 3: Representa una vista esquemática de una forma farmacéutica de la Figura 1 en un estómago. La forma farmacéutica (1) se muestra flotando en el contenido del estómago (8) de tal manera que el eje largo de la cápsula es esencialmente perpendicular a la superficie (9) del contenido del estómago. La forma farmacéutica se alinea de esta manera a causa de la presencia del agente lastrante (5) que está retenido en un extremo de la cápsula exterior (2) por medio de la cápsula interna (6). A medida que el contenido del estómago se drena del estómago, la forma farmacéutica retiene su alineación esencialmente perpendicular evitando que pase por el píloro (10).

50 Figura 4: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 1.

Figura 5: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 3.

Figura 6: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 5.

55 Figura 7: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 7.

Figura 8: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 9.

Figura 9: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 11.

60 Figura 10: Muestra el perfil de disolución de la forma farmacéutica del Ejemplo 13.

Se indica a continuación una serie de ejemplos, que sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1:

Los comprimidos de 100 mg de sulfato de bario que tienen un diámetro de 5,75 mm se preparan mezclando en primer lugar sulfato de bario con Prosolv (celulosa microcristalina silicificada), a continuación se añade estearato de magnesio. Por último, la combinación se comprime con utillaje de 5,75 mm de diámetro.

A continuación, se inserta un comprimido de sulfato de bario por cápsula en una cápsula de gelatina de tamaño 1 y se añade una cápsula de gelatina de tamaño 3 antes del cierre de la cápsula de gelatina de tamaño 1. Las cápsulas de tamaño 1 se sellan con un aparato Quali-seal usando una solución acuosa de gelatina (20 % p/p) a 60 °C (se aplican aproximadamente 5 mg de gelatina como materia seca).

En un recubrimiento en bombo con ventilación lateral, se aplica una primera capa de una solución acuosa que consiste en Eudragit RS30D, trietilcitrate (TEC) y talco en la cápsula rellena de tamaño 1. La cantidad de materia seca aplicada a la cápsula es de 16,8 mg de Eudragit R30D, 3,3 mg de TEC y 8,4 mg de talco. Esta capa proporciona a la cápsula estanqueidad al agua para una duración de hasta 24 horas.

Una segunda capa se aplica a continuación por pulverización de una solución acuosa de clorhidrato de ropinirol en cantidad suficiente para obtener 75 mg de HCl ropinirol por cápsula de tamaño 1.

La composición de la solución acuosa de HCl ropinirol es la siguiente:

Eudragit RS 30 D (como suspensión)	23,91 %
Eudragit RL 30D (como suspensión)	5,98 %
TEC	1,79 %
Talco	4,48 %
HCl ropinirol	8,54 %
Agua purificada	CS 100%

Ejemplo 2:

Las cápsulas del Ejemplo 1 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5).

Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 4.

La forma farmacéutica del Ejemplo 1 permanece flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 3:

Una cápsula del Ejemplo 1 se recubre adicionalmente con una capa polimérica para un aumento de peso de 22,5 mg. La solución pulverizada sobre la cápsula del Ejemplo 1 tiene la siguiente composición:

Eudragit RS 30 D (como suspensión)	31,38 %
Eudragit RL 30D (como suspensión)	7,84 %
TEC	2,35 %
Talco	5,88 %
Agua purificada	CS 100%

Ejemplo 4:

Las cápsulas del Ejemplo 3 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5).

Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 5.

Las cápsulas del Ejemplo 3 permanecen flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 5:

Una cápsula del Ejemplo 1 se recubre adicionalmente con una capa polimérica para un aumento de peso de 43 mg. La solución pulverizada sobre la cápsula del Ejemplo 1 tiene la siguiente composición:

Eudragit RS 30 D (como suspensión)	31,38 %
Eudragit RL 30D (como suspensión)	7,84 %
TEC	2,35 %
Talco	5,88 %

Agua purificada

CS 100%

Ejemplo 6:

5 Las cápsulas del Ejemplo 5 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5).

Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 6.

10 La invención del Ejemplo 5 permanece flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 7:

15 Los comprimidos de 100 mg de sulfato de bario que tienen un diámetro de 5,75 mm se preparan de la manera descrita en el Ejemplo 1 anterior. A continuación, un comprimido por cápsula se inserta en una cápsula de gelatina de tamaño 1. Una cápsula de gelatina de tamaño 3 se añade antes del cierre de la cápsula de gelatina de tamaño 1. Las cápsulas de tamaño 1 se sellan con un aparato Quali-seal usando una solución acuosa de gelatina (20 % p/p) a 60 °C (se aplican aproximadamente 5 mg de gelatina como materia seca).

20 En un recubrimiento en bombo con ventilación lateral, se aplica una primera capa de una solución acuosa que consiste en Eudragit RS30D, trietilcitrate (TEC) y talco en la cápsula rellena de tamaño 1. La cantidad de materia seca aplicada por cápsula es de 16,8 mg de Eudragit R30D, 3,3 mg de TEC y 8,4 mg de talco. Esta capa proporciona a la cápsula estanqueidad al agua para una duración de hasta 24 horas.

25 Una segunda capa se aplica a continuación por pulverización de una nanosuspensión de fenofibrato en cantidad suficiente para obtener 145 mg de fenofibrato por cápsula de tamaño de 1.

La composición de la nanosuspensión acuosa de fenofibrato es la siguiente:

Eudragit RS 30 D (como suspensión)	23,91 %
Eudragit RL 30D (como suspensión)	5,98 %
TEC	1,79 %
Talco	4,48 %
Vit E TPGS	0,9 %
Fenofibrato	16,8 %
Agua purificada	CS 100 %

30 **Ejemplo 8:**

Las cápsulas del Ejemplo 7 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de una solución de SLS al 1 %.

35 Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 7.

Las cápsulas del Ejemplo 7 permanecen flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 9:

40 Los comprimidos de 100 mg de sulfato de bario que tienen un diámetro de 5,75 mm se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 anterior. A continuación, se inserta un comprimido por cápsula en una cápsula de gelatina de tamaño 1, se vierte aceite de ricino hidrogenado fundido en el comprimido de sulfato de bario, antes de dejarse enfriar antes del cierre de la cápsula de gelatina de tamaño 1.

45 Las cápsulas de tamaño 1 se sellan con un aparato Quali-seal usando una solución acuosa de gelatina (20 % p/p) a 60 °C (se aplican aproximadamente 5 mg de gelatina como materia seca).

50 En un recubrimiento en bombo con ventilación lateral, se aplica una primera capa de una solución acuosa que consiste en Eudragit RS30D, trietilcitrate (TEC) y talco en la cápsula rellena de tamaño 1. La cantidad de materia seca aplicada por cápsula es de 16,8 mg de Eudragit R30D, 3,3 mg de TEC y 8,4 mg de talco. Esta capa proporciona a la cápsula estanqueidad al agua para una duración de hasta 2,4 horas.

55 Una segunda capa se aplica a continuación por pulverización de una solución acuosa de clorhidrato de ropinirol en cantidad suficiente para obtener 75 mg de HCl ropinirol por cápsula de tamaño de 1.

La composición de la solución acuosa de HCl ropinirol es la siguiente:

Eudragit RS 30 D (como suspensión)	23,91 %
Eudragit RL 30D (como suspensión)	5,98 %
TEC	1,79 %
Talco	4,48 %
HCl ropinirol	8,54 %
Agua purificada	CS 100 %

Ejemplo 10:

5 Las cápsulas del Ejemplo 9 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5).

Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 8.

10 Las cápsulas del Ejemplo 8 permanecen flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 11:

15 Una cápsula preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 se recubre adicionalmente con una solución de HCl ropinirol con el fin de obtener 50 mg de ropinirol HCl aplicado.

La formulación de la solución de HCl ropinirol es la siguiente:

HCl ropinirol	12 %
Opadry II	12 %
Agua purificada	CS 100 %

20 **Ejemplo 12:**

Las cápsulas del Ejemplo 11 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5).

25 Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 9.

La invención del Ejemplo 11 permanece flotando durante más de 24 horas.

30 **Ejemplo 13:**

(Cápsula de de liberación por doble impulso)

35 En unas cápsulas por recubrimiento en bombo con ventilación lateral del Ejemplo 1, éstas se recubren adicionalmente con una dispersión de hidroxipropilmetilcelulosa (25 %) e hidroximetilpropilcelulosa (4 %) en una solución acuosa/etanólica (alcohol al 85 % V/V). Después de esto, se pulveriza una dispersión de HCl ropinirol (15 %) en una solución acuosa/etanólica (etanol al 85 % V/V) hasta que se haya aplicado una cantidad de 75 mg de HCl ropinirol/cápsula.

40 **Ejemplo 14:**

Las cápsulas del Ejemplo 13 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón acetato (pH 4,5). Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 10.

45 Las cápsulas del Ejemplo 13 permanecen flotando durante más de 24 horas.

Ejemplo 15:

50 Los comprimidos de 100 mg de sulfato de bario que tienen un diámetro de 5,75 mm se preparan mezclando en primer lugar sulfato de bario con Prosolv (celulosa microcristalina silicificada), a continuación se añade estearato de magnesio. Por último, la combinación se comprime con un utillaje de 5,75 mm de diámetro.

55 A continuación, se inserta un comprimido de sulfato de bario por cápsula en una cápsula de gelatina de tamaño 1 y se añade una cápsula de gelatina de tamaño 3 antes del cierre de la cápsula de gelatina de tamaño 1. Las cápsulas de tamaño 1 se sellan con un aparato Quali-seal usando una solución acuosa de gelatina (20 % p/p) a 60 °C (se aplican aproximadamente 5 mg de gelatina como materia seca).

ES 2 651 743 T3

En un recubrimiento en bombo con ventilación lateral, se aplica una primera capa de una solución acuosa que consiste en Eudragit RS30D, trietilcitrate (TEC) y talco en la cápsula rellena de tamaño 1. La cantidad de materia seca aplicada a la cápsula es de 16,8 mg de Eudragit R30D, 3,3 mg de TEC y 8,4 mg de talco. Esta capa proporciona a la cápsula estanqueidad al agua para una duración de hasta 24 horas.

5 Una segunda capa se aplica a continuación por pulverización de una nanosuspensión de iloperidona en cantidad suficiente para obtener 24 mg de iloperidona por cápsula de tamaño 1.

La composición de la nanosuspensión de iloperidona es la siguiente:

10	Eudragit RS 30 D (como suspensión)	23,91 %
	Eudragit RL 30D (como suspensión)	5,98 %
	TEC	1,79 %
	Talco	4,48 %
	Ácido fumárico	6,32 %
	Iloperidona	6,32 %
	Agua purificada	CS 100 %

A continuación, la cápsula se recubre adicionalmente con una capa polimérica para un aumento de peso de 61 mg. La solución polimérica pulverizada sobre las cápsulas tiene la siguiente composición:

	Eudragit RS 30 D (como suspensión)	31,38 %
	Eudragit RL 30D (como suspensión)	7,84 %
	TEC	2,35 %
	Talco	5,88 %
	Agua purificada	CS 100 %

15 **Ejemplo 16:**

Las cápsulas del Ejemplo 15 se ensayan en un aparato de disolución USP 2 a 100 rpm en 900 ml de tampón citrato (pH 4,5).

20 Los perfiles de disolución se presentan en la Figura 11.

La invención del Ejemplo 15 permanece flotando durante más de 24 horas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica alargada de forma generalmente cilíndrica que tiene dos extremos opuestos, la forma farmacéutica tiene una forma destinada a flotar en el fluido gástrico, en el que la forma farmacéutica se contrapesa de manera que un extremo sea más pesado que el otro extremo, y en la que la forma farmacéutica se recubre con un material de recubrimiento que comprende una sustancia medicamentosa.
- 10 2. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica se auto-orienta en un fluido acuoso de manera que cuando se coloca en dicho fluido, flota en el fluido, con su extremo relativamente más pesado dirigido generalmente hacia abajo y en el fluido y el extremo relativamente más ligero se dirige generalmente hacia arriba y alejado de la superficie del fluido.
- 15 3. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene una longitud de al menos 12 mm a lo largo de su longitud más larga.
- 20 4. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el material de recubrimiento está en contacto directo con la superficie externa de la forma farmacéutica.
- 25 5. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el material de recubrimiento está en contacto directo con un material de pre-recubrimiento, estando el material de pre-recubrimiento en contacto directo con la superficie externa de la forma farmacéutica.
- 30 6. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el material de pre-recubrimiento es un material de recubrimiento entérico.
- 35 7. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el material de recubrimiento comprende además un aglutinante o un agente de control de velocidad de liberación, o ambos.
- 40 8. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el aglutinante se selecciona entre hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- 45 9. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente de control de velocidad de liberación se encuentra en forma de un polímero hidrófilo, un polímero hidrófobo, o mezclas de los mismos, o copolímeros de los mismos, o mezclas de estos polímeros y copolímeros.
- 50 10. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en la que el agente de control de velocidad de liberación se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(óxido de etileno), etilcelulosa o una combinación de los mismos.
- 55 11. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7, 9 o 10, en la que el agente de control de velocidad de liberación se selecciona entre polietilenglicol, etilcelulosa, ftalato acetato de celulosa o una combinación de los mismos.
- 60 12. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se encuentra en forma de una cápsula hueca.
- 65 13. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la cápsula hueca tiene un volumen de llenado dentro del cual está contenido un agente lastrante que se retiene en un extremo del volumen de llenado, esto hace que el extremo en el que se retiene el agente lastrante sea más pesado que el extremo opuesto.
14. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente lastrante se encuentra en forma de un comprimido.
15. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en la que el agente lastrante comprende un ingrediente seleccionado entre el grupo que consiste en sulfato de bario, fosfato de calcio dibásico, óxido de hierro, hierro, dióxido de titanio, carbonato de calcio de alta densidad y sulfato de calcio.
16. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente lastrante se encuentra en forma de un comprimido que comprende fosfato de calcio dibásico.
17. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en la que el peso del agente lastrante puede oscilar entre 10 y 500 mg, preferentemente 10 a 400 mg, más preferentemente entre 100 y 350 mg y aún más preferentemente 50 a 250 mg.
18. Una forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que una segunda cápsula, más pequeña que la cápsula hueca, se dispone en el interior del volumen de llenado de la cápsula hueca,

siendo las dimensiones de la segunda cápsula tales que dejan un espacio en el volumen de llenado de la cápsula hueca para recibir el agente lastrante y retenerlo en un extremo de la cápsula hueca.

5 19. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que el agente lastrante se retiene en el interior de la cápsula hueca en un extremo de la misma por medio de un tapón de material de cera que se forma alrededor del agente lastrante.

10 20. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el material de cera es un material que tiene un punto de fusión bajo para permitirle verterse alrededor del agente lastrante de manera que cuando se solidifica, retiene el agente lastrante en un extremo de la cápsula hueca.

21. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en la que el material de cera es macrogol o ceras lipídicas naturales o semisintéticas.

15 22. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 a la reivindicación 21, en la que la cera es una cera lipófila con un escaso valor HLB que tiene un punto de fusión superior a 37 °C.

23. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que:

20 (1) la forma farmacéutica comprende un pre-recubrimiento aplicado a la forma farmacéutica antes del recubrimiento que contiene una sustancia medicamentosa, siendo preferentemente el pre-recubrimiento (i) un recubrimiento entérico o (ii) un recubrimiento parcial o totalmente insoluble;

o

25 (2) la forma farmacéutica en sí es una cápsula y la misma cápsula está dotada de (i) propiedades entéricas o (ii) parcial o totalmente insolubles.

24. Una forma farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está formada por dos partes selladas entre sí antes de recubrirse con el material de recubrimiento que comprende una sustancia medicamentosa.

30

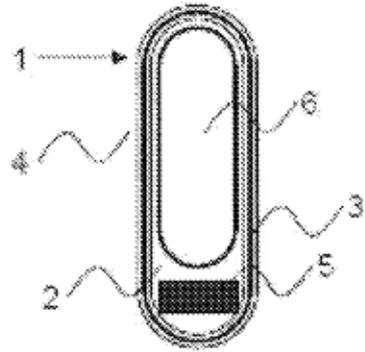


Figura 1

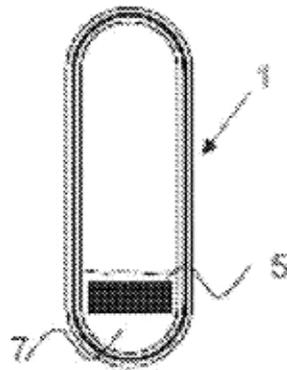
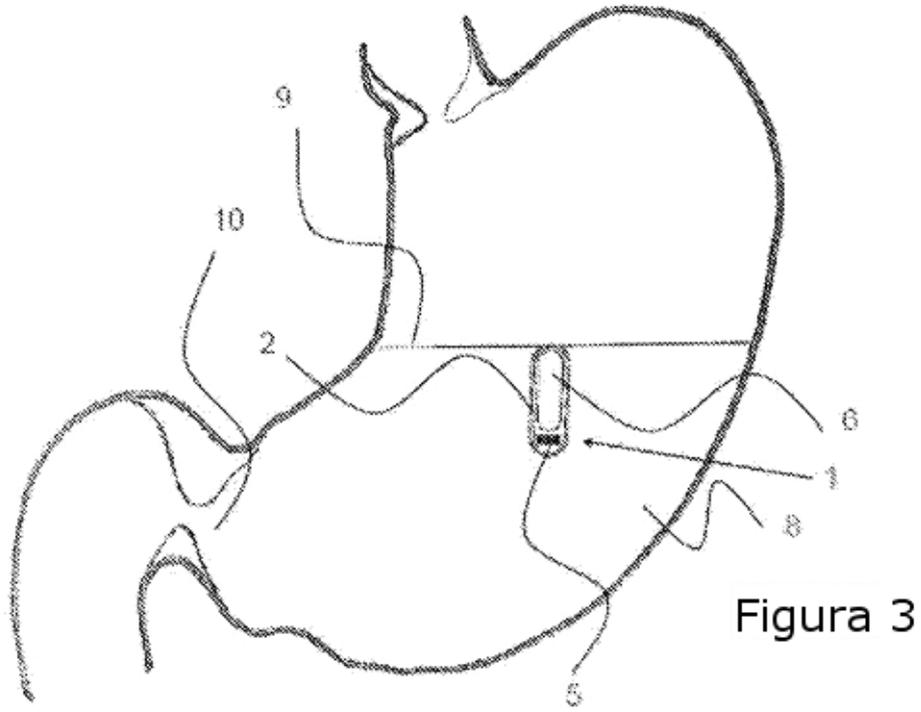


Figura 2



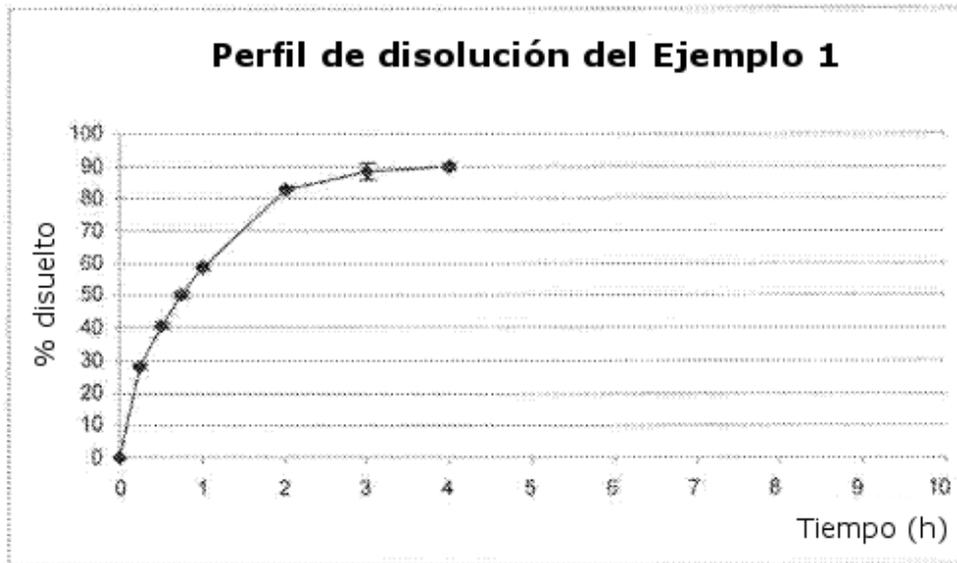


Figura 4

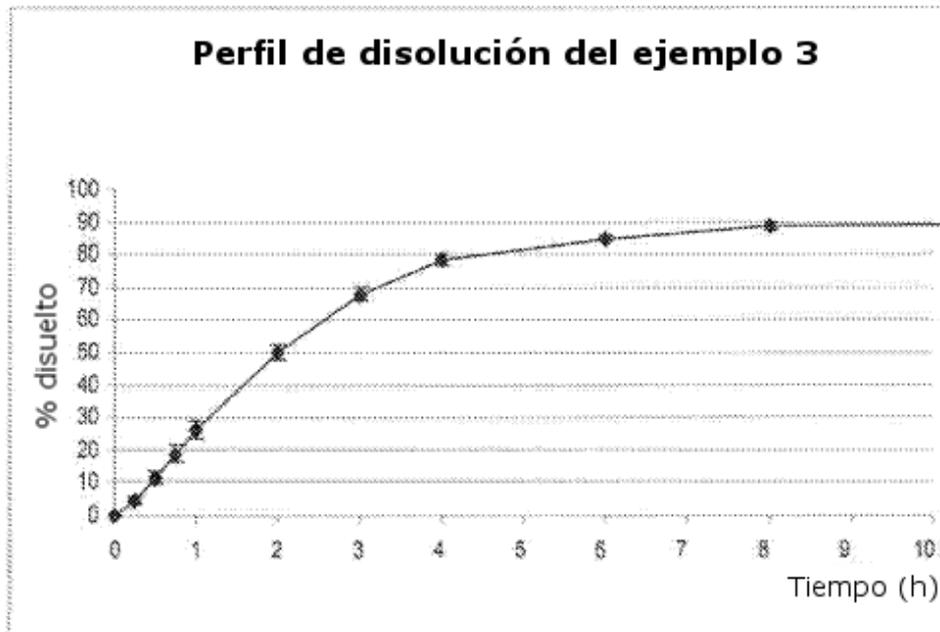


Figura 5

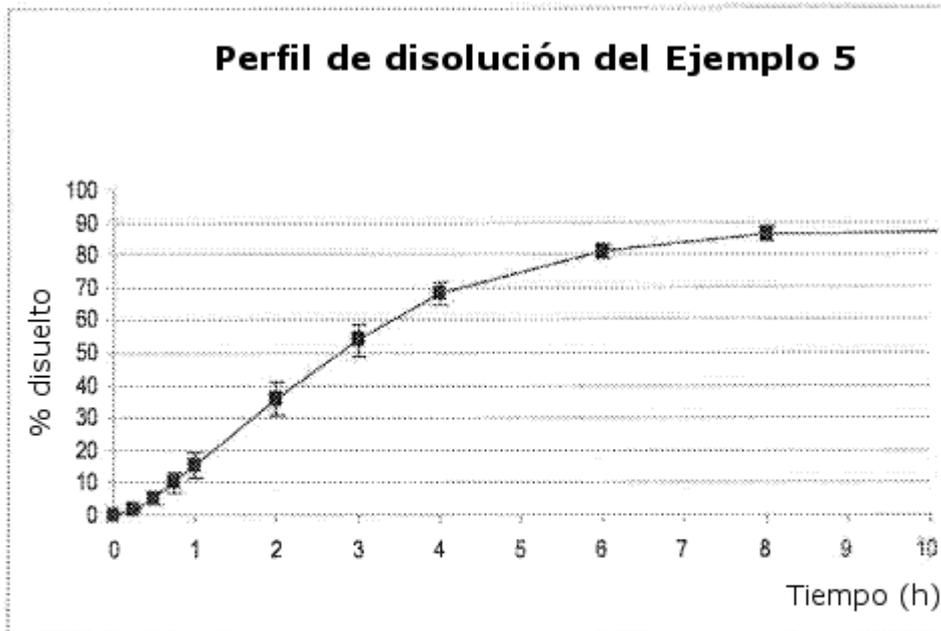


Figura 6

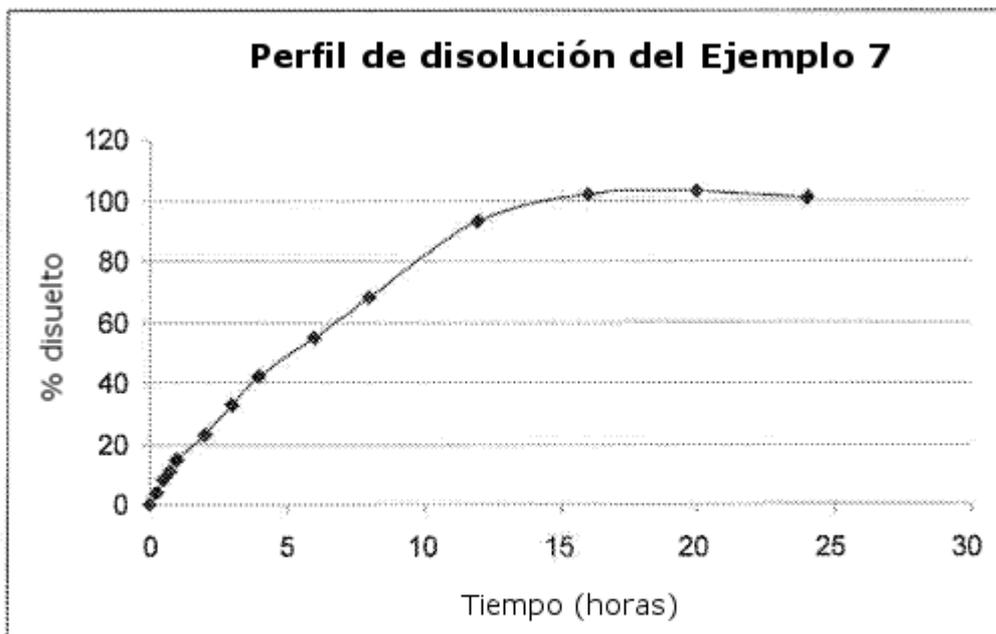


Figura 7

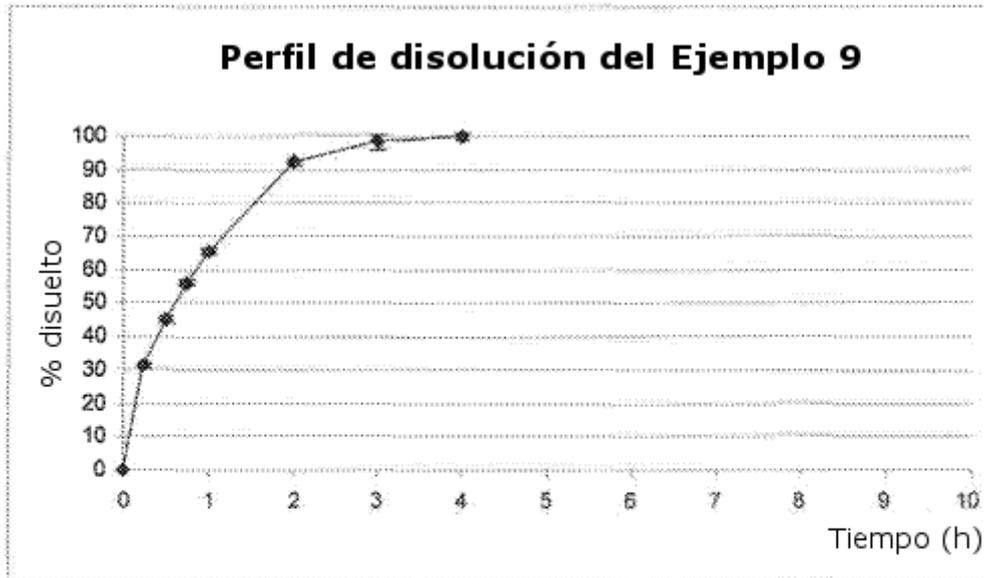


Figura 8

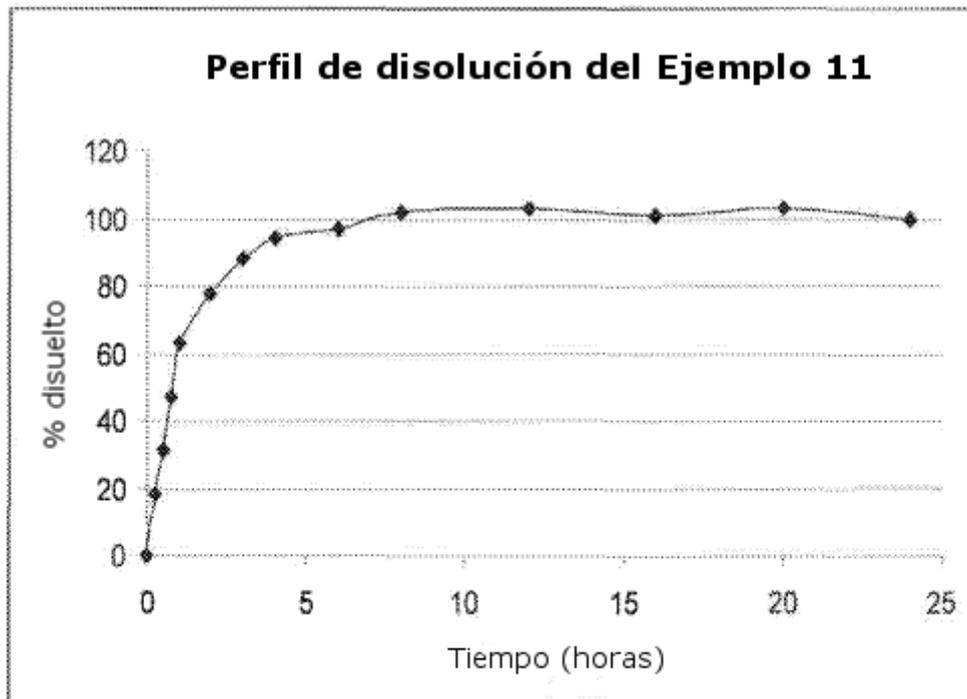


Figura 9

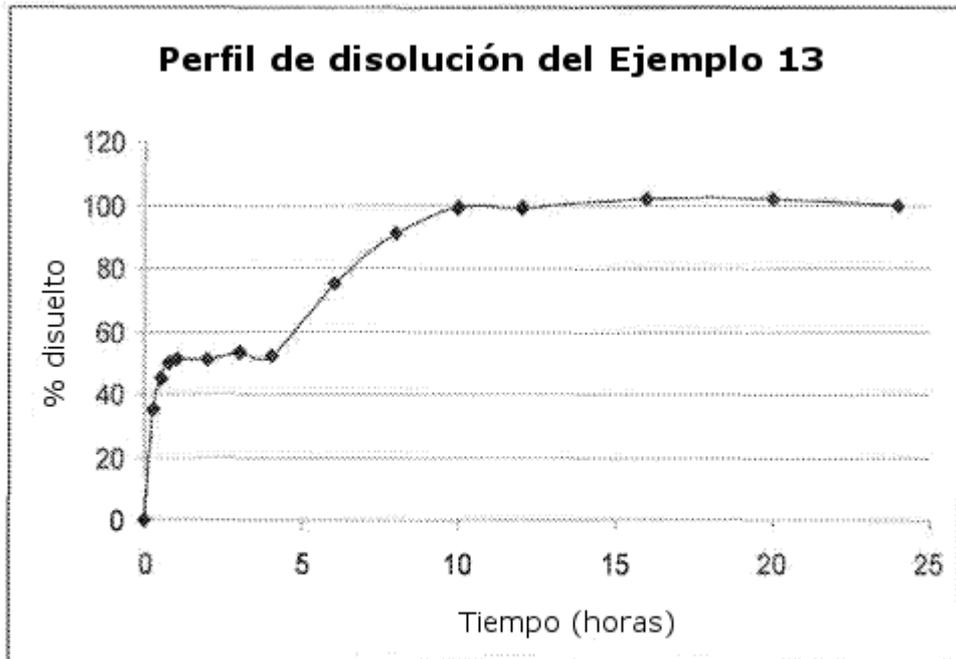


Figura 10

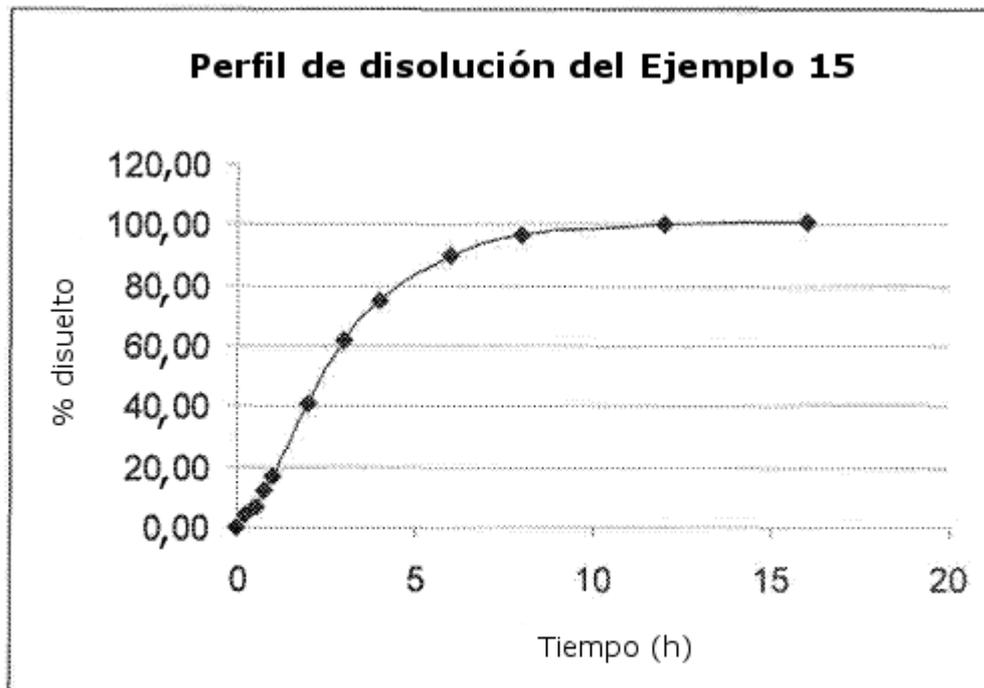


Figura 11