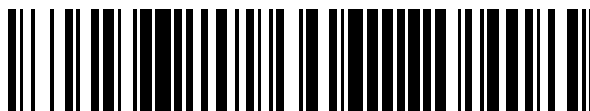


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 467**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/10</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2011 PCT/JP2011/057545**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11122524**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2011 E 11762748 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2554168**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación modificada**

30 Prioridad:

**29.03.2010 US 318569 P**

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

**25.04.2018**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAISHI YUUKI;  
NAKAMURA SOICHIRO y  
TAKAHASHI YUTAKA**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 665 467 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**

Composición farmacéutica de liberación modificada

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de reducir los efectos de los alimentos observados en comprimidos convencionales, combinando un principio activo con uno o más vehículos y controlando la velocidad de liberación del principio activo.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que se controla la concentración máxima de fármaco en sangre (C<sub>máx</sub>) en estado de ayuno para que tenga un valor específico o menos controlando la velocidad de liberación del principio activo.

**Antecedentes de la técnica**

20 Astellas Pharma Inc. ha creado la anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético, y se ha notificado que este compuesto tiene no solo una actividad de fomento de la secreción de insulina y una actividad de potenciación de la sensibilidad a la insulina, sino también una actividad contra la obesidad y una actividad antihiperlipémica basadas en una actividad de estimulación selectiva de un receptor β<sub>3</sub>, y es útil en el tratamiento de la diabetes (véase, por ejemplo, el documento de patentes 1).

25 Además, se ha notificado que el compuesto puede usarse como agente terapéutico para vejiga hiperactiva, tal como vejiga hiperactiva acompañada de hiperplasia de próstata, o vejiga hiperactiva acompañada de necesidad imperiosa de orinar, incontinencia urinaria y polaquiuria (véase, por ejemplo, el documento de patentes 2).

30 Un ensayo clínico de la anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético en forma de formulaciones convencionales reveló que los datos farmacocinéticos variaron inesperadamente según la presencia o ausencia de ingesta de alimentos. Por ejemplo, la velocidad de disminución de C<sub>máx</sub> en estado alimentado fue del 67 %, y la velocidad de disminución de AUC en estado alimentado fue del 47 %, de la que se observó en estado de ayuno. En este caso, C<sub>máx</sub> en estado de ayuno fue tres veces mayor que en estado alimentado. Se considera que estos problemas están producidos, por ejemplo, por los cambios en la farmacocinética provocados por los alimentos, y por tanto, se desea el desarrollo de una formulación capaz de evitar los efectos debidos a la ingesta de alimentos.

40 Como técnica de preparación de una formulación de liberación modificada, se divulga un comprimido de liberación prolongada de hidrogel que contiene un aditivo que garantiza la penetración de agua en el comprimido, y un polímero de formación de hidrogel (véase, por ejemplo, el documento de patentes 3).

Sin embargo, el documento de patentes 3 no se refiere a anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético, y son necesarias mejoras adicionales para producir una composición farmacéutica.

**45 Lista de referencias****Documentos de patentes**

50 [Documento de patentes 1] Publicación internacional n.º WO 99/20607 (ejemplo 41)

[Documento de patentes 2] Publicación internacional n.º WO 2004/041276

[Documento de patentes 3] Publicación internacional n.º WO 94/06414

**55 Sumario de invención****Problema técnico**

60 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la composición farmacéutica tiene una eficacia igual o mayor que la de las formulaciones convencionales y no tiene limitaciones sobre la ingesta de alimentos.

**Solución al problema**

65 La semivida de eliminación (T<sub>1/2</sub>) de la anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-

feniletil]amino]etil]acético es larga (de aproximadamente 18 a 24 horas), y por tanto, no es necesario que una formulación de la misma de liberación modificada mantenga necesariamente su nivel en sangre. Teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico descrito anteriormente, los presentes inventores llevaron a cabo intensos estudios para diseñar la formulación prestando atención al control de la velocidad de liberación del fármaco desde una formulación de forma que la liberación no se vea afectada por la ingesta de alimentos o similar, más que a la adición de control de la liberación.

Basándose en los perfiles de concentración en sangre (en estado de ayuno/después de la ingesta de alimentos) después de la administración de una formulación convencional (formulación de liberación inmediata), se calculó la velocidad de absorción del fármaco en estado alimentado mediante un método de deconvolución para predecir la absorción continua durante aproximadamente 4 horas. A partir de este resultado, los presentes inventores consideraron que una formulación capaz de la liberación continua de fármaco durante 4 horas o más sería capaz de reducir los efectos debidos a los alimentos, porque la liberación del fármaco desde la formulación se convertiría en la etapa limitante de la velocidad para la absorción.

Los presentes inventores llevaron a cabo un ensayo clínico en humanos usando tres tipos de formulaciones en el que se controló la velocidad de liberación del fármaco, y hallaron que todas las formulaciones podían reducir los efectos debidos a los alimentos, para completar la presente invención.

Generalmente se sabe que el tiempo de retención en el estómago y la velocidad de liberación de formulaciones de liberación modificada varían según la presencia o ausencia de ingesta de alimentos, y como resultado, hay una posibilidad de que los perfiles de concentración en sangre se alteren. Sin embargo, sorprendentemente, cuando se usa esta formulación, el cambio de los perfiles de concentración en sangre fue pequeño en presencia o ausencia de ingesta de alimentos.

La presente invención se caracteriza por proporcionar una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de reducir los efectos debidos a los alimentos, que se observaron en formulaciones (comprimidos convencionales) en las que no se controló la velocidad de liberación del principio activo, controlando el perfil farmacocinético del principio activo. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de impedir que se produzcan efectos adversos predecibles tales como un aumento de la frecuencia cardiaca controlando la  $C_{máx}$  en estado de ayuno para que tenga un valor específico o menos.

La presente invención proporciona:

[1] una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la concentración máxima de fármaco en sangre ( $C_{máx}$ ) cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

[2] la composición farmacéutica de liberación modificada de [1], en la que la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

[3] una composición farmacéutica de liberación modificada, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la  $C_{máx}$  de una formulación convencional es del 10 % o más,

[4] una composición farmacéutica de liberación modificada, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[5] una composición farmacéutica de liberación modificada, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[6] una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución,

[7] la composición farmacéutica de liberación modificada de [6], en la que la velocidad de disolución es del 75 % o

menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[8] la composición farmacéutica de liberación modificada de [6], en la que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución, y la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[9] la composición farmacéutica de liberación modificada de uno cualquiera de [1] a [8], que se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geométricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

[10] un método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

[11] el método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos de [10], en el que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

[12] un método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

[13] un método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[14] un método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[15] un método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución,

[16] el método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos de [15], en el que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[17] el método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos de [15], en el que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo la prueba de disolución, y la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[18] el método de reducción del efecto de la ingesta de alimentos de uno cualquiera de [10] a [17], en el que la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geométricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

[19] un método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-

feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

5 [20] el método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca de [19], en el que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

10 [21] un método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

15 [22] un método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

20 [23] un método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

25 [24] un método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución,

30 [25] el método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca de [24], la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

35 [26] el método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca de [24], en el que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución, y la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

40 [27] el método de inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca de uno cualquiera de [19] a [26], en el que la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

45 [28] una composición farmacéutica para reducir el efecto de la ingesta de alimentos, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil]amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

50 [29] la composición farmacéutica de [28], en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

55 [30] la composición farmacéutica de [28], en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

60 [31] la composición farmacéutica de [28], en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

65 [32] la composición farmacéutica de [28], en la que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en

comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[33] la composición farmacéutica de uno cualquiera de [28] a [32], que se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

[34] una composición farmacéutica para inhibir el aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

[35] la composición farmacéutica de [34], en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

[36] la composición farmacéutica de [34], en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

[37] la composición farmacéutica de [34], en la que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[38] la composición farmacéutica de [34], en la que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[39] una composición farmacéutica para inhibir el aumento de la frecuencia cardiaca, que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución,

[40] la composición farmacéutica de [39], en la que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[41] la composición farmacéutica de [39], en la que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo la prueba de disolución, y la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[42] la composición farmacéutica de uno cualquiera de [34] a [41], que se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

[43] uso de anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la fabricación de una composición farmacéutica para reducir el efecto de la ingesta de alimentos, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

[44] el uso de [43], en el que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

[45] el uso de [43], en el que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

[46] el uso de [43], en el que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

[47] el uso de [43], en el que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

5 [48] el uso de uno cualquiera de [43] a [47], en el que la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una  
10 formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

15 [49] uso de anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el aumento de la frecuencia cardiaca, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos,

20 [50] el uso de [49], en el que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos,

[51] el uso de [49], en el que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre de la misma en comparación con la C<sub>máx</sub> de una formulación convencional es del 10 % o más,

25 [52] el uso de [49], en el que la velocidad de disminución de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de fármaco en sangre cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la C<sub>máx</sub> cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

30 [53] el uso de [49], en el que la velocidad de disminución del área bajo la curva (AUC) de concentración de fármaco en sangre frente al tiempo cuando se administra después de ingerir una comida, en comparación con la AUC cuando se administra en estado de ayuno, es del 10 % o más,

35 [54] uso de anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el aumento de la frecuencia cardiaca, en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución,

40 [55] el uso de [54], en el que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,

[56] el uso de [54], en el que la velocidad de disolución es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el  
45 comienzo la prueba de disolución, y la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución, y [57] el uso de uno cualquiera de [49] a [56], en el que la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación  
50 de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble.

Como técnicas de formulación para reducir o evitar los cambios en la farmacocinética tales como AUC o C<sub>máx</sub> acompañados de la ingesta de alimentos, se divulga una técnica de formulación referente a una composición  
55 farmacéutica de liberación prolongada que contiene clorhidrato de tamsulosina (véase la publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) n.º 2005-162736 y la publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) n.º 2005-162737). Esta técnica de formulación se limita a tamsulosina, y se aplica a una formulación que contiene el fármaco a una dosis baja (0,4 mg por formulación unitaria). Esta formulación permite controlar la liberación de tamsulosina desde la misma al componerse principalmente de una base de liberación prolongada. En cambio, la  
60 composición farmacéutica contiene el fármaco a una dosis alta (es decir, alto contenido por formulación unitaria), y se considera que es difícil controlar la velocidad de liberación del fármaco desde una formulación que contiene la base de liberación prolongada a un bajo contenido, y por tanto, la presente invención es técnicamente bastante diferente de la formulación divulgada en esas referencias.

65 **Efectos ventajosos de invención**

Según la presente invención, puede proporcionarse una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de reducir los efectos de la alimentación. Además, dado que la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención puede controlar la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado de ayuno para que tenga un valor específico o menos, puede reducirse la  $C_{m\acute{a}x}$  al valor específico o menos incluso con una dosis única al día, y pueden prevenirse de antemano efectos adversos predecibles tales como un aumento de la frecuencia cardíaca.

### Breve descripción de dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 1A a 1C en el ejemplo experimental 1.

La figura 2 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 2A a 2D en el ejemplo experimental 2.

La figura 3 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde la formulación preparada en el ejemplo 3 en el ejemplo experimental 3.

La figura 4 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde la formulación preparada en el ejemplo 4 en el ejemplo experimental 4.

La figura 5 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 5A a 5C en el ejemplo experimental 5.

La figura 6 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 6A a 6G en el ejemplo experimental 6.

La figura 7 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 6H a 6N en el ejemplo experimental 6.

La figura 8 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 7A a 7E en el ejemplo experimental 7.

La figura 9 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 8A a 8C en el ejemplo experimental 8.

La figura 10 es un gráfico que muestra la propiedad de liberación del fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 8D a 8G en el ejemplo experimental 8.

La figura 11 es un gráfico que muestra la relación entre la  $C_{m\acute{a}x}$  y el aumento de la frecuencia cardíaca desde el nivel inicial en el ejemplo experimental 9 (una línea de puntos muestra el intervalo de confianza del 95 %).

La figura 12 es un gráfico que muestra los perfiles de concentración en sangre después de la administración de la formulación del ejemplo 1A en estado de ayuno o después de 30 minutos desde la ingesta de alimentos en el ejemplo experimental 10.

La figura 13 es un gráfico que muestra los perfiles de concentración en sangre después de la administración de la formulación del ejemplo 1B en estado de ayuno o después de 30 minutos desde la ingesta de alimentos en el ejemplo experimental 10.

### Descripción de realizaciones

La composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención se explicará a continuación en el presente documento.

El término "formulación de liberación inmediata (formulación convencional)" tal como se usa en el presente documento significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es del 85 % o más después de 30 minutos desde el comienzo una prueba de disolución, que se lleva a cabo según una prueba de disolución (método de paletas) descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos en las condiciones de que se usan 900 ml de un fluido de prueba apropiado (tal como un tampón USP, pH 6,8) y la velocidad de rotación de las paletas es de 100 rpm. Alternativamente, el término significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es del 85 % o más después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución, que se lleva a cabo según una prueba de disolución, método 2 descrito en la Farmacopea Japonesa en las condiciones de que se usan 900 ml de un fluido de prueba apropiado (tal como un tampón Mc. Ilvain, pH 6,8) y la velocidad de rotación de las paletas es de 50 rpm. Alternativamente, el término significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es del 85 % o más después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución, que se lleva a cabo según una prueba de disolución,



método 2 (método de paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa en las condiciones de que se usan 900 ml de un tampón fosfato USP (pH 6,8) como fluido de prueba y la velocidad de rotación de las paletas es de 200 rpm.

5 El término “composición farmacéutica de liberación modificada” tal como se usa en el presente documento significa una formulación en la que la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos, y se controla la liberación del fármaco en la medida en que se reducen los efectos debidos a los alimentos y/o en la medida en que la  $C_{máx}$  puede controlarse para que tenga el valor específico o menos incluso con una dosis única al día.

10 La expresión “se reducen los efectos debidos a los alimentos” tal como se usa en el presente documento significa, por ejemplo, una reducción del 10 % o más, una reducción del 20 % o más en otra realización, y una reducción del 30 % o más en otra realización adicional, en comparación con la  $C_{máx}$  de una formulación convencional. Alternativamente, el término significa, por ejemplo, una reducción del 10 % o más con respecto a las velocidades de disminución de  $C_{máx}$  y AUC en la administración después de la ingesta de alimentos, en comparación con la  $C_{máx}$  y AUC en la administración en estado de ayuno, una reducción del 20 % o más en otra realización, y una reducción del 30 % o más en otra realización adicional.

Las velocidades de disminución de  $C_{máx}$  y AUC se calculan mediante las siguientes ecuaciones:

20  $Rd(C_{máx}) = [C_{máx}(FS) - C_{máx}(FI)] \times 100 / C_{máx}(FS)$   
 $Rd(AUC) = [AUC(FS) - AUC(FI)] \times 100 / AUC(FS)$

$Rd(C_{máx})$ : Velocidad de disminución de  $C_{máx}$  (%)

$C_{máx}(FS)$ :  $C_{máx}$  en la administración en estado de ayuno

25  $C_{máx}(FI)$ :  $C_{máx}$  en la administración después de la ingesta de alimentos

$Rd(AUC)$ : Velocidad de disminución de AUC (%)

$AUC(FS)$ : AUC en la administración en estado de ayuno

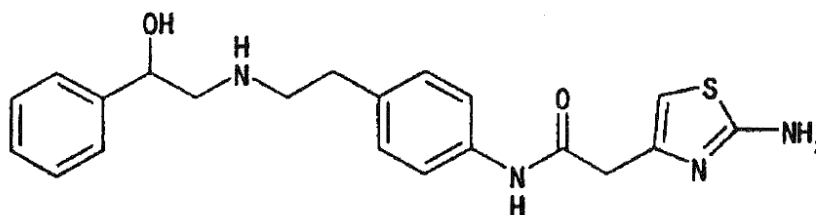
$AUC(FI)$ : AUC en la administración después de la ingesta de alimentos

30 El término “formulación en la que se reducen los efectos debidos a los alimentos” tal como se usa en el presente documento significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es menor del 85 % después de 30 minutos desde el comienzo de una prueba de disolución, que se lleva a cabo en las condiciones anteriores. En otra realización, significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo una prueba de disolución. En otra realización adicional, significa una formulación en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la formulación es del 75 % o menos después de 1,5 horas y 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de una prueba de disolución.

40 El término “formulación en la que se reducen los efectos debidos a los alimentos” tal como se usa en el presente documento significa una formulación en la que la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno es de 400 ng/ml o menos (correspondiente a un aumento de la frecuencia cardiaca de 16 lpm o menos). En otra realización, significa una formulación en la que la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno es de 300 ng/ml o menos (correspondiente a un aumento de la frecuencia cardiaca de 13 lpm o menos). En otra realización adicional, significa una formulación en la que la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno es de 200 ng/ml o menos (correspondiente a un aumento de la frecuencia cardiaca de 11 lpm o menos). En otra realización adicional, significa una formulación en la que la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno es de 150 ng/ml o menos (correspondiente a un aumento de la frecuencia cardiaca de 9 lpm o menos).

50 La anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético (a veces denominada en lo sucesivo en el presente documento compuesto A) está representada por la siguiente fórmula estructural.

[Fórmula quím. 1]



55 El compuesto A puede usarse en una forma libre que no es una sal, y puede formar una sal con un ácido en otras realizaciones. Los ejemplos de tal sal incluyen una sal de adición de ácido con un ácido mineral tal como ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o similar; y una sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, o similar.

5 La dosis del compuesto A puede seleccionarse apropiadamente según los síntomas, la edad, el sexo, y similares del paciente que va a tratarse. La dosis diaria del compuesto A para administración oral a un adulto es generalmente de 0,01 a 100 mg/kg, que se administra de una vez o dividida en de dos a cuatro dosis al día.

10 El contenido del compuesto A por formulación es, por ejemplo, del 1 % en peso al 70 % en peso, del 5 % en peso al 70 % en peso en otra realización, y del 5 % en peso al 50 % en peso en otra realización adicional. El contenido del compuesto A por formulación es de 1 mg a 500 mg, y de 10 mg a 200 mg en otra realización.

15 Un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, que está contenido en la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención junto con el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no está particularmente limitado, siempre que sea un vehículo, una formulación farmacéutica o una técnica para fabricar preparaciones farmacéuticas capaces de controlar la  $C_{máx}$  cuando se administra en estado de ayuno a un valor específico o menos.

20 Los ejemplos de tal vehículo (o una formulación farmacéutica o una técnica para fabricar preparaciones farmacéuticas) que forma la composición o componentes en la presente invención incluyen, por ejemplo,

25 (1) una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada en la que la formulación se gelifica casi por completo durante la retención en el estómago y el intestino delgado de la parte alta del tubo digestivo y puede liberarse el fármaco en el colon de la parte baja del tubo digestivo,

(2) una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente,

30 (3) una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas,

(4) una formulación de tipo bomba osmótica,

35 (5) una formulación que utiliza un polímero hinchable,

(6) una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua,

(7) una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento,

40 (8) una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble,

y similares, tal como se describe en detalle a continuación. Las composiciones relativas a estas técnicas para fabricar preparaciones farmacéuticas, y las técnicas en sí mismas se incorporan en el presente documento como referencia.

45 A continuación en el presente documento, se explicará en detalle cada realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención. Cada realización descrita a continuación se explica principalmente con referencia a casos que usan el compuesto A como principio activo, pero en vez del compuesto A, puede usarse una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 (1) Formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada (a modo de referencia)

55 La formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada contiene, como vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, un aditivo que permite que penetre agua en la formulación (designado como agente gelificante, agente de fomento para la gelificación y base hidrófila, pero denominado en lo sucesivo en el presente documento base hidrófila) y un polímero que forma un hidrogel (denominado en lo sucesivo en el presente documento polímero de formación de hidrogel).

60 Es necesario que el polímero de formación de hidrogel usado en la presente invención pueda controlar la velocidad de liberación del fármaco, de forma que el perfil de concentración en sangre del fármaco no se vea afectado por la presencia o ausencia de la ingesta de alimentos.

65 El peso molecular del polímero de formación de hidrogel es, por ejemplo, de 100.000 o más, de 100.000 a 8.000.000 en otra realización, de 100.000 a 5.000.000 en otra realización adicional y de 100.000 a 2.000.000 en otra realización adicional. La viscosidad del polímero de formación de hidrogel es, por ejemplo, de 12 mPa·s o más en una disolución acuosa al 5 % a 25 °C; 12 mPa·s o más en una disolución acuosa al 5 % a 25 °C y 40.000 mPa·s o

menos en una disolución acuosa al 1 % a 25 °C en otra realización; 400 mPa·s o más en una disolución acuosa al 2 % a 25 °C y 7.500 mPa·s o menos en una disolución acuosa al 1 % a 25 °C en otra realización adicional; y 400 mPa·s o más en una disolución acuosa al 2 % a 25 °C y 5.500 mPa·s o menos en una disolución acuosa al 1 % a 25 °C en otra realización adicional.

5 En la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, el periodo de tiempo de liberación del fármaco desde la formulación puede controlarse arbitrariamente ajustando la viscosidad del polímero que se usa como el polímero de formación de hidrogel.

10 El polímero de formación de hidrogel usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que pueda controlarse la liberación del fármaco en la medida en que puedan reducirse los efectos de los alimentos sobre el compuesto A. Los ejemplos del polímero de formación de hidrogel incluyen poli(óxido de etileno), hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y polímeros de carboxivinilo. Los ejemplos del polímero de formación de hidrogel en otra realización incluyen poli(óxido de etileno), hipromelosa e hidroxipropilcelulosa.

15 Los ejemplos de poli(óxido de etileno) (a veces denominado a continuación en el presente documento PEO) incluyen los nombres de producto, Polyox WSR-308 [peso molecular promedio: 8.000.000, viscosidad: 10.000-15.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Polyox WSR-303 [peso molecular promedio: 7.000.000, viscosidad: 7.500-10.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Polyox WSR Coagulant [peso molecular promedio: 5.000.000, viscosidad: 5.500-7.500 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Polyox WSR-301 [peso molecular promedio: 4.000.000, viscosidad: 1.650-5.500 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Polyox WSR-N-60K [peso molecular promedio: 2.000.000, viscosidad: 2.000-4.000 mPa·s (disolución acuosa al 2 % a 25 °C)], Polyox WSR-N-12K [peso molecular promedio: 1.000.000, viscosidad: 400-800 mPa·s (disolución acuosa al 2 % a 25 °C)], Polyox WSR-1105 [peso molecular promedio: 900.000, viscosidad: 8.800-17.600 mPa·s (disolución acuosa al 5 % a 25 °C)], Polyox WSR-205 [peso molecular promedio: 600.000, viscosidad: 4.500-8.800 mPa·s (disolución acuosa al 5 % a 25 °C)], Polyox WSR-N-750 [peso molecular promedio: 300.000, viscosidad: 600-1200 mPa·s (disolución acuosa al 5 % a 25 °C)], Polyox WSR-N-80 [peso molecular promedio: 200.000, viscosidad: 55-90 mPa·s (disolución acuosa al 5 % a 25 °C)] y Polyox WSR-N-10 [peso molecular promedio: 100.000, viscosidad: 12-50 mPa·s (disolución acuosa al 5 % a 25 °C)] (DOW).

20 Los ejemplos de hipromelosa (a veces denominada a continuación en el presente documento HPMC) incluyen nombre de producto Metolose 90SH50000 [viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: 2.900-3.900 mPa·s], Metolose SB-4 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4 mPa·s), TC-5RW (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 6 mPa·s), TC-5S (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 15 mPa·s), TC-5R (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 6 mPa·s), TC-5M (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4,5 mPa·s), TC-5E (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 3 mPa·s), Metolose 60SH-50 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 50 mPa·s), Metolose 65SH-50 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 50 mPa·s), Metolose 90SH-100 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 100 mPa·s), Metolose 90SH-100SR (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 100 mPa·s), Metolose 65SH-400 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 400 mPa·s), Metolose 90SH-400 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 400 mPa·s), Metolose 65SH-1500 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 1.500 mPa·s), Metolose 60SH-4000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4.000 mPa·s), Metolose 65SH-4000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4.000 mPa·s), Metolose 90SH-4000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4.000 mPa·s), Metolose 90SH-4000SR (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4.000 mPa·s), Metolose 90SH-15000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 15.000 mPa·s), Metolose 90SH-15000SR (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 15.000 mPa·s) y Metolose 90SH-30000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 30.000 mPa·s).

25 Los ejemplos de hidroxipropilcelulosa (a veces denominada en lo sucesivo en el presente documento HPC) incluyen HPC-SSL (nombre de producto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: 2,0-2,9 mPa·s), HPC-SL (nombre de producto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a

20 °C: 3,0-5,9 mPa·S), HPC-L (nombre de producto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: 6,0-10,0 mPa·S), HPC-M (nombre de producto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: 150-400 mPa·S) y HPC-H (nombre de producto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: 1.000-4.000 mPa·S).

Los ejemplos de metilcelulosa (a veces denominada en lo sucesivo en el presente documento MC) incluyen Metolose SM15 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 15 mPa·S), Metolose SM25 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 25 mPa·S), Metolose SM100 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 100 mPa·S), Metolose SM400 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 400 mPa·S), Metolose SM1500 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 1.500 mPa·S) y Metolose SM4000 (nombre de producto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidad en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C: aproximadamente 4.000 mPa·S).

Los ejemplos de carboximetilcelulosa sódica (a veces denominada en lo sucesivo en el presente documento CMCNa) incluyen los nombres de producto, Sunrose F-30MC [viscosidad: 250-350 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Sunrose F-150MC [peso molecular promedio: 200.000, viscosidad: 1.200-1.800 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Sunrose F-600MC [viscosidad: 6.000-8.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)], Sunrose F-1000MC [peso molecular promedio: 420.000, viscosidad: 8.000-12.000 mPa·s (la misma)], Sunrose F-1400MC [viscosidad: 12.000-15.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)] y Sunrose F-300MC [peso molecular promedio: 300.000, viscosidad: 2.500-3.000 mPa·s (la misma)] (Nippon Paper Chemicals Co., Ltd.).

Los ejemplos de hidroxietilcelulosa (a veces denominada en lo sucesivo en el presente documento HEC) incluyen los nombres de producto, HEC DAICEL SE850 [peso molecular promedio: 1.480.000, viscosidad: 2.400-3.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)] y HEC DAICEL SE900 [peso molecular promedio: 1.560.000, viscosidad: 4.000-5.000 mPa·s (disolución acuosa al 1 % a 25 °C)] (Daicel Chemical Industries, Ltd.).

Los ejemplos de polímeros de carboxivinilo incluyen Carbopol 71G (viscosidad: 4.000-11.000 mPa·s), Carbopol 971P (viscosidad: 4.000-11.000 mPa·s), Carbopol 981 (viscosidad: 4.000-10.000 mPa·s), Carbopol 941 (viscosidad: 4.000-10.000 mPa·s), Carbopol 934 (viscosidad: 30.500-39.400 mPa·s) y Carbopol 934P (viscosidad: 29.400-39.400 mPa·s) (B.F. Goodrich Chemical).

Estos polímeros de formación de hidrogel pueden usarse solos, o como una combinación apropiada de dos o más de los mismos. Puede usarse una combinación de diferentes lotes.

El contenido del polímero de formación de hidrogel no está particularmente limitado, siempre que sea una cantidad tal que el perfil de concentración en sangre del fármaco no se vea afectado por la presencia o ausencia de ingesta de alimentos. El contenido del polímero de formación de hidrogel es, por ejemplo, del 1 % en peso al 70 % en peso con respecto al peso total de la formulación y del 3 % en peso al 70 % en peso en otra realización. El contenido del polímero de formación de hidrogel es del 5 % en peso al 70 % en peso con respecto al peso total de la formulación, del 10 % en peso al 60 % en peso en otra realización y del 10 % en peso al 40 % en peso en otra realización adicional. El contenido del polímero de formación de hidrogel es del 0,1 % en peso al 1.000 % en peso con respecto al peso del fármaco, del 1 % en peso al 500 % en peso en otra realización y del 5 % en peso al 300 % en peso en otra realización adicional.

Puede usarse un polímero cuya viscosidad (antes del mezclado) está más allá del intervalo específico como una combinación apropiada con uno o más de otros polímeros, en cuyo caso la mezcla obtenida mezclando estos diversos polímeros tiene una viscosidad (tal como se mide antes del uso) dentro del intervalo específico.

En el aditivo que garantiza la penetración de agua en la composición farmacéutica de la presente invención (base hidrófila), la cantidad de agua necesaria para disolver 1 g de la base hidrófila a 20±5 °C es de 10 ml o menos, 6 ml o menos en otra realización, 5 ml o menos en otra realización adicional y 4 ml o menos en otra realización adicional. Cuando la base hidrófila tiene una alta solubilidad en agua, el efecto que permite que penetre agua en la formulación es alto.

Los ejemplos de la base hidrófila incluyen polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol [PEG: por ejemplo, los nombres de producto PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000 y PEG 20000 (NOF Corporation)], polivinilpirrolidona (PVP: por ejemplo, el nombre de producto PVP K30 (BASF), y similares; alcoholes de azúcar, tales como D-manitol, D-sorbitol, xilitol, y similares; sacáridos, tales como lactosa, sacarosa, maltosa anhidra, D-fructosa, dextrano (por ejemplo, dextrano 40), glucosa, y similares; tensioactivos, tales como aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno [HCO: por ejemplo, Cremophor RH40 (BASF), HCO-40, HCO-60 (Nikko Chemicals)], polioxietileno-polioxipropilenglicol [por ejemplo, Pluronic F68 (ADEKA Corporation y similares)], ésteres de ácidos grasos superiores de polioxietileno-sorbitano [Tween: por ejemplo, Tween 80 (Kanto Chemical)], y similares; sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de magnesio, y similares; ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido

tartárico, y similares; aminoácidos, tales como glicina,  $\beta$ -alanina, clorhidrato de lisina, y similares; y aminosacáridos, tales como meglumina y similares.

5 Como otra realización, pueden usarse PEG, PVP, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactosa, sacarosa, maltosa anhidra, D-fructosa, dextrano, glucosa, polioxietilen-polioxipropilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina,  $\beta$ -alanina, clorhidrato de lisina, o meglumina. Como otra realización adicional, pueden usarse PEG, PVP, D-manitol, lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, polioxietilen-polioxipropilenglicol, o similares.

10 Estas bases hidrófilas puede usarse solas, o como una combinación apropiada de dos o más de las mismas.

El contenido de la base hidrófila no está particularmente limitado, siempre que sea una cantidad capaz de controlar la liberación del fármaco de forma que la liberación del fármaco no se vea afectada por los alimentos. El contenido de la base hidrófila es, por ejemplo, del 5 % en peso al 75 % en peso, del 5 % en peso al 70 % en peso en otra realización y del 20 % en peso al 60 % en peso en otra realización adicional.

15 La formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, como una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, puede prepararse como diversas formas farmacéuticas, que incluyen, por ejemplo, formulaciones para administración oral tales como comprimidos, cápsulas (incluyendo microcápsulas), gránulos y polvo, y formulaciones para administración parenteral tales como supositorios (por ejemplo, supositorios rectales o supositorios vaginales). Estas formulaciones pueden administrarse de manera segura por vía oral o por vía parenteral. En otra realización, pueden seleccionarse formulaciones para administración oral tales como comprimidos, cápsulas y gránulos.

25 A continuación en el presente documento, se explicarán diversos aditivos farmacéuticos que pueden usarse en la formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, como una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, y diversos métodos para preparar la formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, pero estas explicaciones no se limitan particularmente a la formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada, y pueden aplicarse a formulaciones distintas de la formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada.

30 La composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención puede prepararse mezclando el fármaco, los polímeros de formación de hidrogel y la base hidrófila, y formando la mezcla para dar una forma predeterminada. El mezclado y la formación pueden llevarse a cabo según métodos convencionales ampliamente usados en el campo técnico para formulación. Puede usarse un vehículo farmacéuticamente aceptable en el mezclado y/o la formación, si se desea.

35 En la preparación de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, pueden usarse diversos aditivos farmacéuticos adicionales, si se desea. Tales aditivos farmacéuticos no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los aditivos farmacéuticos incluyen diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas que se usan ampliamente como materiales de formulación, tales como cargas, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Pueden usarse otros aditivos de formulación tales como conservantes, antioxidantes, estabilizantes, agentes de recubrimiento de película, agentes colorantes y edulcorantes, si se desea.

45 Los ejemplos de las cargas incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, dextrina, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, metasilicato de aluminio de magnesio, y similares.

50 Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Los ejemplos de los aglutinantes incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, y similares.

55 Los ejemplos de los agentes disgregantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y similares.

60 Los ejemplos de los conservantes incluyen ésteres de p-hidroxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares.

65 Los ejemplos de los antioxidantes incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG), butilhidroxianisol (BHA), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ácido eritórbito, nitrito de sodio, bisulfito de sodio, pirosulfito de sodio, ácido cítrico y edetato de sodio; BHT, PG y ascorbato de sodio en otra realización; y BHT en otra realización

adicional.

Los ejemplos de los estabilizantes incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido de hierro negro, y similares.

5 Los ejemplos de los agentes de recubrimiento de película incluyen bases usadas habitualmente en el campo farmacéutico, tales como polímeros solubles en agua, plastificantes y sustancias inorgánicas, o una combinación de los mismos.

10 Los ejemplos de los agentes colorantes incluyen pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (ejemplos: pigmentos comestibles tales como rojo alimentario n.º 2, rojo alimentario n.º 3, amarillo alimentario n.º 4, amarillo alimentario n.º 5, azul alimentario n.º 1 y azul alimentario n.º 2), pigmentos de laca solubles en agua (ejemplos: sales de aluminio de los pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua anteriores), pigmentos naturales (ejemplos:  $\beta$ -caroteno, clorofila y Colcothar), y similares.

15 Los ejemplos de los edulcorantes incluyen sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia, y similares.

20 Estos vehículos o aditivos de formulación pueden usarse solos, o como una combinación apropiada de dos o más de los mismos. Con respecto al contenido de los mismos, pueden usarse en cantidades apropiadas.

A continuación en el presente documento, se explicará el procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, la presente invención no se limita a las siguientes realizaciones particulares.

25 La composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención puede prepararse mediante métodos conocidos en sí mismos tales como granulación en seco, granulación en húmedo, granulación en lecho fluidizado, granulación intermitente, granulación por agitación, o similar.

30 Como método de desagregación o pulverización del fármaco, pueden aplicarse métodos de trituración o pulverización convencionales, por ejemplo, usando un molino de impacto (Hosokawa Micron Corporation; Fine Impact Mill), un molino en seco y en húmedo (Powrex Corporation: Comil) o una granuladora de molino de corte (Dalton Corporation; Power Mill).

35 Como método de pulverización de la base hidrófila, el polímero de formación de hidrogel o los aditivos de formulación, pueden aplicarse métodos de pulverización convencionales, por ejemplo, usando un molino de impacto (Hosokawa Micron Corporation; Fine Impact Mill o Sample Mill) o un molino de chorro (Horkos Corp; Jet Mill).

40 Como método de granulación del fármaco, pueden usarse métodos de granulación convencionales. Los ejemplos de tales métodos incluyen un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación intermitente, un método de granulación por agitación, un método de granulación por agitación a alta velocidad, un método de granulación en lecho fluidizado por volteo, un método de granulación por extrusión, un método de granulación por pulverización, un método de granulación en seco, y similares. En otra realización, los ejemplos de los mismos incluyen un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación intermitente, un método de granulación por agitación, un método de granulación por agitación a alta velocidad, un método de granulación en lecho fluidizado a alta velocidad, y un método de granulación en seco, y puede usarse cualquier método capaz de granular el fármaco. Los ejemplos de una granuladora incluyen una granuladora de lecho fluidizado (por ejemplo, Flow Coater; Freund Corporation, o GPCG; Glatt GmbH), un aparato de granulación y recubrimiento equipado con un disco rotatorio horizontal que tiene una parte plana en contacto con el polvo [por ejemplo, una granuladora de fluidización centrífuga (por ejemplo, granuladora CF; Freund Corporation)], un aparato de granulación y recubrimiento que tiene un disco rotatorio con una superficie plana colocada en el fondo de un lecho fluidizado y que tiene una parte de aireación (por ejemplo, Spiralflow, o Flowcoater con un recipiente de rotor; Freund Corporation) y una granuladora en seco en la que el polvo de material se comprime, tritura o tamiza directamente (por ejemplo, Roller Compactor; Freund Corporation).

55 En la granulación en seco, por ejemplo, el fármaco, el polímero de formación de hidrogel, la base hidrófila y aditivos tales como una carga pueden moldearse por compresión usando una granuladora en seco, y luego, pueden triturarse y tamizarse para obtener productos granulados que tienen un tamaño deseado.

60 En la granulación en húmedo, por ejemplo, mientras se fluidiza el fármaco, el polímero de formación de hidrogel, la base hidrófila y aditivos tales como una carga, puede rociarse una cantidad apropiada de agua o un líquido que contiene la base hidrófila y el aglutinante. El líquido que contiene la base hidrófila puede prepararse disolviendo o dispersando el componente esencial en un disolvente tal como agua, etanol, metanol, o similar. Estos disolventes pueden usarse como una mezcla apropiada de los mismos.

65 La cantidad de agua usada en la granulación no está particularmente limitada, siempre que el aglutinante o los

aditivos de formulación puedan disolverse y/o suspenderse (dispersarse) uniformemente en el agua. Cuando la base hidrófila se usa en forma sólida, la cantidad de agua no está particularmente limitada, siempre que el polímero de formación de hidrogel pueda granularse.

5 Cuando la base hidrófila se usa en forma líquida, la cantidad de agua con respecto al polímero de formación de hidrogel es generalmente del 10 % en peso o menos, el 8 % en peso o menos en otra realización y el 5 % en peso o menos en otra realización adicional. Un método de adición de agua en la granulación no está particularmente limitado, siempre que no se genere una mezcla no uniforme que consiste en agregados y polvo sin tratar, que son generalmente pulverulentos. Los ejemplos de los mismos incluyen un método de rociado continuo en el que se  
10 añade agua de manera continua, un método de rociado intermitente en el que se lleva a cabo una etapa en seco (y una etapa de agitación, si se desea) durante la etapa de granulación, y similares.

La tasa de adición de agua en la granulación no está particularmente limitada, siempre que no se genere una mezcla no uniforme que consiste en agregados y polvo sin tratar, que son generalmente pulverulentos. En la granulación en lecho fluidizado, la tasa de adición de agua al polímero de formación de hidrogel es generalmente del 0,1 % en peso/min al 1 % en peso/min, del 0,2 % en peso/min al 0,8 % en peso/min en otra realización y del 0,4 % en peso/min al 0,6 % en peso/min en otra realización adicional.

La temperatura del polvo en la granulación no está particularmente limitada, siempre que no induzca desnaturalización térmica del polímero de formación de hidrogel. La temperatura es, por ejemplo, de 20 °C al punto de fusión (de 62 °C a 67 °C) del polímero de formación de hidrogel, de 20 °C a 50 °C en otra realización, de 20 °C a 35 °C en otra realización adicional y de 25 °C a 30 °C en otra realización adicional.

La concentración del líquido aglutinante como contenido de sólidos que puede usarse en la granulación es, por ejemplo, del 1 % al 20 % como cantidad de formulación. El aglutinante no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

El aglutinante puede añadirse en forma sólida a una granuladora, y luego, puede rociarse agua como el líquido aglutinante. Alternativamente, el aglutinante puede disolverse en agua, y luego, puede rociarse el líquido aglutinante resultante.

La tasa de rociado apropiada del líquido aglutinante varía según el método de producción que vaya a aplicarse o su escala de producción. A una escala de producción de 1 kg mediante la granulación en lecho fluidizado, la tasa de rociado es de 2 g/min a 20 g/min y de 5 g/min a 15 g/min en otra realización.

Una temperatura apropiada del producto en la granulación es de 15 °C a 50 °C y de 15 °C a 40 °C en otra realización.

Los productos granulados resultantes pueden, por ejemplo, secarse o calentarse.

En la etapa de secado, el aparato y el método no están particularmente limitados, siempre que los productos granulados puedan secarse. Los ejemplos de un aparato para secado incluyen una granuladora de lecho fluidizado (por ejemplo, Flow Coater; Freund Corporation, o GPCG; Glatt GmbH), un aparato de granulación y recubrimiento equipado con un disco rotatorio horizontal que tiene una parte plana en contacto con el polvo [por ejemplo, una granuladora de fluidización centrífuga (por ejemplo, granuladora CF; Freund Corporation)], un aparato de granulación y recubrimiento que tiene un disco rotatorio con una superficie plana colocada en el fondo de un lecho fluidizado y que tiene una parte de aireación (por ejemplo, Spiralflo, o Flowcoater con un recipiente de rotor; Freund Corporation), y similares. Las condiciones para el secado no están particularmente limitadas, siempre que los productos granulados puedan secarse generalmente en el lecho fluidizado. El secado de los productos granulados casi se completará, por ejemplo, en las condiciones en las que la temperatura del aire de entrada seco es de 50 °C y el secado se lleva a cabo hasta que la temperatura de los productos granulados pasa a ser de 40 °C y, en otra realización, en las condiciones en las que la temperatura del aire de entrada seco es de 40 °C y el secado se lleva a cabo hasta que la temperatura de los productos granulados pasa a ser de 30 °C. Como método de secado, puede usarse secado con aire forzado o secado a presión reducida.

Los productos granulados pueden tamizarse. En la etapa de tamizado, el aparato y el método no están particularmente limitados, siempre que los productos granulados puedan tamizarse. Los ejemplos de un aparato para tamizado incluyen una criba, un molino en seco y en húmedo (Powrex Corporation: Comil), una granuladora de molino de corte (Dalton Corporation; Power Mill), y similares. Las condiciones para el tamizado no están particularmente limitadas, siempre que los productos granulados puedan tamizarse generalmente para obtener partículas que tienen un tamaño deseado.

Los ejemplos de preparación de comprimidos incluyen un método directo de preparación de comprimidos en el que el fármaco, la base hidrófila y el polímero de formación de hidrogel se mezclan con un(os) aditivo(s) apropiado(s) y la mezcla se moldea por compresión para obtener comprimidos; un método en el que una composición obtenida mediante una granulación en húmedo (la granulación se lleva a cabo rociando una mezcla del fármaco, la base

hidrófila, el polímero de formación de hidrogel y aditivos con un líquido aglutinante) o una granulación por fusión (la granulación se lleva a cabo calentando una mezcla del fármaco, la base hidrófila, el polímero de formación de hidrogel y una sustancia de bajo punto de fusión apropiada) se forma para dar comprimidos; y similares.

5 Una máquina rotatoria de preparación de comprimidos, una máquina de preparación de comprimidos de un solo punzón, y similares pueden usarse como máquina de preparación de comprimidos. El método así como el aparato no están particularmente limitados, siempre que pueda producirse de manera farmacéutica un producto moldeado por compresión (preferiblemente comprimidos).

10 Después de la preparación de comprimidos, pueden secarse los comprimidos obtenidos. El contenido de agua inicial del comprimido es, por ejemplo, del 2 % en peso/comprimido o menos, del 1,5 % en peso/comprimido o menos en otra realización y del 0,9 % en peso/comprimido o menos en otra realización adicional.

15 Después de la preparación de comprimidos, los comprimidos obtenidos pueden recubrirse con película usando una máquina recubridora de paila a una cantidad del 1 % en peso al 5 % en peso por comprimido.

(2) Formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente

20 Una formulación de múltiples capas, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada según la presente invención, puede ser una formulación de dos capas o de tres capas de liberación modificada, caracterizada porque consiste en una capa que contiene fármaco y una capa de control de la liberación y que consiste en:

25 a) la primera capa (capa 1) que se prepara sometiendo a compresión una mezcla o gránulos que contienen del 5 al 90 % p/p (preferiblemente del 10 al 85 % p/p) de un polímero soluble en agua en esta capa y tiene la propiedad de que se hincha en contacto con fluidos del entorno,

30 b) la segunda capa (capa 2) que comprende el compuesto A, un polímero soluble en agua y otra(s) carga(s), que es adyacente a la primera capa, tiene propiedades adecuadas para el moldeo por compresión, y está diseñada para liberar la sustancia fisiológicamente activa dentro de un periodo de tiempo predeterminado, y

35 c) la tercera capa (capa 3) (que puede ser opcionalmente adyacente a la capa 2) que contiene un polímero soluble en agua capaz de gelificarse y/o hincharse generalmente seguido por opcionalmente disgregarse, y tiene la propiedad de controlar la liberación del compuesto A desde la capa 2. Los "fluidos del entorno" incluyen, por ejemplo, una disolución acuosa tal como se usa en una prueba de disolución, así como líquidos corporales tales como sangre o líquidos gastrointestinales.

40 Se divulgan técnicas para una formulación de múltiples capas de este tipo que puede usarse en la composición farmacéutica de liberación modificada según la presente invención, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.839.177, la patente estadounidense n.º 5.422.123, la patente estadounidense n.º 5.780.057, la patente estadounidense n.º 6.149.940, la publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2005-162736, y la publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2005-162737, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia. Tal como se divulga en la patente estadounidense n.º 4.839.177 y la patente estadounidense n.º 5.422.123, la formulación de múltiples capas se caracteriza porque la velocidad de liberación del fármaco desde la formulación farmacéutica se controla intercalando la capa 2 que contiene el fármaco entre la capa 1 y la capa 3 en la que el fármaco no está contenido o está contenido opcionalmente. Además, tal como se divulga en la patente estadounidense n.º 5.780.057 y la patente estadounidense n.º 6.149.940, se sabe que cuando la formulación de múltiples capas se pone en contacto con líquidos corporales, al menos una de la capa 1 y la capa 3 se hinchan rápidamente seguido por que se hincha la capa 2, es decir, el volumen de la formulación aumenta significativamente, y como resultado, la formulación permanece en el estómago durante un periodo de tiempo más largo, y casi la totalidad de la sustancia activa contenida en la misma se libera y se absorbe en la parte alta del tubo digestivo de manera controlada.

55 La capa 1 y la capa 3 pueden tener la misma composición y las mismas propiedades funcionales, o pueden tener diferentes composiciones y diferentes propiedades funcionales. Cuando la capa 1 y la capa 3 tienen la misma composición y las mismas propiedades funcionales, pueden cambiarse las cantidades y los grosores de las capas 1 y 3 que intercalan la capa 2. Al menos una de las capas 1 y 3 actúa como barrera para la liberación de la sustancia activa, es decir, es lo suficientemente impermeable al compuesto A contenido en la capa 2 como para que no se libere o difunda desde el mismo. Además, al menos una de las capas 1 y 3 puede hincharse rápidamente, es decir, el volumen de la misma aumenta rápidamente. La capa 3 puede contener opcionalmente el fármaco de modo que la liberación del fármaco que es diferente de lo liberado desde la capa 2 puede añadirse de manera complementaria a la formulación farmacéutica.

65 Los polímeros solubles en agua usados en la capa 1, la capa 3 y la capa 2 no están particularmente limitados, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y biocompatibles. Tales polímeros solubles en agua pueden



5 disolverse y/o gelificarse gradualmente en un líquido acuoso, y/o pueden gelificarse rápidamente o a una velocidad diferente y luego opcionalmente disgregarse. Los ejemplos de los polímeros solubles en agua incluyen, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros de carboxivinilo, quitosanos, mananos, galactomananos, xantanos, carragenanos, amilosa, ácido algínico, sales y derivados del mismo, pectina, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de acrilato/metacrilato, poli(anhídridos de ácido), poliaminoácidos, polímeros de poli(metil vinil éter/anhídrido maleico), poli(alcoholes vinílicos), glucanos, escleroglucanos, carboximetilcelulosa y derivados de la misma, etilcelulosa, metilcelulosa, o derivados de celulosa solubles en agua convencionales. Se prefiere hipromelosa que tiene un peso molecular de 3.000 a 2.000.000. El contenido del polímero soluble en agua en la capa 1 o la capa 3 es generalmente del 5 al 90 % p/p, preferiblemente del 10 al 85 % p/p, más preferiblemente del 20 al 80 % p/p, con respecto al peso de cada capa. El contenido del polímero soluble en agua en la capa 2 es generalmente del 5 al 90 % p/p, preferiblemente del 10 al 85 % p/p, con respecto al peso de la capa.

15 En el procedimiento para preparar la capa 1 y la capa 3, puede usarse una carga soluble en agua que fomenta el grado de humectación de las capas, para aumentar rápidamente el volumen de la formulación de múltiples capas que contiene el polímero soluble en agua anterior. La carga soluble en agua puede seleccionarse preferiblemente de un grupo de cargas que tienen una disgregabilidad extremadamente rápida, tales como polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulosa o hipromelosa que tiene un peso molecular bajo o medio, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón o sales del mismo, copolímeros de divinilbenceno/metacrilato de potasio, o similares.

20 El contenido de la carga es del 1 al 90 % p/p o menos, preferiblemente del 5 al 50 % p/p de cada capa.

25 Si se desea, puede usarse además un tensioactivo (tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos) para mejorar el grado de humectación. Como resultado, los comprimidos y fluidos del entorno pueden adaptarse unos a otros más rápidamente, y los comprimidos, particularmente la capa de formación de gel, pueden gelificarse más rápidamente. Los ejemplos del tensioactivo incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, ricinolato de sodio, tetradecilsulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, cetomacrogol, poloxámero, monoestearato de glicerol, polisorbato, monolaurato de sorbitano, lecitinas, u otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

30 Si se desea, puede usarse además otra sustancia que modifica la hidratación. Puede seleccionarse tal sustancia de, por ejemplo, manitol, lactosa, almidones derivados de diversos órganos, sorbitol, xilitol, celulosa microcristalina, y/o un diluyente capaz de fomentar generalmente la penetración de agua o un líquido acuoso en una composición farmacéutica; o un diluyente hidrófobo para retardar la penetración de agua o un líquido acuoso en una formulación farmacéutica, tal como etilcelulosa, monoestearato de glicerol, palmitato, o aceites vegetales hidrogenados o no hidrogenados (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, cera, monoglicérido, diglicérido o triglicérido). Se prefiere seleccionar etilcelulosa o aceites vegetales hidrogenados como diluyente hidrófobo.

40 El contenido del diluyente hidrófobo en la capa 1 o la capa 3 es generalmente del 1 al 60 % p/p, preferiblemente del 5 al 40 % p/p, más preferiblemente del 10 al 30 % p/p, con respecto al peso de cada capa.

Para controlar la velocidad de liberación del compuesto A desde la formulación farmacéutica, puede usarse en la capa 2 una base microcristalina o soluble en agua, tal como dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, xilitol, ácido cítrico, lactosa, manitol, o similar, si se desea.

45 El contenido de la base microcristalina y/o soluble en agua en la capa 2 es generalmente del 5 al 90 % p/p, preferiblemente del 10 al 80 % p/p, más preferiblemente del 20 al 70 % p/p, con respecto al peso de la capa.

50 La formulación de múltiples capas de la presente invención puede contener, por ejemplo, un lubricante, tal como estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, monoestearato de glicerol, polioxietilenglicol que tiene un peso molecular de 400 a 7.000.000, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerol, monoglicérido, diglicérido, triglicérido, o similar, un agente de fluidización tal como sílice coloidal u otra sílice, un aglutinante, un tampón, un agente de absorción, u otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

55 La formulación de múltiples capas de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, mezclando polvo y/o gránulos mediante una técnica de fabricación conocida en sí misma, y formando la mezcla para dar comprimidos mediante compresión. Una formulación farmacéutica de dos capas o de tres capas, tal como un comprimido, puede fabricarse mediante un método conocido en sí mismo. La formulación de múltiples capas de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, usando una prensa rotatoria capaz de fabricar comprimidos de múltiples capas. Se prefiere que la presión de preparación de comprimidos sea generalmente de 7 a 50 kN. Cuando los comprimidos se fabrican a pequeña escala, pueden usarse una mano y un mortero para preparar polvo y/o gránulos, y luego, puede usarse una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite para fabricar comprimidos de dos capas o de tres capas. El grosor de cada capa de la formulación puede variar según el contenido de la sustancia activa, y es preferiblemente de 0,2 a 8 mm, más preferiblemente de 1 a 4 mm. En la formulación de la presente invención, por ejemplo, puede aplicarse una capa de recubrimiento con un material macromolecular a la composición farmacéutica. Puede aplicarse un recubrimiento de este tipo usando una disolución orgánica o acuosa, según un método conocido en sí mismo.

Cuando la formulación de múltiples capas de la presente invención se pone en contacto con los jugos gástricos en el tubo y/o líquidos digestivos, el volumen de la misma aumenta rápidamente. Este aumento de volumen puede limitarse a una sola capa o varias capas de la formulación. Una formulación de este tipo puede estar en forma de un comprimido, pequeños comprimidos o una cápsula de gelatina que consiste en pequeños comprimidos. Además, al menos dos pequeños comprimidos pueden combinarse en la misma formulación, y pueden envasarse, por ejemplo, en una cápsula de oblea o una cápsula de gelatina. Cuando la formulación consiste en pequeños comprimidos, cada pequeño comprimido puede tener una composición diferente o la misma composición.

### (3) Formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas

Una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada según la presente invención, se caracteriza porque comprende al menos compuesto A y una base de goma. La base de goma tal como se usa en el presente documento significa una carga de liberación prolongada que comprende un homopolisacárido que puede formar una reticulación con una goma de heteropolisacárido cuando se expone a la goma de heteropolisacárido y fluidos del entorno (tales como líquidos corporales, una disolución acuosa para una prueba de disolución *in vitro*, o similar). La carga de liberación prolongada puede comprender además sulfato de calcio y/o una base soluble en agua. La formulación de gel puede contener además una carga usada habitualmente.

Se divulgan técnicas para obtener la formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, que puede usarse en la composición farmacéutica de liberación modificada según la presente invención, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.994.276, la patente estadounidense n.º 5.128.143, la patente estadounidense n.º 5.135.757 y la patente japonesa n.º 2832248. Tal como se divulga en esos documentos, se sabe que una carga dispersada de manera heterogénea que comprende una combinación de un heteropolisacárido y un homopolisacárido que presentan un efecto sinérgico, tal como una combinación de dos o más gomas de polisacárido, tiene una viscosidad mayor que la de cualquier goma individual, y pueden provocar una rápida hidratación, y por tanto se genera más rápidamente un gel más duro. El contenido de los documentos de patente anteriores se incorpora al presente documento como referencia.

El heteropolisacárido tal como se usa en el presente documento se define como un polisacárido soluble en agua que contiene dos o más unidades de azúcar. El heteropolisacárido no está particularmente limitado, siempre que tenga una configuración de cadena ramificada o en espiral, y tiene una excelente propiedad de absorción de agua y una alta propiedad de mejora de la viscosidad. Como heteropolisacárido, por ejemplo, se prefieren goma xantana o derivados de la misma (tales como goma xantana desacilada), carboximetil éter o éster de propilenglicol, y se prefiere más una goma xantana que tiene un alto peso molecular ( $>10^6$ ).

El homopolisacárido tal como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que sea un polisacárido que consista en manosa y galactosa, y pueda formar una reticulación con un heteropolisacárido. Se prefiere más goma garrofin, que tiene una alta razón de manosa con respecto a galactosa, que otros galactomananos tales como goma guar o hidroxipropil-goma guar.

Pueden usarse otras gomas de polisacárido que se producen de manera natural en la presente invención. Los ejemplos de tales polisacáridos incluyen, por ejemplo, derivados del ácido algínico, carragenanos, goma tragacanto, goma arábica, goma karaya, ésteres de polietilenglicol de estas gomas, quitina, quitosano, mucopolisacárido, konjac, almidón, almidón sustituido, fragmento de almidón, dextrina, goma británica que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 Da, dextrano, o similar. El almidón puede usarse en una forma sin modificar, por ejemplo, un almidón sin gelificar tal como de patata, arroz, plátano, o similar, o un almidón semisintético o gelificado.

Como combinación del heteropolisacárido y el homopolisacárido, se prefiere particularmente la combinación de goma xantana y goma garrofin. La razón de contenido del heteropolisacárido y el homopolisacárido no está particularmente limitada, siempre que sea una cantidad eficaz en la potenciación de una resistencia del gel deseada. Tal razón (goma de heteropolisacárido: goma de homopolisacárido) es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, preferiblemente de aproximadamente 1:1.

El agente de reticulación catiónico soluble en agua tal como se usa en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que sea un catión de metal monovalente o polivalente farmacéuticamente aceptable. Como aglutinante, por ejemplo, puede usarse sulfato de calcio o similar.

La base soluble en agua tal como se usa en el presente documento no está particularmente limitada, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la base soluble en agua incluyen, por ejemplo, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, xilitol, ácido cítrico, o similar.

La formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, en una forma farmacéuticamente aceptable para administración oral tal como un comprimido o similar. En una realización, (1) una goma de heteropolisacárido, y un homopolisacárido que puede formar una reticulación con

la goma de heteropolisacárido cuando se expone a fluidos del entorno se mezclan entre sí en condiciones en seco con una base soluble en agua farmacéuticamente aceptable en una razón deseada, (2) la mezcla resultante se somete a una granulación en húmedo, (3) se secan los gránulos, (4) se pulverizan los gránulos secados para obtener una carga de liberación prolongada que tiene un tamaño de partícula deseado, (5) se granula la carga de liberación prolongada resultante junto con el compuesto A, (6) se secan los gránulos resultantes, (7) se añade a los mismos una carga convencional, tal como un lubricante o similar, y (8) se forma la mezcla resultante mediante compresión para dar, por ejemplo, comprimidos. En otra realización, puede granularse una mezcla de la carga de liberación prolongada y el compuesto A, junto con una disolución de una sustancia hidrófoba (tal como etilcelulosa o similar) en una cantidad suficiente para retardar la hidratación de la carga (es decir, gomas) sin la destrucción de la misma, y luego se añade a la misma una carga convencional tal como un lubricante, y se forma la mezcla resultante mediante compresión para dar, por ejemplo, comprimidos.

En la granulación en húmedo, se mezclan homogéneamente cantidades predeterminadas de la goma de heteropolisacárido, la goma de homopolisacárido, el agente de reticulación catiónico y la base soluble en agua; y luego, se añade a la misma un agente humectante, tal como agua, propilenglicol, glicerol, alcohol, o similar, para preparar un agregado húmedo; y el agregado húmedo resultante se seca, y se pulveriza usando un aparato convencional para preparar gránulos que tienen un tamaño de partícula predeterminado.

Como lubricante, puede usarse por ejemplo, ácido esteárico o similar. El mezclado de la sustancia hidrófoba con la carga de liberación prolongada puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un líquido en el que se disuelve y/o dispersa la sustancia hidrófoba en un disolvente orgánico, y además granularse los gránulos mencionados anteriormente junto con el líquido.

Los ejemplos de la sustancia hidrófoba incluyen, por ejemplo, una celulosa hidrófoba farmacéutica aceptable, tal como etilcelulosa o similar.

La combinación y razón de mezclado de cada componente no están particularmente limitadas. En una realización preferida, puede estar contenido aproximadamente del 5 al 60 % p/p de goma xantana (como heteropolisacárido) y goma garrofín (como homopolisacárido) (goma xantana:goma garrofín = aproximadamente 1:1) con respecto al peso total de la formulación farmacéutica, y puede estar contenido además aproximadamente el 10 % p/p o menos de sulfato de calcio (como agente de reticulación catiónico soluble en agua) y de aproximadamente el 30 al 70 % p/p de dextrosa (como diluyente inerte). Para controlar la velocidad de liberación, puede añadirse la sustancia hidrófoba, y puede estar contenido por ejemplo, de aproximadamente el 5 al 10 % p/p de etilcelulosa.

#### (4) Formulación de tipo bomba osmótica

Las formulaciones de tipo bomba osmótica utilizan la presión osmótica para generar una fuerza de impulsión para embeber fluido en una formulación, mediante una membrana semipermeable que permite la libre difusión de fluido pero no de un fármaco o un agente osmótico. Los sistemas osmóticos se caracterizan porque la acción de los mismos no depende del pH, y puede liberarse un fármaco de manera prolongada a una velocidad constante durante un largo tiempo, incluso a medida que la formulación transita por el tubo digestivo y se encuentra con entornos que tienen diferentes valores de pH.

Tales formulaciones de tipo bomba osmótica se notifican en Santus y Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", Journal of Controlled Release, 35, págs. 1-21, (1995). Además, se describen formulaciones de tipo bomba osmótica en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 3.845.770, 3.916.899, 3.995.631, 4.008.719, 4.111.202, 4.160.020, 4.327.725, 4.519.801, 4.578.075, 4.681.583, 5.019.397 y 5.156.850, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia.

En la formulación de tipo bomba osmótica de la presente invención, un núcleo bicapa sometido a compresión que consiste en una capa de fármaco que contiene el compuesto A, y una capa de empuje osmótico, se recubre con una membrana semipermeable que permite que pase agua o fluido exterior pero no un fármaco, un agente osmótico, un polímero osmótico, o similar. La membrana semipermeable está dotada de al menos un orificio de administración de fármaco para conectar el interior de la formulación con el entorno exterior. Por tanto, después de administrarse por vía oral la formulación de tipo bomba osmótica, transita fluido tal como agua por la membrana semipermeable, y penetra al interior de la formulación. Como resultado, se genera una acción osmótica y se libera el compuesto A de manera prolongada a través del/de los orificio(s) de administración de fármaco a una velocidad constante durante un largo tiempo.

La capa de fármaco contiene el compuesto A, como una mezcla con un(os) aditivo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

La capa de empuje osmótico contiene uno o más componentes activos osmóticos, pero no contiene el compuesto A, tal como se describe en detalle a continuación. El/los componente(s) activo(s) osmótico(s) típico(s) contenido(s) en la capa de empuje osmótico puede(n) componerse de un agente osmótico y uno o más polímeros osmóticos. El polímero osmótico tal como se usa en el presente documento significa un polímero que tiene un peso molecular

relativamente grande y se hincha cuando embebe fluido, para liberar el compuesto A a través del/de los orificio(s) de administración de fármaco.

5 La membrana semipermeable usada no está particularmente limitada, siempre que sea permeable al paso de un fluido externo, tal como agua y líquidos biológicos, y sustancialmente impermeable al paso del compuesto A, un agente osmótico, un polímero osmótico, y similares. Tal membrana semipermeable es esencialmente no erosionable, e insoluble en un cuerpo vivo.

10 Como polímeros para formar la membrana semipermeable, pueden usarse por ejemplo, homopolímeros semipermeables, copolímeros semipermeables, y similares. Como materiales para tales polímeros, pueden usarse polímeros celulósicos, tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, y similares. Los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (GS) de unidades de anhidroglucosa de más de 0 y de 3 o menos. El grado de sustitución (GS) significa el número promedio de grupos hidroxilo presentes originariamente en las unidades de anhidroglucosa que se reemplazan por un grupo de sustitución o se convierten en otro grupo.

15 La unidad de anhidroglucosa puede estar sustituida parcial o completamente con grupos, tales como grupos acilo, alcohol, alquenoilo, aroilo, alquilo, alcoxilo, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato, de formación de polímero semipermeable, y similares, en los que los restos orgánicos contienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono.

20 Como composiciones semipermeables típicas, pueden usarse un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono, di y trialcanilatos, mono, di y trialquenilatos, mono, di y triaroilatos de celulosa, y similares. Los polímeros representativos incluyen acetato de celulosa que tiene un GS de 1,8 a 2,3 y un contenido de acetilo del 32 al 39,9 %; diacetato de celulosa que tiene un GS de 1 a 2 y un contenido de acetilo del 21 al 35 %; triacetato de celulosa que tiene un GS de 2 a 3 y un contenido de acetilo del 34 al 44,8 %; y similares.

25

Polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un GS de 1,8 y un contenido de propionilo del 38,5 %; acetato-propionato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 1,5 al 7 % y un contenido de acetilo del 39 al 42 %; acetato-propionato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 2,5 al 3 %, un contenido de propionilo promedio de 39,2 al 45 % y un contenido de hidroxilo del 2,8 al 5,4 %; acetato-butilato de celulosa que tiene un GS de 1,8, un contenido de acetilo del 13 al 15 % y un contenido de butirilo del 34 al 39 %; acetato-butilato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 2 al 29 %, un contenido de butirilo del 17 al 53 % y un contenido de hidroxilo del 0,5 al 47 %; triacilatos de celulosa que tienen un GS de 2,6 a 3, tal como trivalerato de celulosa, trilamato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulosa y tripropionato de celulosa; diésteres de celulosa que tienen un GS de 2,2 a 2,6, tal como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, y similares; ésteres mixtos de celulosa, tales como acetato-valerato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, propionato-succinato de celulosa, acetato-octanoato de celulosa, valerato-palmitato de celulosa, acetato-heptanoato de celulosa, y similares. Se divulgan polímeros semipermeables en la patente estadounidense n.º 4.077.407, y pueden sintetizarse y obtenerse mediante procedimientos descritos en

30 Encyclopedia of Polymer Science and Technology, vol. 3, págs. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., Nueva York, NY. El contenido de los polímeros no está particularmente limitado, siempre que sea una cantidad permeable al paso de un fluido externo, tal como agua y líquidos biológicos, y sustancialmente impermeable al paso del compuesto A, un agente osmótico, un polímero osmótico, y similares. El contenido de los polímeros es preferiblemente del 6 al 20 % p/p, más preferiblemente del 8 al 18 % p/p, con respecto al peso de un núcleo bicapa sometido a compresión que consiste en una capa de fármaco y una capa de empuje osmótico.

35

40

45

Los polímeros semipermeables para formar la membrana semipermeable incluyen además dimetilacetato de celulosa-acetaldehído; acetato-etilcarbamato de celulosa; acetato-metilcarbamato de celulosa; dimetilaminoacetato de celulosa; poliuretanos semipermeables; poliestirenos de sulfonato semipermeables; polímeros semipermeables reticulados selectivamente formados mediante la coprecipitación de un anión y un catión, tal como se divulga en las patentes estadounidenses n.ºs 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.142; los polímeros semipermeables, tal como se divulgan en la patente estadounidense n.º 3.133.132; derivados de poliestireno semipermeables; poli(estireno-sulfonato de sodio) semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio) semipermeable; y los polímeros semipermeables que presentan una permeabilidad a los fluidos de  $10^{-5}$  a  $10^{-2}$  (cc ml/cm h atm), expresada como diferencias de presión hidrostática u osmótica por atmósfera a través de una membrana semipermeable. Estos polímeros se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020, y en Handbook of Common Polymers, Scott y Roff (1971) CRC Press, Cleveland, OH.

50

55

La membrana semipermeable puede contener un agente de regulación del flujo. El agente de regulación del flujo significa una sustancia añadida para ayudar a regular la permeabilidad a los fluidos o el flujo a través de la membrana semipermeable. Los agentes de regulación del flujo incluyen una sustancia que potencia el flujo (denominado en lo sucesivo en el presente documento agente de potenciación del flujo) y una sustancia que disminuye el flujo (denominado en lo sucesivo en el presente documento agente de disminución del flujo). Los agentes de potenciación del flujo son esencialmente hidrófilos, mientras que los agentes de disminución del flujo son esencialmente hidrófobos. Los agentes de regulación del flujo incluyen, por ejemplo, alcoholes polihidroxilados, polialquilenglicoles, polialquilendioles, poliésteres de alquilenglicoles, y similares.

60

65

Los agentes de potenciación del flujo típicos incluyen los polietilenglicoles 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000 y similares; glicoles de bajo peso molecular, tales como polipropilenglicol, polibutilenglicol y poliamilenglicol: polialquilendiolos, tales como poli(1,3-propanodiol), poli(1,4-butanodiol), poli(1,6-hexanodiol), y similares; ácidos grasos, tales como 1,3-butilenglicol, 1,4-pentametilenglicol, 1,4-hexametilenglicol, y similares; alquilentrioles, tales como glicerina, 1,2,3-butanotriol, 1,2,4-hexanotriol, 1,3,6-hexanotriol, y similares; ésteres, tales como dipropionato de etilenglicol, butirato de etilenglicol, dipropionato de butilenglicol, ésteres de acetato de glicerol, y similares. Los agentes de potenciación del flujo preferidos incluyen copolímeros de bloque difuncionales de propilenglicol, polioxialquilenos o derivados del mismo, conocidos como Pluronic (marca comercial, BASF).

Los agentes de disminución del flujo típicos incluyen ftalatos sustituidos con un grupo alquilo o alcoxilo o tanto con un grupo alquilo como un grupo alcoxilo tal como ftalato de dietilo, ftalato de dimetoxietilo, ftalato de dimetilo y [ftalato de di(2-etilhexilo)], y ftalatos de arilo tales como ftalato de trifenilo y ftalato de butilo y bencilo; sales insolubles tales como sulfato de calcio, sulfato de bario, fosfato de calcio, y similares; óxidos insolubles tales como óxido de titanio; polímeros en forma de polvo, gránulos, y similares, tales como poliestireno, poli(metacrilato de metilo), policarbonato y polisulfona; ésteres tales como ésteres de ácido cítrico esterificados con grupos alquilo de cadena larga; cargas inertes e impermeables al agua; resinas compatibles con materiales de formación de membrana semipermeable basados en celulosa; y similares.

El contenido del agente de regulación del flujo contenido en la membrana semipermeable es de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 20 % p/p o más.

Otras sustancias pueden estar contenidas en la membrana semipermeable para conferir propiedades de plasticidad, flexibilidad y alargamiento, para hacer que la membrana sea menos quebradiza, y para hacer que tenga resistencia al rasgado. Tales sustancias incluyen plastificantes de ftalato tales como ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butilo y octilo, ftalatos de cadena lineal que tienen 6 a 11 átomos de carbono, ftalato de diisononilo, ftalato de diisodécilo, y similares. Otros plastificantes incluyen compuestos distintos de ftalatos tales como triacetina, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de triisooctilo, trimelitato de triisononilo, acetato-isobutirato de sacarosa, aceite de soja epoxidado, y similares.

El contenido del plastificante contenido en la membrana semipermeable es de aproximadamente el 0,01 al 20 % p/p o más.

La capa de empuje osmótico está en una disposición de capas en contacto con la capa de fármaco. La capa de empuje osmótico contiene un polímero osmótico que embebe un líquido acuoso o biológico y se hincha para empujar el compuesto A a través de los medios de salida de la formulación. El polímero osmótico tal como se usa en el presente documento significa un polímero que interacciona con agua o líquidos biológicos acuosos y se hincha o se expande en alto grado. Los polímeros osmóticos preferidos pueden hincharse y son polímeros hidrófilos que presentan un aumento de volumen de 2 a 50 veces. El polímero osmótico puede no estar reticulado o estar reticulado, pero está preferiblemente al menos ligeramente reticulado en una realización preferida, para crear una red de polímero extendida que es demasiado grande para que salga la formulación. El contenido del polímero osmótico puede seleccionarse apropiadamente según diversos factores tales como propiedades, contenido, y similares de un fármaco contenido en la capa de fármaco, pero no está particularmente limitado, siempre que sea una cantidad capaz de liberar el fármaco desde la capa de fármaco a una velocidad de disolución deseada mediante hinchamiento. La cantidad es preferiblemente de 30 mg o más, más preferiblemente 50 mg o más. El contenido es del 40 al 80 % p/p con respecto al peso de la capa de empuje osmótico.

Los polímeros osmóticos incluyen uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en poli(óxido de alquilenos) que tiene un peso molecular promedio en número de 1.000.000 a 15.000.000, tal como se representa mediante poli(óxido de etileno), y poli(carboximetilcelulosa de álcali) que tiene un peso molecular promedio en número de 500.000 a 3.500.000, en la que el álcali es sodio, potasio o litio. Los polímeros osmóticos incluyen además polímeros osmóticos que comprenden polímeros que forman hidrogeles, tales como Carbopole (marca registrada), carboxipolímeros ácidos, polímeros de componentes acrílicos reticulados con polialilsacarosa (conocido como carboxipolimetileno), y polímeros de carboxivinilo que tienen un peso molecular de 250.000 a 4.000.000; poliacrilamidas Cyanamer (marca registrada); polímeros de indeno-anhídrido maleico hinchables con agua reticulados; Good-rite (marca registrada) poli(ácidos acrílicos) que tienen un peso molecular de 80.000 a 200.000; Aqua-Keeps (marca registrada), polisacáridos de polímero de acrilatos que se componen de unidades de glucosa condensadas, tales como poliglurano reticulado con diéster; y similares. Se describen polímeros que forman hidrogeles en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 3.865.108, 4.002.173 y 4.207.893, y en Handbook of Common Polymers, Scott y Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, OH.

El agente osmótico (denominado a veces soluto osmótico o agente osmóticamente eficaz) puede estar contenido tanto en la capa de fármaco que contiene el compuesto A como en la capa de empuje osmótico, y no está particularmente limitado, siempre que presente un gradiente de actividad osmótica a través de la membrana semipermeable. Los agentes osmóticos adecuados incluyen un miembro o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio,

sulfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato ácido de potasio, manitol, glucosa, lactosa, sorbitol, sales inorgánicas, sales orgánicas e hidratos de carbono. El contenido del agente osmótico usado es del 15 al 40 % p/p con respecto al peso de la capa de empuje osmótico.

5 Los disolventes adecuados para fabricar los componentes de formulación incluyen disolventes acuosos o inertes orgánicos que no dañan adversamente las sustancias usadas en el sistema. Tales disolventes incluyen ampliamente uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes halogenados, disolventes cicloalifáticos, disolventes aromáticos, disolventes heterocíclicos, y mezclas de los mismos. Los disolventes típicos incluyen acetona, diacetona alcohol, 10 metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, monoetil éter de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, etil éter, isopropil éter, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, disolventes acuosos que contienen sales inorgánicas (tales como cloruro de sodio, cloruro de calcio, y similares), y mezclas de los mismos (tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol).

La capa de fármaco está formada por una composición farmacéutica que consiste en el compuesto A en una cantidad farmacológicamente eficaz en el tratamiento o la prevención, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada. El vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada puede incluir polímeros hidrófilos.

Los polímeros hidrófilos confieren una acción de liberación del compuesto A a una velocidad de liberación constante. Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen poli(óxidos de alquileo) que tienen un peso molecular promedio en número de 100.000 a 750.000, tales como poli(óxido de etileno), poli(óxido de metileno), poli(óxido de butileno) y poli(óxido de hexileno); y poli(carboximetilcelulosa) que tiene un peso molecular promedio en número de 40.000 a 400.000, normalmente poli(carboximetilcelulosa de álcali), poli(carboximetilcelulosa de sodio), poli(carboximetilcelulosa de potasio) y poli(carboximetilcelulosa de litio). La composición de fármaco puede contener hidroxipropilalquilcelulosa que tiene un peso molecular promedio en número de 9.200 a 125.000, normalmente hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa, para mejorar las propiedades de administración de la formulación; y polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular promedio en número de 7.000 a 75.000, para mejorar las propiedades de flujo de la formulación. Entre estos polímeros, el más preferido es poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular promedio en número de 100.000 a 300.000. El contenido del polímero hidrófilo puede seleccionarse apropiadamente según diversos factores tales como propiedades fisicoquímicas, contenido, y similares de un fármaco contenido, pero es del 40 al 90 % p/p con respecto a la capa de fármaco.

La capa de fármaco puede contener además tensioactivos y disgregantes, si se desea. Tensioactivos adecuados son aquellos que tienen un valor de HLB de aproximadamente de 10 a 25, tal como monoestearato de polietilenglicol 400, monolaurato de polioxietileno-4-sorbitano, monooleato de polioxietileno-20-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno-20-sorbitano, monolaurato de polioxietileno-20, estearato de polioxietileno-40, oleato de sodio, y similares. Los disgregantes pueden seleccionarse de almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas y polímeros, celulosas y almidones reticulados. Los disgregantes representativos incluyen almidón de maíz, almidón de patata, croscarmelosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa, ácido algínico, goma guar, y similares.

Puede usarse recubrimiento en paila para preparar la formulación completada, excepto por el orificio de salida para liberar un fármaco desde la superficie de la formulación. En el sistema de recubrimiento en paila, la composición para formar la membrana semipermeable se deposita rociando la composición sobre la superficie del núcleo bicapa sometido a compresión formado por la capa de fármaco y la capa de empuje osmótico, acompañado de volteo en una paila rotatoria. Alternativamente, el núcleo sometido a compresión puede recubrirse con la membrana semipermeable mediante técnicas bien conocidas en la técnica. Después del recubrimiento, la membrana semipermeable puede secarse en un horno de aire forzado o en un horno de temperatura y humedad controlada para eliminar el/los disolvente(s) usado(s) en el recubrimiento de la formulación. Las condiciones de secado pueden seleccionarse apropiadamente basándose en los equipos disponibles, las condiciones ambientales, los disolventes, el agente de recubrimiento, el grosor del recubrimiento, y similares.

La formulación de tipo bomba osmótica, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, puede prepararse mediante métodos convencionales conocidos, tales como técnicas de granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, un fármaco y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada se combinan usando un disolvente orgánico, tal como alcohol absoluto desnaturalizado y similares, como disolución de granulación. Los componentes restantes pueden disolverse en una porción de la disolución de granulación tal como el disolvente anterior, y se añade gradualmente una mezcla húmeda preparada por separado a la mezcla de fármaco, acompañado de mezclado continuo en una mezcladora. La disolución de granulación se añade hasta que se genera un agregado húmedo, y se tamiza el agregado húmedo a través de una criba dispuesta sobre una bandeja de horno. La mezcla se seca a una temperatura de aproximadamente 24 a 35 °C

en un horno de aire forzado durante aproximadamente de 18 a 24 horas. Se tamizan los gránulos secados. Se añade un lubricante tal como estearato de magnesio o similar a los gránulos de fármaco, y se pone el conjunto en un tarro de molienda y se mezclan en un molino de tarro durante aproximadamente 10 minutos. La composición se prensa para dar una capa, por ejemplo, en una prensa Manesty (marca registrada) o una prensa Korsch LCT. Para un núcleo bicapa, se prensa la capa que contiene fármaco, y se prensa una composición para la capa de empuje osmótico, preparada de modo similar mediante técnicas de granulación en húmedo, contra la capa que contiene fármaco. Se perforan un orificio de salida, o dos orificios de salida más, en el extremo de capa de fármaco de la formulación. Pueden recubrirse capas de acabado solubles en agua opcionales, que pueden ser coloreadas (por ejemplo, recubrimientos coloreados Opadry) o transparentes (por ejemplo, Opadry Clear), sobre la formulación para proporcionar la formulación completada.

La formulación de tipo bomba osmótica, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, tiene al menos un orificio de salida. Se libera de manera constante un fármaco desde la formulación a través del/de los orificio(s) de salida por el núcleo sometido a compresión. El orificio de salida puede proporcionarse durante la fabricación de la formulación, o durante la administración del fármaco mediante la formulación en un entorno de uso fluido. Los términos "orificio de salida", "salida de administración", "salida de administración de fármaco", y términos similares tal como se usan en el presente documento incluyen términos seleccionados del grupo que consiste en paso, abertura, orificio y perforación. Además, estas expresiones incluyen un orificio que está formado por una sustancia o un polímero que se erosiona, disuelve o lixivia de la pared exterior.

Esta sustancia o polímero puede incluir, por ejemplo, poli(ácido glicólico) o poli(ácido láctico) erosionable en la membrana semipermeable; filamentos gelatinosos; poli(alcohol vinílico) eliminable con agua; un compuesto lixiviable, tal como una sustancia de formación de poros eliminable por fluido seleccionada del grupo que consiste en sales inorgánicas y orgánicas, óxidos e hidratos de carbono. La(s) salida(s) se forman mediante lixiviación de uno o dos o más miembros seleccionados del grupo que consiste en sorbitol, lactosa, fructosa, glucosa, manosa, galactosa, talosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio y manitol para proporcionar un(os) orificio(s) de salida de poro dimensionado(s) para liberación uniforme. La salida puede tener cualquier forma, tal como redonda, rectangular, cuadrada, elíptica, y similares, para la liberación uniforme de un fármaco desde la formulación. La formulación puede construirse con una o dos o más salidas separadas espacialmente o en una o más superficies de la formulación. El tamaño de poro de la salida no está particularmente limitado, siempre que pueda actuar conjuntamente con el núcleo sometido a compresión para controlar la liberación del fármaco, pero es preferiblemente de 0,3 a 0,6 mm. Puede usarse perforación, incluyendo perforación mecánica o con láser, a través de la membrana semipermeable para formar el orificio de salida. Se divulgan tales salidas y equipos para formar tales salidas en la patente estadounidense n.º 3.916.899, de Theeuwes e Higuchi y en la patente estadounidense n.º 4.088.864, de Theeuwes, *et al.*, cada una de las cuales se incorpora al presente documento como referencia.

#### (5) Formulación que utiliza un polímero hinchable

La formulación que utiliza un polímero hinchable, como una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, es una formulación de liberación modificada que contiene un polímero de alto peso molecular soluble en agua que se hincha tras imbibición de agua.

Se describen técnicas de formulación que usan un polímero hinchable que puede usarse en la formulación de liberación modificada de la presente invención en las patentes estadounidenses n.ºs 6.340.475, 5.972.389, 5.582.837 y 5.007.790, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia.

El "polímero de alto peso molecular soluble en agua que se hincha tras imbibición de agua" usado no está particularmente limitado, siempre que sea un polímero farmacéuticamente aceptable que se hincha de manera no restringida dimensionalmente tras imbibición de agua, y que libera un fármaco de manera continua. Polímeros adecuados son aquellos que tienen un peso molecular promedio en peso preferiblemente de aproximadamente 4.500.000 o más, más preferiblemente de aproximadamente 4.500.000 a aproximadamente 10.000.000, lo más preferiblemente de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 8.000.000.

Tales polímeros incluyen polímeros de celulosa y derivados de los mismos, polisacáridos y derivados de los mismos, poli(óxidos de alqueno), y los poli(ácidos acrílicos) reticulados y derivados de los mismos. El término "celulosa" tal como se usa en el presente documento significa un polímero lineal de anhidroglucosa. Polímeros preferidos de celulosa son polímeros de celulosa alquil-sustituidos que se disuelven en el tubo digestivo. Derivados de celulosa alquil-sustituida preferidos son aquellos sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono cada uno. Los ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa y carboximetilcelulosa. La viscosidad preferida oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 110.000 cps, tal como se mide en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C. La viscosidad en otras realizaciones oscila entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 4.000 cps, tal como se mide en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C. Celulosas alquil-sustituidas más preferidas son hidroxietilcelulosa e hipromelosa. Una hidroxietilcelulosa preferida es NATRASOL (nombre de producto) 250H X NF.

Además, los polímeros más preferidos son derivados de poli(óxido de alqueno), particularmente poli(óxido de

etileno), es decir, un polímero de óxido de etileno lineal no sustituido. Un poli(óxido de etileno) preferido tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 900.000 a aproximadamente 8.000.000. La viscosidad preferida oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 2.000.000 cps, tal como se mide en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C. Un poli(óxido de etileno) preferido es POLYOX (nombre de producto), tal como el grado WSR Coagulant y el grado WSR 303.

Otros ejemplos de tales polímeros incluyen gomas de polisacárido tanto naturales como modificadas (semisintéticas), tales como dextrano, goma xantana, goma gellan, goma welan y goma rhamosan. Se prefiere la goma xantana. Los poli(ácidos acrílicos) reticulados de mayor utilidad son aquellos cuyas propiedades son iguales a las descritas anteriormente para celulosas alquil-sustituidas y polímeros de poli(óxido de alquileo). Poli(ácidos acrílicos) reticulados preferidos son aquellos con una viscosidad que oscila entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 40.000 cps, para una disolución acuosa al 1 % a 25 °C. Ejemplos preferidos son CARBOPOL (nombre de producto) de grado NF 971P, 974P, y 934P, y WATER LOCK (nombre de producto) que son copolímeros de almidón/acrilatos/acrilamida.

El contenido del "polímero de alto peso molecular soluble en agua que se hincha tras imbibición de agua" con respecto al peso de la formulación no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 95 % p/p.

La formulación que utiliza un polímero hinchable, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, puede prepararse como una forma farmacéutica sólida farmacéuticamente aceptable para administración oral tal como comprimidos, partículas, y partículas retenidas en comprimidos o cápsulas. Una forma farmacéutica preferida actualmente es una cápsula de gelatina de tamaño 0 que contiene dos o tres partículas de polímero (microgránulos) que contienen un fármaco. Para las cápsulas de dos microgránulos, los microgránulos están conformados cilíndricamente, de 6,6 ó 6,7 mm (o más generalmente, de 6,5 a 7 mm) de diámetro y de 9,5 ó 10,25 mm (o más generalmente, de 9 a 12 mm) de longitud. Para las cápsulas de tres microgránulos, los microgránulos están conformados cilíndricamente, de 6,6 mm de diámetro y 7 mm de longitud. Para una cápsula de gelatina de tamaño 00 con dos microgránulos, los microgránulos son cilíndricos, de 7,5 mm de diámetro y 11,25 mm de longitud. Para una cápsula de gelatina de tamaño 00 con tres microgránulos, los microgránulos son cilíndricos, de 7,5 mm de diámetro y 7,5 mm de longitud. Otra forma farmacéutica preferida actualmente es un comprimido, con dimensiones de 18 a 22 mm de longitud, de 6,5 a 7,8 mm de anchura y de 6,2 a 7,5 mm de altura, más preferiblemente con dimensiones de 20 mm de longitud, 6,7 mm de anchura y 6,4 mm de altura. Estos son meramente ejemplos, y las formas y los tamaños pueden variarse considerablemente.

Puede prepararse una mezcla de polímero/fármaco particulado o una matriz de polímero impregnado con fármaco mediante diversos métodos convencionales conocidos, tales como técnicas de mezclado, triturado y fabricación. Estos métodos incluyen, por ejemplo, compresión directa usando punzones y troqueles apropiados, moldeo por compresión e inyección. Cuando se lleva a cabo moldeo por compresión, pueden añadirse opcionalmente lubricantes. Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio, y similares, y se prefiere estearato de magnesio. El contenido del lubricante es del 0,25 al 3 % p/p, preferiblemente menor del 1 % p/p, con respecto al peso de la formulación. Como otros lubricantes, se prefieren aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos hidrogenados y refinados de los ácidos esteárico y palmítico, y el contenido es de aproximadamente el 1 al 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, con respecto al peso de la formulación.

Los conjuntos más preferidos de los diversos componentes descritos anteriormente incluyen una combinación de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 97 % p/p (con respecto al peso de la formulación) de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 2.000.000 a aproximadamente 7.000.000 como "polímero de alto peso molecular soluble en agua que se hincha tras imbibición de agua" y menor de aproximadamente el 2 % p/p (con respecto al peso de la formulación) de estearato de magnesio como lubricante. Los ejemplos de una combinación de, por ejemplo, dos polímeros solubles en agua incluyen una combinación de aproximadamente el 48 % p/p de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 900.000 a aproximadamente 7.000.000 y aproximadamente el 48 % p/p de hipromelosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 10.000 cps, tal como se mide en una disolución acuosa al 2 % a 20 °C (razón en peso = aproximadamente 1:1).

Se espera que la formulación que utiliza un polímero hinchable se retenga en el estómago al hincharse.

(6) Formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua

La formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una realización de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, es una formulación de liberación modificada en la que el fármaco se dispersa homogéneamente en uno o más polímeros solubles en agua, tales como hipromelosa (HPMC).

Se divulgan técnicas para obtener una formulación de matriz de este tipo que puede usarse en la formulación de liberación modificada según la presente invención, por ejemplo, en el documento WO 93/16686, cuyo contenido se



incorpora al presente documento como referencia.

5 Cuando se pone hipromelosa, un polímero soluble en agua, en contacto con agua, se produce la hidratación de la misma, y se forma una capa de hidrogel sobre la superficie de una matriz. Esta capa de gel que contiene un fármaco formado sobre la superficie de la matriz se disuelve y erosiona gradualmente, para liberar el fármaco desde la capa. La formulación de matriz de la presente invención se caracteriza porque puede liberarse de manera controlable un fármaco repitiendo el contacto con agua, la formación de la capa de gel que contiene el fármaco, y la disolución y erosión de la capa de gel.

10 La formulación de matriz de la presente invención se caracteriza porque se dispersan homogéneamente una carga de liberación prolongada que consiste en un polímero soluble en agua, un diluyente inactivo y una sustancia fisiológicamente activa. El polímero soluble en agua no está particularmente limitado, siempre que se gelifique, se erosione, se disuelva y/o se disgregue gradualmente cuando se expone a un fluido del entorno. Los ejemplos de los polímeros solubles en agua incluyen, por ejemplo, hipromelosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, ftalato de hipromelosa que tiene una viscosidad etiquetada de 30 a 200 mm<sup>2</sup>/s [a 20 °C; una disolución al 10 % preparada disolviendo ftalato de hipromelosa en una mezcla de metanol/diclorometano (1:1)], polímeros de carboxivinilo, quitosanos, mananos, galactomananos, xantanos, carragenanos, amilosa, ácido algínico, sales y derivados del mismo, pectina, acrilatos, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato, poli(anhídridos de ácido), poliaminoácidos, polímeros de poli(metil vinil éter/anhídrido maleico), poli(alcoholes vinílicos), polivinilpirrolidona, glucanos, escleroglucanos, carboximetilcelulosa y derivados de la misma, metilcelulosa, o derivados de celulosa solubles en agua convencionales. Se prefiere hipromelosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 2.000.000, o polímeros de carboxivinilo de 3.000 a 45.000 cps (a 25 °C; disolución acuosa al 0,5 %), e hipromelosa que tiene un peso molecular de 10.000 a 1.000.000, o se prefieren más polímeros de carboxivinilo de 4.000 a 40.000 cps (a 25 °C; disolución acuosa al 0,5 %). El contenido del polímero soluble en agua es del 10 % p/p o más por unidad de formulación, preferiblemente el 30 % p/p o más, más preferiblemente el 70 % p/p o más. Estos polímeros solubles en agua pueden estar contenidos solos o como una combinación de los mismos en una(s) cantidad(es) apropiada(s).

30 Pueden usarse apropiadamente diversas cargas para medicamentos para preparar la formulación de matriz de la presente invención. Las cargas para medicamentos no están particularmente limitadas, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y puedan usarse como aditivos para medicamentos. Como cargas, puede usarse por ejemplo, un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un acidulante, un agente efervescente, un edulcorante artificial, un aroma, un lubricante, un agente colorante, o similar. El diluyente puede seleccionarse de manitol, lactosa, almidones derivados de diversos órganos, sorbitol, xilitol, ácido cítrico, celulosa microcristalina, y/o un diluyente capaz de fomentar generalmente la penetración de agua o un líquido acuoso en una preparación farmacéutica. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, goma arábiga, y similares. Los disgregantes incluyen, por ejemplo, un almidón de maíz, un almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y similares. Los acidulantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares. Los agentes efervescentes incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio y similares. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia, taumatina, y similares. Los aromas incluyen, por ejemplo, limón, lima-limón, naranja, mentol, y similares. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, y similares. Estas cargas para medicamentos pueden estar contenidas solas o como una combinación de las mismas en una(s) cantidad(es) apropiada(s).

50 La formulación de matriz de la presente invención puede fabricarse mediante un método conocido en sí mismo. En particular, pueden fabricarse comprimidos mediante un método de formación de comprimidos que se usa habitualmente y conocen los expertos en la técnica. La presión de preparación de comprimidos está generalmente dentro de un intervalo de 3 a 20 kN. A pequeña escala, pueden prepararse comprimidos según los métodos explicados en detalle en los siguientes ejemplos, preparando polvo y/o gránulos con una mano y un mortero, y formando el polvo y/o gránulos para dar comprimidos usando una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite.

#### 55 (7) Formulación de liberación modificada con membrana de recubrimiento

60 Como método para controlar la liberación (es decir, liberación modificada) de un fármaco desde una preparación farmacéutica, se aplica una membrana de recubrimiento a la superficie de una preparación farmacéutica mediante recubrimiento. La clase de membrana de recubrimiento no está particularmente limitada. El recubrimiento puede aplicarse no solo a una preparación conformada tal como un comprimido o similar, sino también a diversas preparaciones tales como polvo, gránulos, microgránulos, o similares.

65 Un líquido de recubrimiento puede contener, por ejemplo, un agente de formación de membrana (principalmente un polímero), un plastificante (que proporciona plasticidad, flexibilidad y extensibilidad a una membrana de recubrimiento), una base soluble en agua (tal como lactosa, cloruro de sodio, o similar), un agente dispersante (que

impide que se adhieran partículas o comprimidos y se agreguen después del recubrimiento), o similar. Estos componentes pueden disolverse o dispersarse en un disolvente apropiado, tal como agua, alcohol, o similar, para preparar el líquido de recubrimiento.

5 La liberación de un fármaco desde la formulación puede controlarse ajustando apropiadamente, por ejemplo, las clases y la razón de mezclado de componentes contenidos en el líquido de recubrimiento, la cantidad de recubrimiento, o similar. Por ejemplo, una razón preferible del agente de formación de membrana con respecto a la base soluble en agua es de 99:1 a 50:50 (agente de formación de membrana:base soluble en agua). El contenido de la membrana de recubrimiento es preferiblemente de aproximadamente 2 a 30 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de un comprimido no recubierto.

10 Los ejemplos de un método de recubrimiento incluyen, por ejemplo, un método en el que se rocía un líquido de recubrimiento, tal como una disolución en disolvente orgánico, o una disolución o suspensión de mezclado de un disolvente orgánico y agua, mientras se hace rotar, usando una paila de recubrimiento, o un método en el que se rocía un líquido de recubrimiento mientras se fluidiza mediante aire insuflado desde el fondo de un lecho fluidizado. Además, puede rociarse un líquido de recubrimiento preparado disolviendo o dispersando un agente de formación de membrana en un disolvente, y luego el disolvente puede eliminarse mediante secado para formar una membrana de recubrimiento sobre la superficie de una preparación farmacéutica. Como un método sencillo, puede formarse una membrana de recubrimiento sumergiendo preparaciones conformadas o similares en un líquido de recubrimiento.

15 Los ejemplos de los agentes de formación de membrana tal como se usan en el presente documento incluyen, por ejemplo, un polímero insoluble en agua o un polímero soluble en agua. El agente de formación de membrana no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable y biocompatible. Estos agentes de formación de membrana pueden añadirse solos o como una combinación de los mismos en una(s) cantidad(es) apropiada(s).

20 Los ejemplos del polímero insoluble en agua incluyen, por ejemplo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, octil-ftalato de butilo, cera de abejas, cera carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, behenato de glicerilo, lípidos, grasas, resinas tales como goma laca o similar, derivados de celulosa tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, o similar, derivados de poliácido tales como copolímero de aminoalquilmacrilo (nombre de producto: Eudragit RS) o similar, derivados de polimetacrilato tales como copolímero de metacrilato (nombre de producto: Eudragit L) o similar, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), o similar.

25 Los ejemplos del polímero soluble en agua incluyen, por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carmelosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), o similar.

30 Para potenciar la propiedad hidrófila de la membrana de recubrimiento, puede añadirse una base soluble en agua. Los ejemplos de la base soluble en agua incluyen, por ejemplo, maltosa, sacarosa, lactosa, cloruro de sodio, ácido cítrico, polietilenglicol 400, dextrosa, fructosa, xilitol, monooleato de polioxietileno-sorbitano, o similar.

35 El líquido de recubrimiento que puede usarse en la presente invención contiene preferiblemente uno o más de los polímeros insolubles en agua mencionados anteriormente, y contiene además más preferiblemente uno o más de los polímeros solubles en agua y/o uno o más de las bases solubles en agua.

40 Además, el líquido de recubrimiento puede contener un plastificante para proporcionar plasticidad, flexibilidad y extensibilidad a la membrana de recubrimiento. Los ejemplos del plastificante incluyen, por ejemplo, triacetina, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de triisooctilo, trimelitato de triisononilo, acetato-isobutirato de sacarosa, aceite de soja, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, triacetato de glicerilo (triacetina), citrato de trietilo, trietilcitrato de acetilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, monoglicérido acetilado, aceite de ricino, parafina líquida, o similar.

45 Si se desea, puede añadirse un tensioactivo y/o un disgregante. Como tal tensioactivo que puede usarse en la membrana de recubrimiento, puede usarse un tensioactivo que tiene un valor de HLB de aproximadamente 10 a 25, tal como monoestearato de polietilenglicol 400, monolaurato de polioxietileno-4-sorbitano, monooleato de polioxietileno-20-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno-20-sorbitano, monolaurato de polioxietileno-20, estearato de polioxietileno-40, oleato de sodio, o similar,.

50 Los ejemplos del disgregante incluyen, por ejemplo, almidones, arcilla, celulosa, algina, gomas, almidones reticulados, celulosa reticulada o polímeros reticulados. Normalmente, puede usarse por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, croscarmelosa, crospovidona, glicolato sódico de almidón, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa, ácido alginico, goma guar, o similar.

55 Como disolvente adecuado para fabricar la formulación de la presente invención, puede usarse un disolvente acuoso o inerte orgánico que no afecte adversamente a las sustancias usadas en el sistema. Los ejemplos del disolvente incluyen, por ejemplo, disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes

halogenados, cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos, o una mezcla de los mismos. Disolventes típicos pueden ser, por ejemplo, acetona, diacetona alcohol, metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, monoetil éter de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, etil éter, isopropil éter, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, un disolvente acuoso que contiene una sal inorgánica tal como cloruro de sodio, cloruro de calcio, o similar, o una mezcla de los mismos, tal como una mezcla de acetona y agua, una mezcla de acetona y metanol, una mezcla de acetona y etanol, una mezcla de dicloruro de metileno y metanol, o una mezcla de dicloruro de etileno y metanol.

(8) Formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble

Una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble, una realización de la presente invención, es una composición farmacéutica de liberación modificada en la que el fármaco se dispersa uniformemente en un polímero insoluble en agua. Dado que la matriz que consiste en el polímero insoluble en agua puede controlar la penetración de agua en la formulación, la formulación de matriz puede modificar la liberación del fármaco desde la formulación controlando la velocidad de disolución del fármaco en la matriz y la velocidad de dispersión del fármaco disuelto en la matriz.

El polímero insoluble en agua usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del polímero insoluble en agua incluyen, por ejemplo, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, octilftalato de butilo, cera de abejas, cera carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, behenato de glicerilo, lípidos, grasas, resinas tales como goma laca o similar, derivados de celulosa tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, o similar, derivados de poliácido tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato o similar, derivados de polimetacrilato tales como copolímero de metacrilato, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo o similar, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), o similar.

El contenido del polímero insoluble es del 1 % p/p o más por unidad de formulación, preferiblemente el 2 % p/p o más, más preferiblemente el 5 % p/p o más. Estos polímeros insolubles pueden estar contenidos solos o como una combinación de los mismos en una(s) cantidad(es) apropiada(s).

Pueden usarse apropiadamente diversas cargas para medicamentos para preparar la formulación de matriz de la presente invención. Las cargas para medicamentos no están particularmente limitadas, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y puedan usarse como aditivos para medicamentos. Como cargas, puede usarse por ejemplo, un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un acidulante, un agente efervescente, un edulcorante artificial, un aroma, un lubricante, un agente colorante, o similar. El diluyente puede seleccionarse de manitol, lactosa, almidones derivados de diversos órganos, sorbitol, xilitol, ácido cítrico, celulosa microcristalina, y/o un diluyente capaz de fomentar generalmente la penetración de agua o un líquido acuoso en una preparación farmacéutica. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, goma arábiga, y similares. Los disgregantes incluyen, por ejemplo, un almidón de maíz, un almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y similares. Los acidulantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, y similares. Los agentes efervescentes incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio y similares. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato de dipotasio, aspartamo, estevia, taumatina, y similares. Los aromas incluyen, por ejemplo, limón, lima-limón, naranja, mentol, y similares. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico, y similares. Estas cargas para medicamentos pueden estar contenidas solas o como una combinación de las mismas en una(s) cantidad(es) apropiada(s).

La formulación de matriz de la presente invención puede fabricarse mediante un método conocido en sí mismo. En particular, pueden fabricarse comprimidos mediante un método de formación de comprimidos que se usa habitualmente y conocen los expertos en la técnica. La presión de preparación de comprimidos está generalmente dentro de un intervalo de 3 a 20 kN. A pequeña escala, pueden prepararse comprimidos, según los métodos explicados en detalle en los siguientes ejemplos, preparando polvo y/o gránulos con una mano y un mortero, y formando el polvo y/o gránulos para dar comprimidos usando una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite.

### Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante, pero no se limita en modo alguno a, los siguientes ejemplos.

En los siguientes ejemplos, a menos que se indique de otro modo, se usó un compuesto producido según el ejemplo 41 del documento WO 99/20607 como compuesto A.

Ejemplo 1: Preparación de una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada

En este ejemplo, como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de formación de hidrogel de liberación prolongada de las formulaciones 1A a 1C.

5

## Ejemplo 1A:

Se pesaron 400 g del compuesto A, 100 g de poli(óxido de etileno), 291,2 g de polietilenglicol, 0,8 g de dibutilhidroxitolueno (BHT) finamente triturado (fabricado por Merck, se usó el mismo en lo sucesivo en el presente documento) y 8 g de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mezcladora. Se moldeó la mezcla por compresión usando un aparato Roller Compactor Mini (fabricado por Freund Corporation; se usó el mismo aparato en lo sucesivo en el presente documento) y se tamizó para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (gránulos) de la presente invención. Se formaron los gránulos obtenidos para dar comprimidos usando una máquina rotatoria de preparación de comprimidos (fabricada por HATA IRON WORKS CO., LTD.; se usó el mismo aparato en lo sucesivo en el presente documento) para obtener 400 mg/comprimido de una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención. Se recubrió el comprimido obtenido con un agente de recubrimiento de película dispersado en agua (Opadry, fabricado por Colorcon, Inc., se usó el mismo en lo sucesivo en el presente documento) usando la recubridora High Coater (HCT-30, fabricada por Freund Corporation, se usó el mismo aparato en lo sucesivo en el presente documento) para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención.

10

15

20

## Ejemplo 1B:

Se pesaron 400 g del compuesto A, 250 g de poli(óxido de etileno), 190,7 g de polietilenglicol, 0,8 g de BHT finamente triturado y 8,5 g de estearato de magnesio, y se mezclaron usando una mezcladora. Se moldeó la mezcla por compresión usando un aparato Roller Compactor Mini, y luego se tamizó para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (gránulos) de la presente invención. Se formaron los gránulos obtenidos para dar comprimidos usando una máquina rotatoria de preparación de comprimidos para obtener 425 mg/comprimido de una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención. Se recubrió el comprimido obtenido con un agente de recubrimiento de película dispersado en agua usando la recubridora High Coater para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención.

25

30

## Ejemplo 1C:

En un aparato de granulación de lecho fluidizado GPCG-5 (fabricado por Freund Corporation; se usó el mismo aparato en lo sucesivo en el presente documento), se cargaron 800 g del compuesto A desagregado, 1120 g de poli(óxido de etileno), 1913,6 g de polietilenglicol y 120 g de hidroxipropilcelulosa (HPC-SL, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), y se granularon con agua purificada para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (gránulos) de la presente invención. Se tamizó la composición farmacéutica de liberación modificada (gránulos) de la presente invención, y se mezcló con 6,4 g de BHT finamente triturado y 40 g de estearato de magnesio, y se formó la mezcla obtenida para dar comprimidos usando la máquina rotatoria de preparación de comprimidos para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención que tenía un peso por comprimido de 250 mg. Se recubrieron por rociado los comprimidos obtenidos con una dispersión acuosa del agente de recubrimiento de película usando la recubridora HiCoater para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada (comprimido) de la presente invención que tenía un peso por comprimido de 257,5 mg.

35

40

45

## Ejemplo comparativo 1:

Después de mezclarse 400 g del compuesto A desagregado con 1200 g de D-manitol, se añadieron a la misma 320 g de agua purificada, y se amasó la mezcla usando una granuladora por agitación (VG-25, fabricada por Powrex Corporation). Se tamizó el producto resultante a través de una criba (abertura: 850  $\mu\text{m}$ ), y se secó usando un aparato de granulación de lecho fluidizado (FLO-1, fabricado por Freund Corporation). Se tamizó el producto secado a través de una criba (abertura: 500  $\mu\text{m}$ ), y luego se llenó en cápsulas n.º 1 a un contenido de 320 mg por cápsula para obtener una composición farmacéutica del ejemplo comparativo que contenía 80 mg del compuesto A.

50

55

Ejemplo 2: Preparación de una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente

En los ejemplos (ejemplos 2A a 2D), como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de múltiples capas 2A a 2D.

60

## Etapa 1: Producción de un polvo mezclado que constituye la capa 2 que contiene la sustancia activa

Se produjo un polvo mezclado que contenía 50,0 mg del compuesto A y la unidad de composición mostrada en la tabla 1, y se usó en la producción de la capa 2 como capa intermedia del comprimido de tres capas. Se preparó el

65

polvo compuesto por la unidad de composición pesando las cantidades necesarias de la sustancia activa (compuesto A), manitol, hipromelosa (90SH-15000, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co. Ltd), polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina y estearato de magnesio, y mezclándolos con una mano y un mortero de modo que se

5

[Tabla 1]

Compuesto A	50,0 mg
Manitol	15,0 mg
Hipromelosa (90SH-15000)	15,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,8 mg
Celulosa microcristalina	63,7 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150,0 mg

Etapa 2: Producción de gránulos que constituyen las capas 1 y 3 (capas 1 y 3 que no contienen fármaco) usados para liberación modificada de fármaco

10

Se produjeron gránulos preparados con la razón de composición mostrada en la tabla 2 y se usaron en la producción de la capa 1 como capa superior y la capa 3 como capa inferior del comprimido de tres capas. Específicamente, se prepararon los gránulos pesando las cantidades necesarias de hipromelosa, aceite de ricino hidrogenado, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio; mezclándolos mediante el uso de una mano y un mortero de modo que se

15

[Tabla 2]

20

Hipromelosa (90SH-15000)	80,25 %
Aceite de ricino hidrogenado	13,50 %
Óxido de hierro amarillo	0,25 %
Etilcelulosa	5,00 %
Estearato de magnesio	1,00 %
Total	100,00 %

Etapa 3: Producción de un comprimido de tres capas (moldeo por compresión)

25

Se prepararon comprimidos de tres capas mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón. Se pusieron en un troquel los gránulos de la capa 3 preparados en la etapa 2, y se sometieron a un ligero golpeo de modo que la superficie superior se volvió plana. Sobre la superficie, se cargó el polvo mezclado de la capa 2 que contenía la sustancia activa preparado en la etapa 1, que se sometió a un ligero golpeo de modo que la superficie superior se volvió plana. Además, sobre la superficie, se cargaron en el troquel los gránulos de la capa 1 preparados en la etapa 2, y se sometieron a moldeo por compresión. Por tanto, se produjeron comprimidos de tres capas que contenían 50 mg del compuesto A (2A a 2D).

30

El peso y el diámetro de punzón de cada una de las capas 1, 2, y 3 en cada una de las formulaciones de múltiples capas 2A a 2D se muestran en la tabla 3.

35

[Tabla 3]

Ejemplos	2A	2B	2C	2D
Capa 1	100,0	100,0	100,0	100,0
Capa 2	150,0	300,0	150,0	150,0
Capa 3	150,0	150,0	150,0	150,0
Total (mg)	400,0	550,0	400,0	400,0
Diámetro de punzón (mm)	8	8	7	6,5

Ejemplo 3: Preparación de una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas

40

En este ejemplo, como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se preparó una formulación de gel compuesta por la unidad de composición mostrada en la tabla 4.

45

Específicamente, se pesaron las cantidades necesarias de goma garrofín (GENUGUM tipo RL-200-J, fabricada por Sansho Co., Ltd.), goma xantana (VS-900, fabricada por Nitta Gelatin Inc.), dextrosa y sulfato de calcio, y se mezcló

suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizara la mezcla. Además, se añadió a la misma una cantidad apropiada de agua purificada, y se agitó la mezcla y se mezcló. Se tamizó la mezcla a través de una criba, y se secó el producto obtenido. Al producto secado, se le añadió la cantidad necesaria del compuesto A. A la mezcla, se le añadió gradualmente una disolución de etilcelulosa en alcohol (100 mg/ml). Se secó la mezcla, y se puso en un troquel el producto secado, y se sometió a moldeo por compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón usando un punzón que tenía un diámetro de 8 mm.

[Tabla 4]

Compuesto A	50,0 mg
Goma garrofín (GENUGUM tipo RL-200-J)	50,0 mg
Goma xantana (VS-900)	50,0 mg
Dextrosa	70,0 mg
Sulfato de calcio	10,0 mg
Etilcelulosa	14,0 mg
Total	244,0 mg

Ejemplo 4: Preparación de una formulación de tipo bomba osmótica

En este ejemplo, como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se preparó una formulación de tipo bomba osmótica.

Etapa 1: Producción de un polvo mezclado que constituye la capa de fármaco que contenía sustancia activa

Se produjo un polvo mezclado que contenía 50,0 mg del compuesto A y la unidad de composición mostrada en la tabla 5, y se usó en la producción de un núcleo bicapa sometido a compresión.

Se preparó el polvo compuesto por la unidad de composición pesando las cantidades necesarias de sustancia activa (compuesto A), poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-80, fabricado por DOW), hipromelosa (TC-5 R, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) y estearato de magnesio, y mezclándolos suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran.

[Tabla 5]

Compuesto A	50,0 mg
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-80)	100,0 mg
Hipromelosa (TC-5 R)	6,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	157,0 mg

Etapa 2: Producción de un polvo mezclado que constituye la capa de empuje osmótico

Se produjo un polvo mezclado compuesto por la unidad de composición mostrada en la tabla 6, y se usó en la producción del núcleo bicapa sometido a compresión.

Específicamente, se produjo un polvo mezclado pesando las cantidades necesarias de poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant, fabricado por DOW), cloruro de sodio, hipromelosa, óxido férrico rojo y estearato de magnesio, y mezclándolos suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran.

[Tabla 6]

Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulant)	60,0 mg
Cloruro de sodio	30,0 mg
Hipromelosa (TC-5 R)	4,0 mg
Óxido férrico rojo	1,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Total	95,5 mg

Etapa 3: Producción de un núcleo bicapa sometido a compresión compuesto por la capa de fármaco y la capa de empuje osmótico

Se preparó un núcleo bicapa sometido a compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón. Se puso en un troquel el polvo mezclado para una capa de empuje osmótico preparada en la etapa 2, se cargó en el mismo el polvo mezclado para

una capa de fármaco preparada en la etapa 1, y se sometieron ambas capas a moldeo por compresión para producir un núcleo bicapa sometido a compresión que contenía 50 mg del compuesto A.

Etapa 4: Producción de una membrana semipermeable y un recubrimiento de membrana

Se disolvieron las cantidades necesarias de polietilenglicol 4000 y acetato de celulosa (razón másica de 6:94) en un disolvente mixto de diclorometano y metanol (razón másica de 9:1) para preparar una disolución de recubrimiento que tenía una concentración de sólidos del 2 % p/p. Usando esta disolución, se formó un recubrimiento de película de modo que el componente de recubrimiento era el 5 % p/p con respecto al núcleo bicapa sometido a compresión.

Etapa 5: Punzonado

Se usó una aguja (27G) que tenía un diámetro de 0,4 mm para formar orificios en el lado de capa de fármaco de los comprimidos recubiertos con membrana semipermeable preparados en la etapa 4, para preparar una formulación de tipo bomba osmótica como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención.

Ejemplo 5: Preparación de una formulación que usa un polímero hinchable

En los ejemplos (ejemplos 5A a 5C), como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones 5A a 5C que usan un polímero hinchable compuestas por la unidad de composición mostrada en la tabla 7.

Específicamente, se pesaron las cantidades necesarias del compuesto A y poli(óxido de etileno) (diversos tipos de Polyox, fabricados por DOW), y se mezclaron suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Se puso en un troquel la mezcla y se sometió a moldeo por compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón usando un punzón que tenía un diámetro de 7 mm.

[Tabla 7]

Ejemplos	5A	5B	5C
Compuesto A	50,0	50,0	50,0
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-60K)	200,0	-	-
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-12K)	-	200,0	-
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-205)	-	-	200,0
Total (mg)	250,0	250,0	250,0

Ejemplo 6: Preparación de una formulación de matriz que usa un polímero soluble en agua

En los ejemplos (ejemplos 6A a 6N), como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de matriz 6A a 6N compuestas por las unidades de composición mostradas en las tablas 8 y 9.

Específicamente, las cantidades necesarias del compuesto A y diversos aditivos [hipromelosa (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co. Ltd) o hidroxipropilcelulosa (fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.)] se pesaron, y se mezcló suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Se puso en un troquel la mezcla y se sometió a moldeo por compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón.

[Tabla 8]

Ejemplos	6A	6B	6C	6D	6E	6F
Compuesto A	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Hipromelosa (METLOSE SR 90SH-100SR)	200,0	-	-	50,0	-	-
Hipromelosa (METLOSE SR 90SH-4000SR)	-	200,0	-	-	25,0	-
Hipromelosa (METLOSE SR 90SH-15000SR)	-	-	200,0	-	-	25,0
Total (mg)	300,0	300,0	300,0	150,0	125,0	125,0

[Tabla 9]

Ejemplos	6G	6H	6I	6J	6K	6L	6M	6N
Compuesto A	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	-	-	-	-	50,0	-	-	-
Hidroxipropilcelulosa (HPC-M)	200,0	-	100,0	50,0	-	25,0	-	-
Hidroxipropilcelulosa (HPC-H)	-	200,0	-	-	-	-	25,0	10,0
Total (mg)	300,0	300,0	200,0	150,0	150,0	125,0	125,0	110,0

Ejemplo 7: Preparación de una formulación de liberación modificada con membrana de recubrimiento

5 En los ejemplos (ejemplos 7A a 7E), como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de liberación modificada 7A a 7E con una membrana de recubrimiento compuestas por la unidad de composición mostrada en la tabla 10.

10 Específicamente, en primer lugar, se pesaron las cantidades necesarias del compuesto A y aditivos de un comprimido de núcleo, y se mezcló suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Se puso en un troquel la mezcla y se sometió a moldeo por compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón para producir cada comprimido de núcleo. Adicionalmente, se disolvieron/dispersaron las cantidades necesarias de los componentes del recubrimiento de película [como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, diversos tipos de Eudragit, fabricados por Degussa Corporation; y como hipromelosa, TC-5 E fabricado por Shin-Etsu Chemical Co. Ltd] en etanol para preparar cada disolución de recubrimiento que tenía una concentración de sólidos del 10 % p/p. Usando cada disolución, se llevó a cabo el recubrimiento de película de modo que el componente de recubrimiento tenía una cantidad recomendada con respecto al comprimido de núcleo.

20 [Tabla 10]

Ejemplos	7A	7B	7C	7D	7E
Comprimido de núcleo					
Compuesto A	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Manitol	100,0	-	-	-	-
Polietilenglicol 8000	-	200,0	200,0	200,0	200,0
Subtotal (mg)	200,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Recubrimiento de película					
Copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (Eudragit RL PO)	-	-	15,0	30,0	22,5
Copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS (Eudragit RS PO)	10,0	12,0	-	-	-
Hipromelosa (TC-5 E)	-	-	-	-	7,5
Subtotal (mg)	10,0	12,0	15,0	30,0	30,0
Total (mg)	210,0	312,0	315,0	330,0	330,0

Ejemplo 8: Preparación de una formulación de matriz que usa un polímero insoluble

25 Ejemplos 8A a 8C:

Como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de matriz (comprimidos) 8A a 8C compuestas por la unidad de composición mostrada en la tabla 11.

30 Específicamente, se pesaron las cantidades necesarias del compuesto A y etilcelulosa (Ethocel 10 Premium, fabricada por DOW), y se mezclaron suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Se puso en un troquel la mezcla y se sometió a moldeo por compresión mediante una máquina de preparación de comprimidos de prensa de aceite con una presión de preparación de comprimidos de 1000 kg/punzón.

35

[Tabla 11]

Ejemplos	8A	8B	8C
Compuesto A	100,0	100,0	100,0
Etilcelulosa (Ethocel 10 Premium)	200,0	25,0	10,0
Total (mg)	300,0	125,0	110,0



Ejemplos 8D y 8E:

5 Como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención, se prepararon las formulaciones de matriz (gránulos) 8D a 8E compuestas por la unidad de composición mostrada en la tabla 12.

10 Específicamente, se pesaron las cantidades necesarias del compuesto A y etilcelulosa mostradas en la tabla 12, y se mezclaron suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Además, se añadió a la misma una cantidad apropiada de etanol, y se agitó la mezcla y se mezcló. Se secó la mezcla, y se cribó usando un tamiz para retirar las partículas gruesas para preparar las formulaciones de gránulos 8D y 8E de liberación modificada como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención.

[Tabla 12]

Ejemplos	8D	8E
Compuesto A	25,0	50,0
Etilcelulosa	75,0	100,0
Total (mg)	100,0	150,0

15

Ejemplos 8F y 8G:

20 Se pesaron las cantidades necesarias del compuesto A y celulosa microcristalina mostradas en la tabla 13, y se mezclaron suficientemente usando una mano y un mortero de modo que se homogeneizaran. Además, se añadió a la misma una cantidad recomendada de disolución de etilcelulosa en etanol, y se agitó la disolución mezclada y se mezcló. Se secó la mezcla y se cribó usando un tamiz para retirar las partículas gruesas para preparar las formulaciones de gránulos 8F y 8G de liberación modificada como composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención.

25 [Tabla 13]

Ejemplos	8F	8G
Compuesto A	50,0	50,0
Celulosa microcristalina	-	50,0
Etilcelulosa	8,0	10,0
Total (mg)	58,0	110,0

Ejemplo experimental 1: Prueba de disolución de una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada

30 Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 1A a 1C mediante la prueba de disolución, método 2 (método de paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa. Se llevó a cabo la prueba usando 900 ml de un tampón fosfato USP (pH 6,8) como disolución de prueba a una velocidad de rotación de paletas de 200 rpm. Se midió la concentración de fármaco en la disolución de prueba cada hora, y se evaluó la propiedad de liberación del fármaco. Se muestran los resultados en la tabla 14 y la figura 1.

35

[Tabla 14]

Ejemplos	1A	1B	1C
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	54	15	27
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	80	31	52
Velocidad de disolución a las 7 horas	99	66	95

40 Ejemplo experimental 2: Prueba de disolución de una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente

Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 2A a 2D mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la tabla 15 y la figura 2.

45

[Tabla 15]

Ejemplos	2A	2B	2C	2D
Velocidad de disolución	19	19	18	21

a las 1,5 horas				
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	26	32	25	30
Velocidad de disolución a las 7 horas	57	75	73	88

Ejemplo experimental 3: Prueba de disolución de una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas

- 5 Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde la formulación preparada en el ejemplo 3 mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la figura 3. Como resultado, las velocidades de disolución después de 1,5 horas, 2,5 horas, y 7 horas fueron del 11 %, el 18 % y el 78 %, respectivamente.

Ejemplo experimental 4: Prueba de disolución de una formulación de tipo bomba osmótica

- 10 Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde la formulación preparada en el ejemplo 4 mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la figura 4. Como resultado, las velocidades de disolución después de 1,5 horas, 2,5 horas y 7 horas fueron del 21 %, el 43 % y el 90 %, respectivamente.

15 Ejemplo experimental 5: Prueba de disolución de una formulación que usa un polímero hinchable

Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 5A a 5C mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la tabla 16 y la figura 5.

20

[Tabla 16]

Ejemplos	5A	5B	5C
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	13	20	26
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	23	38	47
Velocidad de disolución a las 7 horas	67	91	96

Ejemplo experimental 6: Prueba de disolución de una formulación de matriz que usa un polímero soluble en agua

- 25 Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 6A a 6N mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en las tablas 17 y 18 y las figuras 6 y 7.

30 [Tabla 17]

Ejemplos	6A	6B	6C	6D	6E	6F	6G
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	18	7	6	38	40	34	7
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	29	11	10	59	51	43	12
Velocidad de disolución a las 7 horas	76	35	26	98	85	76	34

[Tabla 18]

Ejemplos	6H	6I	6J	6K	6L	6M	6N
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	6	10	19	38	24	15	27
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	8	17	29	59	39	25	43
Velocidad de disolución a las 7 horas	20	52	73	96	86	62	89

- 35 Ejemplo experimental 7: Prueba de disolución de una formulación de liberación modificada con membrana de recubrimiento

Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos

7A a 7E mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la tabla 19 y la figura 8.

[Tabla 19]

5

Ejemplos	7A	7B	7C	7D	7E
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	1	3	5	5	42
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	2	3	14	7	67
Velocidad de disolución a las 7 horas	8	6	99	54	104

Ejemplo experimental 8: Prueba de disolución de una formulación de matriz que usa un polímero insoluble

10 Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 8A a 8C mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la tabla 20 y la figura 9.

[Tabla 20]

Ejemplos	8A	8B	8C
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	12	22	28
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	17	32	42
Velocidad de disolución a las 7 horas	38	69	86

15

Se evaluó la propiedad de liberación de fármaco desde cada una de las formulaciones preparadas en los ejemplos 8D a 8G mediante el método descrito en el ejemplo experimental 1. Se muestran los resultados en la tabla 21 y la figura 10.

20

[Tabla 21]

Ejemplos	8D	8E	8F	8G
Velocidad de disolución a las 1,5 horas	51	45	67	66
Velocidad de disolución a las 2,5 horas	57	50	77	75
Velocidad de disolución a las 7 horas	69	60	92	91

Ejemplo experimental 9: Prueba de farmacocinética (PK) de una formulación de liberación inmediata (formulación de cápsulas) en humanos

25

Se administró una formulación de liberación inmediata (formulación de cápsulas) que contenía el compuesto A a sujetos sanos en estado de ayuno, antes de 30 min desde la ingesta de una comida, o después de 30 min desde la comida, y se midió la concentración de fármaco en plasma. Se usaron las formulaciones de liberación inmediata (formulaciones de cápsulas) que contenían 0,1 mg, 1 mg, 5 mg, 20 mg y 80 mg del compuesto A en combinaciones según fue necesario de modo que la dosis del compuesto A pasó a ser de 0,1 mg, 1 mg, 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 160 mg, 240 mg y 340 mg.

30

Se muestran los resultados en la figura 11. Cuando se analizaron la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) del compuesto A y el aumento de la frecuencia cardiaca desde el nivel inicial, se observó una correlación positiva.

35

Ejemplo experimental 10: Prueba de farmacocinética (PK) de una formulación de formación de hidrogel de liberación prolongada en humanos

Se administró la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención preparada en el ejemplo 1A o 1B (que contenía el compuesto A en una cantidad correspondiente a 200 mg) a sujetos sanos en estado de ayuno (Ayuno) o después de 30 min desde la ingesta de una comida (Alimentado), y se midió la concentración de fármaco en plasma. Por otra parte, se administraron dos cápsulas de la composición farmacéutica (formulación convencional) (que contenía el compuesto A en una cantidad correspondiente a 160 mg) del ejemplo comparativo 1 a sujetos sanos en estado de ayuno o después de 30 min desde la ingesta de una comida, y se midió

40

la concentración de fármaco en plasma.

5 Los resultados de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención preparada en el ejemplo 1A se muestran en la figura 12, y los resultados de la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención preparada en el ejemplo 1B se muestran en la figura 13, respectivamente.

10 Con respecto a la formulación convencional, la velocidad de disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  en estado alimentado fue del 67 %, en comparación con la del estado de ayuno, y la velocidad de disminución de AUC fue del 47 % (la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado de ayuno fue aproximadamente tres veces mayor que en estado alimentado). Con respecto a las composiciones farmacéuticas de liberación modificada (1A y 1B) de la presente invención, las velocidades de disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  en estado alimentado fueron del 4 % y el 10 %, en comparación con las del estado de ayuno, y las velocidades de disminución de AUC fueron del 10 % y el -4 %. Estos resultados indicaron que las reducciones de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC provocadas por la ingesta de alimentos podían aliviarse significativamente mediante la composición farmacéutica de liberación modificada de la presente invención.

15 Además, la concentración plasmática máxima después de la administración de la composición farmacéutica de liberación modificada preparada en el ejemplo 1A de la presente invención fue de 274 ng/ml y de 264 ng/ml en estado de ayuno y en estado alimentado, respectivamente. De manera similar, en el ejemplo 1B, fueron de 155 ng/ml y 140 ng/ml, respectivamente. Además, el aumento de la frecuencia cardiaca es de 13 lpm o menos en ambos.

#### **Aplicabilidad industrial**

25 Según la presente invención, puede proporcionarse una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de reducir los efectos sobre la alimentación observados en comprimidos convencionales. Además, según la presente invención, una composición farmacéutica de liberación modificada capaz de impedir que se produzcan efectos adversos predecibles tales como un aumento de la frecuencia cardiaca, incluso con una dosis única al día.

30 Como anteriormente, la presente invención se explicó con referencia a realizaciones particulares, pero modificaciones y mejoras obvias para los expertos en la técnica están incluidas en el alcance de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación modificada que comprende anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada,
- 5 en la que la velocidad de disolución del fármaco desde la composición es del 75 % o menos después de 1,5 horas desde el comienzo de la prueba de disolución,
- 10 la prueba de disolución se lleva a cabo según el método 2 (método de paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa en las condiciones de que se usan 900 ml de un tampón fosfato USP (pH 6,8) como fluido de prueba y la velocidad de rotación de las paletas es de 200 rpm,
- 15 una prueba de disolución (método de paletas) descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos en las condiciones de que se usan 900 ml de un tampón USP (pH 6,8) como fluido de prueba y la velocidad de rotación de las paletas es de 100 rpm, o
- 20 el método 2 (método de paletas) descrito en la Farmacopea Japonesa en las condiciones de que se usan 900 ml de un tampón Mc Ilvain (pH 6,8) como fluido de prueba y la velocidad de rotación de las paletas es de 50 rpm, y
- 25 en la que la composición farmacéutica no es una formulación de hidrogel de liberación prolongada que contiene un aditivo que permite que penetre agua en la formulación, y
- un polímero de formación de hidrogel.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la velocidad de disolución es del 75 % al 100 % después de 7 horas desde el comienzo de la prueba de disolución.
- 30 3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que se selecciona del grupo que consiste en una formulación de múltiples capas que consiste en un núcleo de fármaco y una capa de control de liberación que están dispuestos geoméricamente, una formulación de gel en la que se combina una pluralidad de gomas, una formulación de tipo bomba osmótica, una formulación que utiliza un polímero hinchable, una formulación de matriz que utiliza un polímero soluble en agua, una formulación de liberación modificada con una membrana de recubrimiento y una formulación de matriz que utiliza un polímero insoluble.
- 35 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) en sangre es de 400 ng/ml o menos cuando se administra en estado de ayuno.
- 40 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) en sangre es de 300 ng/ml o menos.
- 45 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un método para tratar vejiga hiperactiva, en la que el método se asocia a un efecto reducido de la ingesta de alimentos o un aumento reducido de la frecuencia cardiaca.
- 50 7. Uso de anilida del ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acético o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo para una composición farmacéutica de liberación prolongada, para la preparación de una composición farmacéutica de liberación modificada para tratar vejiga hiperactiva, en el que el método se asocia a un efecto reducido de la ingesta de alimentos o un aumento reducido de la frecuencia cardiaca, y en el que la composición farmacéutica es según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

55

Figura 1

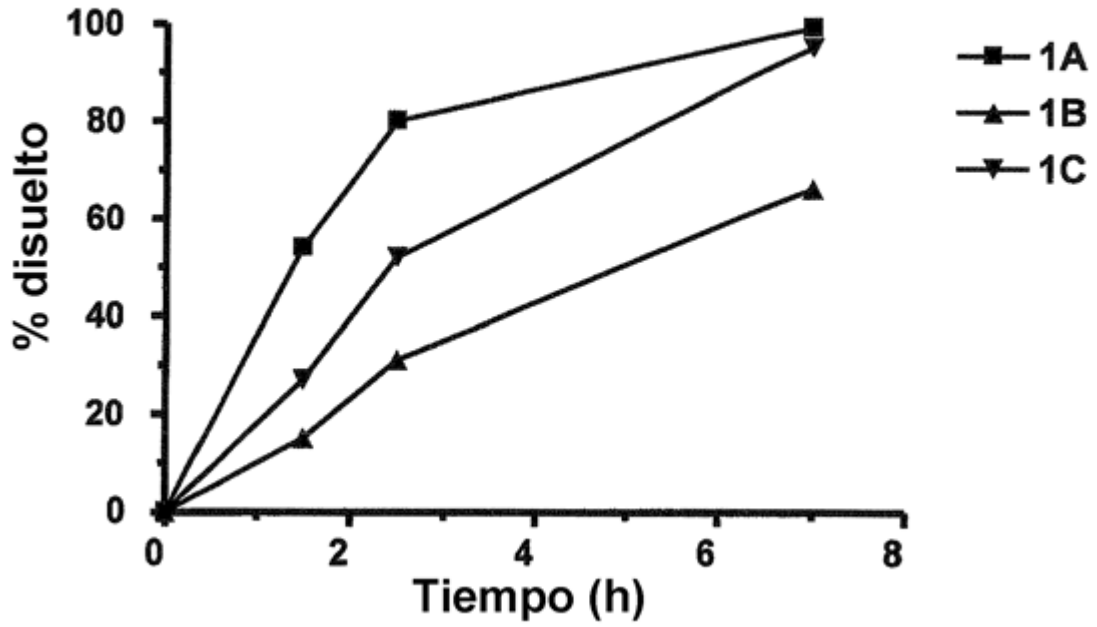


Figura 2

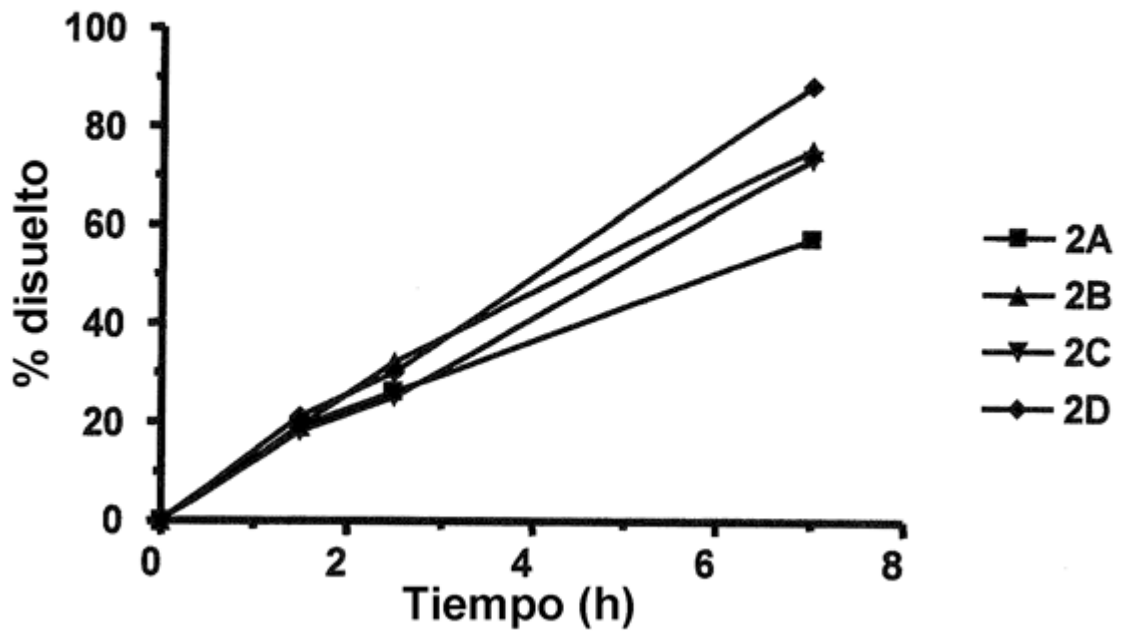


Figura 3

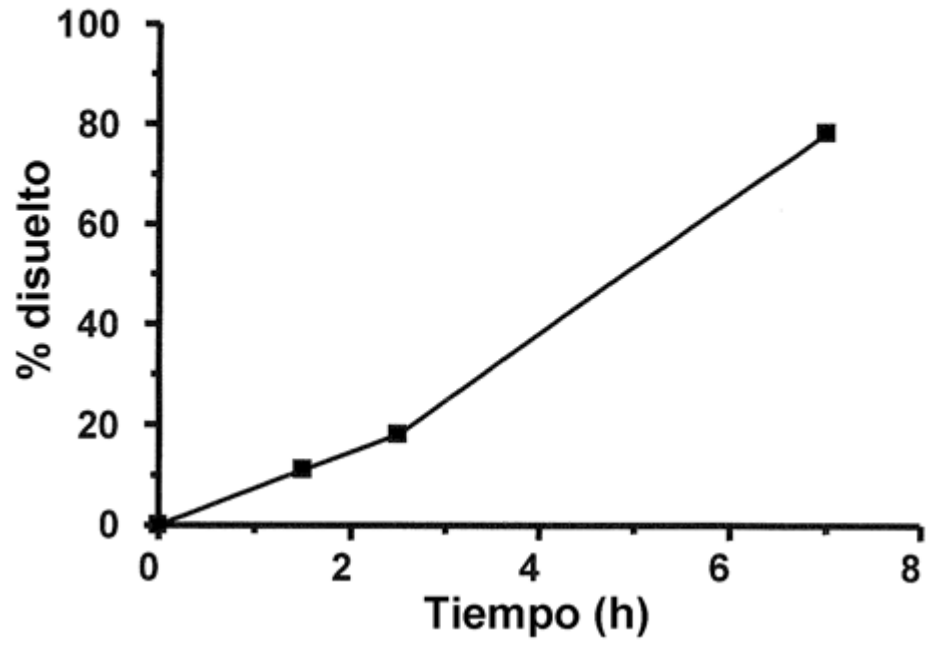


Figura 4

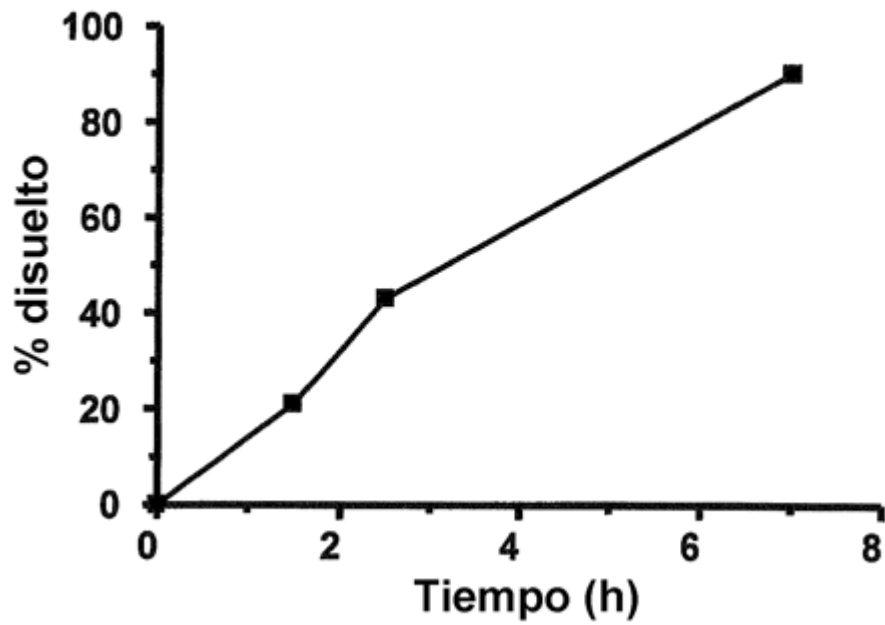


Figura 5

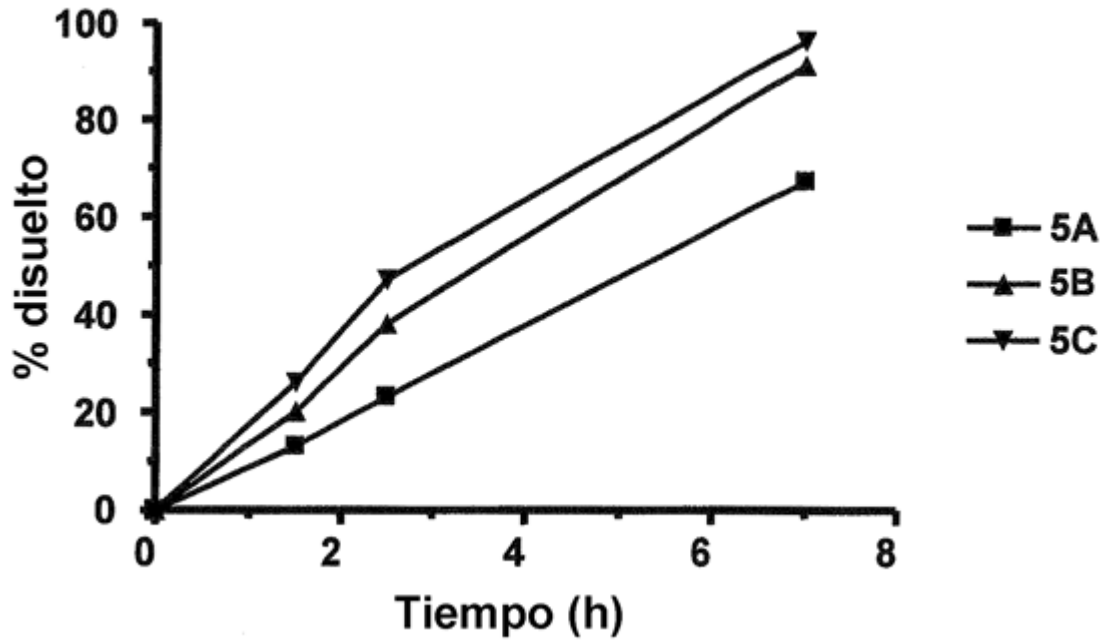


Figura 6

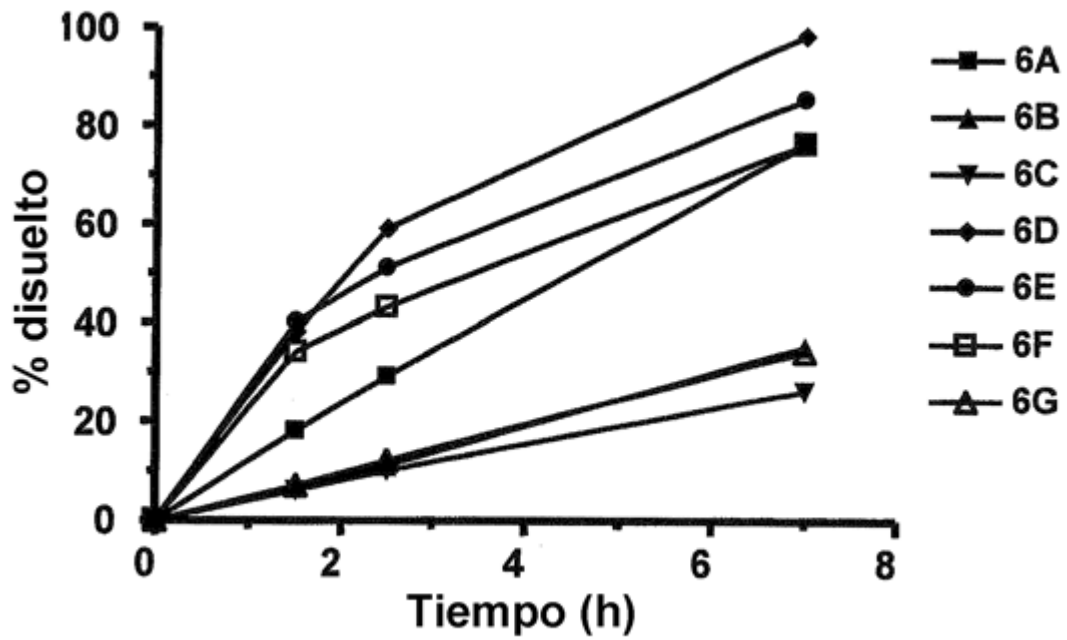




Figura 7

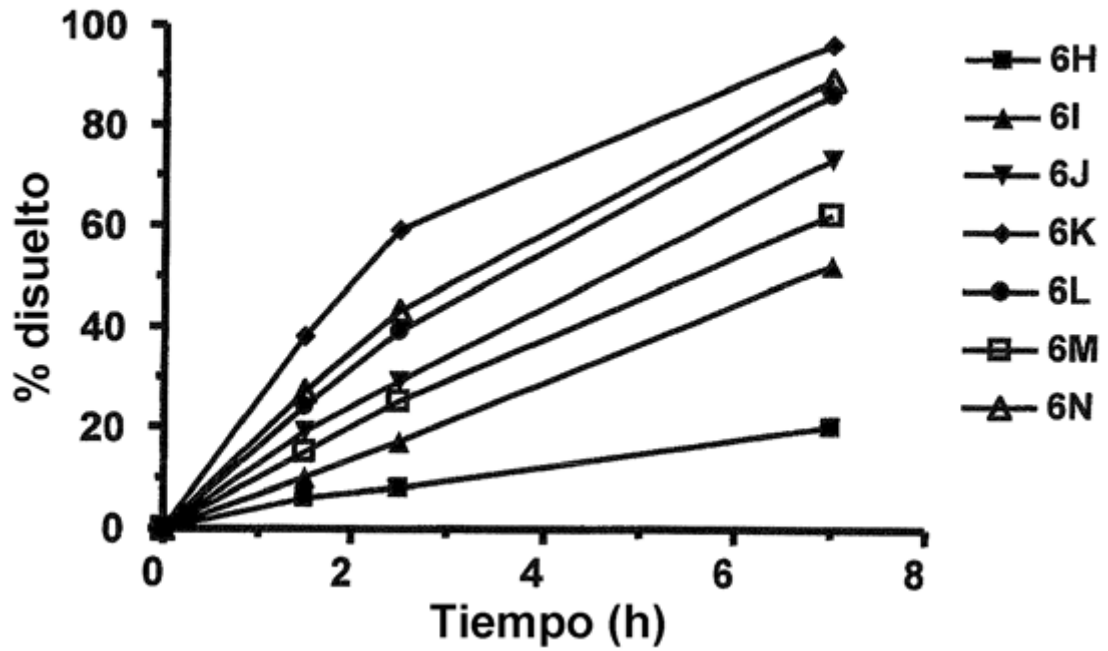


Figura 8

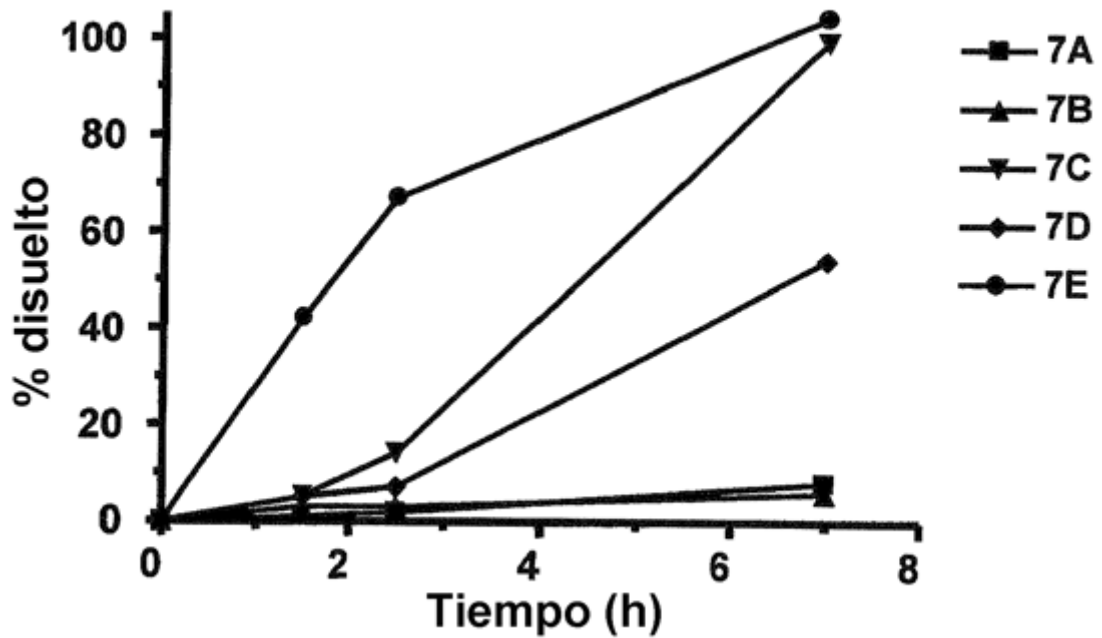


Figura 9

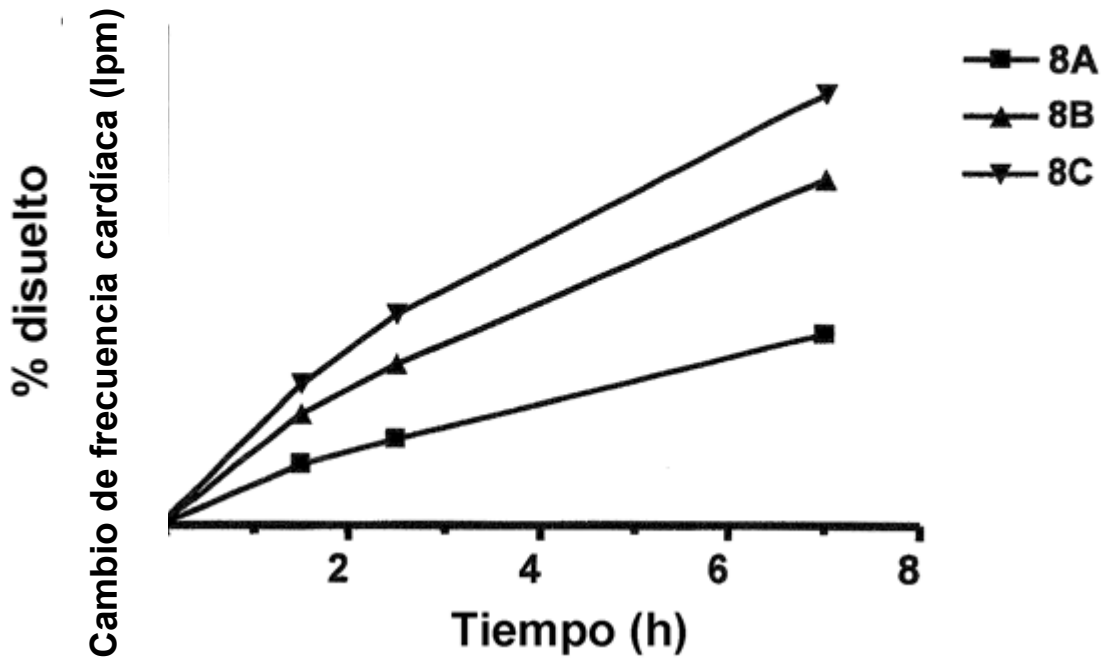


Figura 10

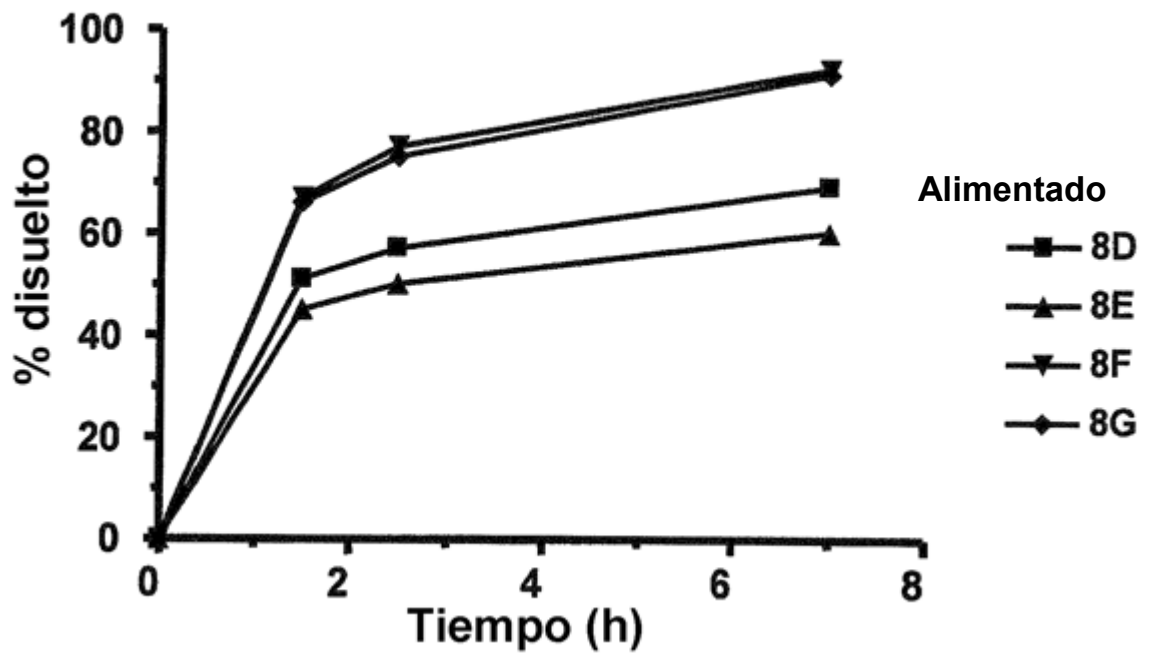


Figura 11

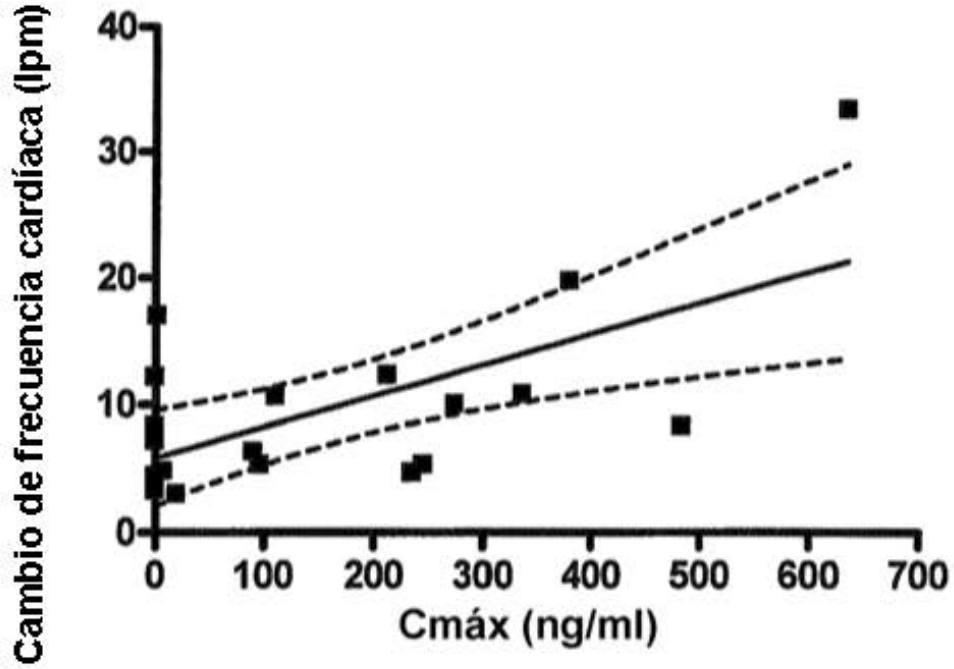


Figura 12

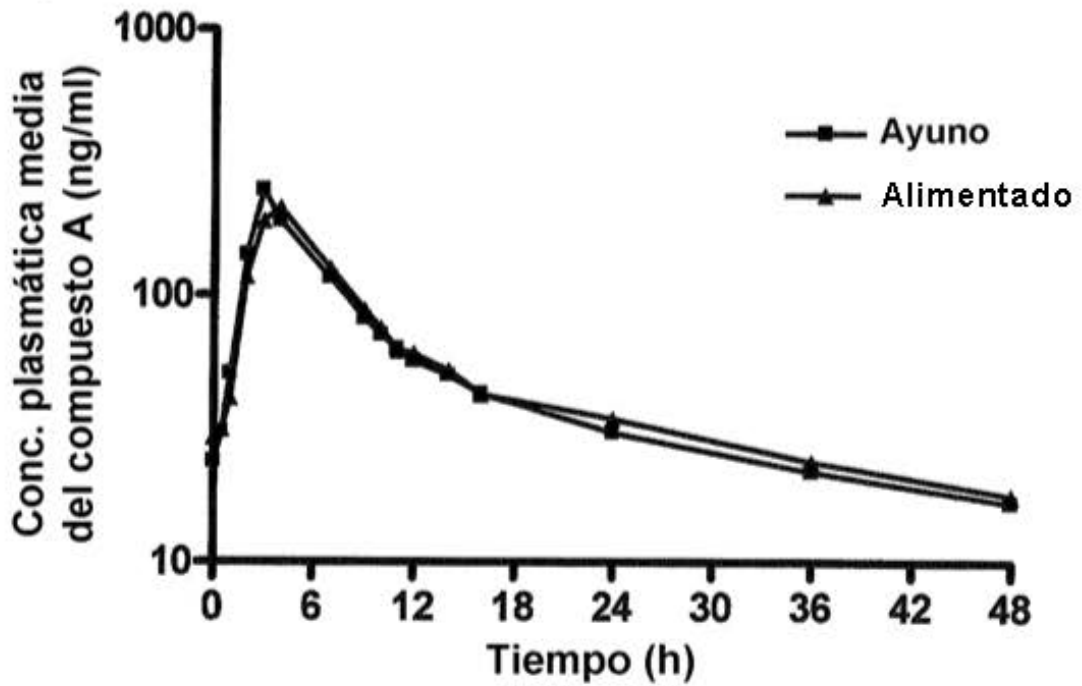


Figura 13

