

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 184**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61P 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2011 PCT/US2011/040418**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11159745**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 11796331 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2582812**

54 Título: **Nuevas formas de dosificación de liberación modificada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidores de xantina oxidasa**

30 Prioridad:

**16.06.2010 US 355164 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.05.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.**  
**(100.0%)**  
**One Takeda Parkway**  
**Deerfield, IL 60015, US**

72 Inventor/es:

**TANEJA, RAJNEESH;**  
**GUPTA, VIJAY y**  
**VAKILYNEJAD, MAJID**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 669 184 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

Nuevas formas de dosificación de liberación modificada de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidores de xantina oxidasa

### Información relacionada con la solicitud

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 61/355,164 presentada el 16 de junio de 2010, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

### Campo de la invención

- 10 La presente descripción se refiere a nuevas formas de dosificación que comprenden al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa. Además, la presente descripción también se refiere a métodos para tratar determinadas enfermedades con el uso de las nuevas formas de dosificación de la presente descripción.

### Antecedentes de la invención

- 15 El ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (también conocido como "febuxostat" y "TMX-67") es un inhibidor selectivo potente, que no es purina, de la xantina oxidorreductasa. El febuxostat a 40 y 80 mg una vez al día (QD) se ha aprobado en los Estados Unidos para el control crónico de la hiperuricemia en pacientes con gota. La gota es una enfermedad producto de la deposición de cristales de urato en el fluido sinovial y otros tejidos cuando existe una sobresaturación de urato en la sangre. El febuxostat es un inhibidor selectivo potente de la enzima xantina oxidorreductasa (o inhibidor de xantina oxidorreductasa) la cual se requiere para la síntesis de ácido úrico.

- 20 La enzima xantina oxidorreductasa puede estar presente en dos formas diferentes (ver, Enroth C, y otros, "Crystal structures of bovine milk xanthine dehydrogenase A and xanthine oxidase: structure-based mechanism of conversion," Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 97(20): 10723-8 (26 de Sept., 2000)). En una forma, la enzima xantina oxidorreductasa se sintetiza como xantina deshidrogenasa. Esta forma de la enzima exhibe una reactividad muy baja con el oxígeno. Sin embargo, en condiciones de estrés o enfermedad, tales como lesión por isquemia y reperfusión e insuficiencia cardíaca congestiva, la xantina deshidrogenasa puede experimentar la formación de puentes disulfuro intramoleculares o escisión proteolítica, lo que convierte a la enzima en la segunda forma, la xantina oxidasa. La xantina oxidasa exhibe una alta reactividad con el oxígeno. Por lo tanto, la síntesis de ácido úrico a partir de xantina e hipoxantina por la enzima xantina oxidorreductasa en la forma de xantina oxidasa se asocia con la generación de radicales libres del oxígeno, tales como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. Estos radicales libres son capaces de provocar una variedad de actividades tóxicas en el cuerpo tales como la inactivación de proteínas, la ruptura del ADN, la peroxidación lipídica (que provoca la ruptura de la membrana celular) y el aumento de las citocinas proinflamatorias.

- 25 Una serie de condiciones de enfermedad se asocian con una actividad xantina oxidorreductasa elevada, especialmente, actividad xantina oxidasa elevada. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, hiperuricemia, hipertensión, síndrome metabólico, diabetes, isquemia miocárdica, aterosclerosis, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal, progresión de la enfermedad renal, prostatitis, apnea del sueño y enfermedades autoinmunitarias. La hiperuricemia también se asocia con una serie de condiciones de enfermedad, tales como lesión renal e hipertensión.

- 40 El alopurinol se usa en el tratamiento de la hiperuricemia. El alopurinol ha demostrado prevenir la lesión renal y la hipertensión asociadas con la hiperuricemia mediante la inhibición de la xantina oxidorreductasa, lo que reduce de este modo los niveles de ácido úrico. En contraste, se ha descubierto que el grado de protección contra la lesión renal y la hipertensión en sujetos que padecen de hiperuricemia es menor en sujetos tratados con el agente uricosúrico benzydaron. La benzydaron no inhibe la actividad xantina oxidorreductasa, sino que en lugar de ello reduce los niveles plasmáticos de ácido úrico mediante el aumento de la excreción de ácido úrico en el riñón (ver, Mazzali M, y otros, "Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism," Hypertension, 38:1101-1106 (2001) y Mazzali M, y otros, "Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism," Am. J. Physiol Renal Physiol., 282:F991-F997 (2002)). Por lo tanto, existe la necesidad en la materia de nuevas formas de dosificación que no solo reduzcan los niveles de ácido úrico en sujetos que padecen de hiperuricemia, sino que también sean capaces de mantener un nivel alto (específicamente, al menos 80 %) de inhibición de la actividad xantina oxidorreductasa en un sujeto para proteger a los sujetos que reciben estas formas de dosificación durante todo su régimen de tratamiento (es decir, un intervalo de dosis que es típicamente de veinticuatro horas) contra concentraciones crecientes de radicales libres del oxígeno.

- 55 Como se hizo referencia anteriormente, otro tratamiento para la hiperuricemia es con el compuesto febuxostat. Datos abundantes de farmacocinética y farmacodinámica han establecido que el mantenimiento de una concentración de

febuxostat en plasma durante un período de tiempo prolongado proporciona una eficacia similar al tratamiento con dosis altas del fármaco. Generalmente, estos estudios han demostrado que se requiere el mantenimiento de una concentración plasmática de febuxostat de 100 ng/ml para proporcionar 95 % o más de inhibición de la xantina oxidasa. Actualmente, las únicas formulaciones de febuxostat disponibles en el mercado son formulaciones de liberación inmediata. Actualmente no hay formulaciones de febuxostat disponibles en el mercado que sean de liberación prolongada o retardada. Por lo tanto, se espera que una formulación de febuxostat que mantenga la concentración del fármaco por encima de la concentración crítica de 100 ng/ml durante un período de tiempo prolongado produzca una mayor eficacia del fármaco, y sería una opción de tratamiento conveniente para el control de la hiperuricemia, la gota, y muchos otros estados de enfermedad.

## 10 Resumen de la invención

En una modalidad, la presente descripción se refiere a formas de dosificación de liberación modificada. Las formas de dosificación de liberación modificada pueden comprender al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa o al menos un inhibidor de xantina oxidasa.

En otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción comprenden: un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha forma de dosificación, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhibe al menos uno de los siguientes:

(a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; y

(b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml.

Alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, exhibe lo siguiente:

(a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; y

(b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml.

Aún más alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, puede exhibir cada uno de los siguientes:

(a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; y

(b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml.

En un aspecto, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden contener de alrededor de 5 a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden contener de alrededor de 40 a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden producir en el sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de alrededor de 2,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml, 2,0 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml, alrededor de 1,4 µg/ml, alrededor de 1,3 µg/ml, alrededor de 1,2 µg/ml, alrededor de 1,1 µg/ml, alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 0,6 µg/ml o alrededor de 0,5 µg/ml. Específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml. Aún más específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 1,5 µg/ml.

Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción comprenden: un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha forma de dosificación, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhibe al menos uno de los siguientes:

- 5 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,050 µg/ml.
- 10

Alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, exhibe lo siguiente:

- 15 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,075 µg/ml.

Aún más alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, puede exhibir cada uno de los siguientes:

- 20 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,050 µg/ml.

- 25 Las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden contener de alrededor de 40 a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 Cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden producir en el sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de alrededor de 2,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml, 2,0 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml, alrededor de 1,4 µg/ml, alrededor de 1,3 µg/ml, alrededor de 1,2 µg/ml, alrededor de 1,1 µg/ml, alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 0,4 µg/ml, alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 0,099 µg/ml, alrededor de 0,098 µg/ml, alrededor de 0,097 µg/ml, alrededor de 0,096 µg/ml, alrededor de 0,095 µg/ml, alrededor de 0,094 µg/ml, alrededor de 0,093 µg/ml, alrededor de 0,092 µg/ml, alrededor de 0,091 µg/ml, alrededor de 0,090 µg/ml, alrededor de 0,089 µg/ml, alrededor de 0,088 µg/ml, alrededor de 0,087 µg/ml, alrededor de 0,086 µg/ml, alrededor de 0,085 µg/ml, alrededor de 0,084 µg/ml, alrededor de 0,083 µg/ml, alrededor de 0,082 µg/ml, alrededor de 0,081 µg/ml, alrededor de 0,080 µg/ml, alrededor de 0,079 µg/ml, alrededor de 0,078 µg/ml, alrededor de 0,077 µg/ml, alrededor de 0,076 µg/ml, alrededor de 0,075 µg/ml, alrededor de 0,074 µg/ml, alrededor de 0,073 µg/ml, alrededor de 0,072 µg/ml, alrededor de 0,071 µg/ml, alrededor de 0,070 µg/ml, alrededor de 0,069 µg/ml, alrededor de 0,068 µg/ml, alrededor de 0,067 µg/ml, alrededor de 0,066 µg/ml, alrededor de 0,065 µg/ml, alrededor de 0,064 µg/ml, alrededor de 0,063 µg/ml, alrededor de 0,062 µg/ml, alrededor de 0,061 µg/ml, alrededor de 0,060 µg/ml, alrededor de 0,059 µg/ml, alrededor de 0,058 µg/ml, alrededor de 0,057 µg/ml, alrededor de 0,056 µg/ml, alrededor de 0,055 µg/ml, alrededor de 0,054 µg/ml, alrededor de 0,053 µg/ml, alrededor de 0,052 µg/ml, alrededor de 0,051 µg/ml o alrededor de 0,050 µg/ml. Específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,050 µg/ml. Aún más específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,075 µg/ml.

40

45

50

55

Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción comprenden: un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicha forma de dosificación, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhibe al menos uno de los siguientes:

- 5 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 10 0,090 µg/ml.

Alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, exhibe lo siguiente:

- 15 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,095 µg/ml.

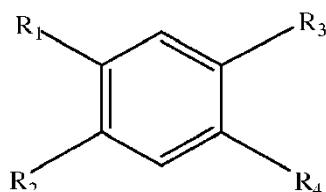
Aún más alternativamente, la forma de dosificación de liberación modificada, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, puede exhibir cada uno de los siguientes:

- 20 (a) mantiene en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; y
- (b) produce en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,090 µg/ml.

- 25 Las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden contener de alrededor de 40 a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

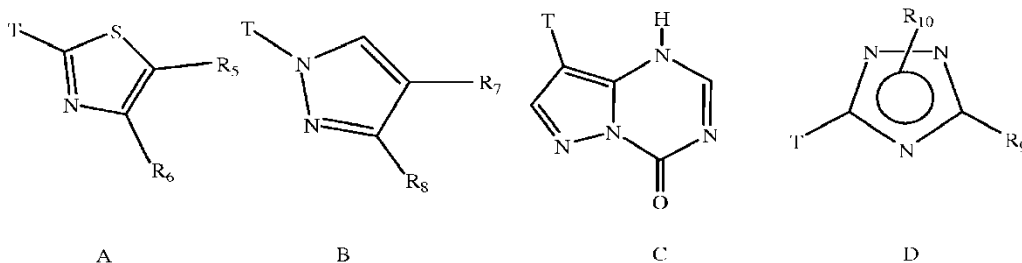
30 Cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden producir en el sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de alrededor de 2,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml, 2,0 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml, alrededor de 1,4 µg/ml, alrededor de 1,3 µg/ml, alrededor de 1,2 µg/ml, alrededor de 1,1 µg/ml, alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 35 0,5 µg/ml, alrededor de 0,4 µg/ml, alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 0,099 µg/ml, alrededor de 0,098 µg/ml, alrededor de 0,097 µg/ml, alrededor de 0,096 µg/ml, alrededor de 0,095 µg/ml, alrededor de 0,094 µg/ml, alrededor de 0,093 µg/ml, alrededor de 0,092 µg/ml o alrededor de 0,091 µg/ml. Específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,090 µg/ml. Aún más específicamente, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran por vía oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en ese sujeto una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en un intervalo de alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,095 µg/ml.

- 45 Un ejemplo de un inhibidor de xantina oxidorreductasa que puede usarse en las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción son los inhibidores de xantina oxidorreductasa que comprenden la fórmula:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, un grupo fenilsulfinilo o un grupo ciano (-CN);

en donde  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente un hidrógeno o A, B, C o D como se muestra a continuación:



5

en donde T conecta a A, B, C o D al anillo aromático mostrado anteriormente en  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  o  $R_4$ .

en donde  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, COO-Glucorónido o COO-Sulfato;

10 en donde  $R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, COO-Glucorónido o COO-Sulfato;

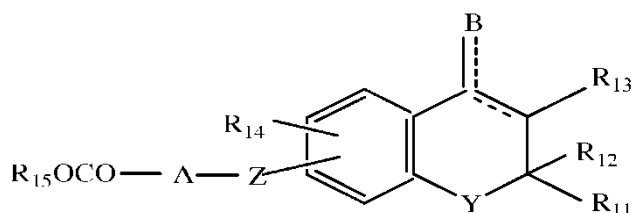
en donde  $R_9$  es un grupo piridilo no sustituido o un grupo piridilo sustituido; y

15 en donde  $R_{10}$  es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta, un grupo alquilo de cadena corta sustituido con un grupo pivaloiloxy y en cada caso,  $R_{10}$  se enlaza a uno de los átomos de nitrógeno en el anillo 1, 2, 4-triazol mostrado anteriormente.

Los ejemplos de compuestos que tienen la fórmula anterior son: (a) ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (c) ácido 2-[3-ciano-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (d) ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (e) ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; (f) ácido 1-3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este. (g) pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenil]- sal sódica ( $\pm$ ); y (h) 3-(2-metil-4-piridil)-5-ciano-4-isobutoxifenil)-1,2,4-triazol o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

Otro ejemplo de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa que puede usarse en las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción son los inhibidores de xantina oxidoreductasa que comprenden la fórmula:



30 en donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, o  $R_{11}$  y  $R_{12}$  pueden formar entre sí un anillo de carbonos de cuatro a ocho miembros junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos;

en donde  $R_{13}$  es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido;

35 en donde  $R_{14}$  es uno o dos radicales seleccionados de un grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro, un alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido,  $-OR_{16}$  y  $-SO_2NR_{17}R_{17'}$  en donde  $R_{16}$  es un hidrógeno, un alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un alquilo de cadena corta sustituido con fenilo, un carboximetilo o éster de este, un hidroxietilo o éter de este, o un alilo;  $R_{17}$  y  $R_{17'}$  son cada uno independientemente un hidrógeno o un alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido;

en donde  $R_{15}$  es un hidrógeno o un grupo formador de éster farmacéuticamente activo;

en donde A es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de uno a cinco átomos de carbono;

en donde B es un halógeno, un oxígeno, o un etilenditio;

en donde Y es un oxígeno, un azufre, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido;

en donde Z es un oxígeno, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido; y

- 5 la línea discontinua se refiere ya sea a un enlace simple, un enlace doble, o dos enlaces simples.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar a un paciente que padece de gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética o insuficiencia cardíaca congestiva y que necesita tratamiento de estos. El método comprende la etapa de: administrar a un sujeto que padece de gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética o insuficiencia cardíaca congestiva y que necesita tratamiento de estos, una cantidad con eficacia terapéutica de la forma de dosificación de liberación modificada descrita anteriormente que comprende al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa o al menos un inhibidor de xantina oxidasa.

En una modalidad adicional, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este o al menos un inhibidor de xantina oxidasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica incluye al menos uno de los siguientes: un componente de liberación inmediata, un componente de liberación retardada, y/o un componente de liberación controlada. Los ejemplos de inhibidores de xantina oxidoreductasa que pueden incorporarse en la composición farmacéutica incluyen todos los mencionados anteriormente. Un ejemplo de un inhibidor de xantina oxidasa es oxipurinol o alopurinol. Además, el componente de liberación inmediata, el componente de liberación retardada, y el componente de liberación controlada pueden comprender una o más microesferas capaces de varios perfiles de liberación. Las microesferas de liberación inmediata liberan el inhibidor de xantina oxidoreductasa inmediatamente después de la ingestión, las microesferas de liberación retardada liberan el inhibidor de xantina oxidoreductasa tras la exposición a ambientes internos con niveles de pH específicos, y las microesferas de liberación controlada liberan el inhibidor de xantina oxidoreductasa durante un período de tiempo prolongado en comparación con la microesfera de liberación inmediata. Las diversas microesferas comprenden un núcleo inerte recubierto con un compuesto inhibidor de xantina oxidoreductasa y una o más capas de un polímero farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional, la presente descripción abarca una sola composición farmacéutica que incorpora tanto microesferas de liberación inmediata como microesferas de liberación retardada con solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad que varía de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición. Por ejemplo, en un aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 20 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 25 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 75 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 30 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 70 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 60 % (p/p) del peso total de la composición.

Aún en otra modalidad de la presente descripción, la forma de dosificación farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata, microesferas de liberación retardada con solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,0, y microesferas de liberación retardada con solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa en una cantidad que varía de

aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % (p/p) del peso total de la composición, microesferas de liberación retardada a pH 6,0 de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % (p/p) del peso total de la composición, y microesferas de liberación retardada a pH 6,8 de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 % (p/p) del peso total de la composición.

En una modalidad adicional de la presente descripción, la composición farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata y microesferas de liberación retardada y controlada, donde las microesferas de liberación retardada tienen una solubilidad a un nivel de pH de al menos 6,8 y una velocidad de liberación controlada de aproximadamente cuatro a seis horas. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada y controlada de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que tienen solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8 y que proporcionan liberación prolongada de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa durante un período de alrededor de 4 horas a alrededor de 6 horas, en una cantidad que varía de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición.

Aún en otra modalidad de la presente descripción, la composición farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata y microesferas de liberación controlada capaces de liberar agente activo durante aproximadamente diez a aproximadamente doce horas. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende generalmente microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación controlada de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que proporcionan liberación prolongada de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa durante un período de alrededor de 10 horas a alrededor de 12 horas, en una cantidad que varía de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % (p/p) del peso total de la composición.

El desarrollo de las modalidades descritas anteriormente es el resultado de un largo proceso de desarrollo del fármaco. Inicialmente, se realizó un estudio doble ciego, controlado por placebo, con escalado de dosis en doce sujetos sanos, diseñado para evaluar la seguridad y la dosis máxima tolerada de febuxostat por administración oral. El estudio se diseñó además para evaluar los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de múltiples dosis orales diarias en un intervalo de dosis e intervalos, que incluyen tanto la administración una vez al día como dos veces al día. Los resultados de este estudio establecieron información farmacocinética y farmacodinámica valiosa con relación a la biodisponibilidad de febuxostat *in vivo*. Los resultados de este estudio se publicaron en el artículo: Reza Khosravan y otros, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects, CLINICAL PHARMACOKINETICS, 2006: 45 (8): 821–841. Específicamente, los parámetros farmacocinéticos del estudio se analizan en la página 829 del artículo, y se muestran en la Tabla 1 del Ejemplo 1, que se incluye en la presente descripción.

En un estudio Fase 1 de escalado de dosis, con múltiples dosis, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, monocéntrico, en múltiples localizaciones que involucra al febuxostat, se estudió la farmacocinética y la farmacodinámica del febuxostat en sujetos sanos. En este estudio, las dosis orales de una forma de dosificación de liberación inmediata de febuxostat (un inhibidor de xantina oxidorreductasa) variaron de 10 mg una vez al día a 240 mg una vez al día (de aquí en adelante "QD") y como 30 mg dos veces al día (de aquí en adelante "BID"). En este estudio, se determinó que una dosis de 30 mg de febuxostat administrada dos veces al día (para una dosis total de 60 mg al día) fue tan eficaz en la reducción de los niveles de ácido úrico como una dosis de 120 mg de febuxostat una vez al día. Dados estos hallazgos, se determinó que el mantenimiento de los niveles del fármaco por encima de una concentración mínima era crítico para mejorar la reducción del ácido úrico. A través de investigaciones adicionales y la recopilación de datos farmacocinéticos, se determinó que el mantenimiento de concentraciones de febuxostat *in vivo* a o por encima de 100 ng/ml (0,1 µg/ml) produjo 80 % o más inhibición de los niveles de ácido úrico. En vista de esta sorprendente determinación, los inventores desarrollaron una formulación de febuxostat de liberación prolongada eficaz para maximizar el tiempo transcurrido por encima de la concentración de febuxostat crítica mínima de 100 ng/ml (0,1 µg/ml).

Los datos farmacocinéticos obtenidos en el ensayo clínico al que se hizo referencia anteriormente se usaron posteriormente para desarrollar perfiles plasmáticos estimados para varias formulaciones de febuxostat, que incluyen comprimidos de matriz de liberación prolongada, formulaciones de febuxostat de dos pulsos, y formulaciones de febuxostat de tres pulsos. Los datos estimados de la formulación de liberación prolongada se basaron en una formulación de matriz que incorpora uno o más polímeros, y los datos estimados de la formulación de dos pulsos y de tres pulsos se basaron en una formulación que incorpora dos o más tipos de microesferas con perfiles de liberación diferentes. Esta información y la metodología se analizan en el Ejemplo 2. Además, como parte del proceso de desarrollo de una formulación de febuxostat de liberación prolongada, se investigaron varios sitios de absorción para determinar los sitios fisiológicos óptimos de absorción del fármaco para una formulación de febuxostat de liberación prolongada. En estudios preclínicos previos, se estudió la absorción de febuxostat en varias



regiones del tracto gastrointestinal en ratas. La prueba en modelos de rata mostró que la absorción de febuxostat era muy deficiente en la región colónica. Para guiar el desarrollo de una forma de dosificación que proporcione el perfil deseado de concentración plasmática en el tiempo, se realizó un estudio de sitios de absorción en seres humanos. Estos datos y la metodología para recopilar la información se incluyen en el Ejemplo 3.

5 Sorprendentemente los datos de los sitios de absorción mostraron que la absorción de febuxostat en el colon fue solo aproximadamente 40 % en comparación con los perfiles de absorción observados con formulaciones de liberación inmediata, intestino proximal, e intestino distal, mayor que lo que se esperaría a partir de los datos de rata.

En vista de estos datos de prueba sorprendentes, los inventores comenzaron el desarrollo de una formulación de febuxostat de liberación prolongada que minimiza la exposición de febuxostat en el colon, y maximiza la exposición de febuxostat en otras zonas, que incluyen el estómago, el intestino proximal, y el intestino distal. Se desarrollaron nuevas formulaciones de febuxostat mediante la producción de formulaciones de febuxostat con componentes de liberación inmediata, componentes de liberación retardada en base a los niveles de pH, y componentes de liberación continua en base a un perfil de liberación durante un período de tiempo prolongado. Las formulaciones específicas se describen en los Ejemplos 4–9. Las nuevas formulaciones de febuxostat se probaron después en un modelo canino, como se describe en el Ejemplo 10. Los resultados de la prueba en el modelo canino se esperaban dadas las muy reconocidas limitaciones de las pruebas farmacocinéticas en modelos caninos. A pesar de las limitaciones relacionadas con la longitud del tracto gastrointestinal canino, las formulaciones de liberación retardada (es decir, dependientes del pH) exhibieron mejores parámetros farmacocinéticos en comparación con la formulación de febuxostat de liberación inmediata de referencia. Estas formulaciones se probaron después en seres humanos en un estudio monodosis como se describe en el Ejemplo 11.

Los parámetros específicos y el alcance de las formulaciones de febuxostat de liberación prolongada se describen en más detalle en la descripción detallada.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el perfil de concentración plasmática media de febuxostat en el tiempo para múltiples formulaciones de febuxostat de 80 mg diseñadas para liberar febuxostat en diferentes porciones del tracto gastrointestinal. Específicamente, la Figura 1 ilustra la concentración plasmática promedio de febuxostat en el tiempo para una forma de dosificación diseñada para liberar febuxostat inmediatamente en el estómago, en el intestino delgado proximal, en el intestino delgado distal, y en el colon.

La Figura 2 muestra el perfil simulado de concentración plasmática de febuxostat en el tiempo para una forma de dosificación que comprende una formulación de febuxostat de 3 pulsos de 80 mg, en la que 30 % de la dosis de febuxostat se libera inmediatamente (al tiempo= 0 horas) (es decir, pulso 1), 30 % de la dosis de febuxostat se libera después de 5 horas (es decir, pulso 2), y 40 % de la formulación de febuxostat se libera después de 10 horas (es decir, pulso 3). Los datos simulados se calcularon con el uso de los parámetros obtenidos a partir de los datos del sitio de absorción a los que se hace referencia y se analizan en el Ejemplo 3.

La Figura 3 muestra el perfil simulado de concentración plasmática de febuxostat en el tiempo para una forma de dosificación que comprende una formulación de febuxostat de 2 pulsos de 80 mg, en la que 20 % de la dosis de febuxostat se libera inmediatamente (al tiempo= 0 horas) (es decir, pulso 1), 75 % de la dosis de febuxostat se libera después de 5 horas, y 5 % de la formulación de febuxostat se libera en el colon después de 10 horas (las liberaciones a 5 horas y 10 horas comprenden colectivamente el pulso 2). Los datos simulados se calcularon con el uso de los parámetros obtenidos a partir de los datos del sitio de absorción a los que se hace referencia y se analizan en el Ejemplo 3.

La Figura 4 muestra el perfil simulado de concentración plasmática de febuxostat en el tiempo para una forma de dosificación que comprende una formulación de febuxostat de liberación prolongada (ER) de 80 mg, en la que el 90 % de la dosis de febuxostat se absorbe en 6 horas después de administrar la dosis y el 10 % restante de la dosis de febuxostat se absorbe en el colon. Los datos simulados se calcularon con el uso de los parámetros obtenidos a partir de los datos del sitio de absorción a los que se hace referencia y se analizan en el Ejemplo 3.

La Figura 5 muestra una tabla que relaciona las composiciones de ocho formulaciones de comprimidos de matriz de febuxostat de liberación modificada.

La Figura 6 ilustra los perfiles de disolución en el tiempo de las ocho formulaciones distintas de comprimidos de matriz de febuxostat de liberación modificada. Específicamente, los perfiles de disolución se obtuvieron mediante la disolución de formulaciones de comprimidos de matriz de liberación modificada de 50 mg en una solución con un pH de 6,8 y en presencia de un tampón fosfato 0,5 M.

La Figura 7 ilustra el perfil de concentración plasmática de febuxostat en el tiempo para múltiples formas de dosificación de liberación modificada, como se describe en Ejemplo 10, según se prueba en un modelo canino.

Las Figuras 8A y 8B muestran los perfiles de concentración plasmática media de febuxostat en el tiempo (Lineal y cLogarítmico) después de la administración de una sola dosis oral de 80 mg de 4 formulaciones de febuxostat de

liberación prolongada e IR como se describe en el Ejemplo 11. En las Figuras 8A y 8B las formulaciones son las siguientes:

Formulación A (referencia): Comprimido de febuxostat (Uloric) de IR de 80 mg.

Formulación B (prueba): Cápsula de febuxostat prototipo de dos pulsos (80 mg) (TMX-67 XR Formulación B).

5 Formulación C (prueba): Cápsula de febuxostat prototipo de tres pulsos (80 mg) (TMX-67 XR Formulación C).

Formulación D (prueba): Cápsula de febuxostat con combinación de liberación pulsátil y continua (80 mg) (TMX-67 Formulación D).

Formulación E (prueba): Cápsula de febuxostat prototipo de liberación continua (80 mg) (TMX-67 XR Formulación E).

10 La Figura 9 muestra cómo el perfil de disolución de las formulaciones descritas en el Ejemplo 12 puede variarse en dependencia de la relación de acetato de celulosa respecto a polietilenglicol (PEG).

La Figura 10 muestra cómo una formulación descrita en el Ejemplo 12 puede recubrirse con una capa de liberación inmediata del fármaco (febuxostat) para superar un desfase temporal.

15 La Figura 11 muestra cómo las formulaciones multiparticuladas descritas en el Ejemplo 12 pueden prepararse de modo que tengan características de liberación deseadas mediante la variación de la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa contenido en dichas formulaciones.

## Descripción Detallada de la Invención

### I. Definiciones

20 Los títulos de las secciones como se usa en esta sección y en toda la descripción en la presente descripción no pretenden ser limitantes.

25 Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Para la mención de los intervalos numéricos en la presente descripción, cada número intermedio entre ellos con el mismo grado de precisión se contempla explícitamente. Por ejemplo, para el intervalo 6-9, los números 7 y 8 se contemplan además de 6 y 9, y para el intervalo 6,0-7,0, los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0 se contemplan explícitamente.

Como se usa en la presente descripción, el término "alrededor de" se usa como sinónimo del término "aproximadamente." Ilustrativamente, el uso del término "alrededor de" indica los valores ligeramente fuera de los valores mencionados, específicamente, más o menos 10 %. Por lo tanto tales dosis se abarcan en el alcance de las reivindicaciones que mencionan los términos "alrededor de" y "aproximadamente."

30 Como se usa en la presente descripción, el término "AUC" se refiere al área debajo de la curva de concentración plasmática del agente activo en el tiempo y que se calcula con el uso de la regla trapezoidal. El término "AUC<sub>t</sub>" significa el área debajo de la curva de concentración plasmática en el tiempo desde el tiempo 0 hasta 120 horas después de la administración en unidades de ng·h/ml según se determina con el uso de la regla trapezoidal. El término "AUC<sub>∞</sub>" significa el área debajo de la curva de concentración plasmática en el tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo infinito. El AUC<sub>∞</sub> se calcula como AUC<sub>t</sub>+LMT/(-β), donde "LMT" es la última concentración plasmática medible y β es la constante de velocidad de eliminación en fase terminal. A menos que se indique de otra manera en la presente descripción, el valor informado para el AUC es el valor central del AUC. El "valor central" del AUC es el AUC medio ± desviación estándar.

40 Los términos "administrar", "que administra", "administrado" o "administración" se refieren a cualquier manera de proporcionar un fármaco (tal como, un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este) a un sujeto o paciente. Las vías de administración pueden llevarse a cabo a través de cualquier medio conocido por los expertos en la materia. Tales medios incluyen, pero no se limitan a, oral, bucal, intravenoso, subcutáneo, intramuscular, transdérmico, por inhalación y similares.

45 El término "agente activo" como se usa en la presente descripción se refiere a (1) un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este o a (2) un inhibidor de xantina oxidasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El término "agente activo" y "fármaco" se usan indistintamente en la presente descripción. La forma en estado sólido del agente activo usado en la preparación de las formas de dosificación de la presente descripción no es crítica. Por ejemplo, el agente activo usado en la preparación de las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción puede ser amorfo o cristalino. La forma de dosificación final contiene al menos una cantidad detectable de agente activo cristalino. La naturaleza cristalina del agente activo puede detectarse con el uso de análisis de difracción de rayos X de polvo, por calorimetría diferencial de barrido o cualquiera de las otras técnicas conocidas en la materia.

50

El término " $C_{m\acute{a}x}$ " se refiere a la concentración plasmática máxima observada de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal de este producida por la ingestión de las formas de dosificación de la presente descripción. A menos que se indique de otra manera en la presente descripción, el valor informado para la  $C_{m\acute{a}x}$  es el valor central de la  $C_{m\acute{a}x}$ . El "valor central" de la  $C_{m\acute{a}x}$  es la  $C_{m\acute{a}x}$  media  $\pm$  desviación estándar.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "liberación retardada" se refiere a un tipo de liberación modificada en donde una forma de dosificación del fármaco exhibe un retraso temporal entre la administración oral de la forma de dosificación del fármaco y la liberación del fármaco de dicha forma de dosificación. Los sistemas de liberación por pulsos (también conocidos como "liberación pulsátil de fármacos") y el uso de recubrimientos entéricos, que son muy conocidos para los expertos en la materia, son ejemplos de mecanismos de liberación retardada. Generalmente, las formas de dosificación de liberación retardada liberan poco o ningún compuesto activo durante un tiempo predeterminado o hasta que se cumpla una condición predeterminada, tal como la exposición a un determinado nivel de pH, entonces la liberación del compuesto activo se produce inmediatamente a partir de ahí.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "liberación retardada y controlada" se refiere a un tipo de liberación modificada en donde una forma de dosificación del fármaco exhibe una liberación prolongada del fármaco durante un período de tiempo establecido, sin inicio de la liberación hasta después de un determinado retraso temporal posterior a la ingestión de la forma de dosificación. Generalmente, una forma de dosificación de "liberación retardada y controlada" libera poco o ningún compuesto activo, durante un tiempo predeterminado o hasta que se cumpla una condición predeterminada, tal como la exposición a un determinado intervalo de pH, entonces la liberación del compuesto activo se produce durante un período de tiempo prolongado adicional.

15 El término "forma de dosificación" se refiere cualquier objeto sólido, semisólido, o composición líquida diseñado para contener una cantidad predeterminada específica (es decir, dosis) de un determinado agente activo. Las formas de dosificación adecuadas pueden ser sistema de suministro de fármacos, que incluyen aquellos para administración oral, administración bucal, administración rectal, suministro tópico o mucosal o implantes subcutáneos, u otros sistema de suministro de fármacos implantados y similares. Preferentemente, se considera que las formas de dosificación de la presente descripción son sólidas, sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. Con mayor preferencia, la forma de dosificación es un sistema de administración por vía oral para suministrar un agente activo al tracto gastrointestinal de un sujeto. La forma de dosificación de la presente descripción exhibe liberación modificada del agente activo.

20 Por una "cantidad eficaz" o una "cantidad con eficacia terapéutica" de un agente activo se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del agente activo para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de agente activo que es "eficaz" variará de sujeto a sujeto, en dependencia de la edad y la condición general del individuo, el agente o agentes activos particulares, y similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una "cantidad eficaz" adecuada en un caso individual puede determinarse por el experto en la materia mediante el uso de experimentación de rutina.

25 Como se usa en la presente descripción, el término "liberación prolongada" se refiere a una formulación del fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. El término liberación "controlada" se refiere a un tipo de formulación de liberación prolongada donde la liberación gradual del fármaco se controla o se manipula durante un determinado período de tiempo prolongado.

30 El término "liberación inmediata" se usa en su sentido convencional para referirse a una forma de dosificación que proporciona la liberación del agente activo inmediatamente después de la administración del fármaco.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "modificada" se refiere a una formulación que contiene fármaco en la que la liberación del fármaco no es inmediata (ver, por ejemplo, *Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, Departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos, Administración de alimentos y fármacos, Centro de evaluación e investigación de fármacos ("CDER"), septiembre de 1997 CMC 8, página 34, que se incorpora en la presente descripción como referencia.). En una formulación modificada, forma de dosificación de liberación modificada o forma de dosificación modificada, la administración de dicha formulación o forma de dosificación no produce la liberación inmediata del fármaco o agente activo a una reserva de absorción. El término se usa indistintamente con "liberación no inmediata" como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995). Como se usa en la presente descripción, el término "liberación modificada" incluye formulaciones de liberación prolongada o controlada, liberación retardada y liberación retardada y controlada.

40 Por "farmacéuticamente aceptable," tal como en la mención de un "excipiente farmacéuticamente aceptable," o un "aditivo farmacéuticamente aceptable," se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otra manera, es decir, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin provocar ningún efecto biológico indeseable.

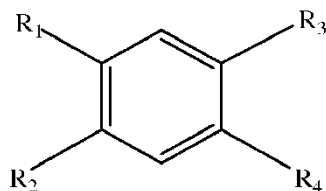
45 El término "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, que incluye un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente en la presente descripción. Los términos "tratar" y

"tratamiento" se refieren una reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o causa subyacente, prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y mejora o remediación del daño. Así, por ejemplo, "tratar" un paciente involucra la prevención de un trastorno o evento fisiológico adverso particular en un individuo susceptible así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático mediante la inhibición o regresión de un trastorno o enfermedad.

Como se usa en la presente descripción, el término "xantina oxidorreductasa" se refiere al menos a una forma de la enzima xantina oxidorreductasa, específicamente xantina oxidasa y/o xantina deshidrogenasa.

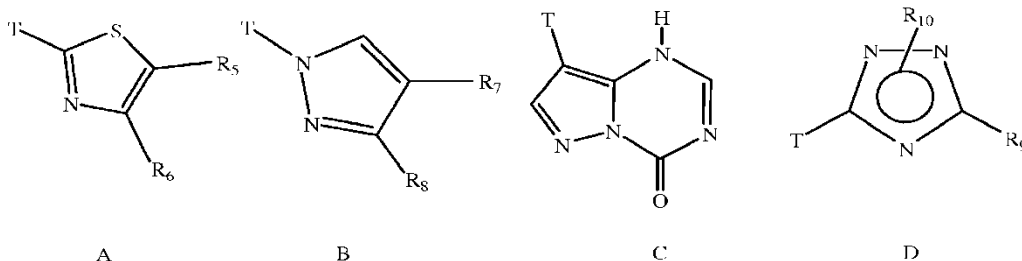
Como se usa en la presente descripción, la frase "inhibidor de xantina oxidorreductasa" se refiere a cualquier compuesto que (1) es un inhibidor de una xantina oxidorreductasa, tal como, pero sin limitarse a, xantina oxidasa; y (2) químicamente, no contiene un anillo de purina en su estructura (es decir es una "no purina"). La frase "inhibidor de xantina oxidorreductasa" como se define en la presente descripción también incluye metabolitos, polimorfos, solvatos y profármacos de tales compuestos, que incluyen metabolitos, polimorfos, solvatos y profármacos de los compuestos descritos en la Fórmula I y la Fórmula II a continuación. Los ejemplos de inhibidores de xantina oxidorreductasa incluyen, pero no se limitan a, ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico y compuestos que tienen la Fórmula I o la Fórmula II siguientes:

Compuestos de la Fórmula I:



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, un grupo fenilsulfinilo o un grupo ciano (-CN);

en donde  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente un hidrógeno o A, B, C o D como se muestra a continuación:



en donde T conecta o une a A, B, C o D al anillo aromático mostrado anteriormente en  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  o  $R_4$ .

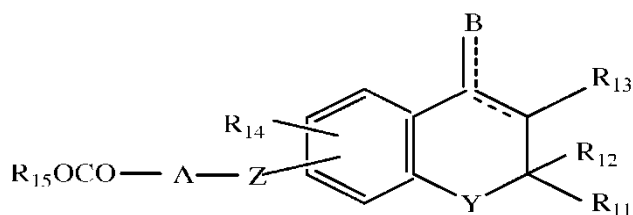
en donde  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, COO-Glucorónido o COO-Sulfato;

en donde  $R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un alcoxi  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un hidroxialcoxi sustituido o no sustituido, COO-Glucorónido o COO-Sulfato;

en donde  $R_9$  es un grupo piridilo no sustituido o un grupo piridilo sustituido; y

en donde  $R_{10}$  es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta, un grupo alquilo de cadena corta sustituido con un grupo pivaloiloxi y en cada caso,  $R_{10}$  se enlaza a uno de los átomos de nitrógeno en el anillo de 1, 2, 4-triazol mostrado anteriormente en la Fórmula I.

Compuestos de la Fórmula II:



en donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido (el fenilo sustituido en esta Fórmula II se refiere a un fenilo sustituido con un halógeno o alquilo de cadena corta, y similares. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, *p*-tolilo y *p*-clorofenilo), o  $R_{11}$  y  $R_{12}$  pueden formar entre sí un anillo de carbonos de cuatro a ocho miembros junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos;

en donde  $R_{13}$  es un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido;

en donde  $R_{14}$  es uno o dos radicales seleccionados de un grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido (el fenilo sustituido en esta Fórmula II se refiere a un fenilo sustituido con un halógeno o grupo alquilo de cadena corta, y similares. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, *p*-tolilo y *p*-clorofenilo),  $-OR_{16}$  y  $-SO_2NR_{17}R_{17'}$ , en donde  $R_{16}$  es un hidrógeno, un alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, un alquilo de cadena corta sustituido con fenilo, un carboximetilo o éster de este, un hidroxietilo o éter de este, o un alilo;  $R_{17}$  y  $R_{17'}$  son cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido;

en donde  $R_{15}$  es un hidrógeno o un grupo formador de éster farmacéuticamente activo;

en donde A es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de uno a cinco átomos de carbono;

en donde B es un halógeno, un oxígeno, o un etilenditio;

en donde Y es un oxígeno, un azufre, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido;

en donde Z es un oxígeno, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido; y

la línea discontinua se refiere ya sea a un enlace simple, un enlace doble, o dos enlaces simples (por ejemplo, cuando B es etilenditio, la línea discontinua que se muestra en la estructura del anillo puede ser dos enlaces simples).

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "alquilo de cadena corta" se refiere a un grupo alquilo  $C_1$ - $C_7$ , que incluye, pero sin limitarse a, que incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptal y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxi de cadena corta" se refiere a aquellos grupos formados por el enlace de un grupo alquilo de cadena corta con un átomo de oxígeno, que incluye, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término "grupo alquiltio de cadena corta" se refiere a aquellos grupos formados por el enlace de un alquilo de cadena corta con un átomo de azufre.

Como se usa en la presente descripción, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente descripción, el término "piridilo sustituido" se refiere un grupo piridilo que puede sustituirse con un halógeno, un grupo ciano, un alquilo de cadena corta, un alcoxi de cadena corta o un grupo alquiltio de cadena corta.

Como se usa en la presente descripción, el término "anillo de carbonos de cuatro a ocho miembros" se refiere ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Como se usa en la presente descripción, la frase "grupo formador de éster farmacéuticamente activo" se refiere a un grupo que se une a un grupo carboxilo a través de un enlace éster. Tales grupos formadores de éster pueden seleccionarse de grupos protectores de carboxilo usados comúnmente para la preparación de sustancias farmacéuticamente activas, especialmente profármacos. Para el propósito de la presente descripción, dicho grupo debe seleccionarse de aquellos capaces de unirse a través de un enlace éster a compuestos que tienen la Fórmula II en donde  $R_{15}$  es hidrógeno. Los ésteres resultantes son eficaces para aumentar la estabilidad, la solubilidad, y la absorción en el tracto gastrointestinal de las formas no esterificadas correspondientes de dichos compuestos que tienen la Fórmula II, y además prolongan el nivel en sangre eficaz de estos. Además, el enlace éster puede escindirse fácilmente al pH de los fluidos corporales o por acciones enzimáticas *in vivo* para proporcionar una forma biológicamente activa del compuesto que tiene la Fórmula II. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente

activos preferidos incluyen, pero no se limitan a, grupo alquilo 1-(sustituido con oxígeno)-C<sub>2</sub> a C<sub>15</sub>, por ejemplo, grupos alcanoilalquilo lineales, ramificados, en anillo, o parcialmente en anillo, tales como acetoximetilo, acetoxietilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, ciclohexanoacetoxietilo, ciclohexanocarboniloxiciclohexilmetilo, y similares, grupos alcoxicarbonilalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>15</sub>, tales como etoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloxipropilo, t-butoxicarboniloxietilo, isopentiloxicarboniloxipropilo, ciclohexiloxicarboniloxietilo, ciclohexil metoxicarboniloxietilo, borniloxicarboniloxiisopropilo, y similares, alcoxilalquilo C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>, tales como metoximetilo, metoxietilo, y similares, 2-oxacicloalquilo C<sub>4</sub> a C<sub>8</sub> tales como, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, y similares, aralquilo C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub> sustituidos, por ejemplo, fenacilo, ftalidilo, y similares, arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, por ejemplo, fenilxililo, indanilo, y similares, alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>12</sub>, por ejemplo, alilo, (2-oxo-1,3-dioxolil)metilo, y similares, y [4,5-dihidro-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metilo, y similares.

En R<sub>16</sub> en la Fórmula II, el término "éster" como se usa en la frase "el éster de carboximetilo" se refiere a un éster de alquilo de cadena corta, tal como éster metílico o etílico; y el término "éter" usado en la frase "el éter de hidroxietilo" significa un éter que se forma por sustitución del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxietilo por un grupo alquilo alifático o aromático, tal como bencilo.

Los grupos protectores de carboxi pueden sustituirse de varias maneras. Los ejemplos de sustituyentes incluyen átomo de halógeno, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos alquilitio y grupos carboxi.

Como se usa en la presente descripción, el término "radical hidrocarbonado lineal o ramificado" en la definición de A en la Fórmula II anterior se refiere a metileno, etileno, propileno, metilmileno, o isopropileno.

Como se usa en la presente descripción, el sustituyente del "nitrógeno sustituido" en la definición de Y y Z en la Fórmula II anterior es hidrógeno, alquilo de cadena corta, o acilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo de cadena corta sustituido con fenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena corta sustituido con fenilo, tal como bencilo, fenetilo o fenilpropilo. Como se usa en la presente descripción, el término "profármaco" se refiere a un derivado de los compuestos que se muestran en la Fórmula I y la Fórmula II descritas anteriormente que tienen grupos escindibles químicamente o metabólicamente y que por solvólisis o en condiciones fisiológicas se convierten en compuestos que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los ésteres de ácidos carboxílicos son un ejemplo de profármacos que pueden usarse en las formas de dosificación de la presente descripción. Los profármacos del tipo éster metílico pueden prepararse por reacción de un compuesto que tiene la fórmula descrita anteriormente en un medio tal como metanol con un catalizador de esterificación ácido o básico (por ejemplo, NaOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Los profármacos del tipo éster etílico se preparan de manera similar con el uso de etanol en lugar de metanol.

Los ejemplos de compuestos que tienen la Fórmula I anterior son: ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (también conocido como "febuxostat"), ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 1-(3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenil]- sal sódica (±) o 3-(2-metil-4-piridil)-5-ciano-4-isobutoxifenil)-1,2,4-triazol.

Los compuestos preferidos que tienen la Fórmula I anterior son: ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico. Se ha descubierto además que estos compuestos preferidos no tienen un efecto a una cantidad con eficacia terapéutica en un sujeto sobre la actividad de ninguna de las enzimas siguientes involucradas en el metabolismo de purinas y pirimidinas: guanina desaminasa, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, nucleótido de purina fosforilasa, orotato fosforribosiltransferasa o orotidina-5-monofosfato descarboxilasa (es decir, lo que significa que son "selectivos" para ninguna de estas enzimas que intervienen en el metabolismo de purinas y pirimidinas). Los ensayos para determinar la actividad de cada una de las enzimas descritas anteriormente se describen en Yasuhiro Takano, y otros, Life Sciences, 76:1835-1847 (2005). Estos compuestos preferidos también se han referido en la literatura como inhibidores selectivos de xantina oxidasa, que no son purinas (NP/SIXO).

Los ejemplos de compuestos que tienen la Fórmula II anterior se describen en la patente de Estados Unidos núm. 5,268,386 y la patente EP 0 415 566 A1, y se incorporan, en su totalidad, en la presente descripción.

Con la excepción de pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenil]- sal sódica (±), los métodos para producir compuestos inhibidores de xantina oxidoreductasa de las Fórmulas I y II para el uso en los métodos de la presente descripción se conocen en la materia y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núm. 5,268,386, 5,614,520, 6,225,474, 7,074,816 y la patente EP 0 415 566 A1 y en las publicaciones Ishibuchi, S. y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:879-882 (2001) y que se incorporan cada uno en la presente descripción como referencia. Otros compuestos inhibidores de xantina oxidoreductasa pueden encontrarse

con el uso de xantina oxidorreductasa y xantina en ensayos para determinar si tales compuestos candidatos inhiben la conversión de xantina en ácido úrico. Tales ensayos se conocen bien en la materia.

Pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenil]-sal sódica ( $\pm$ ) se comercializa por Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokio, Japón) y se describe en las publicaciones siguientes: Uematsu T., y otros, "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, BOF-4272, in Healthy Volunteers, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 270:453-459 (agosto de 1994), Sato, S., A Novel Xanthine Deydrogenase Inhibitor (BOF-4272). En Purine and pyrimidine Metabolism in Man, Vol. VII, Parte A, ed. Por P.A. Harkness, pp. 135-138, Plenum Press, Nueva York. Pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenil]-sal sódica ( $\pm$ ) puede producirse con el uso de técnicas de rutina conocidas en la materia.

## 10 II. Formas de dosificación

La presente descripción se refiere a formas de dosificación sólidas de liberación modificada que comprenden al menos un agente activo. Específicamente, el al menos un agente activo contenido en las formas de dosificación sólidas de liberación modificada de la presente descripción es al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa o al menos un inhibidor de xantina oxidasa.

15 Las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción pueden lograr cualquiera de una serie de objetivos. En primer lugar, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción, cuando se administran a un sujeto que necesita este tratamiento, proporcionan un por ciento alto de inhibición de xantina oxidorreductasa o inhibición de xantina oxidasa a una concentración plasmática máxima observada (específicamente  $C_{m\acute{a}x}$ ) que es significativamente menor que la proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata que contiene al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa (por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata que contiene 40 mg, 80 mg, 120 mg o 240 mg de febuxostat que se administra a un sujeto una vez al día) similar a o menor que las dosis más altas de inhibidores de xantina oxidorreductasa disponibles actualmente (específicamente, dosis disponibles actualmente (por ejemplo, 80 mg (Estados Unidos) o 120 mg (Europa)) de ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (que también se conoce como "febuxostat") o al menos un inhibidor de xantina oxidasa (por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata que contiene 300 mg de alopurinol que se administra a un sujeto una vez al día). En segundo lugar, debido a que las formas de dosificación de la presente descripción proporcionan inhibición de xantina oxidorreductasa o inhibición de xantina oxidasa, durante períodos de tiempo prolongados (de dosificación), estas formas de dosificación sólidas pueden usarse para tratar una variedad de afecciones o enfermedades diferentes, tales como, pero sin limitarse a, gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva y otros trastornos. En tercer lugar, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción protegen a los sujetos que reciben estas formas de dosificación durante todo su régimen de tratamiento contra concentraciones crecientes de radicales libres del oxígeno.

Para obtener estos beneficios, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción deben lograr un determinado perfil farmacocinético en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa.

40 En una modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción que contienen al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$  durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ . En otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$  durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ . Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben cada uno de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que 0,1  $\mu\text{g/ml}$  durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 24 horas; y (b) producen en el sujeto una concentración plasmática alrededor de la máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

Como se mencionó anteriormente en la presente descripción, las formas de dosificación modificada de la presente descripción, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden mantener en el sujeto, una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 a alrededor de 24 horas. Más específicamente, las formas de dosificación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden mantener en el sujeto, una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5,0 horas, durante alrededor de 6,0 horas, durante alrededor de 7,0 horas, durante alrededor de 8,0 horas, durante alrededor de 9,0 horas, durante alrededor de 10,0 horas, durante alrededor de 11,0 horas, durante alrededor de 12,0 horas, durante alrededor de 13,0 horas, durante alrededor de 14,0 horas, durante alrededor de 15,0 horas, durante alrededor de 16,0 horas, durante alrededor de 17,0 horas, durante alrededor de 18,0 horas, durante alrededor de 19,0 horas, durante alrededor de 20,0 horas, durante alrededor de 21,0 horas, durante alrededor de 22,0 horas, durante alrededor de 23,0 horas o durante alrededor de 24,0 horas.

Como también se mencionó anteriormente en la presente descripción, las formas de dosificación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir, en el sujeto, una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml (así como cualquier combinación de intervalos intermedios, tales como, por ejemplo, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml etc.). Más específicamente, las formas de dosificación modificada de la presente descripción, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en el sujeto, una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de alrededor de 2,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml, 2,0 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml, alrededor de 1,4 µg/ml, alrededor de 1,3 µg/ml, alrededor de 1,2 µg/ml, alrededor de 1,1 µg/ml, alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 0,6 µg/ml o alrededor de 0,5 µg/ml.

Las formas de dosificación de la presente descripción pueden contener de alrededor de 5 mg a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Más específicamente, la forma de dosificación puede contener alrededor de 5 mg, alrededor de 6,25 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 230 mg o alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa.

En otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción que contienen al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,05 µg/ml. Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,075 µg/ml. Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben cada uno de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 16 horas; y (b) producen en el sujeto una concentración plasmática alrededor de la máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,05 µg/ml.





5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,8  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,9  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,8  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,05  $\mu\text{g/ml}$ , 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,07  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,08  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,09  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,2  $\mu\text{g/ml}$ ,  
 10 alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,40  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$  alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,7  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,9  $\mu\text{g/ml}$ ,  
 15 alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,05  $\mu\text{g/ml}$ , 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,07  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,08  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,09  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a  
 20 alrededor de 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,40  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$  alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,7  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a  
 25 alrededor de 0,9  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,05  $\mu\text{g/ml}$ , 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,06  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,07  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,08  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,09  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,1  
 30  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,40  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$  alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a  
 35 alrededor de 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,7  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,9  $\mu\text{g/ml}$  o alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ . Más específicamente, las formas de dosificación modificada de la presente descripción, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en el sujeto, una  $C_{\text{máx}}$  de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de 2,5  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 2,4  
 40  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 2,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 2,2  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 2,1  $\mu\text{g/ml}$ , 2,0  $\mu\text{g/ml}$  alrededor de 1,9  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,7  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,6  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,5  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,4  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,2  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,1  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,9  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,8  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,7  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,4  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,099  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,098  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,097  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,096  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,095  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,094  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,093  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,092  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,091  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,090  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,089  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,088  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,087  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,086  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,085  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,084  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,083  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,082  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,081  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,080  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,079  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,078  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,077  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,076  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,075  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,074  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,073  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,072  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,071  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,070  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,069  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,068  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,067  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,066  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,065  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,064  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,063  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,062  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,061  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,060  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,059  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,058  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,057  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,056  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,055  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,054  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,053  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,052  $\mu\text{g/ml}$ , alrededor de 0,051  $\mu\text{g/ml}$  o alrededor de 0,050  $\mu\text{g/ml}$ .

45 Las formas de dosificación de la presente descripción pueden contener de alrededor de 5 mg a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Más específicamente, la forma de dosificación puede contener alrededor de 5 mg, alrededor de 6,25 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 230 mg o alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa.

50 Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción que contienen al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$  durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,090  $\mu\text{g/ml}$ . Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben al menos dos de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1  $\mu\text{g/ml}$  durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; o (b) producen en el sujeto una concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este de entre alrededor de 2,0  $\mu\text{g/ml}$  a alrededor de 0,095  $\mu\text{g/ml}$ . Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento exhiben cada uno de los siguientes: (a) mantienen en el sujeto una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidoreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que 0,1  $\mu\text{g/ml}$

durante un período de alrededor de 5 horas a alrededor de 14 horas; y (b) producen en el sujeto una concentración plasmática alrededor de la máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,090 µg/ml.

5 Como se mencionó anteriormente en la presente descripción, las formas de dosificación modificada de la presente descripción, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden mantener en el  
 10 sujeto, una concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5 a alrededor de 14 horas. Más específicamente, las formas de dosificación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden mantener en el sujeto, una concentración plasmática de inhibidor  
 15 de xantina oxidorreductasa o sal farmacéuticamente aceptable de este mayor que alrededor de 0,1 µg/ml durante un período de alrededor de 5,0 horas, durante alrededor de 6,0 horas, durante alrededor de 7,0 horas, durante alrededor de 8,0 horas, durante alrededor de 9,0 horas, durante alrededor de 10,0 horas, durante alrededor de 11,0 horas, durante alrededor de 12,0 horas, durante alrededor de 13,0 horas o durante alrededor de 14,0 horas.

15 Como también se mencionó anteriormente en la presente descripción, las formas de dosificación modificada de la presente descripción después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir, en el sujeto, una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de entre alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,090 µg/ml (así como cualquier combinación de intervalos intermedios, tales como, por ejemplo, alrededor de 2,5 µg/ml a  
 20 alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 2,5 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a  
 25 alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, 2,4 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,3 µg/ml a  
 30 alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a  
 35 alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a  
 40 alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 2,0 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a  
 45 alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 1,9 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,05 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml,  
 55 alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, 1,6 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,2 µg/ml,  
 60 alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,40 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,5 µg/ml alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor

de 0,7 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 0,9 µg/ml o alrededor de 1,5 µg/ml a alrededor de 1,0 µg/ml. Más específicamente, las formas de dosificación modificada de la presente descripción, después de la administración oral a un sujeto que necesita este tratamiento, pueden producir en el sujeto, una  $C_{m\acute{a}x}$  de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad de 2,5 µg/ml, alrededor de 2,4 µg/ml, alrededor de 2,3 µg/ml, alrededor de 2,2 µg/ml, alrededor de 2,1 µg/ml, 2,0 µg/ml alrededor de 1,9 µg/ml, alrededor de 1,8 µg/ml, alrededor de 1,7 µg/ml, alrededor de 1,6 µg/ml, alrededor de 1,5 µg/ml, alrededor de 1,4 µg/ml, alrededor de 1,3 µg/ml, alrededor de 1,2 µg/ml, alrededor de 1,1 µg/ml, alrededor de 1,0 µg/ml, alrededor de 0,9 µg/ml, alrededor de 0,8 µg/ml, alrededor de 0,7 µg/ml, alrededor de 0,6 µg/ml, alrededor de 0,5 µg/ml, alrededor de 0,4 µg/ml, alrededor de 0,3 µg/ml, alrededor de 0,2 µg/ml, alrededor de 0,1 µg/ml, alrededor de 0,099 µg/ml, alrededor de 0,098 µg/ml, alrededor de 0,097 µg/ml, alrededor de 0,096 µg/ml, alrededor de 0,095 µg/ml, alrededor de 0,094 µg/ml, alrededor de 0,093 µg/ml, alrededor de 0,092 µg/ml, alrededor de 0,091 µg/ml o alrededor de 0,090 µg/ml.

Las formas de dosificación de la presente descripción pueden contener de alrededor de 5 mg a alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa. Más específicamente, la forma de dosificación puede contener alrededor de 5 mg, alrededor de 6,25 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 230 mg o alrededor de 240 mg de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa.

Los métodos para determinar la  $C_{m\acute{a}x}$  de inhibidores de xantina oxidorreductasa y la concentración plasmática de inhibidores de xantina oxidorreductasa se conocen bien en la materia. Para determinar el por ciento de inhibición de xantina oxidorreductasa exhibido por una forma de dosificación, puede usarse la siguiente ecuación:

Por ciento de inhibición ("% de Inhibición") de la actividad xantina oxidorreductasa:

$$\% \text{ de inhibición de xantina oxidorreductasa} = 100 \frac{C \cdot f_u}{C \cdot f_u + K_i}$$

donde C = concentración plasmática de inhibidor de xantina oxidorreductasa ("XORI") en el plasma de un sujeto,  $f_u$  = la fracción libre de XORI en plasma y  $K_i$  = la constante de inhibición de xantina oxidorreductasa del XORI.

La concentración plasmática de XORI puede determinarse con el uso de técnicas conocidas en la materia tales como cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia o espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida de alta resolución validada (ver Mayer, M. y otros, American Journal of Therapeutics, 12:22–34 (2005)). La  $f_u$  puede determinarse con el uso de la unión *in-vitro* de  $^{14}C$  XORI a una concentración nominal de 1 µg/ml con el uso de una técnica de equilibrio de diálisis, que se conoce bien en la materia. Por ejemplo, se ha calculado que la  $f_u$  para un XORI tal como febuxostat es  $0,9 \pm 0,2$  en pacientes normales y  $1,2 \pm 0,2$  en pacientes con insuficiencia renal severa (ver Mayer, M. y otros, American Journal of Therapeutics, 12:22–34 (2005)). En otro estudio con un número más grande de sujetos, se calculó que el por ciento de fracción libre de febuxostat en plasma es  $0,7 \pm 0,1$  en varones, hembras, más jóvenes, y un grupo de sujetos ancianos (ver Khosravan R., y otros, Clin. Pharmacology & Therapeutics, P50 (2005)).

La  $K_i$  para los XORI puede determinarse con el uso de técnicas de rutina conocidas en la materia. Por ejemplo, la  $K_i$  para un XORI tal como febuxostat se ha determinado con el uso de un ensayo de xantina oxidasa tal como el descrito en Osada Y., y otros, European J. Pharmacology, 241:183–188 (1993). Más específicamente, se ha determinado que la  $K_i$  para febuxostat es 0,7 nM y 0,6 nM, respectivamente (ver, Osada Y., y otros, European J. Pharmacology, 241:183–188 (1993) y Takano, Y., y otros, Life Sciences, 76:1835–1847 (2005)).

Aún en otra modalidad, las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción contienen al menos un inhibidor de xantina oxidasa. Se espera que estas formas de dosificación de liberación modificada que contienen al menos un inhibidor de xantina oxidasa, después de la administración oral a un sujeto, mantengan la concentración crítica en plasma por duraciones más prolongadas en comparación con formulaciones de liberación inmediata que contienen alopurinol lo que inhibe de este modo la enzima objetivo durante un periodo de tiempo prolongado. Por lo tanto, estas formas de dosificación de liberación modificada serán ventajosas respecto a los comprimidos de liberación inmediata dado que estas formas de dosificación de liberación modificada reducirían la variabilidad entre pacientes debido a la variación de la vida media de oxipurinol y alopurinol, lo que mejora de este modo el resultado terapéutico.

Las formas de dosificación de la presente descripción pueden contener, además de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa, otros fármacos. Estos otros fármacos pueden seleccionarse de cualquiera de las diversas clases de agentes que incluyen, pero sin limitarse a, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos, agentes anestésicos, agentes antianginales, agentes antiartríticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, agentes antibacterianos, agentes anti-BPH, agentes anticancerígenos,

agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, agentes antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihelmínticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antimalarales, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, antieméticos, agentes antineoplásicos, agentes contra la obesidad, agentes antiosteoporosis, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, antiprurícticos, agentes antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, agentes antitiroideos, agentes antituberculosos, agentes antiulcerosos, agentes contra la incontinencia urinaria, agentes antivirales, ansiolíticos, supresores del apetito, fármacos para el trastorno de déficit de atención (ADD) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), bloqueadores de canales de calcio, agentes cardíacos inotrópicos, betabloqueadores, estimulantes del sistema nervioso central, potenciadores cognitivos, corticosteroides, inhibidores de COX-2, decongestionantes, diuréticos, agentes gastrointestinales, materiales genéticos, fármacos usados en el control de la gota (tales como colchicina; agentes uricosúricos tales como probenecid, sulfipirazona, benziodarona; inhibidores de xantina oxidasa tales como oxipurinol, alopurinol, etc) antagonistas del receptor de histamina, hormonolíticos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, inmunosupresores, queratolíticos, inhibidores de leucotrienos, agentes reguladores lipídicos, macrólidos, inhibidores de la mitosis, relajantes musculares, antagonistas de narcóticos, agentes neurolépticos, nicotina, aceites nutricionales, derivados de xantina (tales como, pero sin limitarse a, cafeína y derivados de cafeína), agentes parasimpatolíticos, sedantes, hormonas sexuales, agentes simpatomiméticos, tranquilizantes, vasodilatadores, vitaminas, y sus combinaciones. Cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente también puede administrarse en combinación con los inhibidores de xantina oxidoreductasa o los inhibidores de xantina oxidasa usados en las formas de dosificación de la presente descripción.

Los beneficios de la presente descripción no se limitan a un solo tipo de forma de dosificación que tiene un mecanismo particular de liberación del fármaco. Este perfil farmacocinético mejorado puede obtenerse con cualquiera de las formas de dosificación orales prolongadas conocidas en la materia, tales como, pero sin limitarse a, una forma de dosificación de liberación pulsátil, una forma de dosificación de liberación prolongada o una forma de dosificación de liberación retardada, que siguen las enseñanzas anteriores.

Muchos tipos diferentes de formas de dosificación orales poliméricas de liberación modificada se conocen en la materia y se contemplan para el uso en la presente descripción. Los ejemplos de tres tipos diferentes de formas de dosificación orales poliméricas de liberación modificada, tales como, sistemas de matriz, bombas osmóticas o tecnología controlada por membrana (también referida como sistema de reservorio), se describen en mayor detalle a continuación. Un análisis detallado de estas formas de dosificación también puede encontrarse en: (i) Handbook of pharmaceutical controlled release technology, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (2000), y (ii) Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, and applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (1992), cuyos contenidos se incorporan de este modo como referencia. Sin embargo, aunque estas tres formas de dosificación orales poliméricas de liberación modificada se describen en mayor detalle, se contempla que otras formas de dosificación de liberación modificada conocidas para los expertos en la materia estén dentro del alcance de la presente descripción.

#### Sistemas de matriz

Los sistemas de matriz se conocen bien en la materia. En un sistema de matriz, el fármaco se dispersa homogéneamente en un polímero en asociación con excipientes convencionales. Típicamente esta mezcla se comprime bajo presión para producir un comprimido. El fármaco se libera de este comprimido por difusión y erosión. Los sistemas de matriz se describen en detalle en *Wise y Kydonieus*, supra.

Las formas de dosificación de matriz de la presente descripción pueden comprender un inhibidor de xantina oxidoreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa y un polímero farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico. En otro aspecto, el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol.

El polímero farmacéuticamente aceptable es un polímero hidrófilo soluble en agua, o un polímero hidrófobo insoluble en agua (que incluye ceras). Los ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metil celulosa, copolímeros de acetato de vinilo, polisacáridos (tales como alginato, goma xantana, etc.), óxido de polietileno, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de anhídrido maleico/metil vinil éter y derivados y mezclas de estos. Los ejemplos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen acrilatos, derivados de celulosa tales como etilcelulosa o acetato de celulosa, polietileno, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico y alcoholes polivinílicos de alto peso molecular. Los ejemplos de ceras adecuadas incluyen ácidos grasos y glicéridos.

En un aspecto, el polímero se selecciona de hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y metil celulosa. En otro aspecto, el polímero es hidroxipropil metilcelulosa. Aún en otro aspecto, el polímero es una hidroxipropilmetil celulosa de alta viscosidad con viscosidad que varía de alrededor de 4000 cps a alrededor de 100 000 cps. El polímero alta viscosidad más preferido es una hidroxipropil metilcelulosa con una viscosidad de alrededor de 15 000 cps, disponible en el mercado bajo el nombre comercial, Methocel®, de The Dow Chemical Company.

La cantidad del polímero en la forma de dosificación varía generalmente de alrededor de 10 % a alrededor de 70 % en peso de la composición.

5 Típicamente las formas de dosificación de la presente descripción incluirán excipientes farmacéuticamente aceptables. Como bien conocen los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticos se incorporan de manera rutinaria en formas de dosificación sólidas. Esto se hace para facilitar el proceso de fabricación así como para mejorar el desempeño de la forma de dosificación. Los excipientes comunes incluyen diluyentes o agentes de carga, lubricantes, aglutinantes, etc. Tales excipientes pueden usarse en las formas de dosificación de la presente descripción.

10 Los diluyentes, o rellenos, pueden añadirse para aumentar la masa de una dosis individual hasta un tamaño adecuado para la compresión del comprimido. Los diluyentes adecuados incluyen azúcar en polvo, fosfato de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, sorbitol, etc.

15 Los lubricantes pueden incorporarse en la forma de dosificación por una variedad de razones. Los lubricantes reducen la fricción entre la granulación y la pared del troquel durante la compresión y la eyección. Esto previene la adhesión del granulado a los punzones de fabricación de comprimidos, facilita su eyección de los punzones de fabricación de comprimidos, etc. Los ejemplos de lubricantes adecuados que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, talco, ácido esteárico, aceite vegetal, estearato de calcio, estearato de zinc, estearato de magnesio, etc.

También pueden incorporarse agentes de deslizamiento en la forma de dosificación. Un agente de deslizamiento mejora las características de flujo de la granulación. Los ejemplos de agentes de deslizamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, dióxido de silicio y almidón de maíz.

20 Pueden incorporarse aglutinantes en la forma de dosificación. Los aglutinantes se utilizan típicamente si la fabricación de la forma de dosificación incluye una etapa de granulación. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, povidona, polivinilpirrolidona, goma xantana, gomas de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxicelulosa, gelatina, almidón, y almidón pregelatinizado.

25 Otros excipientes que pueden incorporarse en la forma de dosificación incluyen, pero no se limitan a, conservantes, antioxidantes, o cualquier otro excipiente usado comúnmente en la industria farmacéutica, etc. La cantidad de excipientes usada en la forma de dosificación corresponderá a la usada típicamente en un sistema de matriz. La cantidad total de excipientes, rellenos y extensores, etc. puede variar de alrededor de 10 % a alrededor de 70 % en peso de la forma de dosificación.

30 Las formas de dosificación de matriz se preparan generalmente con el uso de técnicas estándares bien conocidas en la materia. Típicamente, se preparan mediante el mezclado en seco del polímero, el relleno, el inhibidor de xantina oxidoreductasa, tal como, ácido 2-[3-ciano-4-(2-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico, o el inhibidor de xantina oxidasa, tal como alopurinol y oxipurinol, y otros excipientes seguido de granulación de la mezcla con el uso de un alcohol hasta obtener la granulación adecuada. La granulación se realiza mediante métodos conocidos en la materia. Los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado, se tamizan y se trituran hasta el tamaño adecuado. Los agentes lubricantes se mezclan con la granulación seca para obtener la forma de dosificación final.

40 Alternativamente, las formas de dosificación de matriz pueden fabricarse con el uso de compresión directa de una composición en polvo, cristalina o granular que contiene el(los) agente(s) activo(s), solo(s) o en combinación con uno o más portadores, aditivos, o similares. Los métodos de compresión directa se conocen bien en la materia.

45 Las formas de dosificación de la presente descripción pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos, píldoras, o el granulado puede rellenarse de forma suelta en cápsulas. Los comprimidos pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la materia y contienen una cantidad con eficacia terapéutica del inhibidor de xantina oxidoreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa y excipientes como sean necesarios para formar el comprimido mediante estas técnicas. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse además con recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que controlan la liberación para el propósito de protección contra ácidos, facilitar de capacidad de tragar, etc. El recubrimiento puede colorearse con un colorante farmacéuticamente aceptado. La cantidad de colorante y otros excipientes en el líquido de recubrimiento puede variar y no afectará el desempeño de los comprimidos de liberación modificada. El líquido de recubrimiento comprende generalmente polímeros formadores de película tales como, pero sin limitarse a, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ésteres o éteres de celulosa (tales como acetato de celulosa o etilcelulosa), un polímero acrílico o una mezcla de polímeros. La solución de recubrimiento es generalmente una solución acuosa o un solvente orgánico que comprende además propilenglicol, monoleato de sorbitán, ácido sórbico, rellenos tales como dióxido de titanio, y un colorante farmacéuticamente aceptable.

55 Bombas osmóticas

En un sistema de bomba osmótica, un núcleo de comprimido se encierra en una membrana semipermeable que tiene al menos un orificio. La membrana semipermeable es permeable al agua, pero impermeable al fármaco. Cuando el sistema se expone a los fluidos corporales, el agua penetra a través de la membrana semipermeable hacia el núcleo de comprimido que contiene excipientes osmóticos y el fármaco activo. La presión osmótica aumenta dentro de la forma de dosificación y el fármaco se libera a través del orificio en un intento de igualar la presión.

En bombas más complejas, el núcleo de comprimido contiene dos compartimentos internos. El primer compartimento contiene el fármaco. El segundo compartimento contiene un polímero que se hincha al entrar en contacto con el fluido. Después de la ingestión, este polímero se hincha hacia el compartimento que contiene el fármaco a una velocidad predeterminada y hace salir el fármaco desde la forma de dosificación a esa velocidad. Tales formas de dosificación se usan frecuentemente cuando se desea un perfil de liberación de orden cero.

Las bombas osmóticas se conocen bien en la materia y se han descrito en la literatura. Las patentes de Estados Unidos núm. 4,088,864; 4,200,098; y 5,573,776; todas las cuales se incorporan de este modo como referencia, describen bombas osmóticas y métodos para su fabricación.

Como guía general, las bombas osmóticas de la presente descripción pueden formarse mediante la compresión de un comprimido de un fármaco osmóticamente activo (o un fármaco osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo u osmoagente) y después el recubrimiento del comprimido con una membrana semipermeable que es permeable a un fluido externo de base acuosa pero impermeable al paso de fármaco y/o osmoagente. Uno o más orificios de suministro pueden perforarse a través de la pared de la membrana semipermeable. Alternativamente, el(los) orificio(s) a través de la pared puede(n) formarse *in situ* mediante la incorporación de materiales filtrables formadores de poros en la pared. En operación, el fluido externo de base acuosa se incorpora a través de la pared de la membrana semipermeable y entra en contacto con el fármaco y/o sal para formar una solución o suspensión del fármaco. Después la solución o suspensión del fármaco se bombea hacia afuera a través del orificio a medida que el fluido fresco se incorpora a través de la membrana semipermeable.

En una modalidad, el comprimido contiene dos compartimentos distintos. El primer compartimento contiene el fármaco como se describió anteriormente. El segundo compartimento contiene un miembro impulsor expandible que consiste en una capa de un polímero hidrófilo hinchable, que funciona para disminuir el volumen ocupado por el fármaco, para de este modo suministrar el fármaco desde el dispositivo a una velocidad controlada durante un período de tiempo prolongado.

Los materiales típicos para la membrana semipermeable incluyen polímeros semipermeables conocidos en la materia como membranas de ósmosis y ósmosis inversa, tales como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, agar acetato, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, acetaldehído dimetil acetato, etil carbamato de acetato de celulosa, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, ftalato de acetato de celulosa, metil carbamato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, dimetil aminoacetato de acetato de celulosa, etil carbamato de acetato de celulosa, cloroacetato de acetato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanolato de celulosa, valerato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, propionato succinato de celulosa, metil celulosa, p-tolueno sulfonato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, polímeros reticulados selectivamente semipermeables formados por la coprecipitación de un polianión y un policatión como se describe en las patentes de Estados Unidos núm. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006; y 3,546,142, polímeros semipermeables como se describe en Loeb y Sourirajan en la patente de Estados Unidos núm. 3,133,132, derivados de poliestireno ligeramente reticulados, poli(estireno sulfonato de sodio) reticulado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio), acetato de celulosa que tiene un grado de sustitución de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta 50 %, diacetato de celulosa que tiene un grado de sustitución de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35 %, triacetato de celulosa que tiene un grado de sustitución de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8 %, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4,160,020.

El agente osmótico presente en la bomba, que puede usarse cuando el fármaco de por sí no es osmóticamente activo, son compuestos osmóticamente eficaces solubles en el fluido que entra al dispositivo, y exhibe un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable contra el fluido externo. Los osmoagentes osmóticamente eficaces útiles para el presente propósito incluyen, pero no se limitan a, sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, d-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrófilos tales como polímeros de celulosa, mezclas de estos, y similares. Usualmente el osmoagente está presente en una cantidad en exceso, y puede encontrarse en cualquier forma física, tal como partícula, polvo, gránulo, y similares. La presión osmótica en atmósferas de los osmoagentes adecuados para la descripción será mayor que cero y generalmente hasta alrededor de 500 atm, o más.

Típicamente el miembro impulsor expandible es un polímero hidrófilo hinchable, que interactúa con agua y fluidos biológicos acuosos y se hincha o se expande hasta un estado de equilibrio. Los polímeros exhiben la capacidad de hincharse en agua y retienen una porción significativa del agua incorporada dentro de la estructura polimérica. Los polímeros se hinchan o se expanden a un grado muy alto, exhiben usualmente un aumento de 2 a 50 veces en su

volumen. Los polímeros pueden ser no reticulados o reticulados. Los polímeros hidrófilos hinchables, pueden ser ligeramente reticulados, tales reticulaciones se forman por enlaces iónicos covalentes o enlaces de hidrógeno. Los polímeros pueden ser de origen vegetal, animal o sintético. Los polímeros hidrófilos adecuados para el uso en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 30 000 a 5 000 000; kappa carragenina, polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 10 000 a 360 000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos polielectrolíticos; poli(alcohol vinílico) que tiene un residuo acetato de cadena corta, reticulado con glioxal, formaldehído, o glutaraldehído y que tiene un grado de polimerización de 200 a 30 000; una mezcla de metil celulosa; agar reticulado y carboximetil celulosa; un copolímero hinchable en agua insoluble en agua, producido mediante la formación de una dispersión de copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno reticulado con de 0,001 a alrededor de 0,5 moles de agente de reticulación saturado por mol de anhídrido maleico en el copolímero; polímeros hinchables en agua de N-vinil lactamas, y similares.

La expresión "orificio" como se usa en la presente descripción comprende los medios y métodos adecuados para liberar el fármaco desde el sistema. La expresión incluye una o más aberturas u orificios que se han perforado a través de la membrana semipermeable mediante procedimientos mecánicos. Alternativamente, puede formarse mediante la incorporación de un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina, en la membrana semipermeable. En casos donde la membrana semipermeable es suficientemente permeable al paso del fármaco, los poros en la membrana pueden ser suficientes para liberar el agente/fármaco en cantidades con eficacia terapéutica. En tales casos, la expresión "pasaje" se refiere a los poros dentro de la pared de la membrana aun cuando no se ha perforado ningún agujero u otro orificio a través de ella. Una descripción detallada de los pasajes osmóticos y las dimensiones máximas y mínimas de un pasaje se describen en las patentes de Estados Unidos núm. 3,845,770 y 3,916,899, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia.

Las bombas osmóticas de la presente descripción pueden fabricarse mediante técnicas estándares. Por ejemplo, en una modalidad, el fármaco y otros ingredientes que pueden alojarse en un área del compartimento adyacente al pasaje, se prensan para formar un sólido que posee una dimensión que corresponde a las dimensiones internas del área del compartimento que ocupará el agente, o el agente y otros ingredientes y un solvente se mezclan en una forma sólida o semisólida por métodos convencionales tales como molino de bolas, calandrado, agitación o molino de rodillos, y después se prensan en una forma preseleccionada. A continuación, una capa de un polímero hidrófilo se coloca en contacto con la capa de agente de una manera similar, y las dos capas se rodean con una pared semipermeable. Las capas de formulación de agente y polímero hidrófilo pueden fabricarse mediante técnicas convencionales de prensado en dos capas. La pared puede aplicarse por moldeado, pulverización o inmersión de las formas prensadas en un material formador de pared. Otra técnica que puede usarse para aplicar la pared es el procedimiento de suspensión en aire. Este procedimiento consiste en suspender y hacer girar el agente y el polímero hidrófilo seco prensados en una corriente de aire y una composición formadora de pared hasta que la pared se aplica a la composición de agente con polímero hidrófilo. El procedimiento de suspensión en aire se describe en la patente de Estados Unidos núm. 2,799,241; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459, (1979). Otros procedimientos de fabricación estándares se describen en Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70 (1969); y en Pharmaceutical Sciences, by Remington, Decimocuarta Edición, pp. 1626-1678 (1970), publicado por Mack Publishing Company, Easton, Pa.

#### 40 Sistemas poliméricos de reservorio

Los sistemas de reservorio se conocen bien en la materia. Esta tecnología también se refiere comúnmente como microencapsulación, tecnología de microesferas o comprimidos recubiertos. Partículas pequeñas del fármaco se encapsulan con polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s). Este polímero, y su cantidad relativa, ofrecen una resistencia predeterminada a la difusión del fármaco desde el reservorio hacia el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el fármaco se libera gradualmente desde las microesferas hacia el tracto gastrointestinal y proporciona la liberación controlada deseada de (1) un inhibidor de xantina oxidoreductasa, tal como, ácido 2-[3-ciano-4-(2-(2-metilpropoxi)fenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico o (2) un inhibidor de xantina oxidasa, tal como alopurinol y oxipurinol.

Estas formas de dosificación se conocen bien en la materia. Las patentes de Estados Unidos núm. 5,286,497 y 5,737,320, que se incorporan de este modo como referencia, describen tales formulaciones y sus métodos de producción. Un experto en la materia, que tenga en cuenta las enseñanzas en esta solicitud así como las de las patentes '320 y '497, podrá producir una forma de dosificación basada en microesferas o bolillas que coincide con el perfil farmacocinético descrito anteriormente.

Como guía general, sin embargo, una microesfera se forma con una esfera de núcleo inerte y un inhibidor de xantina oxidoreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa, opcionalmente en asociación con excipientes convencionales. El núcleo de dichas microesferas puede comprender opcionalmente cualquiera de los materiales usados comúnmente en la industria farmacéutica y deben seleccionarse en base a su compatibilidad con el fármaco activo y las propiedades fisicoquímicas de las microesferas. Los componentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a aglutinantes, agentes disgregantes, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, y similares. Además, este núcleo se recubre después con uno, o más, polímeros farmacéuticamente aceptables capaces de impartir características de liberación variadas. El núcleo central puede prepararse mediante una serie de técnicas



conocidas en la materia. Típicamente, el inhibidor de xantina oxidoreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa se une a un núcleo inerte con un agente aglutinante convencional. El núcleo inerte comprende típicamente un almidón, azúcar o celulosa microcristalina. Un experto en la materia apreciará que una variedad de azúcares pueden incorporarse al núcleo de la microesfera, y que deben considerarse los problemas de compatibilidad cuando se selecciona el azúcar adecuado. Antes de unir el inhibidor de xantina oxidoreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa al núcleo inerte, este se mezcla típicamente con excipientes convencionales para acelerar su manipulación y mejorar las propiedades de la forma de dosificación final. Estos excipientes son idénticos a los descritos anteriormente para los sistemas de matriz. La cantidad de estos excipientes puede variar ampliamente, pero se usarán generalmente en cantidades convencionales. El núcleo inerte se produce después mediante la utilización de un agente aglutinante para unir la mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en polvo al portador sólido. Esto puede lograrse por medios conocidos en la materia para producir microesferas farmacéuticas. Los medios adecuados incluyen la utilización de una bandeja de recubrimiento convencional, un procesador de lecho fluidizado, extrusión y esferonización, o un rotogranulador. La producción de estos núcleos centrales se describe en más detalle en *Pharmaceutical Pelletization Technology*, ed. I. Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (1989) que se incorpora de este modo como referencia.

El segundo componente principal de las microesferas es el recubrimiento polimérico. Como se indicó anteriormente, el recubrimiento polimérico es responsable de proporcionar a las microesferas sus características de liberación prolongada. El recubrimiento polimérico puede aplicarse al núcleo central con el uso de métodos y técnicas conocidos en la materia. Los ejemplos de dispositivos de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, recubridores de lecho fluidizado, recubridores de bandeja, etc. Las técnicas de aplicación se describen en más detalle en: 1) *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. (1997); y 2) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 3*, ed. H. A. Lieberman, L. Lachman y J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, N.Y. pp. 77–287, (1990), cuyos contenidos se incorporan de este modo como referencia.

El polímero puede incorporarse a las microesferas por medio de una capa unida al agente activo farmacéutico, distal al núcleo y además puede proporcionarse en múltiples capas, con cada capa que incorpora polímeros distintos, lo que proporciona características de liberación variadas en cada capa. Una capa polimérica de este tipo incluye una capa polimérica de liberación modificada. El agente activo farmacéutico puede liberarse desde la capa polimérica de liberación modificada, de manera que las partículas activas se liberan a medida que el polímero se vuelve soluble con el ambiente que le rodea. Los ejemplos adecuados de los polímeros de liberación inmediata que pueden usarse para la capa polimérica de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular inferior, intermedio o superior), propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliuretano, dispersiones acuosas de etilcelulosa (AQUACOAT®, SURELEASE®), poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico, etilacrilato), poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico), poli(etilacrilato, metilmetacrilato, cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo), poli(etilacrilato, metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico, etilacrilato), copolímero de ácido metacrílico tipo A, copolímero de ácido metacrílico tipo B, copolímero de ácido metacrílico tipo C, dispersión de copolímero de ácido metacrílico, dispersión acuosa de polímero acrílico, (compuestos EUDRAGIT®, OPADRY® y similares, y mezclas de estos. En un aspecto, el polímero de liberación inmediata comprende hidroxipropil metilcelulosa.

La capa polimérica que encapsula el núcleo se vuelve soluble y comienza a liberar el fármaco activo inmediatamente después de la ingestión por el paciente. En determinadas circunstancias puede ser beneficioso recubrir el núcleo con un polímero, sellar el material del núcleo y proporcionar un recubrimiento más fácil del núcleo.

Las microesferas de la presente descripción pueden comprender además una capa de recubrimiento entérico que se aplica sobre los núcleos con o sin recubrimiento de sellado mediante técnicas de recubrimiento convencionales, tales como recubrimiento en bandeja o recubrimiento en lecho fluidizado con el uso de soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o mediante el uso de dispersiones acuosas de polímeros. Todos los polímeros sensibles al pH disponibles en el mercado se incluyen en el alcance de la descripción. Con las capas de recubrimiento entérico, el agente activo farmacéutico no se libera en el ambiente ácido del estómago de aproximadamente inferior a pH 4,5, pero sin limitarse a este valor. El agente activo farmacéutico se libera típicamente cuando la capa sensible al pH se disuelve al aumentar el pH. Los ejemplos adecuados de polímeros entéricos de liberación retardada incluyen, pero no se limitan a ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido metacrílico tales como, por ejemplo, materiales conocidos bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L12.5, L100, EUDRAGIT® S12.5, S100, o compuestos similares usados para obtener recubrimientos entéricos. Los copolímeros de ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido

metacrílico comprenden generalmente tres subclases de compuesto: copolímero de ácido metacrílico tipo A, copolímero de ácido metacrílico tipo B, y copolímero de ácido metacrílico tipo C. Los diversos tipos de copolímeros representan compuestos con relaciones variables de ácido metacrílico respecto a éster metílico de ácido metacrílico. En consecuencia, el copolímero de ácido metacrílico tipo A tiene una relación de ácido metacrílico respecto a éster metílico de ácido metacrílico de aproximadamente 1:1, el tipo B tiene una relación de aproximadamente 1:2, y el tipo C tiene una relación similar al tipo A, pero puede incorporar componentes adicionales, tales como tensioactivos. También pueden aplicarse dispersiones o redispersiones acuosas coloidales de polímeros, que incluyen, por ejemplo, los polímeros vendidos bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L 30D-55, EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® preparación 4110D (Rohm Pharma); EUDRAGIT® FS 30 D; AQUATERIC®, AQUACOAT® CPD 30 (FMC); KOLLIcoat MAE® 30D y 30DP (BASF); y EASTACRYL® 30D (Eastman Chemical). En un aspecto, el polímero entérico de liberación retardada comprende copolímero de ácido metacrílico tipo A. Aún en otro aspecto, el polímero entérico de liberación retardada comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B.

Un experto en la materia apreciará que pueden añadirse componentes adicionales a los polímeros de liberación retardada sin apartarse del alcance de la descripción. Por ejemplo, puede añadirse un plastificante a los polímeros entéricos de liberación retardada para mejorar las características físicas de la capa polimérica de liberación retardada. Los ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil tributilo, citrato de trihexilo, citrato de acetil trihexilo, citrato de triocilo, citrato de acetil triocilo, citrato de butiril trihexilo, citrato de acetil butiril trihexilo, citrato de trimetilo, monoglicéridos acetilados, y fenil ésteres de ácido alquil sulfónico. Aún en otro aspecto, el plastificante comprende citrato de trietilo.

Además, los polímeros entéricos usados en esta descripción pueden modificarse mediante su mezcla con otros productos de recubrimiento conocidos que no son sensibles al pH. Los ejemplos de tales productos de recubrimiento incluyen los ésteres neutros de ácido metacrílico con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamoniometilo, vendidos actualmente bajo los nombres comerciales EUDRAGIT® y EUDRAGIT® RL; una dispersión de ésteres neutros sin ningún grupo funcional, vendidos bajo los nombres comerciales EUDRAGIT® NE30D y EUDRAGIT® NE30; y otros productos de recubrimiento independientes del pH.

También está dentro del alcance de esta descripción que una capa modificadora adicional pueda añadirse encima de la capa de recubrimiento entérico. Esta capa modificadora puede incluir una capa barrera a la penetración del agua (polímero semipermeable) que puede recubrirse sucesivamente después del recubrimiento entérico para reducir la velocidad de penetración del agua a través de la capa de recubrimiento entérico y así aumentar el desfase temporal de la liberación del fármaco. Los recubrimientos de liberación controlada comúnmente conocidos para un experto en la materia pueden usarse para este propósito mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en bandeja o recubrimiento en lecho fluidizado con el uso de soluciones de polímeros en agua o solventes orgánicos adecuados o mediante el uso de dispersiones acuosas de polímeros. Por ejemplo, el listado no limitante siguiente de polímeros de liberación controlada puede usarse en la presente descripción: acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular inferior, intermedio o superior), propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poliuretano, dispersiones acuosas de etilcelulosa tales como AQUACOAT® y SURELEASE®, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico, etilacrilato), poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico), poli(etilacrilato, metilmacrilato, cloruro de metacrilato de trimetilamoniometilo), poli(etilacrilato, metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico, etilacrilato), copolímero de ácido metacrílico tipo A, copolímero de ácido metacrílico tipo B, copolímero de ácido metacrílico tipo C, dispersión de copolímero de ácido metacrílico, dispersión acuosa de polímero acrílico, (compuestos EUDRAGIT®), OPADRY®, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zeína, y dispersiones acuosas de polímeros tales como EUDRAGIT® RS y RL 30D, EUDRAGIT® NE 30D, látex de acetato de celulosa. La combinación de los polímeros anteriores y polímeros hidrófilos tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (KLUCEL®, Hercules Corp.), hidroxipropil metilcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), y polivinilpirrolidona también puede incorporarse. En un aspecto, el polímero de liberación controlada comprende etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y combinaciones de estos. Aún en otro aspecto, el polímero de liberación controlada comprende una combinación de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa en una relación de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa que varía de alrededor de 0,1 a alrededor de 10, de alrededor de 0,2 a alrededor de 5, de alrededor de 0,5 a alrededor de 3, y de alrededor de 1 a alrededor de 2. Aún en otro aspecto, el polímero de liberación controlada comprende una combinación de dispersión acuosa de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa en una relación de dispersión acuosa de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa que varía de alrededor de 0,1 a alrededor de 10, de alrededor de 0,1 a alrededor de 5, de alrededor de 0,5 a alrededor de 4, y de alrededor de 1,5 a alrededor de 3.

La composición farmacéutica de la presente descripción, en un aspecto, comprende uno o más tipos de microesfera, pueden incorporarse en múltiples formas de dosificación tales como cápsulas, píldoras, y comprimidos. Las cápsulas, que incluyen cápsulas de gelatina dura, pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos en la materia. Generalmente, las cápsulas pueden incorporar las microesferas analizadas en la presente descripción, y pueden incorporar opcionalmente excipientes adicionales, como se describió anteriormente. La composición farmacéutica también puede incorporarse en un comprimido. Generalmente, este proceso involucra la incorporación de las microesferas en una matriz de comprimido, como se describió anteriormente. Un experto en la materia apreciará que pueden añadirse componentes adicionales a la formulación para impartir las características físicas deseadas, sin apartarse del alcance de la descripción.

## 10 Tipos de microesferas

Existen muchos tipos de formulaciones de microesferas que se abarcan dentro del alcance de la presente descripción, que incorporan varios polímeros de acuerdo con los polímeros descritos anteriormente. Un experto en la materia puede modificar las formulaciones de microesferas para impartir características químicas específicas. En un aspecto, la presente descripción describe cuatro tipos principales de microesferas. Específicamente, los cuatro tipos de microesferas pueden describirse como microesferas de liberación inmediata, microesferas de liberación retardada, microesferas de liberación controlada, y microesferas de liberación retardada y controlada. Las microesferas de liberación inmediata comprenden un inhibidor de xantina oxidorreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa que forma una capa sobre un núcleo inerte tal como esferas de azúcar o esferas de celulosa microcristalina por medio de un aglutinante polimérico adecuado. El aglutinante polimérico funciona para crear una capa de sellado alrededor del material del núcleo inerte, lo que mejora la friabilidad del núcleo inerte. El aglutinante polimérico puede comprender cualquiera de los polímeros de liberación inmediata descritos anteriormente. En un aspecto, el aglutinante polimérico comprende hidroxipropil metilcelulosa. Para los propósitos de las diversas composiciones de microesferas descritas en la presente descripción, el componente aglutinante polimérico comprenderá el mismo material que el polímero de liberación inmediata, y la composición porcentual de polímero de liberación inmediata incluirá el polímero de liberación inmediata usado en la capa de liberación inmediata que rodea al núcleo inerte, así como el aglutinante polimérico que proporciona la capa de sellado para el núcleo inerte.

La microesfera de liberación inmediata comprende típicamente de alrededor de 5 % a alrededor de 55 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 20 % a alrededor de 80 % (p/p) de núcleo inerte, y de alrededor de 1 % a alrededor de 40 % (p/p) de polímero de liberación inmediata. En un aspecto, la microesfera de liberación inmediata comprende típicamente de alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % (p/p) de núcleo inerte, y de alrededor de 10 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero de liberación inmediata. En otro aspecto el inhibidor de xantina oxidorreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa comprende de alrededor de 29 % a alrededor de 34 % (p/p) de la composición total, el núcleo inerte comprende de alrededor de 50 % a alrededor de 55 % (p/p) de la composición total, y el polímero de liberación inmediata comprende de alrededor de 14 % a alrededor de 18 % (p/p) de la composición total.

Un tipo adicional de microesfera que se contempla en la presente descripción es una microesfera de liberación retardada. Las microesferas de liberación retardada son microesferas recubiertas obtenidas mediante el recubrimiento de microesferas de liberación inmediata con un polímero entérico de liberación retardada ya sea en una dispersión acuosa o en un solvente orgánico. Estos polímeros tienen solubilidad dependiente del pH en dependencia de los grupos funcionales en el polímero. Para una microesfera de liberación retardada recubierta con una cantidad adecuada de polímero entérico de liberación retardada, la liberación del fármaco no se producirá en un medio a menos que el pH del medio esté por encima del pH al cual el polímero se disuelve. Los polímeros entéricos de liberación retardada de la presente descripción generalmente se vuelven solubles cuando la microesfera se expone a un nivel de pH generalmente menos ácido que el ambiente del estómago. Específicamente, el polímero de liberación retardada puede volverse soluble a niveles de pH mayores que o iguales a 4,5; 4,6; 4,7; 4,8; 4,9; 5,0; 5,1; 5,2; 5,3; 5,4; 5,5; 5,6; 5,7; 5,8; 5,9; 6,0; 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5; 6,6; 6,7; 6,8; 6,9; 7,0; 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5; 7,6; 7,7; 7,8; 7,9; 8,0; 8,1; 8,2; 8,3; 8,4; 8,5; 8,6; 8,7; 8,8; 8,9; 9,0; 9,1; 9,2; 9,3; 9,4; 9,5; 9,6; 9,7; 9,8; 9,9; y 10,0. En un aspecto, el polímero de liberación retardada se vuelve soluble a niveles de pH mayores que o iguales a 5,5, 6,0, y 6,8.

La composición del componente de liberación inmediata de la microesfera de liberación retardada es igual a la descrita anteriormente, y comprende generalmente un inhibidor de xantina oxidorreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa, un núcleo inerte, y un polímero de liberación inmediata, como se describió anteriormente. La microesfera de liberación retardada comprende además un polímero entérico sensible al pH, como se describió anteriormente. Un ejemplo no limitante de una microesfera de liberación retardada es uno en el que la microesfera tiene una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,0. Esta microesfera de liberación retardada a pH 6,0 comprende típicamente un inhibidor de xantina oxidorreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa de alrededor de 5 % a alrededor de 50 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, un núcleo inerte que comprende de alrededor de 20 % a alrededor de 70 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, un polímero de liberación inmediata que comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 35 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, y un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de

35 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total. En un aspecto, la microesfera de liberación retardada comprende de alrededor de 20 % a alrededor de 30 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 10 % a alrededor de 16 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 13 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero de liberación retardada. En una iteración adicional de este ejemplo, la microesfera de liberación retardada a pH 6,0 comprende además aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % (p/p) de plastificante.

Otro ejemplo no limitante de una microesfera de liberación retardada es uno en el que la microesfera tiene una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8. Esta microesfera de liberación retardada a pH 6,8 comprende típicamente un inhibidor de xantina oxidoreductasa o un inhibidor de xantina oxidasa de alrededor de 5 % a alrededor de 50 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, un núcleo inerte que comprende de alrededor de 20 % a alrededor de 70 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, un polímero de liberación inmediata que comprende de alrededor de 1 % a alrededor de 35 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total, y un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 35 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada total. En un aspecto, la microesfera de liberación retardada a pH 6,8 comprende de alrededor de 20 % a alrededor de 30 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 10 % a alrededor de 16 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 13 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero de liberación retardada. En un aspecto, la microesfera de liberación retardada a pH 6,8 comprende de alrededor de 23 % a alrededor de 27 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40,5 % a alrededor de 43 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 12 % a alrededor de 14 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 17 % a alrededor de 19 % (p/p) de uno o más polímeros entéricos de liberación retardada. En una iteración adicional de este ejemplo, la microesfera de liberación retardada a pH 6,8 comprende además aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % (p/p) de plastificante.

Un tipo adicional de microesfera que se contempla en la presente descripción es una microesfera de liberación controlada. Las microesferas de liberación controlada son microesferas recubiertas obtenidas mediante el recubrimiento de microesferas de liberación inmediata con un polímero de liberación controlada de acuerdo con métodos que actualmente se conocen en la materia. Generalmente, las microesferas de liberación controlada incorporan uno o más polímeros que disminuyen la velocidad de liberación del fármaco desde la microesfera, de modo que el fármaco se libera durante un período de tiempo prolongado. Las microesferas de liberación controlada difieren de las microesferas de liberación retardada en que la liberación desde las microesferas de liberación controlada es continua después de la exposición al medio de disolución, durante un período de tiempo prolongado, mientras que la liberación desde las microesferas de liberación retardada es muy rápida una vez que las microesferas se exponen a un pH por encima del cual el polímero entérico de liberación retardada es soluble. En general, la composición de la capa polimérica de liberación controlada puede modificarse de manera que la liberación sea posible durante períodos de tiempo que varían de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Específicamente, la formulación de liberación controlada puede liberar fármaco activo durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y 24 horas.

En una modalidad de la presente descripción, las microesferas de liberación controlada incorporan una composición capaz de liberar el compuesto activo durante un período de tiempo que varía de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente seis horas. Las microesferas de liberación controlada de esta modalidad comprenden generalmente de alrededor de 5 % a alrededor de 40 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 20 % a alrededor de 50 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 5 % a alrededor de 25 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 10 % a alrededor de 50 % (p/p) de polímero de liberación controlada. En un aspecto, las microesferas de liberación controlada comprenden de alrededor de 20 % a alrededor de 24 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 30 % a alrededor de 40 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 9 % a alrededor de 13 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (p/p) de polímero de liberación controlada. En un aspecto, las microesferas de liberación controlada comprenden de alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 12 % a alrededor de 18 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 3 % a alrededor de 9 % (p/p) de polímero de liberación controlada.

En una modalidad adicional, las microesferas de liberación controlada incorporan una composición capaz de liberar el compuesto activo durante un período de tiempo que varía de aproximadamente diez horas a aproximadamente doce horas. Las microesferas de liberación controlada de esta modalidad comprenden generalmente de alrededor de 10 % a alrededor de 50 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 30 % a alrededor de 70 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 5 % a alrededor de 25 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 1 % a alrededor de 15 % (p/p) de polímero de liberación controlada. En un aspecto, las microesferas de liberación controlada comprenden de alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 40 % a alrededor de 60 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 12 % a alrededor de 18 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 3 % a alrededor de 9 % (p/p) de polímero de liberación controlada. En un

aspecto, las microesferas de liberación controlada comprenden de alrededor de 28 % a alrededor de 31 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 47 % a alrededor de 51 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 14 % a alrededor de 16 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, y de alrededor de 5 % a alrededor de 7 % (p/p) de polímero de liberación controlada.

- 5 Un tipo adicional de microesfera que se contempla en la presente descripción es una microesfera de liberación retardada y controlada. La microesfera de liberación retardada y controlada combina los atributos de las microesferas de liberación retardada descritas anteriormente y las microesferas de liberación controlada descritas anteriormente, con el objetivo de retardar la liberación del fármaco hasta que las microesferas se expongan a un pH mayor que el pH al cual el polímero se disuelve, y posteriormente prolongar la liberación del fármaco durante un período de tiempo prolongado. Para ilustrar, una microesfera de liberación controlada, administrada sola, típicamente liberaría el componente activo durante un período de tiempo prolongado, con comienzo de la liberación inmediatamente después de la ingestión. Las microesferas de liberación retardada, administradas solas, no comenzarían la liberación del componente activo hasta que el ambiente llegue a un nivel de pH mínimo. Por ejemplo, el nivel de pH en el intestino es mayor que el del estómago, por lo tanto, puede diseñarse una microesfera de liberación retardada para liberar el componente activo una vez que alcance el nivel de pH que se encuentra en el intestino, sin liberar ningún componente activo en regiones donde el nivel de pH es menor, tales como el estómago. Sin embargo, una vez que el nivel de pH se desencadena, la liberación del fármaco es típicamente rápida.

En la presente modalidad, la capa polimérica de liberación retardada encapsula la capa polimérica de liberación controlada, de manera que la liberación prolongada de componente activo permitida por el polímero de liberación controlada no comenzará hasta que la microesfera de liberación retardada y controlada se exponga a un nivel de pH mínimo. En consecuencia, un experto en la materia apreciará que las características de la microesfera de liberación retardada y controlada pueden modificarse de manera que el polímero de liberación retardada no se vuelva soluble hasta que la microesfera se exponga a niveles de pH que varían generalmente de alrededor de 5 a alrededor de 10, como se describió anteriormente. Además, las microesferas de liberación retardada y controlada pueden diseñarse para liberar el componente activo durante un período que varía de alrededor de una hora a alrededor de veinticuatro horas, como se describió anteriormente.

En una modalidad, de la presente descripción, la microesfera de liberación retardada y controlada incorpora un polímero entérico de liberación retardada con una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8, y un polímero de liberación controlada que permite el suministro prolongado del compuesto activo durante cuatro a seis horas. Las microesferas de liberación retardada y controlada de esta modalidad comprenden generalmente de alrededor de 5 % a alrededor de 35 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 20 % a alrededor de 50 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 5 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 5 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero de liberación controlada, y de alrededor de 5 % a alrededor de 35 % (p/p) de polímero entérico de liberación retardada. En un aspecto, las microesferas de liberación retardada y controlada comprenden de alrededor de 15 % a alrededor de 25 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 30 % a alrededor de 40 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 8 % a alrededor de 14 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 8 % a alrededor de 15 % (p/p) de polímero de liberación controlada, y de alrededor de 13 % a alrededor de 22 % (p/p) de polímero entérico de liberación retardada. En otro aspecto, la microesfera de liberación retardada y controlada comprende de alrededor de 20 % a alrededor de 23 % (p/p) de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa, de alrededor de 34 % a alrededor de 37 % (p/p) de un núcleo inerte, de alrededor de 10 % a alrededor de 12 % (p/p) de polímero de liberación inmediata, de alrededor de 11 % a alrededor de 13 % (p/p) de polímero de liberación controlada, y de alrededor de 17 % a alrededor de 20 % (p/p) de polímero entérico de liberación retardada.

Un experto en la materia apreciará que las diversas microesferas de liberación modificada de la presente descripción pueden fabricarse mediante cualquier medio conocido en la materia. Los ejemplos de métodos no limitantes de fabricación de las microesferas incluyen procesamiento en lecho fluidizado, granulación centrífuga, extrusión y esferonización, granulación de alta cizalla, extrusión de masa fundida, y deposición de capas de solución o suspensión. En un proceso de lecho fluidizado, el polímero de liberación inmediata se disuelve en agua y el fármaco micronizado se suspende en la solución de polímero de liberación inmediata. Después esta suspensión se pulveriza sobre microesferas de soporte esférico inerte tales como esferas de azúcar o esferas de celulosa microcristalina. Alternativamente, el fármaco no micronizado puede suspenderse en la solución de polímero de liberación inmediata y la suspensión puede hacerse pasar a través de un molino. En el proceso de granulación centrífuga, las microesferas inertes se colocan en el granulador sobre un disco giratorio en la parte inferior del granulador. El fármaco micronizado se introduce en el granulador y una solución del polímero de liberación inmediata se pulveriza al mismo tiempo. La extrusión y esferonización es otro método de fabricación de microesferas de liberación inmediata, en donde el fármaco se mezcla con excipientes secos y se mezcla en húmedo mediante la adición de una solución aglutinante y se extruye para formar hebras similares a espaguetis. Después el extrudado se corta y se convierte en microesferas esféricas densas con el uso de un esferonizador. Otro método para producir microesferas incluye la granulación de alta cizalla. La granulación de alta cizalla involucra el mezclado en seco del componente activo y otros componentes. Después la mezcla se humedece mediante la adición de una solución aglutinante en un granulador/mezclador de alta cizalla. Los gránulos se amasan después de humedecerlos mediante la acción

combinada del mezclado y la molienda. Posteriormente los gránulos o bolillas se secan y se tamizan. Un método adicional comprende la extrusión de masa fundida o granulación de masa fundida. Este proceso involucra generalmente la fusión de un material aglutinante hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo una cera o sustancia similar, y la incorporación de un fármaco en polvo en él. Para obtener una forma de dosificación de liberación controlada o prolongada, pueden incorporarse materiales de liberación hidrófobos adicionales, por ejemplo etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material aglutinante hidrófobo de cera fundida. Además, la deposición de capas de solución o suspensión involucra un proceso mediante el cual una solución o dispersión de componente activo con o sin un aglutinante se pulveriza sobre semillas de partida con un tamaño de partícula determinado en un procesador de lecho fluidizado u otro equipo adecuado. Así el fármaco se recubre sobre la superficie de las semillas de partida. Las bolillas cargadas con fármaco se secan para aplicaciones adicionales.

#### Formas de dosificación farmacéutica

Un experto en la materia entenderá que los diversos tipos de microesferas descritos en la presente descripción, con distintos perfiles de liberación activa pueden combinarse en formas de dosificación farmacéutica individuales o múltiples para proporcionar el suministro del fármaco por pulsos del inhibidor de xantina oxidoreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa descrito en la presente descripción. Varias combinaciones de microesferas de liberación inmediata, microesferas de liberación retardada, microesferas de liberación controlada, y microesferas de liberación retardada y controlada pueden usarse para impartir distintos perfiles de liberación. Debe entenderse que cualquier combinación potencial de microesferas de liberación inmediata, liberación retardada, liberación controlada, y liberación retardada y controlada para la distribución del inhibidor de xantina oxidoreductasa o el inhibidor de xantina oxidasa descrito en la presente descripción está dentro del alcance de la presente descripción.

En una modalidad, la presente descripción abarca una sola composición farmacéutica que incorpora tanto microesferas de liberación inmediata como microesferas de liberación retardada con una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada a pH 6,8 de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición.

Las microesferas de liberación inmediata comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 50 % a alrededor de 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata; y b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa y un aglutinante tal como hidroxipropil metilcelulosa o hidroxipropil celulosa en una cantidad que varía de alrededor de 45 % a alrededor de 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3. Un disgregante insoluble tal como hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC) puede añadirse para acelerar la liberación del agente activo.

Las microesferas de liberación retardada a pH 6,8 comprenden a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 40,5 % a alrededor de 43 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte (como se describió antes) en una cantidad que varía de alrededor de 35 % a alrededor de 40 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3; c.) una capa de polímero entérico de liberación retardada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 17 % a alrededor de 20 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada, dicho polímero entérico de liberación retardada comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B en una relación que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5; y d.) un plastificante en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada. En un aspecto de la composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidoreductasa comprende febuxostat y el plastificante comprende citrato de trietilo. En otro aspecto, el inhibidor de xantina oxidasa en la composición farmacéutica comprende alopurinol y el plastificante comprende citrato de trietilo.

Aún en otra modalidad de la presente descripción, la forma de dosificación farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata, microesferas de liberación retardada con solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,0, y microesferas de liberación retardada con solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % (p/p) del peso total de la composición, microesferas de liberación retardada a pH 6,0 de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % (p/p) del peso total de la composición, y microesferas de liberación retardada a pH 6,8 de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 % (p/p) del peso total de la composición.

Las microesferas de liberación inmediata comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 50 % a alrededor de 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata; y b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 45 % a alrededor de 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3.

Las microesferas de liberación retardada a pH 6,0 comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 40,5 % a alrededor de 43 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada a pH 6,0; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 35 % a alrededor de 40 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada a pH 6,0, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3; c.) una capa de polímero entérico de liberación retardada a pH 6,0 que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 17 % a alrededor de 19 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada, dicho polímero entérico de liberación retardada a pH 6,0 comprende copolímero de ácido metacrílico tipo A; y d.) un plastificante en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada.

Dos tipos de microesferas, específicamente microesferas de liberación inmediata y de liberación retardada a pH 6,0 pueden combinarse entre sí en una sola microesfera por conveniencia mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata encima de una capa de liberación retardada a pH 6,0. La composición resultante contiene a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (p/p) del peso de la microesfera combinada de liberación inmediata y liberación retardada a pH 6,0; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 25 % a alrededor de 31 % (p/p) del peso de la microesfera combinada; c.) una capa de polímero entérico de liberación retardada a pH 6,0 que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 11 % a alrededor de 15 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada, dicho polímero entérico de liberación retardada a pH 6,0 comprende copolímero de ácido metacrílico tipo A; d.) un plastificante en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada; y e.) una capa de recubrimiento de liberación inmediata que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 23 % a alrededor de 29 % (p/p) del peso de la microesfera combinada.

Las microesferas de liberación retardada a pH 6,8 comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 40,5 % a alrededor de 43 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 35 % a alrededor de 40 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3; c.) una capa de polímero entérico de liberación retardada a pH 6,8 que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de alrededor de 17 % a alrededor de 20 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada a pH 6,8, dicho polímero entérico de liberación retardada comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B en una relación que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5; y d.) un plastificante en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho plastificante comprende citrato de trietilo. En otro aspecto de la composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidoreductasa comprende febuxostat, y el plastificante comprende citrato de trietilo. Aún en otro aspecto de esta composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidasa comprende alopurinol, y el plastificante comprende citrato de trietilo.

En una modalidad adicional de la presente descripción, la composición farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata y microesferas de liberación retardada y controlada, el polímero de liberación retardada tiene solubilidad a un nivel de pH de al menos 6,8 y una velocidad de liberación controlada de aproximadamente cuatro a seis horas. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada y controlada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que tienen una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8 y que proporcionan liberación prolongada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa durante un período de alrededor de 4 horas a alrededor de 6 horas, en una cantidad que varía de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición. Por ejemplo, en un aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una

cantidad de aproximadamente 20 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 80 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 25 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 75 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 30 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 70 % (p/p) del peso total de la composición. Aún en otro aspecto, la composición farmacéutica comprende microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad de aproximadamente 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación retardada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que liberan a un pH de 6,8 en una cantidad de aproximadamente 60 % (p/p) del peso total de la composición.

Las microesferas de liberación inmediata comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 50 % a alrededor de 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata; y b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 45 % a alrededor de 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3.

Las microesferas de liberación retardada y controlada comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 34 % a alrededor de 37 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 31 % a alrededor de 34 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,5; c.) una capa de liberación controlada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero de liberación controlada en una cantidad que varía de alrededor de 10 % a alrededor de 14 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho polímero de liberación controlada comprende una mezcla de dispersión acuosa de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, la relación de dispersión de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3; d.) una capa de liberación retardada a pH 6,8 que encapsula la capa de liberación controlada que comprende un polímero de liberación retardada a pH 6,8 en una cantidad que varía de alrededor de 17,5 % a alrededor de 20 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho polímero de liberación retardada a pH 6,8 comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B, la relación de copolímero tipo A respecto a copolímero tipo B varía de alrededor de 0,1 a alrededor de 0,5; y e.) un plastificante en una cantidad que varía de alrededor de 1 % a alrededor de 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho plastificante comprende citrato de trietilo. En un aspecto de la composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidoreductasa comprende febuxostat, y el plastificante comprende citrato de trietilo. Aún en otro aspecto de esta composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidasa comprende alopurinol, y el plastificante comprende citrato de trietilo.

Aún en otra modalidad de la presente descripción, la composición farmacéutica abarca una sola composición farmacéutica que incorpora microesferas de liberación inmediata y microesferas de liberación controlada capaces de liberar agente activo durante aproximadamente diez a aproximadamente doce horas. La composición farmacéutica de esta modalidad comprende generalmente microesferas de liberación inmediata de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa en una cantidad que varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de liberación controlada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa que proporcionan liberación prolongada de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa durante un período de alrededor de 10 horas a alrededor de 12 horas, en una cantidad que varía de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % (p/p) del peso total de la composición.

Las microesferas de liberación inmediata comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 50 % a alrededor de 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata; y b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 45 % a alrededor de 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de inhibidor de xantina oxidoreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 3.



Las microesferas de liberación controlada de diez a doce horas comprenden: a.) un núcleo inerte en una cantidad que varía de alrededor de 47 % a alrededor de 51 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada; b.) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 42 % a alrededor de 48 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada, la relación de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidor de xantina oxidasa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 2,5; y c.) una capa de liberación controlada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero de liberación controlada, dicho polímero de liberación controlada comprende una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de alrededor de 4 % a alrededor de 8 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada, la relación de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de alrededor de 1 a alrededor de 2. Aún en otro aspecto de la composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidorreductasa comprende febuxostat. Aún en otro aspecto de esta composición farmacéutica, el inhibidor de xantina oxidasa comprende alopurinol.

Un experto en la materia apreciará que las diversas modalidades y formas de dosificación descritas en la presente descripción pueden incorporar cualquier forma de dosificación conocida en la materia. En un aspecto, las formas de dosificación incluyen píldoras, comprimidos, y cápsulas. Además, las composiciones farmacéuticas pueden tener pesos totales de composición que varían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 240 mg. En un aspecto, el peso total de la composición farmacéutica (peso total) comprende aproximadamente 60 mg a aproximadamente 100 mg. En otro aspecto, el peso total de la composición farmacéutica es de aproximadamente 80 mg.

## Métodos de tratamiento

Las formas de dosificación de la presente descripción pueden usarse en el tratamiento de una variedad de condiciones de enfermedad. Cuando las formas de dosificación de la presente descripción contienen febuxostat, tales formas de dosificación pueden usarse en el tratamiento de afecciones tales como, pero sin limitarse a, gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico (también referido como "Síndrome X" e incluye, al menos uno de obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, un estado protrombótico o un estado proinflamatorio), diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. A los sujetos que padecen de una de las condiciones de enfermedad anteriores y que necesitan tratamiento de estas puede administrarse una cantidad eficaz (o cantidad con eficacia terapéutica) de la forma de dosificación de la presente descripción para tratar dicha condición de enfermedad.

Cuando las formas de dosificación de la presente descripción contienen alopurinol u oxipurinol, tales formas de dosificación pueden usarse en el tratamiento de afecciones tales como, pero sin limitarse a, gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico (también referido como "Síndrome X" e incluyen, al menos uno de obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, un estado protrombótico o un estado proinflamatorio), diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. A los sujetos que padecen de una de las condiciones de enfermedad anteriores y que necesitan tratamiento de estas puede administrarse una cantidad eficaz (o cantidad con eficacia terapéutica) de la forma de dosificación de la presente descripción para tratar dicha condición de enfermedad.

A manera de ejemplo, y no de limitación, ahora se proporcionarán los ejemplos de la presente descripción.

### Ejemplo 1: Métodos para obtener un nivel alto de inhibición de xantina oxidasa – Ejemplo comparativo

En sujetos humanos sanos, la mayor parte del febuxostat administrado por vía oral se absorbe en aproximadamente 1 hora (es decir, el  $t_{max}$  es aproximadamente una hora). Por otra parte, el aclaramiento oral de febuxostat del plasma es aproximadamente 7,3–15,1 L/h, con una vida media eficaz de aproximadamente seis (6) horas. De hecho, el fármaco se une fuertemente a la albúmina en la sangre (~99,3 %) y parece tener un volumen aparente de distribución de bajo a intermedio de aproximadamente 0,7 L/kg.

A pesar de la vida media eficaz relativamente corta del febuxostat, los estudios clínicos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día con formulaciones de liberación inmediata que contienen tan poco como 10 mg de febuxostat reduce las concentraciones de ácido úrico con fluctuaciones mínimas en las concentraciones séricas de ácido úrico en sujetos sanos. Esto se debe a la naturaleza de la relación farmacocinética (PK) – farmacodinámica (PD) entre las concentraciones plasmáticas de febuxostat (el marcador PK) y las concentraciones séricas de ácido úrico (el marcador PD). Se espera que la administración de la dosis una vez al día con formas de dosificación de liberación inmediata que contienen tan poco como 10 mg de febuxostat disminuya y mantenga eficazmente las concentraciones séricas de ácido úrico en un objetivo terapéutico (es decir <6 mg/dl) para un paciente con gota con concentración sérica de ácido úrico baja (es decir 7 mg/dl); sin embargo, estas formas de dosificación no pueden mantener un grado de inhibición alto, específicamente al menos 80 % de inhibición de la enzima xantina oxidasa durante el intervalo de dosis (específicamente, 24 horas) incluso después de múltiples dosis.

La Tabla 1 a continuación muestra los resultados de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, con múltiples dosis, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, monocéntrico, en múltiples localizaciones que involucra al febuxostat. Este estudio evaluó la farmacocinética y la farmacodinámica del febuxostat en sujetos sanos. En este estudio, las dosis orales de una forma de dosificación de liberación inmediata de febuxostat variaron de 10 mg una vez al día a 240 mg una vez al día (de aquí en adelante "QD") y como 30 mg dos veces al día (de aquí en adelante "BID"). Se recolectaron muestras de plasma, suero y orina para la determinación de las concentraciones de febuxostat y metabolitos, ácido úrico, xantina e hipoxantina. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución.

**Tabla 1: Farmacocinética y farmacodinámica de la administración de múltiples dosis de febuxostat con múltiples perfiles de liberación**

Dosis	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$\text{AUC}^a$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$t_{1/2z}^b$ (h)	$V_{ss}/F$ (L)	$\text{Cl}/F$ (L/h)	$C_{m\acute{a}x}/D$	$\text{AUC}^a/D$
10 mg QD								
Día 1	0,99	0,3362	0,7269	1,5(1,3)	38,2	15,12	0,0336	0,0727
Día 14	0,70	0,3995	0,9505	3,0 (2,0)	42,7	11,39	0,0399	0,0950
20 mg QD								
Día 1	1,06	1,1123	2,1816	3,2 (2,6)	29,2	10,00	0,0556	0,1091
Día 14	0,89	0,9342	2,1125	4,7 (3,8)	33,3	10,01	0,0467	0,1056
30 mg QD								
Día 1	0,72	1,1192	25469	9,2 (4,6)	75,0	12,37	0,0373	0,0849
Día 14	0,89	1,2835	2,5681	6,7 (5,7)	62,7	12,19	0,0428	0,0856
40 mg QD								
Día 1	1,44	1,5282	3,9770	4,2 (3,8)	48,7	12,60	0,0382	0,0994
Día 14	1,19	1,8221	4,2998	10,3 (6,3)	49,5	10,63	0,0456	0,1075
50 mg QD								
Día 1	0,78	1,9697	4,4073	5,0 (4,5)	43,2	12,38	0,0394	0,0881
Día 14	1,14	1,7917	4,3785	10,1 (6,7)	59,1	12,30	0,0358	0,0876
70 mg QD								
Día 1	1,00	3,0819	6,9333	5,0 (4,7)	41,6	11,21	0,0440	0,0990
Día 14	1,10	2,6899	6,9489	12,5 (8,5)	54,1	10,95	0,0384	0,0993
90 mg QD								
Día 1	0,95	3,4806	9,0927	9,3 (6,8)	56,7	11,68	0,0387	0,1010
Día 14	0,95	4,0589	9,6467	14,6 (10,0)	63,7	11,17	0,0451	0,1072

Dosis	t <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	AUC <sup>a</sup> (µg·h/ml)	t <sub>1/2z</sub> <sup>b</sup> (h)	V <sub>ss</sub> /F (L)	Cl/F (L/h)	C <sub>máx</sub> /D	AUC <sup>a</sup> /D
120 mg QD								
Día 1	1,00	4,4720	11,3131	11,4 (9,1)	57,8	11,09	0,0373	0,0943
Día 14	1,11	5,3076	11,9599	18,2 (11,9)	55,1	10,47	0,0442	0,0997
160 mg QD								
Día 1	0,75	7,2978	20,7463	10,7 (9,8)	40,7	8,22	0,0456	0,1297
Día 14	0,80	8,7711	22,2821	11,8 (9,5)	36,1	7,82	0,0548	0,1393
180 mg QD								
Día 1	1,07	8,3986	25,5887	23,6 (11,0)	54,6	7,75	0,0467	0,1422
Día 14	1,00	8,0488	23,9545	20,8 (15,8)	45,6	8,07	0,0447	0,1331
240 mg QD								
Día 1	1,06	8,3858	28,2692	12,7 (10,2)	54,6	9,53	0,0349	0,1178
Día 14	0,94	11,2630	34,9763	9,9 (8,1)	31,3	7,28	0,0469	0,1457
30 mg BID								
Día 1	0,90	1,3091	2,8169	4,0 (3,8)	34,4	11,30	0,0436	0,0939
Día 14 (AM)	0,70	1,4882	2,9146	4,9 (4,8)	41,1	10,81	0,0496	0,0972
Día 14 (PM)	1,75	0,8986	3,3083	11,1 (5,8)	61,0	9,88	0,0300	0,1103

<sup>a</sup> AUC se refiere a AUC<sub>∞</sub>, AUC<sub>24h</sub>, y AUC<sub>12h</sub> para el Día 1 (QD & BID), Día 14 (QD), y Día 14 (BID), respectivamente.

<sup>b</sup> Media aritmética (media armónica)

5 Además, el por ciento de inhibición de xantina oxidasa a 12, 16, y 24 horas (después de la dosis) seguido de múltiples dosis con formas de dosificación de liberación inmediata que contienen 70 mg y 120 mg de febuxostat en sujetos sanos se calculó con el uso de la Ecuación 1 a continuación. Los resultados de este cálculo se incorporaron a la Ecuación 2, que se analiza a continuación, y los resultados de la Ecuación 2 se relacionan en la Tabla 2 a continuación:

Ecuación 1 – Por ciento de inhibición (“% de Inhibición”) de xantina oxidasa (“XOD”)

$$\% \text{ de Inhibición de XOD} = 100 \frac{C \cdot f_u}{C \cdot f_u + K_i}$$

10 donde C = concentración plasmática de febuxostat en plasma, f<sub>u</sub>= la fracción libre de febuxostat en plasma y K<sub>i</sub>= la constante de inhibición de xantina oxidasa del febuxostat.

5 La concentración plasmática de febuxostat puede determinarse con el uso de una cromatografía líquida de alta resolución validada con detección de fluorescencia (ver Biopharmaceutics Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: bioanalytical method validation. mayo de 2001 y Mayer, M. y otros, American Journal of Therapeutics, 12:22–34 (2005), cada uno se incorpora en la presente descripción como referencia). El límite inferior de cuantificación con una muestra de plasma de 0,5 ml fue 0,01 µg/ml para febuxostat.

10 La  $f_u$  puede determinarse con el uso de la unión *in-vitro* de  $^{14}\text{C}$  febuxostat a una concentración nominal de 1 µg/ml con el uso de una técnica de equilibrio de diálisis, que se conoce bien en la materia. Por ejemplo, se ha calculado que el por ciento de  $f_u$  para febuxostat es  $0,9 \pm 0,2$  en pacientes normales y  $1,2 \pm 0,2$  en pacientes con insuficiencia renal severa (ver Mayer, M. y otros, American Journal of Therapeutics, 12:22–34 (2005), que se incorpora en la presente descripción como referencia). En otro estudio con un número más grande de sujetos, se calculó que el por ciento de fracción libre de febuxostat en plasma es  $0,7 \pm 0,1$  en varones, hembras, más jóvenes, y un grupo de sujetos ancianos (ver Khosravan R., y otros, Clin. Pharmacology & Therapeutics, P50 (2005), que se incorpora en la presente descripción como referencia).

15 La  $K_i$  para febuxostat se ha determinado con el uso de un ensayo de xantina oxidasa tal como el descrito en Osada Y., y otros, European J. Pharmacology, 241:183–188 (1993), que se incorpora en la presente descripción como referencia. Más específicamente, se ha determinado que la  $K_i$  para febuxostat es 0,7 nM y 0,6 nM, respectivamente (ver, Osada Y., y otros, European J. Pharmacology, 241:183–188 (1993) y Takano, Y., y otros, Life Sciences, 76:1835–1847 (2005)). En la materia se conoce que la  $K_i$  para febuxostat es 0,6 nM (ver, Takano, Y., y otros, Life Sciences, 76:1835–1847 (2005), que se incorpora en la presente descripción como referencia).

20 Además, las concentraciones de febuxostat que exhibían 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y 99 % de inhibición de la actividad xantina oxidasa se calcularon con el uso de la Ecuación 2 a continuación (en base al cálculo realizado anteriormente con el uso de la Ecuación 1). El resultado de este cálculo para todos los regímenes de dosificación se relaciona a continuación en la Tabla 2.

25

$$\text{Ecuación 2} - C = \frac{\% \text{ de Inhibición de XOD} \cdot K_i}{(100 - \% \text{ de Inhibición de XOD}) \cdot f_u}$$

donde C = concentración plasmática de febuxostat en plasma,  $f_u$  = la fracción libre de febuxostat en plasma y  $K_i$  = la constante de inhibición de xantina oxidasa del febuxostat.

**Tabla 2: Por ciento de inhibición después de la administración de formulaciones IR**

Régimen de dosificación	Tiempo después de la dosis			
	8 horas	12 horas	16 horas	24 horas
10mgQD	43,6	27,3	0	0
20mgQD	55,9	54,0	42,8	0
30mgQD	62,3	52,5	37,1	35,9
40mgQD	69,8	55,9	43,3	36,2
50mgQD	77,9	64,9	49,1	38,5
70mgQD	81,2	66,3	56,0	35,3
80mgQD*	82,7	71,9	60,8	37,0
90mgQD	85,6	77,7	68,1	50,3
120mgQD	89,0	82,6	75,8	60,5

Tiempo después de la dosis				
Régimen de dosificación	8 horas	12 horas	16 horas	24 horas
160mgQD	93,9	90,9	81,4	67,6
180mgQD	94,7	91,7	81,5	68,4
240mgQD	95,7	91,4	86,5	72,4
*Los datos para 80 mg son el resultado de datos simulados usados para calcular un por ciento de inhibición simulado				

Como se muestra en la Tabla 2, aun cuando los sujetos recibieron dosis altas de febuxostat (120 mg), no se proporcionó al menos 80 % de inhibición de la enzima xantina oxidasa para más de dieciséis (16) horas. Además, otros estudios que involucran formas de dosificación de liberación inmediata de febuxostat de 120 mg demostraron que tales formas de dosificación proporcionan una  $C_{m\acute{a}x}$  de alrededor de 3,9 y alrededor de 4,2  $\mu\text{g/ml}$  y exhiben al menos 80 % de inhibición de xantina oxidasa durante alrededor de catorce (14) horas. Estudios adicionales que involucran formas de dosificación de liberación inmediata de febuxostat de 240 mg demostraron que tales formas de dosificación proporcionan una  $C_{m\acute{a}x}$  de 10,2  $\mu\text{g/ml}$  y exhiben al menos 80 % de inhibición de xantina oxidasa durante alrededor de 22 horas. Acto seguido, en vista de estos resultados, los presentes inventores concibieron las formas de dosificación de liberación modificada de la presente descripción. Estas formas de dosificación exhiben niveles altos (al menos 80 %) de inhibición de xantina oxidasa durante un período de más de dieciséis (16) horas mientras que no se compromete el cumplimiento del paciente. Las formas de dosificación de la presente descripción mantienen niveles altos de inhibición de la enzima xantina oxidasa a niveles de exposición en plasma similares o menores en comparación con dosis altas de febuxostat (específicamente, 120 mg y 240 mg QD).

Ejemplo 2: Perfiles plasmáticos estimados para formulaciones de febuxostat de liberación prolongada

En vista de los datos farmacocinéticos con relación a las formulaciones de febuxostat de liberación inmediata incluidas en el Ejemplo 1, los inventores desarrollaron perfiles plasmáticos estimados para varias formulaciones de liberación prolongada. Específicamente, los inventores desarrollaron perfiles plasmáticos estimados para tres tipos de formulaciones: formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de dos pulsos, y formulaciones de tres pulsos. La información de los perfiles plasmáticos para las formulaciones de liberación prolongada se basa en una formulación con un componente polimérico que proporciona liberación de febuxostat a una velocidad constante en el tiempo, y puede incorporar una tecnología tal como una formulación de matriz. Los datos estimados de la formulación de dos pulsos se basan en una formulación de febuxostat que tiene microesferas de liberación inmediata y microesferas que liberan febuxostat después de aproximadamente 5 horas. Los datos estimados de la formulación de tres pulsos se basan en una formulación de febuxostat que tiene microesferas de liberación inmediata, microesferas que liberan febuxostat después de aproximadamente 5 horas, y microesferas que liberan febuxostat después de aproximadamente 10 horas. Los perfiles plasmáticos estimados para las diversas formulaciones se encuentran en la Tabla 3. Cabe indicar que la información de los perfiles plasmáticos con relación a las formulaciones de liberación inmediata que se encuentra en la Tabla 3 representa los datos reales obtenidos en la prueba clínica.

**Tabla 3: Perfiles plasmáticos estimados para formulaciones de febuxostat de liberación prolongada**

Formulación	Régimen de dosificación	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{m\acute{m}n}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tiempo de duración de conc. > 0,1 $\mu\text{g/ml}$ (horas)
IR*	80 QD	0,5	3,06	0,0159	7,99	8

Formulación	Régimen de dosificación	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	C <sub>mín</sub> (µg/ml)	AUC <sup>∞</sup> (µg/ml)	Tiempo de duración de conc.> 0,1 µg/ml (horas)
SR	80 QD	2,5	0,99	0,020	7,32	13,75
2PS-5 h	80 QD	5,75	1,69	0,025	7,46	15
3PS-5 h	80 QD	5,5	0,77	0,028	5,95	17,25
*Los perfiles plasmáticos para las formulaciones de liberación inmediata representan datos reales, y no son valores estimados						

Ejemplo 3: Biodisponibilidad de febuxostat liberado en varias localizaciones del tracto gastrointestinal

Los inventores probaron la biodisponibilidad relativa de 80 mg de febuxostat liberado en el intestino delgado proximal, el intestino delgado distal, y el colon de 12 sujetos varones sanos, en comparación con la biodisponibilidad de una forma de dosificación de liberación inmediata.

Los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en números iguales a una de las cuatro secuencias de régimen, como se expone en la Tabla 4. Los sujetos recibieron todos los regímenes de manera cruzada de acuerdo con un esquema de aleatorización. Se añadieron períodos adicionales (hasta 2 por sujeto) cuando los problemas de liberación de dosis en el sujeto requirieron la repetición de un régimen. Hubo un intervalo de reposo de al menos 7 días entre la dosis en un período y la próxima dosis en el período siguiente.

**Tabla 4: Sujetos y esquemas de régimen para la administración de febuxostat**

Secuencia	# de Sujetos	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1	3	Régimen A	Régimen B	Régimen C	Régimen D
2	3	Régimen B	Régimen A	Régimen D	Régimen C
3	3	Régimen C	Régimen D	Régimen A	Régimen B
4	3	Régimen D	Régimen C	Régimen B	Régimen A
Régimen A: Comprimido de febuxostat de liberación inmediata de 80 mg (referencia) Régimen B: Cápsula InteliSite que contiene 80 mg de sustancia farmacéutica febuxostat liberada en el intestino delgado proximal Régimen C: Cápsula InteliSite que contiene 80 mg de sustancia farmacéutica febuxostat liberada en el intestino delgado distal Régimen D: Cápsula InteliSite que contiene 80 mg de sustancia farmacéutica febuxostat liberada en el colon					

Se obtuvieron muestras de sangre antes de la administración de la dosis (0 hora) en el Día 1 de cada período, antes de que el producto en investigación se liberara de la cápsula InteliSite (0 hora de la preactivación) para los Regímenes B, C, y D y a 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, y 36 horas después de la administración

del comprimido o liberación de febuxostat en el segmento seleccionado del tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas de febuxostat se determinaron a partir de muestras tratadas con EDTA con el uso de un ensayo de cromatografía líquida validado con detección por espectrometría de masas que usa ionización por electropulverización de iones positivos en PPD (Richmond, VA). El método utiliza precipitación de proteínas con acetoneitrilo de una alícuota de plasma de 100 µl, con un límite inferior de detección de 10,0 ng/ml.

Los parámetros farmacocinéticos para febuxostat se estimaron con el uso de métodos no compartimentados estándares. Los cálculos se realizaron con el uso de WinNonlin Pro Versión 5.2 (Mountain View, CA, Estados Unidos). Se calculó la estadística descriptiva para los estimados de los parámetros farmacocinéticos. Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) de  $T_{m\acute{a}x}$  de febuxostat y los logaritmos naturales de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC(0-t_{1qc})$ , y  $AUC(0-inf)$  con factores para secuencia, sujeto anidado dentro de secuencia, período, y régimen. El efecto de la liberación en el intestino delgado proximal, el intestino delgado distal, y el colon sobre la biodisponibilidad de febuxostat se evaluó por medio de estimados puntuales e intervalos de confianza de 90 % para la relación de los valores centrales para  $C_{m\acute{a}x}$  de febuxostat y las AUC de Régimen B respecto al Régimen A, Régimen C respecto al Régimen A, y Régimen D respecto al Régimen A, respectivamente. Los sujetos que tuvieron liberación inadecuada de la cápsula se dejaron repetir hasta dos períodos adicionales después de concluir su secuencia programada. Para propósitos de ANOVA, los datos perdidos o incompletos de los períodos con liberación inadecuada de la cápsula se reemplazaron con los datos de los períodos repetidos correspondientes con el uso del período planificado originalmente para ese régimen.

Los perfiles de concentración plasmática media de febuxostat en el tiempo (formatos lineal y logarítmico lineal) para cada régimen y sitio de absorción se representan en la Figura 1. El resumen de los estimados medios de los parámetros farmacocinéticos para febuxostat después de una sola dosis de 80 mg de febuxostat para los cuatro períodos se presenta en la Tabla 5. Todas las concentraciones plasmáticas de febuxostat de cada sujeto se usaron para las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos; sin embargo, el sujeto 017-JDF (número de aleatorización 112) tuvo una exposición en plasma considerablemente menor ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) debido a una liberación retardada aparente (aproximadamente 3 horas) del producto farmacéutico en la porción distal del intestino delgado (Régimen C) en comparación con el resto. La liberación en el intestino distal del sujeto 017-JDF produjo un valor de  $C_{m\acute{a}x}$  de febuxostat que era 5–13 %, y un valor de AUC que era 12–28 % de los del resto de las liberaciones distales. Por lo tanto, los datos de la liberación en el intestino distal para este sujeto no se incluyeron en el análisis estadístico.

**Tabla 5: Estimados medios de los parámetros farmacocinéticos de febuxostat después de una sola dosis de 80 mg de febuxostat**

	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$AUC(0-t_{1qc})$ (ng·h/ml)	$AUC(0-inf)$ (ng·h/ml)
<b>Liberación inmediata de 80 mg de febuxostat como referencia (Régimen A)</b>				
N	12	12	12	12
Media	1,42	2650,83	7944,75	8051,70
SD	1,08	762,84	3265,12	3277,36
Mín	0,50	1610,00	4394,53	4494,66
Máx	4,00	4550,00	13795,70	13873,87
<b>Liberación en el intestino proximal de 80 mg de febuxostat (Régimen B)</b>				
N	12	12	12	12
Media	0,50	3026,67	7600,62	7703,35
SD	0,18	1491,51	3039,19	3042,99
Mín	0,25	1480,00	4441,30	4524,33
Máx	1,00	6540,00	14797,40	14904,24

<b>Liberación en el intestino distal de 80 mg de febuxostat (Régimen C)</b>				
N	12	12	12	12
Media	0,73	2561,83	5964,61	6072,24
SD	0,29	1055,49	2352,75	2352,01
Mín	0,25	212,00	1021,80	1182,78
Máx	1,00	4400,00	9839,35	9967,74
<b>Liberación en el intestino distal de 80 mg de febuxostat sin el sujeto 017 (Régimen C)</b>				
N	11	11	11	11
Media	0,77	2775,45	6413,95	6516,73
SD	0,26	789,36	1850,34	1864,71
Mín	0,50	1660,00	4144,80	4218,01
Máx	1,00	4400,00	9839,35	9967,74
<b>Liberación en el colon de 80 mg de febuxostat (Régimen D)</b>				
N	12	12	12	12
Media	3,25	382,50	2761,97	2953,24
SD	1,91	173,04	1119,74	1094,88
Mín	0,50	100,00	1299,93	1455,35
Máx	6,00	630,00	5259,23	5411,25
Régimen A: Liberación inmediata de 80 mg de febuxostat como referencia.				
Régimen B: Liberación en el intestino proximal de 80 mg de febuxostat.				
Régimen C: Liberación en el intestino distal de 80 mg de febuxostat.				
Régimen D: Liberación en el colon de 80 mg de febuxostat.				

Después de la administración de 80 mg de febuxostat liberado en el intestino delgado proximal (Régimen B) o en el intestino delgado distal (Régimen C), los valores medios de  $T_{máx}$  fueron 65 % y 49 % menores (46 % con exclusión del sujeto 017–JDF), respectivamente, en comparación con el del comprimido de liberación inmediata (Régimen A). En el colon (Régimen D), el  $T_{máx}$  medio fue más del doble que el del comprimido de liberación inmediata (Régimen A). Cuando el febuxostat se liberó en el intestino delgado proximal (Régimen B) o distal (Régimen C) (independientemente del sujeto 017–JDF), ambos valores medios de  $C_{máx}$  eran aproximadamente iguales al valor medio de  $C_{máx}$  obtenido del comprimido de liberación inmediata (Régimen A); mientras que, el valor medio de  $C_{máx}$  de febuxostat para la liberación en el colon (Régimen D) era 14 % del valor medio de  $C_{máx}$  del comprimido de liberación inmediata (Régimen A). Los valores medios de AUC de febuxostat fueron generalmente similares después de la liberación de febuxostat en el intestino proximal (Régimen B) y del comprimido de liberación inmediata (Régimen A); sin embargo, para la liberación distal (Régimen C), los valores medios de AUC se redujeron a 75 % (81 % cuando se excluye al sujeto 017–JDF) en comparación con los valores medios de AUC del comprimido de



liberación inmediata (Régimen A). Después de la liberación de febuxostat en el colon (Régimen D), los valores medios de AUC eran aproximadamente 35 % de los valores de AUC del comprimido de liberación inmediata (Régimen A).

5 Las evaluaciones estadísticas sobre la biodisponibilidad del febuxostat administrado (Regímenes, B, C, y D) con relación a la de la liberación inmediata de febuxostat (Régimen A) se evaluaron por medio de estimados puntuales e intervalos de confianza de 90 % para las relaciones de los valores centrales de  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC(0–tlqc), y AUC(0–inf) y se resumen en la Tabla 6 (que excluye los datos de liberación en el intestino distal del sujeto 017–JDF).

**Tabla 6: Evaluación estadística de la biodisponibilidad de los Regímenes B, C, y D, en comparación con el Régimen A**

Parámetro	Estimado puntual de la biodisponibilidad relativa	Intervalo de confianza de 90 % para el estimado puntual
<b>Régimen B vs. Régimen A</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	1,0660	(0,7988 – 1,4226)
AUC(0–tlqc)	0,9663	(0,7731 – 1,2078)
AUC(0–inf)	0,9663	(0,7839 – 1,1911)
<b>Régimen C vs. Régimen A (con exclusión del sujeto 017)</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	1,0555	(0,7810 – 1,4267)
AUC(0–tlqc)	0,8405	(0,6659 – 1,0609)
AUC(0–inf)	0,8429	(0,6776 – 1,0487)
<b>Régimen D vs. Régimen A</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	0,1356	(0,1015 – 0,1811)
AUC(0–tlqc)	0,3475	(0,2777 – 0,4347)
AUC(0–inf)	0,3706	(0,3004 – 0,4572)
Régimen A: Liberación inmediata de 80 mg de febuxostat como referencia.		
Régimen B: Liberación en el intestino proximal de 80 mg de febuxostat.		
Régimen C: Liberación en el intestino distal de 80 mg de febuxostat.		
Régimen D: Liberación en el colon de 80 mg de febuxostat.		

15 En base a los datos de 12 sujetos (11 para la liberación en el intestino distal – Régimen C), los intervalos de confianza de 90 % para las relaciones de los valores centrales cuando se administró 80 mg de febuxostat en el intestino delgado proximal, el intestino delgado distal, o el colon (Regímenes B, C o D, respectivamente) con relación a la administración de la dosis como un comprimido de liberación inmediata (Régimen A) estaban fuera del límite de bioequivalencia de 0,80 a 1,25 para  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC(0–tlqc) o AUC(0–inf) de febuxostat. El valor central de  $C_{m\acute{a}x}$  de febuxostat para la liberación proximal (B) y distal (Régimen C) fue aproximadamente 7 % y 6 % mayor, respectivamente, que el valor central de  $C_{m\acute{a}x}$  después de un comprimido de liberación inmediata (Régimen A). Los valores centrales de AUC para la liberación proximal (Régimen B) o la liberación distal (Régimen C) se redujeron en  
 20 alrededor de 3 % y 16 %, respectivamente, en comparación con aquellos después de un comprimido de liberación inmediata (Régimen A). Los valores centrales de  $C_{m\acute{a}x}$  de febuxostat, AUC(0–tlqc) y AUC(0–inf) para la liberación en

el colon (Régimen D) fueron 14 %, 35 %, y 37 % respectivamente de los valores después de un comprimido de liberación inmediata (Régimen A).

En consecuencia, se observó que después de las administraciones orales de una sola dosis de 80 mg febuxostat liberado en el intestino delgado proximal, el intestino delgado distal o el colon (Regímenes B, C o D) en 12 sujetos varones sanos (con exclusión del sujeto 017–JDF para la liberación en el intestino distal), la exposición sistemática de febuxostat no fue bioequivalente a la obtenida después de la administración del comprimido de febuxostat de liberación inmediata de 80 mg (A).

Además, los inventores usaron los datos estimados incluidos en las Tablas 3, 4, y 5 para producir las Figuras 2–4. Los inventores calcularon los valores farmacocinéticos estimados para la absorción de febuxostat en varias porciones del tracto gastrointestinal (es decir, el estómago, el intestino delgado proximal, el intestino delgado distal, y el colon) y usaron estos parámetros para desarrollar los gráficos logarítmicos lineales de la concentración plasmática de febuxostat en el tiempo para varias formas de dosificación que incluyen una formulación de febuxostat de 3 pulsos de 80 mg, una formulación de febuxostat de 2 pulsos de 80 mg, y una formulación de febuxostat de liberación prolongada (ER) de 80 mg.

#### Ejemplo 4: Formulaciones de comprimidos de matriz de liberación modificada

Se prepararon formas de dosificación de liberación modificada que liberan continuamente un inhibidor de xantina oxidoreductasa, específicamente febuxostat, como comprimidos de matriz que contienen los ingredientes que se muestran en la Figura 5 (los ingredientes se muestran en porcentajes en peso). Más específicamente, los comprimidos se fabricaron mediante granulación en húmedo con el uso de un equipo Black & Decker Handy Chopper. El orden en que se añadieron los ingredientes no fue crítico. Se usó una mezcladora tipo V (Blend Master Lab, LC 9292659) para fabricar la mezcla final. Los comprimidos se comprimieron en una prensa cortadora a una forma redondeada mediante la utilización de herramienta A–2308 o dispositivo de forma ovalada (A–2253). Para cada una de las formas de dosificación que se muestran en la Figura 5, se determinaron las características de liberación del fármaco y los perfiles de disolución resultantes se muestran en la Figura 6. Más específicamente, con respecto a las características de liberación del fármaco y sus perfiles de disolución, las formas de dosificación oral de febuxostat como se describe en la presente descripción y que contienen los ingredientes que se muestran en la Figura 5 se evaluaron en cuanto a su disolución en 900 ml de tampón fosfato 0,5 M, pH 6,8, equilibrado a 37 °C ± 0,5 °C con el uso de un método de paleta (Aparato 2 de USP) a 50 rpm. Se tomaron alícuotas de muestras a diferentes intervalos de tiempo y se analizaron por cromatografía líquida de alta resolución. Las composiciones que se muestran en la Figura 5 representan formulaciones de febuxostat de liberación prolongada.

#### Ejemplo 5: Formas de dosificación trifásicas

Pueden prepararse formas de dosificación trifásicas que liberan un inhibidor de xantina oxidoreductasa, tal como febuxostat, que contienen los ingredientes (que se muestran en porcentajes en peso) que se relacionan en la Tabla 7 a continuación. Estas formas de dosificación comprenden tres (3) conjuntos de gránulos. El gránulo A se diseña para liberar el agente activo en el estómago. El gránulo B se diseña para liberar el agente activo en el yeyuno. El gránulo C se diseña para liberar el agente activo en la porción distal del íleon y el colon ascendente.

Más específicamente, una capa cargada con agente activo puede depositarse mediante la pulverización de una suspensión acuosa del agente activo sobre una serie de núcleos neutros para obtener una pluralidad de gránulos de fármaco. Estos gránulos de fármaco se identifican como "Gránulo A". Una primera porción de Gránulo A se retira y después se recubre con una dispersión de copolímero de ácido metacrílico (tal como Eudragit® L30D–55 o Eudragit® L100–55) que contiene el agente activo. La dispersión de copolímero de ácido metacrílico puede aplicarse al gránulo A mediante la pulverización de esta dispersión acuosa directamente sobre el Gránulo A. Este Gránulo A recubierto con copolímero de ácido metacrílico ahora se refiere como "Gránulo B." Una segunda porción de Gránulo A se retira y se recubre con una dispersión acuosa que contiene una mezcla de copolímeros de ácido metacrílico tipo A (tal como Eudragit® L100 y Eudragit® L12.5) y tipo B (tal como Eudragit® S100 y Eudragit® S 12.5) y el agente activo. Esta dispersión acuosa que contiene una mezcla de copolímeros de ácido metacrílico tipo A y tipo B puede aplicarse al gránulo A mediante la pulverización de esta mezcla directamente sobre el Gránulo A. Este gránulo A recubierto ahora se refiere como "Gránulo C." A continuación, el resto de los Gránulos A se mezcla después junto con Gránulos B y C y se rellenan en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0.

**Tabla 7: Formulaciones de febuxostat de liberación modificada**

Componentes	Gránulo A	Gránulo B	Gránulo C
Febuxostat	20,0	20,0	80,0
Esfera de celulosa microcristalina	20,0	20,0	80,0

Componentes	Gránulo A	Gránulo B	Gránulo C
Ácido cítrico	7,0	7,0	15,0
Sacarosa	25,0	25,0	50,0
Hidroxipropil celulosa poco sustituida	5,0	5,0	20,0
Eudragit L30D-55		15,0	
Polietilenglicol		2,0	
Dióxido de titanio		1,0	
Talco		2,0	
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B			30,0
Copolímero de ácido metacrílico Tipo A			45,0
Citrato de trietilo			6

La Figura 2 muestra el perfil plasmático estimado de una forma de dosificación que tiene tres tipos de gránulos (3 Pulsos), como se muestra en la Tabla 7 anterior (que incorpora los tres gránulos). Específicamente, la Figura 2 muestra el perfil estimado de concentración plasmática de febuxostat en el tiempo después de múltiples dosis con una forma de dosificación de febuxostat de liberación controlada (3–Microesfera, IR = 24 mg, CR = 24 mg liberada a las 5,0 horas, CR= 32 mg liberada a las 10 horas) con el uso de los datos farmacocinéticos en seres humanos de los Ejemplos 1–3 y otros estudios y un modelo de dos compartimentos con absorción de primer orden, y la comparación del perfil plasmático estimado con una formulación de liberación inmediata de 80 mg.

Ejemplo 6: Composición con 30 % de microesferas de febuxostat de liberación inmediata y 70 % de microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,8

La siguiente composición se desarrolló como un sistema de suministro de fármaco de dos pulsos, en donde una sola cápsula incluye dos tipos de microesferas de febuxostat. El primer pulso consiste en 24 mg de microesferas de febuxostat de liberación inmediata, en donde el febuxostat se libera inmediatamente después de la ingestión por el paciente. El segundo pulso consiste en 56 mg de microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,8, en donde el febuxostat se libera cuando las microesferas se exponen a un nivel de pH de al menos 6,8. Las Tablas 8 y 9 a continuación relacionan los componentes de las microesferas de liberación inmediata y de liberación retardada a 6,8.

**Tabla 8. Composición de las microesferas de febuxostat de liberación inmediata**

Ingrediente	% de Contenido
Febuxostat	31,5
Esfera de azúcar	52,25
Hipromelosa	16,25

**Tabla 9. Composición de las microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,8**

Ingrediente	% de Contenido
Febuxostat	25,2
Esfera de azúcar	41,8
Hipromelosa	13,0
Copolímero de ácido metacrílico Tipo A	4,5
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	13,7
Citrato de trietilo	1,8

Ejemplo 7: Composición con 30 % de microesferas de febuxostat de liberación inmediata, 30 % de febuxostat de liberación retardada a 6,0, y 40 % de microesferas de febuxostat de liberación retardada

- 5 La siguiente composición se desarrolló como un sistema de suministro de fármaco de tres pulsos, en donde una sola cápsula incluye tres tipos de microesferas de febuxostat. El primer pulso consiste en 24 mg de microesferas de febuxostat de liberación inmediata, en donde el febuxostat se libera inmediatamente después de la ingestión por el paciente. El segundo pulso consiste en 24 mg de microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,0, en donde el febuxostat se libera cuando las microesferas se exponen a un nivel de pH de al menos 6,0. El tercer pulso
- 10 consiste en 42 mg de microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,8, en donde el febuxostat se libera cuando las microesferas se exponen a un nivel de pH de al menos 6,8. La composición de las microesferas de febuxostat de liberación inmediata y las microesferas de febuxostat de liberación retardada a 6,8 se relacionan en las Tablas 8 y 9 anteriores, respectivamente. La composición de las microesferas de liberación retardada a 6,0 se relaciona en la Tabla 10 a continuación.

15 **Tabla 10. Composición de las microesferas de liberación retardada a 6,0**

Ingrediente	% de Contenido
Febuxostat	25,2
Esfera de azúcar	41,8
Hipromelosa	13,0
Copolímero de ácido metacrílico Tipo A	18,0
Citrato de trietilo	2,0

Ejemplo 8: Composición con 30 % de microesferas de febuxostat de liberación inmediata y 70 % de microesferas de febuxostat de liberación retardada y controlada

- 20 La siguiente composición se desarrolló como un sistema de suministro de fármaco de un pulso y liberación retardada y controlada, en donde una sola cápsula incluye dos tipos de microesferas de febuxostat. El pulso consiste en 24 mg de microesferas de febuxostat de liberación inmediata, en donde el febuxostat se libera inmediatamente después de la ingestión por el paciente. El resto de la cápsula comprende 56 mg de microesferas de liberación retardada y controlada, mediante las cuales la capa de liberación retardada más externa se vuelve soluble a niveles de pH de 6,8 o más y después que la capa más externa se ha disuelto, la capa de liberación controlada libera el febuxostat
- 25 durante un período prolongado de cuatro a seis horas. La composición de las microesferas de febuxostat de liberación inmediata se relaciona en la Tabla 8 anterior. La composición de las microesferas de liberación retardada y controlada se relaciona en la Tabla 11 más abajo.

**Tabla 11. Composición de las microesferas de febuxostat de liberación retardada y controlada**

Ingrediente	% de Contenido
Febuxostat	21,4
Esfera de azúcar	35,5
Hipromelosa (en microesfera de IR)	11,1
Surelease E-7-19010 (contenido de sólidos)	8,4
Hipromelosa (en capa de CR)	3,6
Copolímero de ácido metacrílico Tipo A	4,6
Copolímero de ácido metacrílico Tipo B	13,6
Citrato de trietilo	1,8

Ejemplo 9: Composición con 20 % de microesferas de febuxostat de liberación inmediata y 80 % de microesferas de liberación controlada de 10–12 horas

- 5 La siguiente composición se desarrolló como un sistema de suministro de fármaco de un pulso y liberación controlada, en donde una sola cápsula incluye dos tipos de microesferas de febuxostat. El pulso consiste en 16 mg de microesferas de febuxostat de liberación inmediata, en donde el febuxostat se libera inmediatamente después de la ingestión por el paciente. El resto de la cápsula comprende 64 mg de microesferas de febuxostat de liberación controlada, mediante las cuales el febuxostat se libera durante un período prolongado de diez a doce horas, que comienza inmediatamente después de la ingestión por el paciente. La composición de las microesferas de febuxostat de liberación inmediata se relaciona en la Tabla 8 anterior. La composición de las microesferas de liberación controlada de 10–12 horas se relaciona en la Tabla 12 a continuación.

**Tabla 12. Composición de las microesferas de febuxostat de liberación controlada de 10–12 horas**

Ingrediente	% de Contenido
Febuxostat	29,6
Esfera de azúcar	49,1
Hipromelosa (en microesfera de IR)	15,3
Etilcelulosa	3,6
Hipromelosa (en capa de CR)	2,4

- 15 Ejemplo 10: Datos farmacocinéticos de la liberación modificada de febuxostat en perros

Se realizó un estudio en el que se administraron ocho formulaciones distintas de febuxostat a 6 perros de manera cruzada, y la concentración plasmática (ng/ml) del perro se midió a 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, y 24 horas después de la administración de la dosis. La prueba se realizó para determinar cómo se absorben las diversas formulaciones en el modelo canino, y para determinar los perfiles de concentración plasmática en el tiempo. Específicamente, seis perros beagle machos de raza pura se usaron en el estudio, en donde cada una de las ocho formulaciones de prueba se administró al mismo conjunto de seis perros. Los perros se alojaron individualmente y no se mezclaron durante al menos 24 horas después de la administración de la dosis para permitir el control de cualquier efecto relacionado con el artículo de prueba. Las formulaciones de prueba se administraron como una

5 forma de dosificación oral que comprende ya sea una cápsula o un comprimido. Los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche durante aproximadamente 4 horas después de la dosis. Las dosis individuales se calcularon en base a los pesos corporales adquiridos cada día de administración de la dosis. Se administró una  
 10 dosis intramuscular de 6 µg/kg (0,048 ml/kg) de pentagastrina a cada perro aproximadamente 1 hora antes de la administración de la formulación de prueba. La concentración plasmática media de febuxostat se midió en muestras de sangre (aproximadamente 2 ml), que se recolectaron de una vena yugular por medio de jeringa y aguja en tubos que contienen una predosis del anticoagulante K<sub>2</sub> EDTA, a los intervalos de tiempo relacionados anteriormente. Posteriormente, las muestras de plasma se enviaron fuera del sitio para su análisis. El modelo canino se eligió debido a la experiencia previa con la administración de microesferas de liberación retardada para otros fármacos en  
 15 perros y la relación de los datos de perros con los datos de seres humanos. En estudios anteriores, un retraso en el T<sub>máx</sub> para las microesferas de liberación retardada, con T<sub>máx</sub> observado de alrededor de 2 horas en perros había producido un retraso de T<sub>máx</sub> de hasta 8 horas en seres humanos.

Las ocho formulaciones de febuxostat comprendían una dosis total de 80 mg de febuxostat, con diferentes composiciones de microesferas de liberación inmediata, liberación retardada, liberación controlada, y liberación retardada y controlada. Las ocho formulaciones de febuxostat incluían:

- (1) 80 mg de comprimido de liberación inmediata (formulación de referencia) (denominada "Fase 1");
- (2) 80 mg de microesferas de liberación retardada a 5,5, que tienen solubilidad a un nivel de pH de al menos 5,5 (denominada "Fase 2");
- (3) 24 mg de microesferas de liberación inmediata y 56 mg de microesferas de liberación retardada a pH 6,0 (denominado "Fase 3");
- (4) 24 mg de microesferas de liberación inmediata y 56 mg de microesferas de liberación retardada a pH 6,8 (denominada "Fase 4");
- (5) 24 mg de microesferas de liberación inmediata, 24 mg de microesferas de liberación retardada a pH 6,0, y 32 mg de microesferas de liberación retardada a pH 6,8 (denominada "Fase 5");
- (6) 24 mg de microesferas de liberación inmediata y 56 mg de microesferas de liberación controlada de 4–6 horas (denominada "Fase 6");
- (7) 24 mg de microesferas de liberación inmediata y 56 mg de microesferas de liberación retardada y controlada, en donde la capa de liberación retardada es soluble a niveles de pH de al menos 6,0, y la capa de liberación controlada libera febuxostat durante un período de 4–6 horas (denominada "Fase 7"); y
- (8) 24 mg de microesferas de liberación inmediata y 56 mg de microesferas de liberación controlada de 10–12 horas (denominada "Fase 8").

Las concentraciones plasmáticas para las diversas formas de dosificación se muestran en la Figura 7. Específicamente, la Figura 7 ilustra un gráfico lineal para cada formulación, que describe la concentración plasmática promedio de febuxostat para cada formulación durante un período de seis horas después de la ingestión de las formas de dosificación. Aunque las muestras de plasma se recolectaron hasta 24 horas, se midieron concentraciones plasmáticas muy bajas más allá de 6–8 horas para la mayoría de los animales. Esto es coherente con los informes en la literatura, que sugieren que la longitud del tracto gastrointestinal en los perros es corta en comparación con los seres humanos. Por lo tanto, las formas de dosificación sólidas transitan más rápido a través del tracto gastrointestinal canino en comparación con los seres humanos. Como resultado, las formulaciones de liberación retardada diseñadas para liberar febuxostat rápidamente a desencadenantes de pH específicos se absorbieron mucho mejor en comparación con las formulaciones de liberación controlada que liberan fármacos durante un período de tiempo.

Además, se realizó una comparación de las ocho formulaciones, que examina la concentración plasmática media de febuxostat para cada Fase del estudio a las cuatro horas, cinco horas, y seis horas después de la administración de la dosis. Los resultados fueron generalmente los esperados dado que las formulaciones que comprenden microesferas de liberación controlada no lograron concentraciones plasmáticas de febuxostat significativamente mayores que la formulación que comprende solamente microesferas de liberación inmediata. Para reiterar, este resultado se espera dado que el tracto gastrointestinal de los perros es mucho más corto que el de un ser humano. Esta consecuencia fisiológica relacionada con la prueba farmacocinética en modelos caninos se analiza en más detalle en los artículos siguientes: Stephen C. Sutton, Companion animal physiology and dosage form performance, ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, vol. 56, pp. 1383–1398; y Jennifer B. Dressman, Comparison of Canine and Human Gastrointestinal Physiology, PHARMACEUTICAL RESEARCH, 1986, vol. 3, núm. 3, pp. 123–131. En consecuencia, las formulaciones de liberación controlada que no liberan completamente el componente activo hasta 4–6 horas o 10–12 horas después de la ingestión pueden haber pasado a través de la mayor parte, si no la totalidad, del tracto gastrointestinal del perro al tiempo que comienza la liberación del agente activo, y no

pueden lograrse concentraciones plasmáticas altas. Un resumen de estos resultados se incluye en la Tabla 13 a continuación.

**Tabla 13: Concentraciones plasmáticas medias para formulaciones de febuxostat en perros**

Descripción de la formulación	Concentración media (ng/ml)		
	4 h	5 h	6 h
Comprimido de referencia (Fase 1)	289,8	73,2	53,8
DR 5,5 (Fase 2)	632,6	207,8	79,1
IR + DR 6,0 (Fase 3)	785,2	283,7	105,3
IR + DR 6,8 (Fase 4)	448,3	151,3	69,3
IR + DR 6,0 + DR 6,8 (Fase 5)	827,9	249,1	104,9
IR + CR Corta (Fase 6)	319,0	124,2	64,2
IR + DCR 6,0 (Fase 7)	329,8	95,5	44,3
IR + CR Larga (Fase 8)	86,2	50,2	25,6

5 A las cuatro horas después de administrar la dosis, la formulación de Fase 1, que comprende 80 mg de microesferas de liberación inmediata, tenía una concentración plasmática media de 289,8 ng/ml. Este valor fue significativamente menor que las concentraciones plasmáticas medias para las formas de dosificación que incorporan microesferas de liberación retardada, dado que las formulaciones de Fase 2, Fase 3, Fase 4, y Fase 5 mostraron concentraciones medias de 632,6 ng/ml, 785,2 ng/ml, 448,3 ng/ml, y 827,9 ng/ml, respectivamente. Los niveles de pH gastrointestinal en perros son similares a los que se encuentran en un ser humano, de modo que las microesferas de liberación retardada no se afectaron por la longitud del tracto gastrointestinal canino, como se observa con las microesferas de liberación controlada. Las formas de dosificación que incorporan una combinación de microesferas de liberación inmediata y microesferas de liberación controlada experimentaron generalmente concentraciones plasmáticas medias similares a la Fase 1, como se esperaba. Las formulaciones de Fase 6, Fase 7, y Fase 8 vieron concentraciones plasmáticas medias de 319,0 ng/ml, 329,8 ng/ml, y 86,2 ng/ml, respectivamente. En estos casos es posible que se liberara solo pequeñas cantidades del febuxostat en las microesferas de liberación controlada, dado que las concentraciones plasmáticas dependían, al menos en parte, de las microesferas de liberación inmediata que se encuentran en las formulaciones de Fase 6, Fase 7, y Fase 8.

10 Al mirar las concentraciones medias observadas a las 5 horas después de la administración de la dosis, la formulación de Fase 1 tenía una concentración plasmática media de 73,2 ng/ml. En comparación, las formulaciones de liberación retardada de Fase 2, Fase 3, Fase 4, y Fase 5 mostraron mayores concentraciones plasmáticas medias de 207,8 ng/ml, 283,7 ng/ml, 151,3 ng/ml, y 249,1 ng/ml, respectivamente. Las formulaciones de liberación controlada de Fase 6, Fase 7, y Fase 8 mostraron concentraciones plasmáticas medias de 124,2 ng/ml, 95,5 ng/ml, y 50,2 ng/ml, respectivamente.

25 Además, las concentraciones plasmáticas medias a las 6 horas después de la administración de la dosis mostraron datos comparativos similares a los datos a las 4 horas y 5 horas después de la administración de la dosis. La Formulación de Fase 1 tenía una concentración plasmática media de 53,8 ng/ml. De manera similar a los datos a las 4 y 5 horas, las formulaciones de liberación retardada de Fase 2, Fase 3, Fase 4, y Fase 5 mostraron mayores concentraciones plasmáticas medias de 79,1 ng/ml, 105,3 ng/ml, 69,3 ng/ml, y 104,9 ng/ml, respectivamente. Las formulaciones de liberación controlada de Fase 6, Fase 7, y Fase 8 mostraron concentraciones plasmáticas medias de 64,2 ng/ml, 44,3 ng/ml, y 25,6 ng/ml, respectivamente.

30 Por lo tanto, aun cuando la colección de concentraciones plasmáticas en el modelo canino está inherentemente limitada por la menor longitud del tracto gastrointestinal canino en comparación con el tracto gastrointestinal humano, los resultados de la comparación soportan mejores concentraciones plasmáticas de febuxostat para formulaciones de liberación modificada en comparación con formulaciones de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación retardada de Fase 2, Fase 3, Fase 4, y Fase 5 presentan mayores concentraciones

5 plasmáticas medias a las 4, 5, y 6 horas después de la administración de la dosis para todas las formulaciones en comparación con la formulación de liberación inmediata de referencia. Las formulaciones de liberación controlada de Fase 6 y Fase 7 (ambas incorporan microesferas de liberación controlada de 4–6 horas) mostraron mejores concentraciones plasmáticas medias a las 4, 5 y 6 horas (con la excepción de la concentración media para Fase 7 a las 6 horas), aunque no en el grado observado con las formulaciones de liberación retardada. Es posible que estos resultados se deban al hecho de que el componente de liberación controlada para Fase 6 y 7 se diseñó para liberar el agente activo durante 4–6 horas, lo que significa que las formulaciones pueden haber liberado solamente una porción del febuxostat antes de que la formulación pase a través de toda la longitud del tracto gastrointestinal. La formulación de liberación controlada de Fase 8 (que incorpora microesferas de liberación controlada de 10–12 horas) presentó la concentración plasmática media más baja, menor que la formulación de liberación inmediata de referencia. Como se analizó anteriormente, este resultado no es inesperado, dado que es posible que las microesferas de liberación controlada de 10–12 horas (que comprenden 70 % de la formulación) liberaran solamente una pequeña porción del febuxostat antes de pasar a través del tracto gastrointestinal del perro.

15 Ejemplo 11: Resultados de un estudio Fase 1 monodosis, en seres humanos de cuatro formulaciones de febuxostat de liberación prolongada y una formulación de febuxostat de liberación inmediata

Este ejemplo describe los resultados de un estudio Fase 1, monocéntrico, al descubierto, aleatorizado, de 5 cruzamientos. Treinta y cinco sujetos adultos varones y hembras en edades de 18 a 55 años, incluyéndolas, de buena salud, se seleccionaron para participar en este estudio. Los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en números iguales a 1 de 5 grupos de secuencia de formulación como se muestra en la Tabla 14.

20 **Tabla 14 Grupos de secuencia de formulación**

Secuencia	Número de sujetos	Formulaciones				
		Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
1	7	A	B	E	C	D
2	7	B	C	A	D	E
3	7	C	D	B	E	A
4	7	D	E	C	A	B
5	7	E	A	D	B	C

Formulación A (referencia): comprimido de febuxostat (Uloric®) de IR de 80 mg.

Formulación B (prueba): cápsula de febuxostat prototipo de dos pulsos (80 mg) (TMX–67 XR Formulación B).

Formulación C (prueba): cápsula de febuxostat prototipo de tres pulsos (80 mg) (TMX–67 XR Formulación C).

Formulación D (prueba): cápsula de febuxostat con combinación de liberación pulsátil y continua (80 mg) (TMX–67 Formulación D).

Formulación E (prueba): cápsula de febuxostat prototipo de liberación continua (80 mg) (TMX–67 XR Formulación E).

Todos los sujetos en el estudio recibieron 5 formulaciones de febuxostat (IR, 2 pulsos, 3 pulsos, combinación de liberación pulsátil y continua, y liberación continua) de manera cruzada, de acuerdo con el esquema de aleatorización. Una representación esquemática del diseño del estudio se muestra en la Tabla 15.

**Tabla 15 Representación esquemática del diseño del estudio**

Tamizaje	Registro	Período de tratamiento	Reposo
Días –28 a –2	Día –1 de cada	Febuxostat 80 mg QD en el Día 1 de cada período [1 de 5 formulaciones diferentes (A–E) que contienen una dosis de 80 mg de	Al menos 7 días entre la dosis recibida en un período y la dosis en el



Tamizaje	Registro	Período de tratamiento	Reposo
	período	febuxostat proporcionada en cada período]	período siguiente
		Días 1–3 de cada período	
	← Confinamiento en la Unidad →		

#### Recolección de muestras para farmacocinética

5 Las muestras de sangre (4 ml) para la determinación de la concentración plasmática de febuxostat se recolectaron en los puntos de tiempo designados durante 48 horas después de la administración de 80 mg de febuxostat en los Períodos 1 al 5. Las concentraciones plasmáticas de febuxostat se cuantificaron con el uso de un ensayo validado de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

#### Resultados farmacocinéticos

10 El resumen de los parámetros farmacocinéticos medios estimados para febuxostat después de la administración de cinco formulaciones diferentes de 80 mg de febuxostat se resumen en la Tabla 16. Los perfiles de concentración plasmática media de febuxostat en el tiempo (formatos lineal y logarítmico lineal) después de la administración oral de una sola dosis de 80 mg de comprimido de febuxostat de liberación inmediata y cuatro formulaciones de cápsulas de liberación prolongada de 80 mg se presentan en las Figuras 8A y 8B. En todos los sujetos, el febuxostat se detectó en plasma inmediatamente sin desfase temporal de la absorción después de la administración de la dosis oral. Las concentraciones plasmáticas de febuxostat cayeron por debajo de la concentración objetivo de 100 ng/ml a aproximadamente 16 horas después de la dosis después de la administración de formulaciones de liberación prolongada (Formulaciones B–E).

**Tabla 16 Resumen de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para febuxostat después de la administración de una sola dosis oral de 80 mg de comprimido de febuxostat de liberación inmediata y cuatro formulaciones de liberación prolongada de 80 mg.**

	T <sub>máx</sub> (a)	C <sub>máx</sub>	AUC(0–t <sub>lqc</sub> )	AUC(0–inf)	T <sub>1/2</sub>	CL/F	V <sub>z</sub> /F
	(h)	(ng/ml)	(ng·h/ml)	(ng·h/ml)	(h)	(L/h)	(L)
<b>Formulación de IR A</b>							
<b>N</b>	35	35	35	33	33	33	33
<b>Media</b>	1,0	3136,5	9495,8	9679,8	6,5	9,18	85,3
<b>SD</b>	0,5–3,0	1139,73	2769,23	2836,58	1,88	3,693	34,91
<b>% CV</b>	–	36	29	29	29	40	41
<b>Formulación de liberación prolongada B</b>							
<b>N</b>	34	34	34	27	27	27	27
<b>Media</b>	3,0	1186,6	6749,3	7133,2	9,7	12,52	171,1
<b>SD</b>	0,5–6,0	407,31	2198,84	2497,88	3,65	4,333	78,2
<b>% CV</b>	–	34	33	35	38	35	46

<b>Formulación de liberación prolongada C</b>							
<b>N</b>	34	34	34	32	32	32	32
<b>Media</b>	3,0	1292,2	7407,7	7726,7	9,0	11,49	146,6
<b>SD</b>	0,5–6,0	477,16	2556,45	2668,54	3,90	3,683	77,26
<b>% CV</b>	–	37	35	35	43	32	53
<b>Formulación de liberación prolongada D</b>							
<b>N</b>	35	35	35	31	31	31	31
<b>Media</b>	1,0	1132,9	5832,0	6175,8	9,3	14,55	187,7
<b>SD</b>	0,5–6,0	424,30	2254,62	2357,24	3,78	4,844	82,04
<b>% CV</b>	–	37	39	38	41	33	44
<b>Formulación de liberación prolongada E</b>							
<b>N</b>	34	34	34	31	31	31	31
<b>Media</b>	1,5	1246,6	5182,8	5334,2	7,6	17,05	169,1
<b>SD</b>	0,5–3,0	382,04	1911,91	2019,25	4,48	7,423	71,78
<b>% CV</b>	–	31	37	38	59	44	42
<p>A = comprimido de febuxostat de IR de 80 mg</p> <p>B = formulación de cápsula de febuxostat de liberación prolongada de 80 mg (dos pulsos)</p> <p>C = formulación de cápsula de febuxostat de liberación prolongada de 80 mg (tres pulsos)</p> <p>D = formulación de cápsula de febuxostat de liberación prolongada de 80 mg (combinación de pulsátil y continua)</p> <p>E = formulación de cápsula de febuxostat de liberación prolongada de 80 mg (liberación continua).</p>							

## Ejemplo 12: Comprimidos osmóticos de febuxostat

- 5 Se preparó una formulación de comprimidos osmóticos con el uso de la tecnología de núcleo hinchable. El comprimido consiste en una capa de fármaco y una capa de polímero hinchable. Este comprimido de dos capas se recubre con una membrana semipermeable que comprende acetato de celulosa y polietilenglicol. Se perforó un agujero en la superficie superior del comprimido mediante láser. La membrana semipermeable permite que el agua se absorba en el comprimido, sin embargo no permite la difusión de cualquier otro material a través de la membrana.
- 10 La capa de polímero hinchable se hincha a medida que absorbe agua y empuja el fármaco fuera del orificio perforado con láser. La composición de la capa de polímero hinchable y el grosor de la membrana semipermeable afectan la liberación del fármaco. Varias formulaciones de comprimidos se muestran en la Tabla 17 a continuación. La formulación 1 se diseña para proporcionar una duración de liberación más larga dado que contiene menor cantidad de agente osmótico NaCl. Se espera que una mayor cantidad de agente osmótico en la formulación 2 produzca una hinchazón más rápida del polímero.

15 Tabla 17:

	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
	% en peso de capa	Peso por comp (mg)	% en peso de capa	Peso por comp (mg)	% en peso de capa	Peso por comp (mg)
<b>Capa de fármaco</b>		300		300		225
Febuxostat	26,7		26,7		35,6	
PEO WSRN 10	72,8		72,8		63,9	
Estearato de magnesio	0,5		0,5		0,5	
<b>Capa de empuje</b>		150		150		150
PEO Coag	64,5		49,7		64,5	
NaCl	34,8		49,6		34,8	
Blue Lake #2	0,2		0,2		0,2	
Estearato de magnesio	0,5		0,5		0,5	

5 La formulación 3 se recubrió con una capa semipermeable que consiste en acetato de celulosa (CA) y PEG 3350. La relación de CA:PEG puede variarse. Por ejemplo, la relación de CA:PEG puede estar en el intervalo de 5:5 a 9:1. Una relación CA:PEG de 6:4 produce una liberación más rápida del comprimido en comparación con la relación 7:3 como se observa en la Figura 9. La cantidad de recubrimiento puede variarse con el uso de técnicas de rutina conocidas en la materia para ajustar el perfil de disolución según se desee.

10 Los comprimidos osmóticos pueden recubrirse con una capa de liberación inmediata del fármaco (febuxostat) para superar el desfase temporal como se muestra en la Figura 10. En esta Figura 10, un comprimido de 60 mg de febuxostat (formulación 2 anterior) se encuentra recubierto con 20 mg de febuxostat que se espera que se libere inmediatamente y por lo tanto se vuelva disponible para la absorción.

15 Los multiparticulados osmóticos se prepararon mediante la deposición de una capa de febuxostat sobre esferas de celulosa microcristalina con el uso de técnicas de rutina en la materia. Las microesferas con capa de fármaco se recubren con una capa de disgregante (tal como croscarmelosa de sodio, crospovidona, etc.) y después se recubren con una dispersión acuosa de etilcelulosa. Como se observa en la Figura 11, es posible obtener un multiparticulado de las características de liberación deseadas mediante la variación de la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa. Los multiparticulados de estallido pueden ser microesferas no recubiertas combinadas para proporcionar sistemas de formulación de 2 pulsos similares a otros sistemas de 2 pulsos descritos en la presente descripción.

20 Un experto en la materia apreciará fácilmente que la presente descripción se adapta bien para llevar a cabo los objetivos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como aquellos inherentes a estos. Resultará fácilmente evidente para un experto en la materia que pueden realizarse sustituciones y modificaciones variables a la descripción descrita en la presente descripción sin apartarse del alcance y espíritu de la descripción. Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas de los niveles de los expertos en la materia a la cual pertenece la invención. Todas las patentes y publicaciones se incorporan como referencia en la  
25 presente descripción en la misma medida como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

La descripción descrita ilustrativamente en la presente descripción puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se describen específicamente en la presente descripción. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente descripción cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en", y "que consiste en" puede reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones empleados se usan como términos descriptivos y no de limitación, y con el uso de estos términos y expresiones no hay intención de excluir cualquier equivalente de las características que se muestran y describen o porciones de estas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la descripción reivindicada. Así, debe entenderse que aunque la presente descripción se ha descrito específicamente mediante modalidades preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos descritos en la presente descripción, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de esta descripción como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Además, cuando las características o aspectos de la descripción se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la descripción también se describe de ese modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro, y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro se describen completamente.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende microesferas de febuxostat de liberación inmediata en una cantidad que varía de 20 % a 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de febuxostat de liberación retardada que tienen una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8 en una cantidad que varía de 60 % a 80 % (p/p) del peso total de la composición,
- 5 en donde dichas microesferas de liberación inmediata comprenden
- (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 50 % a 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, y
- (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 45 % a 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 3; y
- 10 en donde dichas microesferas de liberación retardada comprenden
- (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 40,5 % a 43 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada,
- (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 35 % a 40 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 3,
- (c) una capa de polímero entérico de liberación retardada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero entérico de liberación retardada en una cantidad que varía de 17 % a 20 % (p/p) de la microesfera de liberación retardada, dicho polímero entérico de liberación retardada comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B en una relación que varía de 0,1 a 0,5, y
- 20 (d) un plastificante en una cantidad que varía de 1 % a 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho plastificante comprende citrato de trietilo.
- 25 2. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde la cantidad total de febuxostat contenida en la composición es 80 mg.
3. La composición farmacéutica modificada de la reivindicación 1, en donde dichas microesferas se incorporan en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que comprende píldoras, comprimidos y cápsulas.
- 30 4. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende microesferas de febuxostat de liberación inmediata en una cantidad que varía de 20 % a 40 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de febuxostat de liberación retardada y controlada que tienen una solubilidad a niveles de pH mayores que o iguales a 6,8 y que proporcionan liberación prolongada de febuxostat durante un período de 4 horas a 6 horas, en una cantidad que varía de 60 % a 80 % (p/p) del peso total de la composición,
- 35 en donde dichas microesferas de liberación inmediata comprenden
- (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 50 % a 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, y
- (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 45 % a 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 3; y
- 40 en donde dichas microesferas de liberación retardada y controlada comprenden
- (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 34 % a 37 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada,
- (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 31 % a 34 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 2,5,
- 45

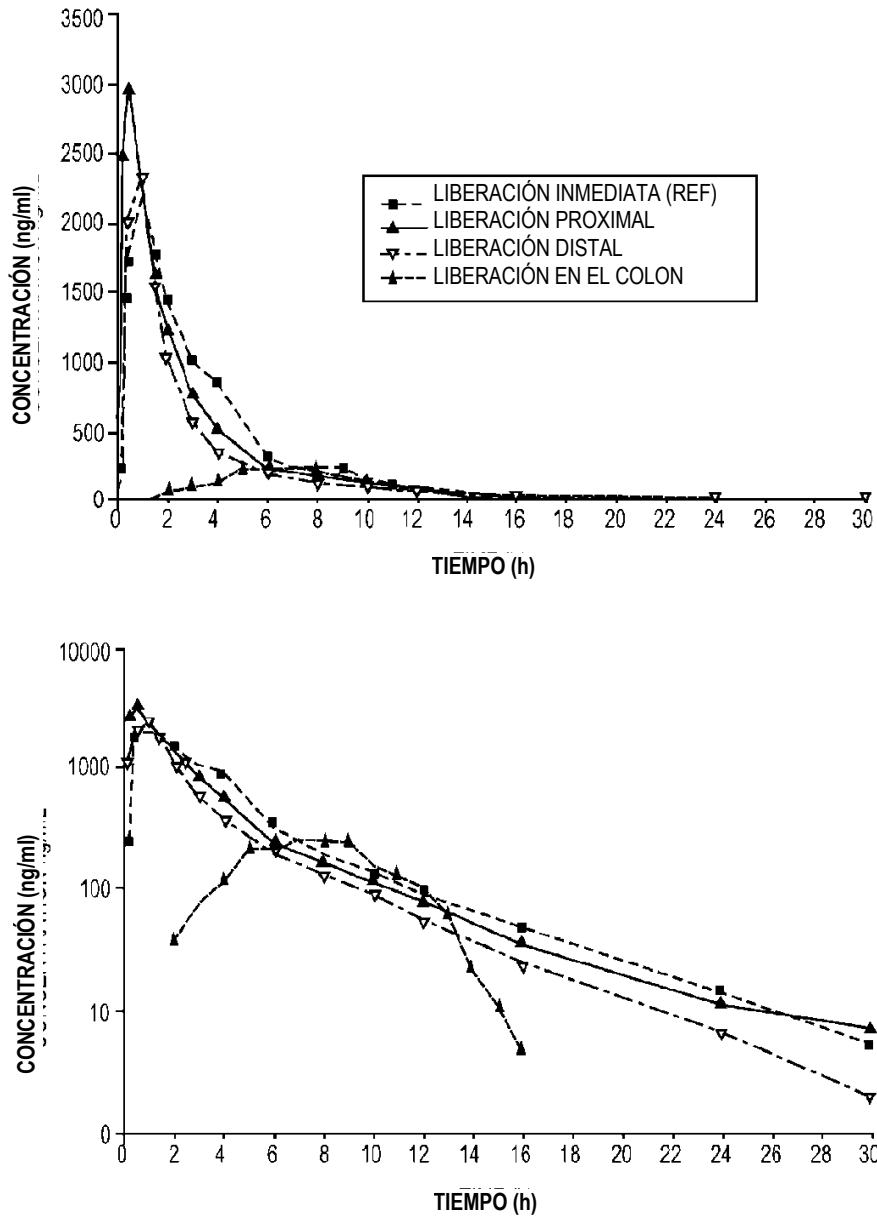
- 5 (c) una capa de liberación controlada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero de liberación controlada en una cantidad que varía de 10 % a 14 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho polímero de liberación controlada comprende una mezcla de dispersión acuosa de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa, la relación de dispersión acuosa de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 3,
- 10 (d) una capa de liberación retardada a pH 6,8 que encapsula la capa de liberación controlada que comprende un polímero de liberación retardada a pH 6,8 en una cantidad que varía de 17,5 % a 20 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho polímero de liberación retardada a pH 6,8 comprende una mezcla de copolímero de ácido metacrílico tipo A y copolímero de ácido metacrílico tipo B, la relación de copolímero tipo A respecto a copolímero tipo B varía de 0,1 a 0,5, y
- (e) un plastificante en una cantidad que varía de 1 % a 3 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación retardada y controlada, dicho plastificante comprende citrato de trietilo.
- 15 5. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 4, en donde la cantidad total de febuxostat contenida en la composición es 80 mg.
6. La composición farmacéutica modificada de la reivindicación 4, en donde dichas microesferas se incorporan en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que comprende píldoras, comprimidos y cápsulas.
- 20 7. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende microesferas de febuxostat de liberación inmediata en una cantidad que varía de 10 % a 30 % (p/p) del peso total de la composición y microesferas de febuxostat de liberación controlada que proporcionan liberación prolongada de febuxostat durante un período de 10 horas a 12 horas, en una cantidad que varía de 70 % a 90 % (p/p) del peso total de la composición,
- en donde dichas microesferas de liberación inmediata comprenden
- 25 (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 50 % a 55 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, y
- (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 45 % a 50 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación inmediata, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 3; y
- 30 en donde dichas microesferas de liberación controlada comprenden
- (a) un núcleo inerte en una cantidad que varía de 47 % a 51 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada,
- 35 (b) una capa de liberación inmediata que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla de febuxostat e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 42 % a 48 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada, la relación de febuxostat respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1,5 a 2,5, y
- 40 (c) una capa de liberación controlada que encapsula la capa de liberación inmediata que comprende un polímero de liberación controlada, dicho polímero de liberación controlada comprende una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa en una cantidad que varía de 4 % a 8 % (p/p) del peso de la microesfera de liberación controlada, la relación de etilcelulosa respecto a hidroxipropil metilcelulosa varía de 1 a 2.
8. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 7, en donde la cantidad total de febuxostat contenida en la composición es 80 mg.
- 45 9. La composición farmacéutica modificada de la reivindicación 7, en donde dichas microesferas se incorporan en una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que comprende píldoras, comprimidos y cápsulas.
10. La composición farmacéutica de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 7, para el uso en el tratamiento de un paciente que padece de gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva y que necesita tratamiento de estos, el tratamiento comprende la etapa de:
- 50

administrar a un sujeto que padece de gota, hiperuricemia, prostatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, prolongación del intervalo QT, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva y que necesita tratamiento de estos, una cantidad con eficacia terapéutica de la composición farmacéutica de liberación modificada.

5

**Figura 1**

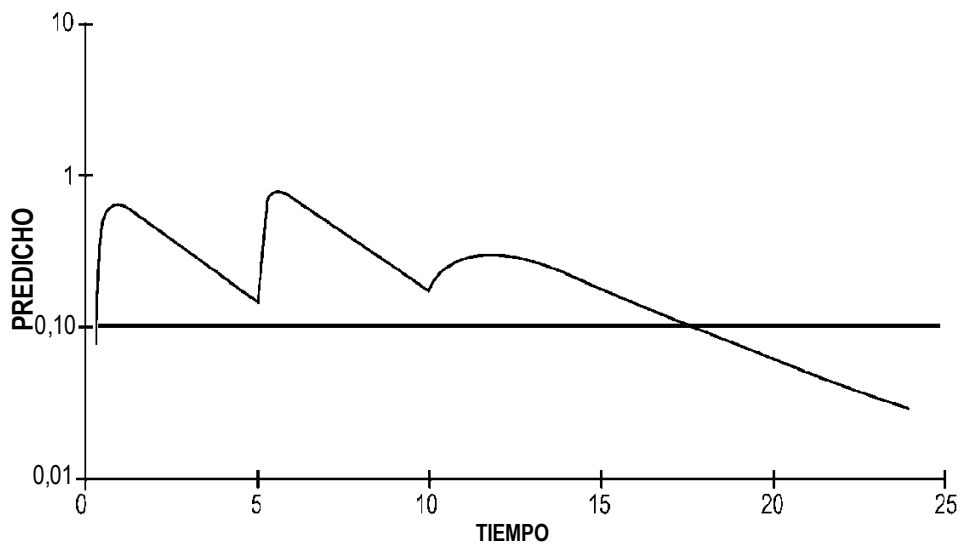
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS DE FEBUXOSTAT (FORMATO LINEAL ARRIBA Y LOGARÍTMICO LINEAL ABAJO) DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA SOLA DOSIS ORAL DE 80 mg DE FEBUXOSTAT LIBERADO EN VARIAS LOCALIZACIONES DEL TRACTO GI EN 12 SUJETOS





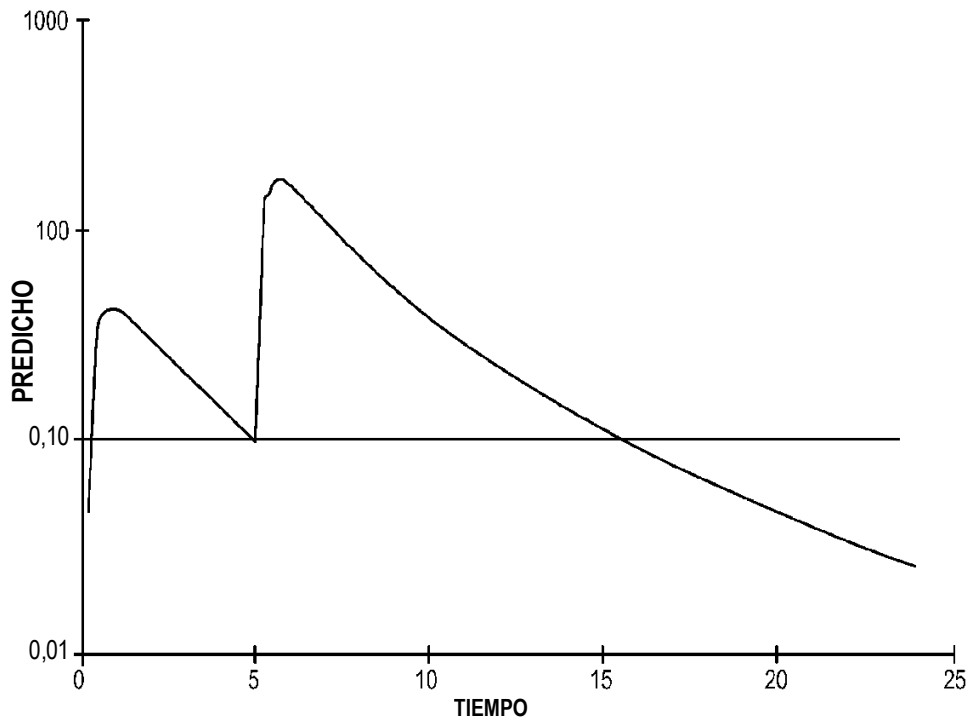
## Figura 2

PERFIL PLASMÁTICO ESTIMADO PARA UNA DOSIS DE 80 mg DE FEBUXOSTAT EN 3 PULSOS, PULSO 1 ( $D^*0,3$ ,  $t=0$ ) LIBERACIÓN INMEDIATA + PULSO 2 ( $D^*0,3$ ,  $t=5$  h) LIBERACIÓN RETARDADA A 5 HORAS + PULSO 3 ( $D^*0,45^*0,4$ ,  $t=10$  h) LIBERACIÓN RETARDADA A 10 HORAS



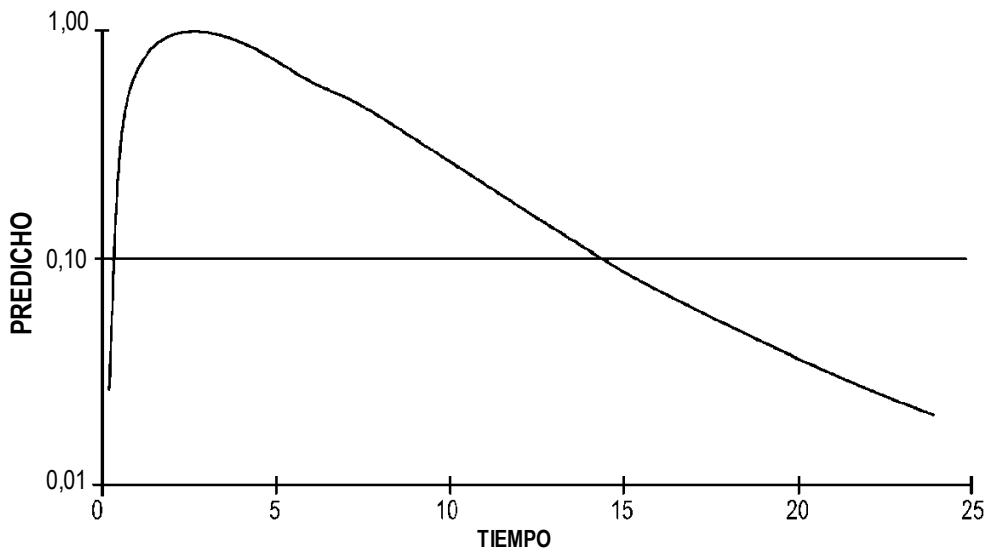
### Figura 3

PERFIL PLASMÁTICO ESTIMADO PARA UNA DOSIS DE 80 mg DE FEBUXOSTAT EN  
 2 PULSOS, PULSO 1 ( $D^*0,2, t=0$ ) LIBERACIÓN INMEDIATA + PULSO 2 ( $D^*0,75, t=5$  h)  
 LIBERACIÓN A 5 HORAS + LIBERACIÓN DEL 5 % DE LA DOSIS EN EL COLON  
 ( $D^*0,45^*0,05, t=10$  h)



### Figura 4

PERFIL PLASMÁTICO ESTIMADO PARA UNA FORMULACIÓN DE FEBUXOSTAT DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ER) DE 80 mg, EN DONDE EL 90 % DE LA ABSORCIÓN SE COMPLETÓ EN 6 HORAS CON  $K_a=0,462 \text{ h}^{-1}$ , Y 10 % DE LA DOSIS SE ABSORBIÓ EN EL COLON CON  $FREL=0,45$

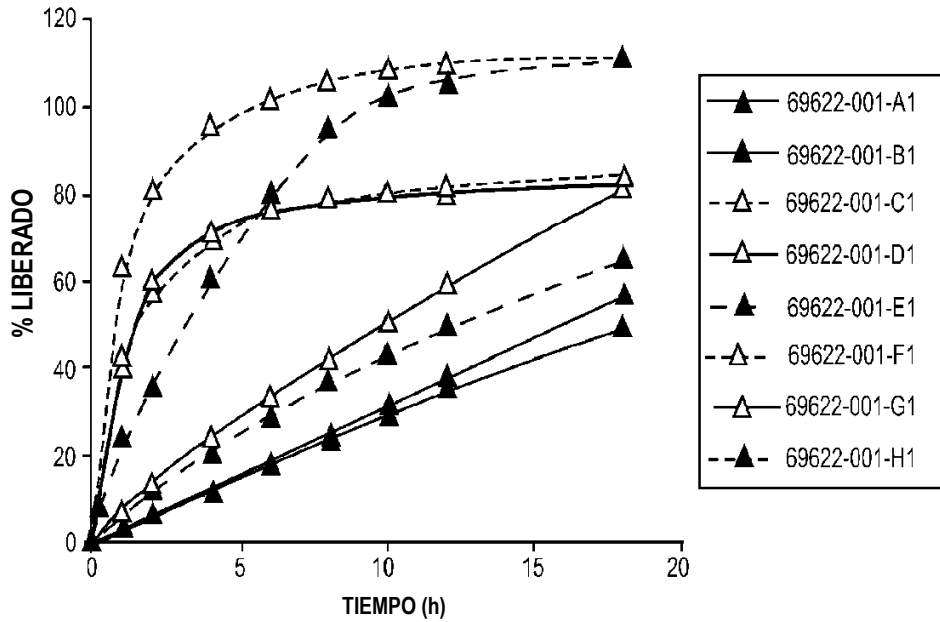


**Figura 5**  
**FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE MATRIZ DE FEBUXOSTAT DE LIBERACIÓN MODIFICADA**

FORMULACIÓN	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
FEBUXOSTAT %	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7
HIPROMELOSA K100LV %	30,0	30,0	15,0	15,0	30,0	15,0	15,0	30,0
AVICEL PH 101 %	34,7	11,6	50,5	15,3	13,1	16,8	46,0	39,2
EUDRAGIT EPO %	6,0	6,0	0	6,0	0,0	0,0	6,0	0,0
LACTOSA %	11,6	34,7	16,8	46,0	39,2	50,5	15,3	13,1
MG ESTEARATO	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

### Figura 6

PERFILES DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS DE MATRIZ DE  
 FEBUXOSTAT DE LIBERACIÓN MODIFICADA (50 mg) EN TAMPÓN  
 FOSFATO 0,5 M pH 6,8



### Figura 7

PERFILES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA EN EL TIEMPO EN PERROS PARA LAS FORMULACIONES DE FEBUXOSTAT DESCRITAS EN EL EJEMPLO 10

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA (MEDIA) EN PERROS DE LA FORMULACIÓN ULORIC XR EN EL TIEMPO

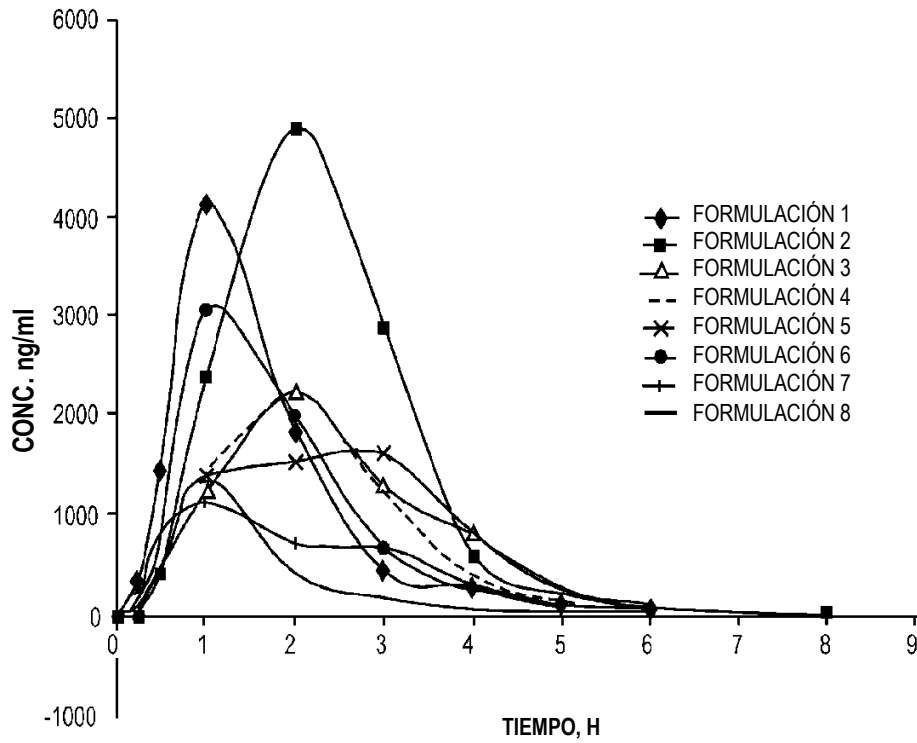


Figura 8A

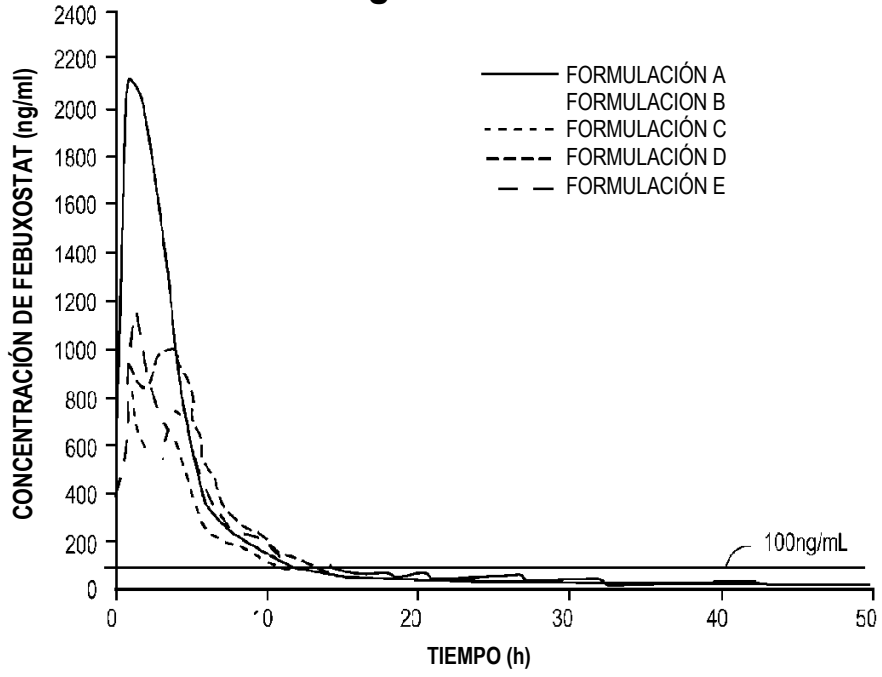


Figura 8B

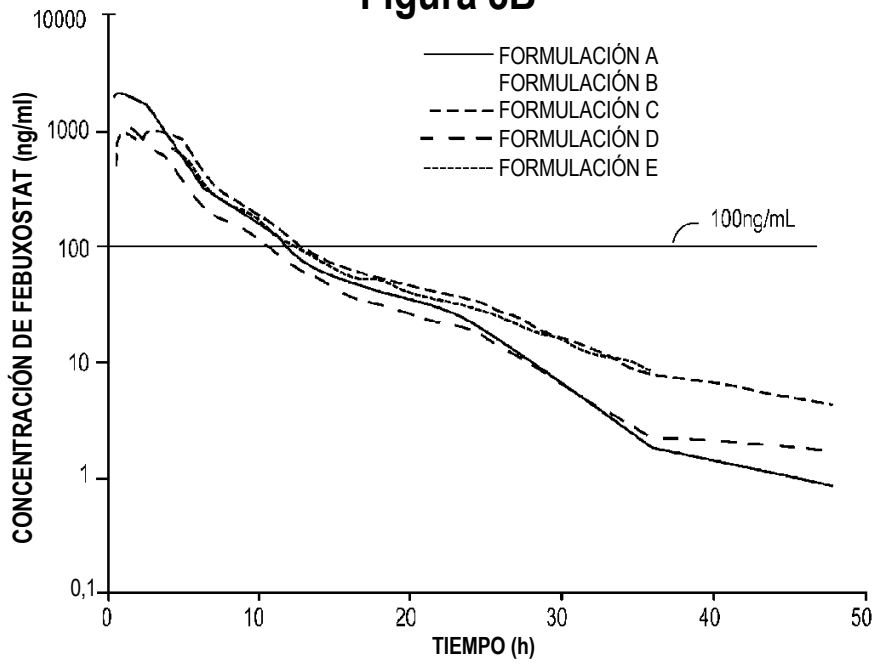


Figura 9

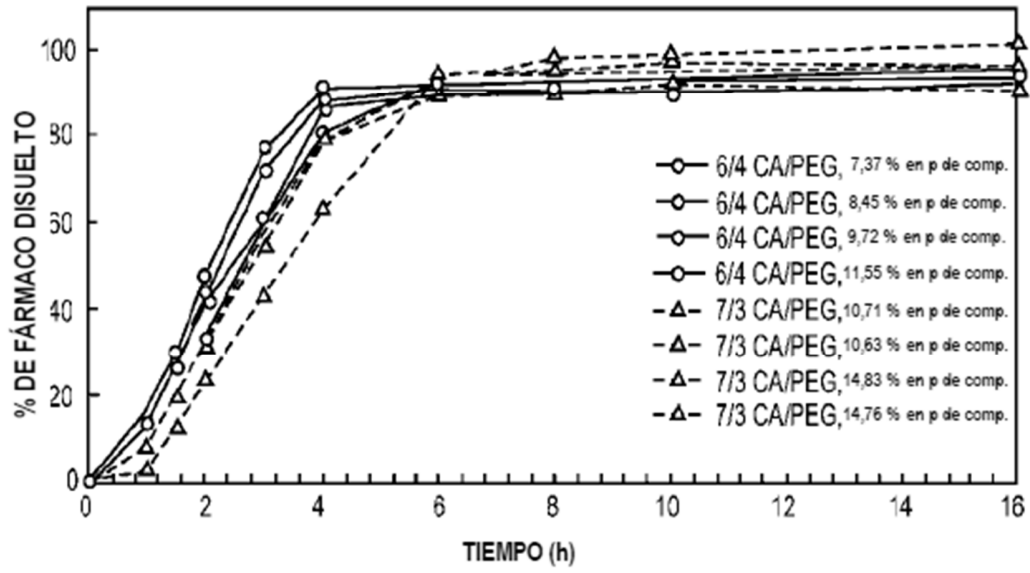
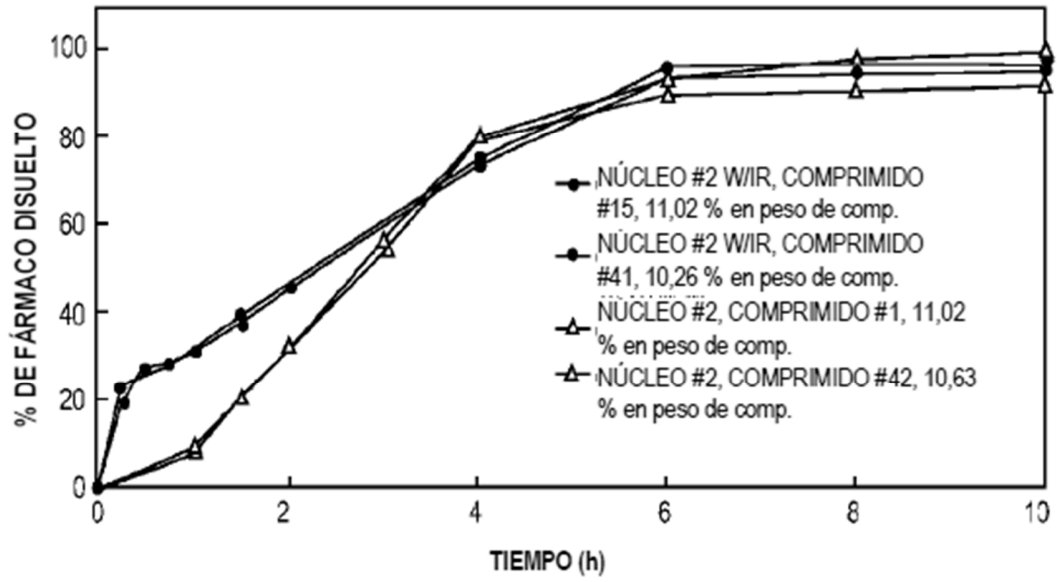




Figura 10



**Figura 11**

6,7 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 19 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 12,9 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 19 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 18,5 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 19 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 17,6 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 35 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 25 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 35 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 31 % DE AQUACOAT EN P DE COMP. RESPECTO A 35 % DE DISGREGANTE EN P DE COMP.  
 DL SOBRE CELPHERE 507

