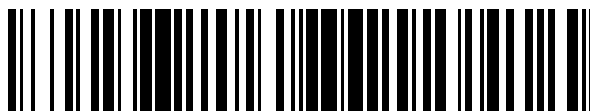


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 996**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/42 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2014 PCT/CA2014/050828**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16029290**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2014 E 14900963 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 3185856**

54 Título: **Formulación de liberación plurimodal de doxilamina y piridoxina y/o metabolitos o sales de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2018

73 Titular/es:

**DUCHESNAY INC. (100.0%)
950 Boul. Michèle-Bohec
Blainville, Québec J7C 5E2, CA**

72 Inventor/es:

**VRANDERICK, MANON;
ST-ONGE, JEAN-LUC;
GALLO, MICHELE y
GERVAIS, ÉRIC**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 674 996 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

Formulación de liberación plurimodal de doxilamina y piridoxina y/o metabolitos o sales de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere generalmente a formas de dosificación y usos y envases de las mismas, por ejemplo, la gestión de náuseas y vómitos, tal como para la prevención y/o el tratamiento de náuseas y vómitos del embarazo (NVP).

10

TÉCNICA ANTECEDENTE

Las náuseas y vómitos del embarazo (NVP), también conocidos como "náuseas matutinas", son muy comunes. Afecta del 50 % al 80 % de las mujeres embarazadas con diversos grados de gravedad.

15

Comúnmente se producen dentro de las primeras 4 a 16 semanas de embarazo, aproximadamente el 20 % de las mujeres continuarán experimentando NVP durante un periodo de tiempo más prolongado. Algunas mujeres pueden padecer NVP hasta el término del embarazo. Las náuseas y los vómitos pueden tener efectos adversos graves. Si es lo suficientemente grave, la NVP puede causar deshidratación, con desequilibrios de sal y vitamínicos asociados.

20

Estos y otros efectos pueden ser perjudiciales para la salud de la mujer y el bienestar de su bebé. En su forma más grave, la NVP puede manifestarse como hiperémesis gravídica, una afección potencialmente mortal que afecta del 0,5 % al 2 % de los embarazos, que se caracteriza por vómitos prolongados, arcadas, deshidratación severa y pérdida de peso que requiere hospitalización.

25

La combinación de liberación retardada de succinato de doxilamina/piridoxina HCl (10 mg cada uno), comercializado en Canadá con el nombre comercial Diclectin® y en Estados Unidos bajo con el nombre comercial Diclegis®, es el único medicamento aprobado en Canadá y Estados Unidos para el tratamiento de NVP. Su seguridad y eficacia para el tratamiento de NVP es reconocida por la comunidad médica, y su seguridad durante todo el embarazo se ha establecido desde hace mucho tiempo.

30

Sin embargo, existe la necesidad del desarrollo de nuevos sistemas y formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, aquellos que tienen un perfil y/o estabilidad farmacocinética mejorada, para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos, tales como en NVP.

35

La presente descripción se refiere a varios documentos, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

40

La presente invención se refiere a los siguientes puntos 1 a 45:

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende un núcleo que comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- un revestimiento entérico que rodea dicho núcleo;
- un primer revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho revestimiento entérico y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina farmacéuticamente aceptable o una sal de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- un segundo revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicha piridoxina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y si dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha piridoxina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal

45

50

55

farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La forma de dosificación oral sólida del punto 1, en la que dicho núcleo comprende aproximadamente 10 mg de dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

3. La forma de dosificación oral sólida del punto 1 o 2, en la que dicho núcleo comprende succinato de doxilamina.

4. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que dicho núcleo comprende aproximadamente 10 mg de dicha piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

5. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que dicho núcleo comprende clorhidrato de piridoxina.

6. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende aproximadamente 10 mg de dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

7. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende succinato de doxilamina.

8. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende aproximadamente 10 mg de dicha piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20

9. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 8, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende clorhidrato de piridoxina.

10. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en la que dicho primer y/o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende un sistema de revestimiento de película.

11. La forma de dosificación oral sólida del punto 10, en la que dicho sistema de revestimiento de película comprende un polímero y un plastificante.

25

12. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 11, en la que dicho núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

13. La forma de dosificación oral sólida del punto 2, en la que dicho núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

30

14. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 13, en la que dicho revestimiento entérico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

15. La forma de dosificación oral sólida del punto 14, en la que dicho revestimiento entérico está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 12 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

35

16. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 15, en la que dicho revestimiento entérico comprende un polímero o copolímero acrílico.

17. La forma de dosificación oral sólida del punto 16, en la que dicho polímero o copolímero acrílico es un copolímero a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

40

18. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 17, en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 12 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.

19. La forma de dosificación oral sólida del punto 8, en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 6 % a aproximadamente el 10 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.

45

20. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 19, que comprende además un primer revestimiento intermedio que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo.

21. La forma de dosificación oral sólida del punto 20, en la que dicho primer revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.

50

22. La forma de dosificación oral sólida del punto 21, en la que dicho primer revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.

23. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 20 a 22, en la que dicho primer revestimiento intermedio comprende un sistema de revestimiento de película.

55

24. La forma de dosificación oral sólida del punto 23, en la que dicho sistema de revestimiento de película comprende un polímero y un plastificante.

25. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 24, en la que dicho segundo revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a

aproximadamente el 15 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

26. La forma de dosificación oral sólida del punto 25, en la que dicho segundo revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

5 27. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 26, que comprende además un segundo revestimiento intermedio entre dicho núcleo y dicho revestimiento entérico.

28. La forma de dosificación oral sólida del punto 27, en la que dicho segundo revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

10 29. La forma de dosificación oral sólida del punto 28, en la que dicho segundo revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 6 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

30. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los artículos 24 a 26, en la que dicho segundo revestimiento intermedio comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante.

15 31. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los artículos 27 a 30, que comprende además un revestimiento de sellado que rodea dicho segundo revestimiento que contiene principio activo.

32. La forma de dosificación oral sólida del punto 31, en la que dicho revestimiento de sellado está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

20 33. La forma de dosificación oral sólida del punto 32, en la que dicho revestimiento de sellado está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 8 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

34. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 31 a 33, en la que dicho revestimiento de sellado comprende un sistema de revestimiento de película.

25 35. La forma de dosificación oral sólida del punto 34, en la que dicho sistema de revestimiento de película comprende un polímero y un plastificante.

36. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 31 a 35, que comprende además un agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólido que rodea dicho revestimiento de sellado.

30 37. La forma de dosificación oral sólida del punto 36, en la que dicho agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólida está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,5 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

38. La forma de dosificación oral sólida del punto 36 o 37, en la que dicho agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólida comprende cera.

35 39. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 38, en la que dicho núcleo comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40. La forma de dosificación oral sólida del punto 39, en la que dicho núcleo comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

40 41. La forma de dosificación oral sólida del punto 40, en la que dicho núcleo comprende de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 65 % (p/p) de celulosa microcristalina, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal, de aproximadamente el 16 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de trisilicato de magnesio, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de croscarmelosa sódica, y de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de estearato de magnesio.

45 42. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 41, en la que dicha forma de dosificación oral sólida es un comprimido.

43. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 42, para su uso en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo humano.

50 44. La forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 42, para su uso en la fabricación de un medicamento para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo humano.

45. Uso de la forma de dosificación oral sólida de uno cualquiera de los puntos 1 a 42, para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo humano.

55 Otros objetos, ventajas y características de la presente invención se harán más evidentes tras la lectura de la siguiente descripción de realizaciones específicas de la misma, dada a modo de ejemplo solamente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los estudios descritos en el presente documento muestran una mejora en el perfil del producto de degradación de succinato de doxilamina y piridoxina HCl en el componente de liberación inmediata de formulaciones de liberación plurimodal cuando los dos ingredientes se incorporan en revestimientos separados.

5 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende

un núcleo que comprende un componente de doxilamina y un componente de piridoxina;
un revestimiento entérico que rodea dicho núcleo;

10 un primer revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho revestimiento entérico y que comprende un componente de doxilamina o un componente de piridoxina; y
un segundo revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo y que comprende un componente de doxilamina o un componente de piridoxina;

15 en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicho componente de doxilamina, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicho componente de piridoxina, y si dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicho componente de piridoxina, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicho componente de doxilamina.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende

un núcleo que comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal de la misma, y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal de la misma;
un revestimiento entérico que rodea dicho núcleo;

25 un primer revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho revestimiento entérico y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal de la misma; y
un segundo revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal de la misma;

35 en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicha piridoxina o sal de la misma, y si dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha piridoxina o sal de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal de la misma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida (por ejemplo, un comprimido farmacéutico) que comprende un núcleo recubierto con un revestimiento entérico,

40 el núcleo comprende un componente de doxilamina (doxilamina o una sal de la misma, tal como succinato de doxilamina) y un componente de piridoxina (piridoxina o una sal de la misma, tal como clorhidrato de piridoxina), el núcleo revestido con el revestimiento entérico se reviste adicionalmente con dos revestimientos que contienen principio activo situados encima (es decir, rodeando/cubriendo) el revestimiento entérico,
45 uno de los dos revestimientos que contienen principios activos que comprende un componente de doxilamina (doxilamina o una sal de la misma, tal como succinato de doxilamina) y que está sustancialmente libre de un componente de piridoxina (piridoxina o una sal de la misma, tal como clorhidrato de piridoxina), y
comprendiendo el otro de los dos revestimientos que contienen principios activos un componente de piridoxina (piridoxina o una sal de la misma, tal como clorhidrato de piridoxina) y que está sustancialmente libre de un componente de doxilamina (doxilamina o una sal de la misma, tal como succinato de doxilamina). En una
50 realización, los dos revestimientos que contienen principio activo están separados entre sí por un revestimiento intermedio.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para indicar que un valor incluye una variación de error inherente para el dispositivo o el método que se emplea para determinar el valor, o incluye valores próximos a
55 los valores mencionados, por ejemplo, dentro del 10 % de los valores mencionados (o intervalo de valores).

El término "núcleo" como se usa en el presente documento, se refiere al componente central de la forma de dosificación oral sólida que comprende un principio o principios activos y que está revestido con los diferentes revestimientos definidos en el presente documento. El núcleo puede comprender adicionalmente uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, en realizaciones, uno o más de los revestimientos descritos en el presente documento, pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un "excipiente", como se usa en el presente documento, tiene su significado normal en la técnica y es cualquier ingrediente de una forma de dosificación oral que no sea un principio activo (fármaco) en sí mismo. Los excipientes incluyen, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, cargas, agentes espesantes, disgregantes, plastificantes, revestimientos, formulaciones de capas barrera, lubricantes, agentes estabilizantes, agentes retardantes de la liberación y otros componentes. "Excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier excipiente que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos y que no sea tóxico para el sujeto, es decir, es un tipo de excipiente y/o es para su uso en una cantidad que no es tóxica para el sujeto. En el caso de una mujer embarazada, el excipiente farmacéuticamente aceptable tampoco es tóxico para el embrión o el feto, es decir, un excipiente farmacéutico adecuado para su administración a una mujer embarazada. Por lo tanto, en formas de dosificación para la administración a sujetos embarazadas, se excluyen los excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen propiedades teratogénicas y/o que están contraindicados para su uso en el embarazo. Los excipientes se conocen bien en la técnica, y el presente sistema no está limitado en estos aspectos. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, A. Gennaro, Ed., Mack Pub. Co. (Easton, Pa., 1990), Capítulos 88-91. En ciertas realizaciones, una o más formulaciones de la forma de dosificación incluyen excipientes, incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, uno o más aglutinantes (agentes aglutinantes), agentes espesantes, tensioactivos, diluyentes, agentes retardantes de la liberación, colorantes, agentes saporíferos, cargas, disgregantes/agentes promotores de disolución, lubricantes, plastificantes, acondicionadores de flujo de sílice, emolientes, agentes antiaglomerantes, agentes antiadherentes, agentes estabilizantes, agentes antiestáticos, agentes de hinchamiento y cualquier combinación de los mismos. Como reconocerán los expertos, un único excipiente puede cumplir más de dos funciones a la vez, por ejemplo, puede actuar tanto como agente aglutinante como agente espesante. Como los expertos también reconocerán, estos términos no son mutuamente exclusivos necesariamente.

Los diluyentes útiles, por ejemplo, cargas, que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, fosfato dicálcico, difosfato cálcico, carbonato cálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, cloruro sódico, almidones, azúcar en polvo, dióxido de silicio coloidal, óxido de titanio, alúmina, talco, sílice coloidal, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada y combinaciones de los mismos. Las cargas que pueden añadir volumen a los comprimidos con una dosificación mínima del fármaco para producir comprimidos de tamaño y peso adecuados incluyen croscarmelosa sódica NF/EP (por ejemplo, Ac-Di-Sol); lactosa anhidra NF/EP (por ejemplo, Pharmatose™ DCL 21); y/o povidona USP/EP. En una realización, el núcleo de la forma de dosificación oral sólida comprende un diluyente o carga, preferiblemente celulosa microcristalina.

Los materiales aglutinantes que pueden emplearse en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, almidones (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, povidona, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, dióxido de silicio coloidal NF/EP (por ejemplo, Cab-O-Sil™ M5P), Celulosa microcristalina silicificada (SMCC), por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada NF/EP (por ejemplo, Prosolv™ SMCC 90), y dióxido de silicio, mezclas de los mismos, y similares), veegum, y combinaciones de los mismos.

Los lubricantes útiles que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir, por ejemplo, aceite de canola, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), óxido de magnesio, estearato de magnesio, aceite mineral, poloxámero, polietilenglicol, lauril sulfato sódico, fumarato de estearato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc, behpato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, benzoato de sodio/acetato de sodio (en combinación), DL leucina, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, mezclas de los mismos, y similares. En una realización, el núcleo de la forma de dosificación oral sólida comprende un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.

Los agentes de volumen que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir, por ejemplo: celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® (FMC Corp.) o EMCOCEL® (Mendell Inc.), que también tiene propiedades aglutinantes; fosfato dicálcico, por ejemplo, EMCOMPRESS® (Mendell Inc.); sulfato de calcio, por ejemplo, COMPACTROL® (Mendell Inc.); y almidones, por ejemplo, Starch 1500; y polietilenglicoles (CARBOWAX®).

Los agentes promotores de disgregación o de disolución adecuados que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir, pero sin limitación: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados, dióxido de silicio coloidal, osmógenos, mezclas de los mismos, y similares, tales como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (AC-DI-SOL®), croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio (EXPLOTAB®, PRIMO JEL®) polivinilpirrolidona reticulada (PLASONE-XL®), cloruro de sodio, sacarosa, lactosa y manitol. En una realización, el núcleo de la forma de dosificación oral sólida comprende un agente disgregante, preferiblemente croscarmelosa sódica.

Los antiadherentes y emolientes que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida pueden incluir talco, almidones (por ejemplo, almidón de maíz), celulosas, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio, dióxido de sílice coloidal, y estearatos metálicos, entre otros.

Los ejemplos de acondicionadores de flujo de sílice incluyen dióxido de silicio coloidal, silicato de aluminio y magnesio y goma guar. En una realización, el núcleo de la forma de dosificación oral sólida comprende un acondicionador de flujo de sílice, preferiblemente dióxido de silicio.

Los tensioactivos adecuados que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida incluyen tensioactivos no iónicos, iónicos y aniónicos farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo de tensioactivo es lauril sulfato de sodio. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Si se desea, también se pueden añadir agentes saporíferos, colorantes y/o edulcorantes.

Los ejemplos de agentes estabilizantes que pueden emplearse en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida incluyen goma arábica, albúmina, alcohol polivinílico, ácido algínico, bentonita, fosfato dicálcico, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, monoestearato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, trisilicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, propilenglicol, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, cera de carnauba, goma xantano, almidón, estearato(s), ácido esteárico, monoglicérido esteárico y alcohol estearílico. En una realización, el núcleo de la forma de dosificación oral sólida comprende un agente estabilizante, preferiblemente trisilicato de magnesio.

Opcionalmente, se puede añadir un agente espesante para proporcionar a la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido) un comportamiento de desintegración cronometrado con precisión. La forma de dosificación opcionalmente se desintegra a una velocidad que es suficientemente lenta para permitir que se trague fácilmente, pero lo suficientemente rápida para proporcionar una excelente suspensión en agua en 60 segundos. El agente espesante puede ser, por ejemplo, talco USP/EP, una goma natural, tal como goma guar o goma arábica, o un derivado de celulosa tal como celulosa microcristalina NF/EP (por ejemplo, Avicel™ PH 102), metilcelulosa, etilcelulosa o hidroxietilcelulosa. Un agente espesante útil es hidroxipropil metilcelulosa, un adyuvante que está disponible en varios grados de viscosidad.

De manera similar, los plastificantes adecuados que se pueden emplear en el núcleo y/o un revestimiento de la forma de dosificación oral sólida incluyen: monoglicéridos acetilados; estos pueden usarse como aditivos alimentarios; citratos de alquilo, usados en embalajes de alimentos, productos médicos, cosméticos y juguetes para niños; citrato de trietilo (TEC); citrato de acetil trietilo (ATEC), punto de ebullición más alto y volatilidad más baja que TEC; citrato de tributilo (TBC); citrato de acetiltributilo (ATBC), compatible con copolímeros de PVC y cloruro de vinilo; citrato de trioctilo (TOC), también utilizado para encías y medicamentos de liberación controlada; citrato de acetiltrioctilo (ATOC), también utilizado para imprimir tinta; citrato de trihexilo (THC), compatible con PVC, también utilizado para medicamentos de liberación controlada; citrato de acetil trihexilo (ATHC), compatible con PVC; citrato de butiril trihexilo (BTHC, citrato de trietil o-butirilo), compatible con PVC; citrato de trimetilo (TMC), compatible con PVC; éster fenílico del ácido alquilsulfónico, polietilenglicol (PEG) o cualquier combinación de los mismos. Opcionalmente, el plastificante puede comprender citrato de trietilo NF/EP.

En una realización, el núcleo comprende una o más cargas, uno o más emolientes, uno o más disgregantes y/o uno o más lubricantes.

En una realización, el núcleo comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En una realización, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 65 % (p/p) de dicho núcleo. En una realización, el

dióxido de silicio coloidal está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1 % (p/p) de dicho núcleo. En una realización, el trisilicato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente el 16 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de dicho núcleo. En una realización, la croscarmelosa sódica está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de dicho núcleo. En una realización, el estearato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de dicho núcleo.

En una realización adicional, el núcleo comprende de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 65 % (p/p) de celulosa microcristalina, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 1 % (p/p) de dióxido de silicio coloidal, de aproximadamente el 16 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de trisilicato de magnesio, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de croscarmelosa sódica, y de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 3 % (p/p) de estearato de magnesio.

En una realización, el núcleo está presente en la forma de dosificación oral sólida en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % (p/p) de la forma de dosificación oral sólida, en realizaciones adicionales en una cantidad de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 % (p/p), por ejemplo, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 o 65 %, de la forma de dosificación oral sólida. En una realización, el peso total del núcleo es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, en realizaciones adicionales de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 130 mg a aproximadamente 170 mg, o de aproximadamente 140 a 150 mg (por ejemplo, aproximadamente 145 mg). En una realización, el núcleo comprende: de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, aproximadamente 90 mg) de celulosa microcristalina; de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de doxilamina o una sal de la misma (por ejemplo, succinato de doxilamina); de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de piridoxina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de piridoxina); de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg) de dióxido de silicio coloidal; de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg (por ejemplo, aproximadamente 26-27 mg) de trisilicato de magnesio; de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg (por ejemplo, aproximadamente 3,5 o 3,6 mg) de croscarmelosa sódica; y de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 4,5 mg (por ejemplo, aproximadamente 4 mg) de estearato de magnesio.

El término "revestimiento" como se usa en el presente documento, se refiere a una capa o película, hecha de uno o más materiales adecuados, que rodea/cubre (y preferiblemente se adhiere) a un componente interno de la forma de dosificación oral sólida. El revestimiento puede comprender cualquier agente o combinación de agentes adecuados para formar una capa o película, tales como materiales poliméricos (por ejemplo, polímeros a base de celulosa, polímeros a base de acrílico, polímeros a base de polivinilo. Se conocen en la técnica materiales/polímeros de revestimiento y sistemas de revestimiento que comprenden uno o más polímeros, plastificantes, pigmentos, etc. Los ejemplos de polímeros y sistemas de revestimiento incluyen la serie OPADRY® de sistema de revestimiento de película (COLORCON®), sistemas de revestimiento de película INSTACOAT® (IDEAL CURES® PVT LTD), sistemas de revestimiento de película AQUARIUS™ (ASHLAND®), sistemas de revestimiento de película SHEFFCOAT™ (KERRY®), sistemas de revestimiento de película SEPIFILM™ (SEPPIC®), sistemas de revestimiento PlasACRYL™ (a base de polímeros EUDRAGIT®) de EVONIK®, sistemas de revestimiento KOLLICOAT™ (BASF®), sistemas de revestimiento SPECTRABLEND™ (SENSIENT®), VIVAPHARM® HPMC (JRS PHARMA®). En una realización, el revestimiento comprende un sistema de revestimiento de película OPADRY®.

El término "revestimiento entérico" se usa para referirse a un revestimiento que está hecho de materiales gastrorresistentes (polímeros), es decir, que permanecen sustancialmente intactos en el entorno ácido del estómago, pero se disuelven fácilmente al pH elevado del intestino (y/o en presencia de enzimas degradativas que están característicamente presentes en el intestino). Los polímeros adecuados para formar un revestimiento entérico se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros celulósicos (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, polímeros acetato succinato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (acetato succinato de hipromelosa), carboximetilcelulosa sódica), polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferiblemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo (por ejemplo, polímeros/copolímeros a base de metacrilato (por ejemplo, polímeros EUDRAGIT® tales como EUDRAGIT® L30D-55, L100-55, L-100, EUDRAGIT® S, EUDRAGIT® NE, RL y RS), polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato ftalato de polivinilo, acetato ftalato de vinilo, copolímero de ácido crotonico de acetato de vinilo y copolímero de acetato de etilen-vinilo (PVAP), polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo, pectina, quitosano, amilosa y goma

guar; zeína y goma laca. Los ejemplos de sistemas de revestimiento entéricos incluyen el sistema entérico OPADRY®, SURETERIC® o Acryl-EZE® (COLORCON®), y el sistema ENT SHEFFCOAT™ (KERRY®). También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales entéricos. También se pueden aplicar revestimientos multicapa que usan diferentes polímeros. Las propiedades, fabricación y diseño de sistemas de administración entéricos se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Development of Biopharmaceutical Parenteral Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), de Bontempo (Editores: Informa Healthcare (25 de julio de 1997).

En una realización, el revestimiento entérico comprende un polímero o copolímero acrílico, en una realización adicional un copolímero a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo (por ejemplo, poli(ácido metacrílico-acrilato de co-etilo) 1:1, comercializado bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L 100-55). En una realización adicional, el revestimiento entérico comprende un sistema de revestimiento entérico Acryl-EZE®. En otra realización adicional, el revestimiento entérico comprende además un agente antiespumante, por ejemplo simeticona o emulsión de simeticona (por ejemplo, emulsión de simeticona al 30 % USP, KH) y un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) 8000, triacetina o citrato de trietilo (TEC) (por ejemplo, citrato de trietilo NF, K). En una realización, el peso del revestimiento entérico en la forma de dosificación oral sólida es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, en realizaciones adicionales, de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 mg, por ejemplo, aproximadamente 16 mg. En una realización adicional, el revestimiento entérico comprende de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005 mg de agente antiespumante (por ejemplo, emulsión de simeticona), de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg de plastificante (por ejemplo, TEC) y de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg de material entérico/polímero (por ejemplo, sistema de revestimiento entérico Acryl-EZE®).

El revestimiento entérico de la forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento permite la liberación retardada de los principios activos (componentes de doxilamina y piridoxina) comprendidos en el núcleo. En una realización, el revestimiento entérico está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 12 % o de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 4, 5, 6, 7, 8, 9, o el 10 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

El primer revestimiento que contiene principio activo rodea o envuelve el revestimiento entérico y comprende el componente de doxilamina (por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma) o el componente de piridoxina (por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma). En una realización, el primer revestimiento que contiene principio activo comprende el componente de piridoxina, por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma, tal como piridoxina HCl.

El primer revestimiento que contiene principio activo puede comprender además cualquier material de revestimiento no entérico adecuado para formar una capa o película, como se ha descrito anteriormente. En una realización, el primer revestimiento que contiene principio activo comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante, por ejemplo, un sistema de revestimiento de película OPADRY®. La relación del principio activo con respecto al material de revestimiento en el primer revestimiento que contiene principio activo puede ser de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, por ejemplo, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, en realizaciones adicionales de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1. En una realización, el primer revestimiento que contiene principio activo comprende de aproximadamente 8 a 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de piridoxina o una sal de la misma, tal como piridoxina HCl, y de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 9 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®).

En una realización, el primer revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida. En realizaciones adicionales, el primer revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente 4 % a aproximadamente el 8 %, por ejemplo, aproximadamente el 4, 5, 6, 7 o el 8 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

El segundo revestimiento que contiene principio activo rodea o envuelve el revestimiento intermedio (el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo están separados por el revestimiento intermedio) y comprende el componente de doxilamina (por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma) o el componente de piridoxina (por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma), dependiendo del primer revestimiento que contiene

principio activo, el componente de doxilamina (por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma) o el componente de piridoxina (por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma). En una realización, el segundo revestimiento que contiene principio activo comprende el componente de doxilamina, por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma tal como succinato de doxilamina.

5

El segundo revestimiento que contiene principio activo puede comprender además cualquier material de revestimiento no entérico adecuado para formar una capa o película, como se ha descrito anteriormente. En una realización, el segundo revestimiento que contiene principio activo comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante, por ejemplo, un sistema de revestimiento de película OPADRY®. La relación del principio activo con respecto al material de revestimiento en el segundo revestimiento que contiene principio activo puede ser de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, por ejemplo, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, en realizaciones adicionales, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1, por ejemplo, aproximadamente 1,4 o 1,5:1. En una realización, el segundo revestimiento que contiene principio activo comprende de aproximadamente 8 a 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de doxilamina o una sal de la misma, tal como succinato de doxilamina, y de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg (por ejemplo, aproximadamente 14-15 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®).

En una realización, el segundo revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 20 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida. En realizaciones adicionales, el segundo revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 %, o de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 %, por ejemplo, aproximadamente el 8, 9, 10, 11 o el 12 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

25 En realizaciones, la forma de dosificación oral sólida comprende uno o más revestimientos/capas adicionales.

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende además un primer revestimiento intermedio que rodea el primer revestimiento que contiene principio activo (es decir, entre el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo). El revestimiento intermedio ayuda a formar un "sello" entre el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo para evitar o minimizar los contactos/interacciones entre el componente de doxilamina (por ejemplo, doxilamina o sal de la misma) y el componente de piridoxina (por ejemplo, piridoxina o sal de la misma) comprendidos en el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo. El revestimiento intermedio puede comprender cualquier material de revestimiento no entérico adecuado para formar una capa o película entre el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo, como se ha descrito anteriormente. En una realización, el revestimiento intermedio comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante, por ejemplo, un sistema de revestimiento de película OPADRY®. En una realización, el revestimiento intermedio comprende de aproximadamente 5 a 6 mg del material de revestimiento (revestimiento de película OPADRY®). En una realización, el revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

En realizaciones adicionales, el revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, o de aproximadamente 2 % a aproximadamente el 3 o el 4 %, por ejemplo, aproximadamente el 2 o el 3 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

45 En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende además un revestimiento de sellado que rodea dicho segundo revestimiento que contiene principio activo. El revestimiento de sellado puede comprender cualquier material de revestimiento no entérico adecuado para formar una capa o película, como se ha descrito anteriormente. En una realización, el revestimiento de sellado comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante, por ejemplo, un sistema de revestimiento de película OPADRY®. En una realización, el revestimiento de sellado comprende además un tinte o pigmento (colorante). En una realización, el revestimiento de sellado comprende de aproximadamente 11 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 13 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®). En una realización, el revestimiento de sellado está presente en dicha forma de dosificación oral sólida en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida. En realizaciones adicionales, el revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 8 %, por ejemplo, aproximadamente el 4, 5, 6, 7 o el 8 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende además un revestimiento de forma de

dosificación oral sólida o comprimido (por ejemplo, un revestimiento externo) que rodea el revestimiento de sellado. Puede usarse dicho revestimiento, por ejemplo, para facilitar la deglución del comprimido. En una realización, el revestimiento de forma de dosificación oral sólido o comprimido comprende una cera, por ejemplo, cera de Carnauba. En una realización, el revestimiento de forma de dosificación oral sólida o comprimido comprende de 5 aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,04 mg) de material de cera (por ejemplo, cera de Carnauba).

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende además un segundo revestimiento intermedio entre el núcleo y el revestimiento entérico. El segundo revestimiento intermedio puede comprender cualquier 10 material de revestimiento adecuado para formar una capa o película, como se ha descrito anteriormente. En una realización, el segundo revestimiento intermedio comprende un sistema de revestimiento de película que comprende un polímero y un plastificante, por ejemplo, un sistema de revestimiento de película OPADRY®. En una realización, el segundo revestimiento intermedio comprende de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 9-10 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®). En una 15 realización, el segundo revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida. En realizaciones adicionales, el segundo revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 6 %, por ejemplo, aproximadamente el 2, 3, 4, 5 o 6 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.

20 La forma de dosificación oral sólida puede comprender adicionalmente uno o más revestimientos adicionales (además de los definidos en el presente documento) o ingredientes (excipientes).

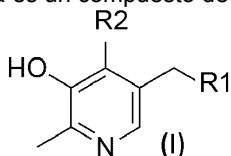
El término "componente de doxilamina" (o "compuesto de doxilamina") como se usa en el presente documento, se 25 refiere a doxilamina, análogos, derivados, profármacos, metabolitos y/o sales de doxilamina. El término "componente de piridoxina" (o "compuesto de piridoxina") como se usa en el presente documento, se refiere a piridoxina, análogos, derivados, profármacos, metabolitos y/o sales de piridoxina.

El término "análogo" o "derivado" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto diferente que 30 tiene una estructura similar a la del compuesto "precursor" (por ejemplo, doxilamina o piridoxina) pero que difiere del compuesto precursor en la estructura (por ejemplo, reemplazo de uno o más átomos por un átomo de un elemento diferente, presencia o ausencia de un grupo particular, etc.). Un análogo/derivado típicamente presente un efecto biológico general que es similar al del compuesto "precursor" pero puede diferir en una o más propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas (potencia, estabilidad, solubilidad, absorción, semivida *in vivo*, distribución *in vivo*, etc.). 35

"Profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto para administración (que está, por ejemplo, en una forma inactiva o significativamente menos activa) en una forma que, después de la administración, experimenta conversión química por procesos metabólicos para transformarse en un compuesto para realizar la 40 actividad farmacológica deseada (por ejemplo, para convertirse en un agente farmacológico activo o más activo).

"Metabolito" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que da como resultado una conversión bioquímica de un primer compuesto por procesos/rutas metabólicas *in vivo*. Un metabolito puede diferir en una o más propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas (potencia, estabilidad, solubilidad, absorción, semivida *in vivo*, distribución *in vivo*, etc.) en comparación con el primer compuesto (que puede ser un profármaco o un agente activo). Si se conoce su estructura, dicho metabolito puede prepararse *in vitro* y administrarse directamente a un sujeto para ejercer un efecto biológico. Un metabolito determinado puede metabolizarse por sí mismo a través de procesos/rutas metabólicas, dando como resultado uno o más metabolitos adicionales que 45 pueden diferir en una o más propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas en comparación con el "primer" 50 metabolito.

En una realización, el componente de piridoxina es un compuesto de fórmula I,



en la que

R1 es un grupo hidroxilo (OH) o fosfato (PO_4^{2-} o HPO_4^- o H_2PO_4); y
 R2 es CH_2OH , CHO , o CH_2NH_2

5 o un éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto (un principio activo) que retiene la actividad biológica del compuesto precursor, y que no es indeseable biológicamente o de otro modo, es decir, es un tipo de sal y/o es para su uso en una cantidad que no sea tóxica para el sujeto. En el caso de una mujer embarazada, la sal farmacéuticamente aceptable está en concentraciones que no son tóxicas para el embrión o el feto (es decir, una sal farmacéutica que es aceptable para la administración a una mujer embarazada) y no está contraindicada para su uso en el embarazo humano. Por lo tanto, en formas de dosificación para administración a sujetos embarazadas, se excluyen las sales farmacéuticamente aceptables que tienen propiedades teratogénicas.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de doxilamina es succinato de doxilamina. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina es clorhidrato de piridoxina (piridoxina HCl).

En una realización, el núcleo y el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden la misma doxilamina, análogo de la misma, derivado de la misma, profármaco de la misma, metabolito de la misma, o sal de la misma (o la misma combinación de doxilamina, análogo de la misma, derivado de la misma, profármaco de la misma, metabolito de la misma y/o sal de la misma). En otra realización, el núcleo y el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden una diferente doxilamina, análogo de la misma, derivado de la misma, profármaco de la misma, metabolito de la misma, o sal de la misma (o una combinación diferente de doxilamina, análogo de la misma, derivado de la misma, profármaco de la misma, metabolito de la misma y/o sal de la misma). En una realización, el núcleo y/o el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden únicamente uno de doxilamina, un análogo de la misma, un derivado de la misma, un profármaco de la misma, un metabolito de la misma, o una sal de la misma. En una realización, el núcleo y/o el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden succinato de doxilamina.

En una realización, el núcleo /o el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo mencionados anteriormente comprenden piridoxina (PYR) y/o un ingrediente medicinal adicional, tal como uno o más metabolitos de PYR, tales como fosfato de piridoxina (PYP), piridoxal (PYL), piridoxal 5-fosfato (PLP), piridoxamina (PYM), piridoxamina 5-fosfato (PMP), y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de PYR, PYP, PYL, PLP, PYM y/o PMP. En una realización, el núcleo y/o el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden piridoxal (además de uno o más de (i) doxilamina, (ii) un análogo de la misma, (iii) un derivado de la misma, (iv) un profármaco de la misma, (v) un metabolito de la misma y (vi) una sal de cualquiera de (i)-(v)). Los análogos, derivados, profármacos, metabolitos y sales de piridoxina incluyen, por ejemplo, ésteres o aminas farmacéuticamente aceptables de piridoxina, clorhidrato de piridoxina, fosfato de piridoxina, piridoxal, fosfato de piridoxal, fosfato de piridoxal calcio, clorhidrato de piridoxal, piridoxamina, o diclorhidrato de piridoxamina. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina es clorhidrato de piridoxina. En una realización, el núcleo y el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden la misma piridoxina, metabolito de la misma o sal de la misma (o la misma combinación de piridoxina, metabolito de la misma y/o sal de

la misma), y en una realización adicional, el núcleo y el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden piridoxina o una sal de la misma, preferiblemente clorhidrato de piridoxina. En otra realización, el núcleo y el primer o segundo revestimientos que contienen principio activo comprenden una diferente piridoxina, profármaco, metabolito de la misma o sal de la misma (o una combinación diferente de piridoxina, profármaco de la misma y/o metabolito de la misma y/o sal de la misma).

En una realización, el núcleo comprende clorhidrato de piridoxina y succinato de doxilamina, el segundo revestimiento que contiene principio activo comprende succinato de doxilamina y el primer revestimiento que contiene principio activo comprende clorhidrato de piridoxina.

10

La forma de dosificación oral sólida comprende un componente de liberación retardada, que comprende el núcleo y el revestimiento entérico (y opcionalmente el segundo revestimiento intermedio), y un componente de liberación inmediata, que comprende el primer y segundo revestimientos que contienen principio activo y el primer revestimiento intermedio (y opcionalmente el revestimiento de sellado, y el agente de revestimiento de la forma de dosificación oral sólida).

15

El término "componente de liberación inmediata" o "composición de liberación inmediata" como se usa en el presente documento, se refiere a un componente/composición de una forma de dosificación que se formula para liberar sustancialmente todos los principios activos en un periodo relativamente corto en la administración sin ningún efecto de liberación potenciada, retardada o prolongada. En algunas realizaciones, el periodo relativamente corto puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 horas, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 o 120 minutos. En algunas realizaciones, el componente de liberación inmediata libera la mayor parte de los ingredientes, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o el 99 % de los principios activos a partir de la forma de dosificación dentro de un periodo relativamente corto después de la administración. Por ejemplo, aproximadamente el 80 % del fármaco puede liberarse en aproximadamente 30 o 40 minutos después de la administración, según se mide mediante ensayos de disolución estándar tales como los descritos en el presente documento. En una realización, la composición de liberación inmediata sirve para realizar la liberación sustancialmente (se libera al menos aproximadamente el 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o el 99 %) dentro del estómago.

30

El término "componente de liberación retardada" o "composición de liberación retardada" como se usa en el presente documento, se refiere a un componente/composición de una forma de dosificación que se formula para tener una liberación nula o relativamente baja de los principios activos durante un periodo después de la administración al sujeto. El periodo típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 12 horas, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 o 2 horas a aproximadamente 6, 7, 8 o 9 horas, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 horas. En realizaciones, la liberación retardada comienza después de un periodo que es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, después de la administración. En una realización, la composición de liberación retardada es para efectuar la liberación sustancialmente dentro del intestino, es decir, de manera que no haya o sustancialmente no haya (menos de aproximadamente el 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o el 1 %) liberación en el estómago

35

40

En una realización, aunque el componente de liberación retardada de la forma de dosificación comienza a disolverse en un punto posterior al componente de liberación inmediata, una vez que comienza la liberación, el patrón de liberación del componente de liberación retardada es similar al patrón del componente de liberación inmediata, descrito anteriormente. Por ejemplo, una duración de estallido relativamente corta, por ejemplo, menos de 60 minutos, por ejemplo, menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 15, 10 o 5 minutos, puede ser característica tanto de la liberación inmediata como de la liberación retardada.

45

Las composiciones de liberación inmediata y liberación retardada dan como resultado dos liberaciones secuenciales de los principios activos, la primera liberación se produce relativamente poco después de la administración y la segunda liberación se produce más tarde. El periodo de tiempo entre la primera liberación inmediata de los principios activos y la posterior liberación retardada de los principios activos se puede denominar "intervalo de liberación". En las formas de dosis de la invención, el intervalo de liberación puede estar generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 12 horas, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 o 2 horas a aproximadamente 6, 7, 8 o 9 horas, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 horas. En realizaciones, la liberación retardada comienza después de un periodo que es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas. Opcionalmente, la liberación

50

55

- retardada está programada para que se produzca en un momento en que la forma de dosificación se encuentra en el intestino delgado en ayunas y/o sujetos alimentados. La liberación inmediata de principios activos puede ocurrir, por ejemplo, aproximadamente 1 hora después de la administración, por ejemplo, en aproximadamente 30 minutos o en aproximadamente 15 minutos. En una realización, la velocidad de liberación del componente de doxilamina es sustancialmente similar (es decir, la diferencia es menor del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o el 1 %) con respecto a la del componente de piridoxina (en uno cualquiera, o ambos, de los componentes de liberación inmediata y retardada). En una realización, la velocidad de liberación del componente de doxilamina es diferente a la del componente de piridoxina (en una cualquiera, o ambas, de las composiciones de liberación inmediata y retardada).
- 10 El intervalo de liberación puede determinarse *in vitro* o *in vivo*. Aunque la concentración plasmática de un fármaco puede retrasarse con respecto al tiempo real de liberación en el tracto GI, el intervalo de liberación puede determinarse aproximadamente *in vivo* como el intervalo de tiempo entre la $C_{m\acute{a}x}$ (es decir, la concentración plasmática máxima) de los principios activos lograda por el componente de liberación inmediata y la $C_{m\acute{a}x}$ de los principios activos lograda por el componente de liberación retardada. Como alternativa, el intervalo de liberación
- 15 puede controlarse a través de la concentración plasmática aumentada de los principios activos causada por la liberación retardada después de la liberación inmediata, en comparación con la lograda solo por la liberación inmediata de los principios activos.

- La liberación también puede evaluarse usando ensayos de disolución *in vitro* comúnmente utilizados. Generalmente,
- 20 se realiza un ensayo de disolución *in vitro* colocando la forma o formas de dosificación (por ejemplo, uno o más comprimidos) en un volumen conocido de medio de disolución en un recipiente con un dispositivo de agitación adecuado. Se extrae una alícuota del medio en varios momentos y se analiza la sustancia activa disuelta para determinar la velocidad de disolución. En un enfoque, la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido) se coloca en un recipiente de un aparato de disolución II de la Farmacopea de Estados Unidos (paletas) que contiene 900 ml
- 25 de medio de disolución a 37 °C. La velocidad de la paleta es de 50, 75 o 100 RPM. Se realizan mediciones independientes para al menos tres (3) comprimidos, por ejemplo, 6 comprimidos. El medio de disolución puede ser un medio de disolución neutro tal como tampón fosfato de potasio 50 mM, pH 7,2 ("condiciones neutras") o agua o un medio ácido tal como tampón de acetato de potasio (o sodio) 50 mM, a pH 4,5. Típicamente, se añade una forma de dosis unitaria al recipiente y se inicia la disolución. En momentos especificados, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 45
- 30 o 60 minutos, se retira una alícuota (por ejemplo, 2 ml) de medio y la cantidad de principio activo en la solución se determina utilizando métodos analíticos de rutina (por ejemplo, HPLC).

- A modo de ejemplo, la liberación inmediata y/o la liberación retardada de fármacos a partir de la forma de dosificación se puede controlar usando el Aparato II (Paletas) como se describe en la Farmacopea de Estados
- 35 Unidos, donde la disolución se realiza colocando una forma de dosificación en cada uno de los seis recipientes que contienen 900 ml de medio de liberación con temperatura a 37 °C y velocidad de 100 rpm. Opcionalmente, el medio de liberación de ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,2 o 4,5) se usa para la fase 1 durante 2 horas, y se usa el tampón de fosfato de sodio tribásico 0,2 M ajustado a pH 6,8 para la fase 2 (fase de tampón) a 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos y se analizó el contenido del fármaco por HPLC. Además, se conocen bien en la técnica diversos
- 40 medios para ensayos de disolución *in vitro* (por ejemplo, fluido gástrico simulado (SGF), fluido intestinal simulado (SIF), versiones para simular condiciones de alimentación o ayuno (FeSSGF o FeSSIF para condiciones de alimentación, FaSSGF o FaSSIF para condiciones de ayuno), etc.).

- En una realización, la forma de dosificación oral sólida es de naturaleza monolítica, por ejemplo, en forma de un
- 45 comprimido. Las formas de dosificación unitarias monolíticas pueden variar en forma y pueden ser, por ejemplo, redondas, ovoides, oblongas, cilíndricas (por ejemplo, en forma de disco) o cualquier otra forma geométrica, por ejemplo, rectilínea. Por ejemplo, la forma de dosificación oral sólida puede tener forma de disco o forma ovoide, o una forma como un disco aplanado o torpedo. Los bordes pueden ser biselados o redondeados.

- 50 Los principios activos se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación uno o más principios activos con cualquier excipiente adicional. En general, las formas de dosificación se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente los
- 55 principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto. En una realización, la forma de dosificación oral sólida está en forma de comprimido. Se conocen bien por los expertos en la técnica diversos métodos de preparación de comprimidos. Véase, por ejemplo, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Tercera edición, de Larry L. Augsburger y Stephen W. Hoag (editor: Informa Healthcare; 15 de diciembre 2007). Estos métodos incluyen compresión directa y granulación (por ejemplo, lecho

húmedo o seco o fluido).

- Los gránulos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación simple tal como granulación en húmedo o granulación en seco, seguido de tamizado; extrusión y marumerización (esferonización); rotogranulación; o cualquier proceso de aglomeración que dé como resultado en un gránulo de tamaño y robustez razonables. Para la extrusión y la marumerización, el fármaco y otros aditivos se granulan por estratificación la adición de una solución aglutinante. La masa húmeda se hace pasar a través de un extrusor equipado con un tamiz de cierto tamaño, y los extruidos se esferonizan en un marumerizador. Los gránulos resultantes se secan y se tamizan para otras aplicaciones. También se puede usar una granulación de alto cizallamiento, en la que el fármaco y otros aditivos se mezclan en seco y luego la mezcla se humedece mediante la adición de una solución aglutinante en un granulador/mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos se amasan después de humedecerse mediante las acciones combinadas de mezclado y molienda. Los gránulos o microesferas resultantes se secan y se tamizan para otras aplicaciones. Como alternativa, las perlas o gránulos de liberación inmediata se preparan por estratificación en solución o suspensión, por lo que una solución o dispersión de los principios activos, con o sin un aglutinante y opcionalmente un agente antiadherente tal como talco, se pulveriza sobre un núcleo o semilla de partida (preparada o un producto comercialmente disponible) en un procesador de lecho fluido u otro equipo adecuado. Los núcleos o semillas de partida pueden ser, por ejemplo, esferas de azúcar o esferas hechas de celulosa microcristalina. Los principios activos, por lo tanto, están recubiertos en la superficie de las semillas de partida. Los principios activos también se pueden colocar en capas sobre los gránulos que contienen los principios activos descritos anteriormente, si se desea. Después de la estratificación del fármaco, los gránulos cargados con principios activos resultantes se secan para otras aplicaciones. Puede desearse una capa protectora, o revestimiento adicional, para asegurar que los gránulos cargados de principios activos no se agreguen durante el procesamiento o durante el almacenamiento. La capa de revestimiento de protección se puede aplicar inmediatamente fuera del núcleo, ya sea un núcleo que contiene principios activos o un núcleo de capas de principios activos, mediante técnicas de revestimiento convencionales tales como revestimiento en bombo o revestimiento de lecho fluido usando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o usando dispersiones acuosas de polímeros. Los sistemas de revestimiento, tales como OPADRY®, OPADRY II® (COLORCON®) y los grados de color e incoloros correspondientes de COLORCON® se pueden usar para proteger los gránulos de ponerse pegajosos y proporcionar colores al producto. También se pueden usar diferentes polímeros a base de anhídrido (por ejemplo, copolímeros sebácicos/fumáricos tales como SPHEROMER™ I o SPHEROMER™ II de SPHERICS, Inc.) como capa protectora. El núcleo (revestido o sin revestir con una capa de revestimiento protector) se reviste después sucesivamente con las capas/revestimientos que se definen en el presente documento, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos a continuación.
- 35 Las dosificaciones pueden ajustarse para proporcionar la respuesta profiláctica/terapéutica óptima, a través de la administración de una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del agente o agentes activos. Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz es aquella en la que los efectos beneficiosos profilácticos o terapéuticos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial de los agentes activos (componente o componentes de doxilamina y/o piridoxina). Para la administración a una mujer embarazada, la cantidad eficaz de los agentes activos es tal que no es tóxica para el embrión o el feto.

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende aproximadamente 40 mg o menos (por ejemplo, aproximadamente 35, 30, 25, 20, 15 mg o menos) del componente de doxilamina, en realizaciones entre aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15 a aproximadamente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mg. En una realización, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 20 mg del componente de doxilamina (por ejemplo, succinato de doxilamina).

En una realización, la cantidad del componente de doxilamina, por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma, en el núcleo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg, en realizaciones adicionales de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mg. La cantidad del componente de doxilamina, por ejemplo, doxilamina o una sal de la misma, en el primer o segundo revestimiento que contiene principio activo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg, en realizaciones adicionales de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mg, preferiblemente aproximadamente 10 mg.

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende aproximadamente 40 mg o menos (por ejemplo,

aproximadamente 35, 30, 25, 20, 15 mg o menos) del componente de piridoxina, en realizaciones, entre aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15 a aproximadamente 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 mg. En una realización, la forma de dosificación oral comprende aproximadamente 20 mg del componente de piridoxina (por ejemplo, clorhidrato de piridoxina).

5

La cantidad del componente de piridoxina, por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma, en el núcleo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg, en realizaciones adicionales de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

10

13, 14 o 15 mg, preferiblemente aproximadamente 10 mg.

La cantidad del componente de piridoxina, por ejemplo, piridoxina o una sal de la misma, en el primer o segundo revestimiento que contiene principio activo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg, en realizaciones adicionales de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg,

15

de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mg, preferiblemente aproximadamente 10 mg.

En una realización, el peso total de la forma de dosificación oral sólida es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, en una realización adicional, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg o

20

En una realización, la forma de dosificación oral sólida comprende:

25

un núcleo que comprende: de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, aproximadamente 90 mg) de celulosa microcristalina; de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de doxilamina o una sal de la misma (por ejemplo, succinato de doxilamina); de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de piridoxina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de piridoxina); de aproximadamente 0,5 a

30

aproximadamente 2 mg (por ejemplo, aproximadamente 1 mg) de dióxido de silicio coloidal; de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg (por ejemplo, aproximadamente 26-27 mg) de trisilicato de magnesio; de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 4 mg (por ejemplo, aproximadamente 3,5 o 3,6 mg) de croscarmelosa sódica; y de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 4,5 mg (por ejemplo, aproximadamente 4 mg) de estearato de magnesio;

35

un revestimiento entérico que comprende de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005 mg de agente antiespumante (por ejemplo, emulsión de simeticona), de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg de plastificante (por ejemplo, TEC) y de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 15 mg de material entérico/polímero (por ejemplo, sistema de revestimiento entérico Acryl-EZE®);

40

un primer revestimiento que contiene principio activo que comprende de aproximadamente 8 a 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de piridoxina o una sal de la misma, tal como piridoxina HCl, y de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg (por ejemplo, aproximadamente 9 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®);

un primer revestimiento intermedio comprende de aproximadamente 5 a 6 mg de un material de revestimiento (revestimiento de película OPADRY®);

45

un segundo revestimiento que contiene principio activo que comprende de aproximadamente 8 a 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 10 mg) de doxilamina o una sal de la misma tal como succinato de doxilamina, y de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 16 mg (por ejemplo, aproximadamente 14-15 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®);

50

un segundo revestimiento intermedio (entre el núcleo y el revestimiento entérico) que comprende de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 12 mg (por ejemplo, aproximadamente 9-10 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®);

un revestimiento de sellado (que rodea el segundo revestimiento que contiene principio activo) que comprende de aproximadamente 11 a aproximadamente 15 mg (por ejemplo, aproximadamente 13 mg) de material de revestimiento (por ejemplo, revestimiento de película OPADRY®); y

55

un revestimiento de forma de dosificación oral sólida o comprimido comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg (por ejemplo, aproximadamente 0,04 mg) de material de cera (por ejemplo, cera de Carnauba).

En una realización, la estabilidad de la forma de dosificación oral sólida es preferiblemente de tal forma que:

- 5 - la cantidad total de sustancias relacionadas (productos de degradación) de la piridoxina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de piridoxina) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 40 °C y al 75 % de humedad relativa es de aproximadamente el 2 % o menos después de 1, 2, 3 o 6 meses;
- la cantidad total de sustancias relacionadas (productos de degradación) de la doxilamina o una sal de la misma (por ejemplo, succinato de doxilamina) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 40 °C y al 75 % de humedad relativa es de aproximadamente el 2 % o menos después de 1, 2, 3 o 6 meses;
- 10 - la cantidad total de sustancias relacionadas (productos de degradación) de la piridoxina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato de piridoxina) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 25 °C y al 60 % de humedad relativa es de aproximadamente el 2 % o menos después de 1, 2, 3 o 6 meses;
- la cantidad total de sustancias relacionadas (productos de degradación) de la doxilamina o una sal de la misma (por ejemplo, succinato de doxilamina) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 25 °C y al 60 % de humedad relativa es de aproximadamente el 2 % o menos después de 1, 2, 3 o 6 meses;
- 15 - la cantidad de cada una de las sustancias relacionadas desconocidas (productos de degradación) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 40 °C y al 75 % de humedad relativa es aproximadamente el 0,2 % o menor después de 1, 2, 3 o 6 meses; y/o
- la cantidad de cada una de las sustancias relacionadas desconocidas (productos de degradación) en la forma de dosificación oral sólida mantenida a 25 °C y al 60 % de humedad relativa es aproximadamente el 0,2 % o menor después de 1, 2, 3 o 6 meses.
- 20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente a un mamífero que lo necesite.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aliviar los síntomas de las náuseas y vómitos del embarazo humano (NVP), comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de la forma de dosificación oral sólida que se ha mencionado anteriormente a una mujer embarazada que lo necesite.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para aliviar los síntomas de NVP.

35

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para la preparación de un medicamento para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para la preparación de un medicamento para aliviar los síntomas de NVP.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para su uso en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero.

45

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para su uso en la preparación de un medicamento para aliviar los síntomas de NVP.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para su uso en la preparación de un medicamento para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para su uso en el alivio de los síntomas de NVP.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un paquete o kit para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero, comprendiendo el paquete la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente. En una

realización, el paquete comprende además instrucciones para usar la forma de dosificación oral sólida para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos en un mamífero. El paquete puede comprender adicionalmente uno o más recipientes.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un paquete para aliviar los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo humano (NVP), comprendiendo el kit la forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente. En una realización, el paquete comprende además instrucciones para usar la forma de dosificación oral sólida para aliviar los síntomas de NVP. El paquete puede comprender adicionalmente uno o más recipientes.
- 10 En una realización, el paquete comprende formas de dosificación oral sólidas identificadas para tomarse en diferentes momentos del día. Por ejemplo, el paquete puede comprender una primera forma de dosificación oral sólida que comprende un indicador (forma, color, marcas, etc.) que debe tomarse en un momento determinado del día (por ejemplo, por la tarde, por ejemplo, aproximadamente a las 10 PM), y una segunda forma de dosificación oral sólida que comprende una indicación (forma, color, marcas, etc.) que debe tomarse en otro momento del día (por ejemplo, por la mañana, por ejemplo, aproximadamente a las 10 AM).

En otra realización, el paquete comprende instrucciones para usar la forma de dosificación oral sólida según el siguiente programa: una primera forma de dosificación oral sólida por la noche (por ejemplo, a aproximadamente las 10 PM) y una segunda forma de dosificación oral sólida por la mañana (por ejemplo, a aproximadamente las 10 AM).

- 20 La primera y segunda formas de dosificación orales sólidas pueden ser iguales o diferentes. En una realización, la primera y segunda formas de dosificación orales sólidas son idénticas.

En una realización, el paquete comprende además un recipiente en el que se envasan las formas de dosificación orales sólidas mencionadas anteriormente.

- 25 En una realización, el paquete comprende una forma de dosificación oral sólida que tiene indicios respetuosos con el embarazo para confirmar gráficamente el aspecto no teratogénico de dicha forma de dosificación. Se describen ejemplos de tales indicios respetuosos con el embarazo en la publicación PCT N.º WO/2004/004694. En una realización, el indicio es la forma de una ilustración gráfica de una mujer embarazada aplicada a la propia forma de dosificación o al envase/paquete.

- 30 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" o "paciente" se refieren a animales de sangre caliente tales como mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas, ovejas y seres humanos. En una realización, el sujeto es un mamífero, y más particularmente una hembra. En una realización adicional, el sujeto mencionado anteriormente es un ser humano. En otra realización más, el sujeto es una mujer humana, y más particularmente una mujer humana embarazada.

MODO(S) PARA REALIZAR LA INVENCION

- 40 La presente invención se ilustra con más detalles mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Estabilidad de los comprimidos con revestimiento entérico de succinato de doxilamina y piridoxina HCl

- 45 **Formulación de productos farmacológicos.**

La Tabla 1 presenta una composición de núcleo de comprimidos recubiertos entéricos de liberación retardada lote ING-028.

50 Tabla 1: Lote ING-028 Composición de comprimidos de núcleo con revestimiento entérico

Nombre del ingrediente	mg/comprimido
Núcleo	
Succinato doxilamina USP	10,00
Piridoxina HCl	10,00
Celulosa microcristalina 102	90,0
Trisilicato de magnesio USP	26,4
Croscarmelosa sódica	3,6
Dióxido de silicio coloidal	1,0

Estearato de magnesio (No bovino)	4,0
Núcleo total	145
Revestimiento transparente	
Agua purificada USP	
Opadry transparente YS-1-7472	4,35
Revestimiento entérico	
Agua purificada USP	
Emulsión de simeticona al 30 % USP,	0,01
Citrato de trietilo NF	1,66
Acryl-EZE™ Transparente	14,26

Revestimiento de sellado.

Los comprimidos de núcleo con revestimiento entérico lote ING-028 de la Tabla 1 se revistieron para una ganancia de peso promedio del 2,67 %, y se renombraron como L148-02010 SC 20 mg usando materiales en la Tabla 2.

5

Tabla 2: Formulación de composición de revestimiento de sellado para L148-02010 SC 20 mg

Nombre del ingrediente	Lote	(% p/p)	% de contenido de sólidos
USP Agua	N/A	93,400	0,00 %*
PlasAcryl T20™ (20 %)	C00174	0,600	0,12 %
Hipromelosa (VIVAPHARM® HPMC E5)	10056/10	6,000	6,0 %
Total		100,000	6,12 %

*: eliminado durante los procesos de revestimiento y secado

Revestimiento de capa de liberación inmediata.

- 10 Una liberación inmediata objetivo (IR) compuesta por 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina HCl se aplicó sobre un comprimido con revestimiento de sellado lote L148-02010 SC 20 mg, que se renombró lote L148-02010A bimodal FCT IR y DR 40 mg. La cantidad promedio actual de ambos principios farmacéuticos activos (API) (succinato de doxilamina y piridoxina HCl) aplicados por comprimido fue de 26,2 mg, incluido el exceso. La composición del revestimiento de capa IR se presenta en la Tabla 3.

15

Tabla 3: Formulación de la composición de revestimiento de capa IR para L148-02010A Bimodal FCT IR y DR 40 mg

Ingrediente	Lote	(% p/p)	% de contenido de sólidos
USP Agua	N/A	78,1	0,00 %*
Succinato de doxilamina	1045	5,0	5,00 %
Piridoxina HCl	11 MP039	5,0	5,00 %
Hipromelosa (Vivapharm HPMC E5)	10056/10	6,0	6,00 %
PlasAcryl T20™ (20 %),	C00174	5,9	1,18 %
Total		100,0	17,18 %

*: eliminado durante los procesos de revestimiento y secado

Revestimiento de acabado.

- 20 El lote L148-02010A de 40 mg de Diclectin FCT bimodal IR y DR se revistió con una capa superior con un peso promedio de ganancia de peso del 1,4 % a partir de una suspensión acuosa al 5 % (p/p) de OPADRY® YS-1-18027 lote blanco TS060604. Finalmente, se aplicó una capa de acabado del 0,1 % de polvo de cera de Carnauba lote 14613 en los comprimidos.

25 Programa de estabilidad.

Se inició un estudio de estabilidad R&D para los comprimidos bimodales de Diclectin bimodales IR y DR de 40 mg lote L148-02010A durante un periodo de hasta 12 meses a largo plazo (25 °C/60 % de humedad relativa (HR)), y un periodo de 6 meses en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) para evaluar los resultados de estabilidad de los nuevos productos farmacológicos.

30

Los comprimidos se envasaron en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) opaco de color blanco de 60 cc

(Lote C00139, Drug Plastic & Glass Co.) y se sellaron por inducción con tapas de polipropileno resistentes a los niños (Lote C00137, Drug Plastic & Glass Co.). Los frascos se colocaron entonces en cámaras de entorno controlado.

5 Se usaron los siguientes métodos:

- Observación visual del aspecto;
- Ensayo y sustancias relacionadas. Los productos de ensayo y Degradación (sustancias relacionadas) para succinato de doxilamina y piridoxina HCl se determinaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) equipada con detector de UV. La columna de HPLC utilizada fue una columna Inertsil™ ODS2, (150 x 4,6 mm, 5 µm), flujo 1,0 ml/min. Se realizó bajo gradiente a 291 nm durante 0-10 min y 261 nm durante 10-45 min. La retención típica es de aprox. 6 minutos para piridoxina HCl y 28 minutos para el succinato de doxilamina.
- Disolución. Fase de ácido: Paleta a 100 rpm, 900 ml de HCl 0,1 N; y fase de tampón: Paleta a 100 rpm, 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8; Preparación de tampón no USP: Na₃PO₄ 0,2 M: HCl 0,1 N, 1:3, pH 6,8).

Las Tablas 4A y 4B presentan resultados de estabilidad disponibles de muestras almacenadas en condiciones de estabilidad acelerada (Tabla 4A) y a largo plazo (Tabla 4B) hasta 6 meses. Los valores de uniformidad de contenido en T = 0 mostraron una variabilidad aceptable. ND = no detectado; NA = no aplicable (no ensayado); RRT = tiempo de retención relativo; % de LC = % de contenido declarado; RSD = desviación estándar relativa y AV = valor aceptable.

Tabla 4A: Resultados de estabilidad a T = 0, T = 1, T = 2 y T = 6 meses a 40 °C/75 % de HR

Muestra		L148-0201OA-IR-DR					
Formulación		IR (10/10) -DR(10/10) FCT					
Concentración de la dosis		Piridoxina HCl 20 mg					
Activo		Succinato de doxilamina 20 mg					
Almacenamiento		Piridoxina HCl		Succinato de doxilamina			
Aspecto (Organoléptico)		Punto de tiempo					
		T = 0		Comprimido redondo de color blanquecino con moteado			
		1 mes		Comprimido redondo de color blanquecino con moteado			
		2 meses		Comprimidos biconvexos redondos de color blanquecino-parduzco			
		6 meses		No ensayado			
Uniformidad de unidad de dosificación NPLC-988 (% de contenido declarado) (USP <905> AV: Valor aceptable ≤15)		T = 0		% de LC (por contenido)			
				113,3		107,3	
				110,6		109,0	
				111,4		108,9	
				107,5		110,0	
				111,5		109,6	
				mínimo		107,3	
				máximo		113,3	
				media		109,9	
				RSD		1,7	
		AV		13			
Diluyente de ensayo pH 6,8/Metanol al 30 %		T = 0		108,4 %			
		1 mes		106,9 %			
		2 meses		105,2 %			
		6 meses		100,9 %			
Sustancias relacionadas		T = 0		Total: 0,12 % de área Impureza mayor: 0,12 % de área a RRT 1,44			
				RRT		% de área	
				0,85		<0,05	
				1,22		<0,05	
		1,30		<0,05			
				Total: 0,08 % de área Impureza mayor: 0,08 % de área a RRT 1,04			
				RRT		% de área	
				1,04		0,08	
				1,08		<0,05	

		1,36	ND	Total	0,08
		1,44	0,12		
		Total	0,12		
	1 mes	Total: 1,16 % de área Impureza mayor: 0,75 % de área a RRT 1,44		Total: 0,45 % de área Impureza mayor: 0,30 % de área a RRT 0,56	
		RRT	% de área		
		0,85	<0,05		
		1,22	0,25	RRT	% de área
		1,30	0,15	0,56	0,30
		1,36	ND	1,08	0,15
		1,44	0,75	Total	0,45
		Total	1,16		
	2 meses	Total: 0,87 % de área Impureza mayor: 0,33 % de área a RRT 1,44		Total: 0,98 % de área Impureza mayor: 0,71 % de área a RRT 0,57	
		RRT	% de área	RRT	% de área
		0,85	0,06	0,56	0,71
		1,22	0,14	0,70	0,08
		1,30	0,25	0,72	0,06
		1,36	0,09	1,04	ND
		1,44	0,33	1,08	0,13
		Total	0,87	Total	0,98
	6 meses	Total: 0,59 % de área Pureza mayor: 0,20 % de área a RRT 1,44		Total: 1,88 % de área Impureza mayor: 1,28 % de área a RRT 0,56	
		RRT	% de área	RRT	% de área
0,85		ND	0,56	1,28	
1,22		0,07	0,70	ND	
1,30		0,19	0,72	ND	
1,36		0,13	1,04	ND	
1,44		0,20	1,08	0,59	
	Total	0,59	Total	1,88	
Disolución fase de ácido IR 900 ml de HCl 0,1 N Paletas a 100 rpm	T = 0	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		120	120	120	117
	1 mes	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		120	112	120	113
	2 meses	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		120	111	120	117
Disolución Fase de tampón DR (tras la exposición a la fase de ácido) 900 ml de Fosfato	T = 0	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	102	45	102
	1 mes	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	101	45	99
	2 meses	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	97	45	99
Tampón a pH 6,8¹ Paletas a 100 rpm	2 meses	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	97	45	99

¹Preparación de tampón no USP: Na₃PO₄ 0,2 M: HCl 0,1 N, 1:3, pH 6,8

Tabla 4B: Resultados de estabilidad a T = 0, T = 1, T = 2 y T = 6 meses a 25 °C/60 % de HR

Muestra		L148-02010A-IR-DR	
Formulación		IR (10/10) -DR(10/10) FCT	
Concentración de la dosis		Piridoxina HCl 20 mg	
		Succinato de doxilamina 20 mg	
Activo		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina
Almacenamiento	Punto de tiempo		
Aspecto (Organoléptico)	T = 0	Comprimido redondo de color blanquecino con moteado	
	1 mes	NA	

	2 meses	Comprimidos biconvenxos redondos de color blanquecino-grisáceo			
	meses	No ensayado			
Uniformidad de unidad de dosificación NPLC-988 (% de contenido declarado) (USP <905> AV: Valor aceptable ≤15)	T = 0	% de LC (por contenido)		% de LC (por contenido)	
		113,3	107,3	108,2	101,3
		110,6	109,0	106,4	103,9
		111,4	108,9	107,2	105,7
		107,5	110,0	102,8	104,0
		111,5	109,6	105,8	105,8
		mínimo	107,3	mínimo	101,3
		máximo	113,3	máximo	108,2
		media	109,9	media	105,1
		RSD	1,7	RSD	2,0
		AV	13	AV	9
Diluyente de ensayo pH 6,8/Metanol al 30 %	T = 0	108,4 %		105,0 %	
	1 mes	NA		NA	
	2 meses	108,6 %		107,5 %	
	6 meses	108,1 %		107,1 %	
Sustancias relacionadas	T = 0	Total: 0,12 % de área Impureza mayor: 0,12 % de área a RRT 1,44		Total: 0,08 % de área Pureza mayor: 0,08 % de área a RRT 1,04	
		RRT	% de área	RRT	% de área
		0,85	<0,05		
		1,22	<0,05	1,04	0,08
		1,30	<0,05	1,08	<0,05
		1,36	ND	Total	0,08
		1,44	0,12		
	Total	0,12			
	1 mes	NA		NA	
	2 meses	2 meses	Total: 0,36 % de área Impureza mayor: 0,18 % de área a RRT 1,44		Total: 0,08 % de área Impureza mayor: 0,08 % de área a RRT 1,08
RRT			% de área	RRT	% de área
0,85			ND	0,56	ND
1,22			0,06	0,70	ND
1,30			0,12	0,72	ND
1,36			ND	1,04	ND
1,44			0,18	1,08	0,08
Total		0,36	Total	0,08	
6 meses		Total: 0,59 % de área Pureza mayor: 0,20 % de área a RRT 1,44		ND	
		RRT	% de área	RRT	% de área
		0,85	ND	0,56	ND
		1,22	0,07	0,70	ND
		1,30	0,19	0,72	ND
		1,36	0,13	1,04	ND
		1,44	0,20	1,08	ND
	Total	0,59	Total	ND	
Disolución Fase de ácido IR 900 ml de HCl 0,1 N Paletas a 100 rpm	T = 0	(min.)	% de LC	(min.)	% de LC
		120	120	120	117
	1 mes	NA		NA	
	2 meses	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
Disolución Fase de tampón DR (tras la exposición a la fase de ácido) 900 ml de	T = 0	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	102	45	102

tampón fosfato a pH 6,8 ¹ Paletas a 100 rpm	1 mes	NA		NA	
	2 meses	Tiempo (min.)	% de LC	Tiempo (min.)	% de LC
		45	99	45	101

¹Preparación de tampón no USP: Na₃PO₄ 0,2 M: HCl 0,1 N, 1:3, pH 6,8

Resumen de resultados

En T = 1 mes, no se observaron cambios significativos en las pruebas de apariencia, ensayo y disolución. Se midió un aumento en las sustancias relacionadas tanto para succinato de doxilamina como para clorhidrato de piridoxina en condiciones aceleradas, pero fue más prominente para piridoxina HCl (1,16 % frente al 0,45 % para succinato de doxilamina).

En T = 2 meses, en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR), la apariencia de los comprimidos se volvió de color blanquecino-parduzca, pero el ensayo y los resultados de disolución para ambos API permanecieron sin cambios. Entre 1 mes y 2 meses, las sustancias relacionadas totales de succinato de doxilamina se duplicaron del 0,45 % al 0,98 %, y las sustancias relacionadas totales de piridoxina HCl disminuyeron ligeramente del 1,16 % al 0,87 %.

En T = 2 meses para muestras en condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C/60 % de HR), las sustancias relacionadas totales de Piridoxina HCl aumentaron del 0,12 % al 0,36 %. Se observó un ligero cambio en la apariencia de los comprimidos a un color blauecino-grisáceo.

En T = 6 meses, no se observó ningún cambio apreciable bajo ambas condiciones de estabilidad evaluadas para el ensayo. Sin embargo, por un lado, mientras que las sustancias relacionadas totales de Piridoxina HCl continuaron disminuyendo en comparación con T = 1 mes en condiciones aceleradas (del 1,16 % al 0,59 % de área), pareció que el calor y la humedad tuvieron un impacto significativo en el aumento de las sustancias relacionadas de succinato de doxilamina del 0,45 % al 1,88 % de área con el tiempo. Por otro lado, y en condiciones de estabilidad a largo plazo, mientras que Piridoxina HCl presentó un aumento moderado de sustancias relacionadas (0,59 % en comparación con el 0,12 % de área en T = 0), el succinato de doxilamina demostró ser relativamente estable hasta 6 meses con NMT al 0,08 % de área de las sustancias relacionadas totales.

Los resultados anteriores mostraron que el perfil del producto de degradación de succinato de doxilamina y piridoxina HCl no siguió un perfil esperado en comparación con el volumen sustancial de datos históricos de Diclectin®/Diclegis®, lo que indica que el proceso de revestimiento utilizado para la preparación de esta formulación no es aceptable.

Ejemplo 2: Prueba analítica de soluciones de revestimiento de succinato de doxilamina y piridoxina HCl

Para investigar los resultados inesperados del Ejemplo 1, considerando la estabilidad de los 2 API (succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina) en el núcleo del comprimido de Diclectin®/Diclegis®, la hipótesis era la posible interacción fármaco-fármaco en la solución de revestimiento. Por lo tanto, se prepararon y se ensayaron diversas soluciones de revestimiento con diferentes combinaciones de API a diferentes pH. Para cada prueba, los análisis de ensayo y producto de degradación se realizaron en las siguientes condiciones de estabilidad: 24 h y 48 h a temperatura ambiente, 4 días a 40 °C y 2 horas a 50 °C.

Prueba 1 (Suspensión de revestimiento A): solución de revestimiento usada para las formulaciones del Ejemplo 1 (succinato de doxilamina 50 mg/g + piridoxina HCl 50 mg/g).

Prueba 2 (Suspensión de revestimiento B): succinato de doxilamina 50 mg/g + piridoxina HCl 50 mg/g con pH reducido a 2,5.

Prueba 3 (Suspensión de revestimiento C): succinato de doxilamina 50 mg/g + piridoxina HCl 50 mg/g con pH elevado a 12,3.

Prueba 4 (Suspensión de revestimiento D): succinato de doxilamina 64 mg/g + piridoxina HCl 64 mg/g en agua.

Prueba 5 (Suspensión de revestimiento E): piridoxina HCl 50 mg/g solamente en agua.

Prueba 6 (Suspensión de revestimiento F): succinato de doxilamina 50 mg/g solamente en agua.

Todas las soluciones de muestra se prepararon disolviendo 0,5 g de la suspensión o solución en 100 ml de diluyente (0,1 % de ácido fosfórico en agua) y se filtraron. Los resultados de las pruebas se representan en las Tablas 5A a 5F.

Tabla 5A: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento A

Muestra		Suspensión de revestimiento L148-02		
Formulación		Suspensión A		
Concentración de la dosis		Según la formulación del Ejemplo 1		
		Piridoxina HCl 50 mg/g		
		Succinato de doxilamina 50 mg/g		
Aspecto	T = 0	Suspensión de color blanco		
	T = 24 h ambiente	Suspensión de color rosa claro		
	T = 48 h ambiente	Suspensión de color rosa claro		
	4 días a 40 °C	Suspensión de color castaño claro		
	2 horas a 50 °C	Suspensión de color castaño		
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina	
Ensayo (Contenido declarado)	T = 0	104,3 % (52,2 mg/g)	105,3 % (52,6 mg/g)	
	T = 24 h	105,7 % (52,8 mg/g)	106,9 % (53,4 mg/g)	
	(% de T = 48 h	104,2 % (52,1 mg/g)	105,0 % (52,5 mg/g)	
	4 días a 40 °C	103,5 % (51,7 mg/ml)	105,0 % (52,5 mg/ml)	
	2 horas a 50 °C	105,3 % (52,7 mg/ml)	106,6 % (53,3 mg/ml)	
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	Sin picos $\geq 0,05$ %		
	T = 24 h	Sin picos $\geq 0,05$ %		
	T = 48 h	Sin picos $\geq 0,05$ %		
	4 días a 40 °C	RRT	% de LC	Sin picos $\geq 0,05$ %
		1,22	0,11	
1,44		0,14		
2 horas a 50 °C	Total	0,25	Sin picos $\geq 0,05$ %	
	RRT	% de LC		
	1,22	0,08		
	1,44	0,07		
	Total	0,15		

Tabla 5B: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento B

Muestra		Suspensión de revestimiento L148-02	
Formulación		Suspensión B	
Concentración de la dosis		Suspensión de revestimiento pH reducido a 2,5	
		Piridoxina HCl 50 mg/g	
		Succinato de doxilamina 50 mg/g	
Aspecto	T = 0	Suspensión de color blanco	
	T = 24 h ambiente	Suspensión de color blanco	
	T = 48 h ambiente	Suspensión de color blanco	
	4 días a 40 °C	Suspensión de color blanco	
	2 horas a 50 °C	Suspensión de color blanco	
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina
Ensayo (% de contenido declarado)	T = 0	100,5 % (50,3 mg/g)	101,0 % (50,5 mg/g)
	T = 24 h	102,1 % (51,1 mg/g)	102,6 % (51,3 mg/g)

	ambiente	mg/g)		
	T = 48 h ambiente	100,1 % (50,1 mg/g)		100,4 % (50,2 mg/g)
	4 días a 40 °C	101,7 % (50,8 mg/ml)		102,2 % (51,1 mg/ml)
	2 horas a 50 °C	101,1 % (50,6 mg/ml)		101,8 % (50,9 mg/ml)
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	Sin picos \geq 0,05 %		Sin picos \geq 0,05 %
	T = 24 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %		Sin picos \geq 0,05 %
	T = 48 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %		Sin picos \geq 0,05 %
	4 días a 40 °C	RRT	% de LC	Sin picos \geq 0,05 %
		1,22	0,10	
1,44		0,08		
2 horas a 50 °C	Total	0,18	Sin picos \geq 0,05 %	
	RRT	% de LC		
	1,22	0,07		
	1,44	0,03		
	Total	0,10		

Tabla 5C: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento C

Muestra		Suspensión de revestimiento L148-02	
		Suspensión C	
Formulación		Suspensión de revestimiento	
		pH elevado a 12,3	
Concentración de la dosis		Piridoxina HCl 50 mg/g	
		Succinato de doxilamina 50 mg/g	
Aspecto	T = 0	Suspensión de color amarillo pálido	
	T = 24 h ambiente	Suspensión de color amarillo pálido	
	T = 48 h ambiente	Suspensión de color amarillo pálido	
	4 días a 40 °C	Suspensión de color amarillo pálido	
	2 horas a 50 °C	Suspensión de color amarillo pálido	
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina
Ensayo (% de contenido declarado)	T = 0	93,5 % (46,8 mg/g)	94,0 % (47,0 mg/g)
	T = 24 h ambiente	94,4 % (47,2 mg/g)	95,2 % (47,6 mg/g)
	T = 48 h ambiente	92,6 % (46,3 mg/g)	93,2 % (46,6 mg/g)
	4 días a 40 °C	94,0 % (47,0 mg/g)	95,4 % (47,7 mg/g)
	2 horas a 50 °C	94,1 % (47,0 mg/ml)	94,1 % (47,1 mg/ml)
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	Sin picos \geq 0,05 %	1 pico 0,06 % a RRT 0,74
	T = 24 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %	1 pico 0,12 % a RRT 0,74
	T = 48 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %	1 pico 0,14 % a RRT 0,74
	4 días a 40 °C	Sin picos \geq 0,05 %	1 pico 0,22 % a RRT 0,72

	2 horas a 50 °C	Sin picos \geq 0,05 %	RRT	% de LC
			0,72	0,20
			1,04	0,08
			Total	0,28

Tabla 5D: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento D

Muestra		Solución L148-02		
Formulación		Solución D		
Concentración de la dosis		Solución en agua, pH 4,4		
		Piridoxina HCl 64 mg/g		
		Succinato de doxilamina 64 mg/g		
Aspecto	T = 0	Solución transparente mg/g		
	T = 24 h ambiente	Solución con precipitado		
	T = 48 h ambiente	Solución con precipitado		
	4 días a 40 °C	Solución transparente de color ámbar pálido		
	2 horas a 50 °C	Solución transparente de color ámbar pálido		
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina	
Ensayo (% de contenido declarado)	T = 0	98,5 % (63,1 mg/g)	99,1 % (63,5 mg/g)	
	T = 24 h ambiente	107,5 % (68,8 mg/g)	99,9 % (63,9 mg/g)	
	T = 48 h ambiente	98,1 % (62,8 mg/g)	99,7 % (63,8 mg/g)	
	4 días a 40 °C	86,6 % ¹ (55,4 mg/ml)	87,5 % ¹ (62,4 mg/ml)	
	2 horas a 50 °C	103,0 % (65,9 mg/ml)	99,7 % (64,1 mg/ml)	
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	Sin picos \geq 0,05 %		
	T = 24 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %		
	T = 48 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %		
	4 días a 40 °C	RRT	% de LC	Sin picos \geq 0,05 %
		1,22	0,09	
		1,44	0,11	
		Total	0,21	
	2 horas a 50 °C	RRT	% de LC	Sin picos \geq 0,05 %
		1,22	0,07	
		1,44	0,06	
Total		0,13		

Tabla 5E: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento E

Muestra		Solución L148-02	
Formulación		Solución E	
Concentración de la dosis		Solución en agua, pH 2,8	
		Piridoxina HCl únicamente	
		Piridoxina HCl 50 mg/g	
Aspecto	T = 0	Solución transparente	
	T = 24 h ambiente	Solución transparente	
	T = 48 h ambiente	Solución transparente	
	4 días a 40 °C	Solución transparente	
	2 horas a 50 °C	Solución transparente	
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina
Ensayo (% de contenido declarado)	T = 0	98,3 % (49,1 mg/g)	N/A

	T = 24 h ambiente	100,7 % (50,3 mg/g)	N/A
	T = 48 h ambiente	100,1 % (50,1 mg/g)	N/A
	4 días a 40 °C	100,8 % (50,4 mg/ml)	N/A
	2 horas a 50 °C	100,6 % (50,3 mg/ml)	N/A
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	Sin picos \geq 0,05 %	N/A
	T = 24 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %	N/A
	T = 48 h ambiente	Sin picos \geq 0,05 %	N/A
	4 días a 40 °C	Sin picos \geq 0,05 %	N/A
	2 horas a 50 °C	Sin picos \geq 0,05 %	N/A

Tabla 5F: Resultados de estabilidad para suspensión de revestimiento F

Muestra		Solución L148-02	
		Solución F	
Formulación		Solución en agua, pH 5,0	
		Succinato de doxilamina solamente	
Concentración de la dosis		Succinato de doxilamina 50 mg/g	
Aspecto	T = 0	Solución transparente	
	T = 24 h ambiente	Solución transparente	
	T = 48 h ambiente	Solución transparente	
	4 días a 40 °C	Solución transparente	
	2 horas a 50 °C	Solución transparente	
		Piridoxina HCl	Succinato de doxilamina
Ensayo (% de contenido declarado)	T = 0	N/A	99,1 % (49,6 mg/g)
	T = 24 h ambiente	N/A	98,5 % (49,2 mg/g)
	T = 48 h ambiente	N/A	100,1 % (49,2 mg/g)
	4 días a 40 °C	N/A	100,7 % (50,4 mg/ml)
	2 horas a 50 °C	N/A	101,4 % (50,7 mg/ml)
Sustancias relacionadas (% de contenido declarado)	T = 0	N/A	Sin picos \geq 0,05 %
	T = 24 h ambiente	N/A	Sin picos \geq 0,05 %
	T = 48 h ambiente	N/A	Sin picos \geq 0,05 %
	4 días a 40 °C	N/A	Sin picos \geq 0,05 %
	2 horas a 50 °C	N/A	Sin picos \geq 0,05 %

5 Los resultados de estas pruebas indican que cuando la doxilamina y la piridoxina están juntas en solución, los productos de degradación están presentes para la piridoxina y/o la doxilamina, lo que muestra la interacción fármaco-fármaco en todas las soluciones.

Ejemplo 3: Prueba analítica de una formulación que comprende succinato de doxilamina y piridoxina HCl en capas/revestimientos separados

10

Para superar el problema señalado anteriormente, se prepararon nuevas formulaciones prototipo, en las que los principios activos (succinato de doxilamina y piridoxina HCl) se añadieron como soluciones individuales y se añadieron como capas sucesivas con una capa protectora en el medio. Las formulaciones prototipo se prepararon con la adición sucesiva de las siguientes capas que revisten el núcleo del comprimido con revestimiento entérico

(lote ING-028, Tabla 1):

- 5 Capa 1: Revestimiento de sellado (3 %),
 Capa 2: piridoxina HCl 37,5 g/solución en lotes,
 Capa 3: Revestimiento de sellado (3 %),
 Capa 4: succinato de doxilamina 40 g/lote,
 Capa 5: Capa superior de color blanco Opadry (6 %),
 Capa 6: cera de carnauba (0,1 %).

10 El primer lote de estos prototipos (lote 02016A) se sometió a pruebas de estabilidad en condiciones a largo plazo (25 °C/60 % de HR) y aceleradas (40 °C/75 % de HR). Los resultados de los estudios de estabilidad se representan en las Tablas 6A a 6D.

15 Tabla 6A: Resultados de estabilidad para Piridoxina HCl a T = 0, T = 1, T = 2, T = 3 y T = 6 meses a 40 °C/75 % de HR

RRT	Niveles				
	0 mes	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0,28-0,29	<LOQ	<LOQ	0,01	<LOQ	<LOQ
0,30	0,1	0,02		0,02	0,02
0,31-0,32	<LOQ	0,01	0,02	0,01	0,01
0,323					0,01
0,34-0,35	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02
0,73-0,75	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,01
0,80-0,83	0,02	0,02	<LOQ	<LOQ	0,06
0,84-0,85	0,04	0,04	0,09	0,12	0,12
0,87-0,89			0,01		
1,19-1,22	<LOQ	0,02	0,03	0,02	0,05
1,28-1,30	0,02	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,41-1,44	0,02	0,08	0,11	0,12	0,21
1,49-1,52	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,01
Total	0,2	0,2	0,27	0,29	0,52

RRT = tiempo de retención relativo
 LOQ = límite de cuantificación

Tabla 6B: Resultados de estabilidad para Piridoxina HCl a T = 0, T = 3 y T = 6 meses a 25 °C/60 % de HR

RRT	0 mes	3 meses	6 meses
0,30	0,1	0,03	0,01
0,31-0,32	<LOQ		0,01
0,80-0,83	0,02	<LOQ	0,02
0,84-0,85	0,04	0,07	0,06
0,87-0,89		0,01	
1,15			
1,28-1,30	0,02	<LOQ	<LOQ
1,41-1,44	0,02	0,04	0,05
1,49-1,52	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Total	0,2	0,15	0,15

20 Tabla 6C: Resultados de estabilidad para succinato de doxilamina a T = 0, T = 1, T = 2, T = 3 y T = 6 meses a 40 °C/75 % de HR

RRT	0 mes	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0,57-0,60	<LOQ	0,1	0,12	0,18	0,39
0,70-0,72	0,03	0,1	0,16	0,21	0,38
0,71-0,74	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,03	0,06
0,78-0,79		0,02	0,03	0,03	0,06
0,81-0,82		<LOQ	<LOQ		
0,82-0,83	0,03	<LOQ	<LOQ		0,03
0,85-0,86	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,04

0,91	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07
0,96-0,97	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,03	0,05
1,03-1,05	0,1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1,04-1,05	<LOQ	0,1	0,08	0,05	0,04
1,08	0,03	0,04	0,06	0,06	0,09
Total	0,2	0,4	0,45	0,59	1,21

Tabla 6D: Resultados de estabilidad para succinato de doxilamina a T = 0, T = 3 y T = 6 meses a 25 °C/60 % de HR

RRT	0 mes	3 meses	6 meses
0,57-0,60	<LOQ	<LOQ	0,02
0,70-0,72	0,03	0,04	0,07
0,82-0,83	0,03	0,03	0,03
1,03-1,05	0,1	<LOQ	<LOQ
1,04-1,05	<LOQ	0,06	0,07
1,08	0,03	0,03	0,03
Total	0,2	0,16	0,22

Los resultados anteriores en condiciones aceleradas y a largo plazo muestran claramente que después de 6 meses, 5 las cantidades de sustancias relacionadas en las formulaciones permanecen en un nivel aceptable usando el proceso de revestimiento mejorado.

Ejemplo 4: Preparación de núcleos de comprimidos

10 Se produjeron núcleos de comprimidos usando los ingredientes mostrados en la Tabla 7.

Tabla 7

Ingredientes		Peso por lote* (kg)	Peso por comprimido (mg)
1A	Celulosa microcristalina 102	46,5	90
1B		46,6	
2	Succinato de doxilamina USP	10,345	10,0
3	Dióxido de silicio coloidal	1,035	1,0
4	Piridoxina HCl	10,345	10,0
5	Trisilicato de magnesio USP	27,31	26,4
6	Croscarmelosa sódica	3,724	3,6
7A	Estearato de magnesio no bovino	2,000	4,0
7B		2,136	
Peso total		150,00	145,0

* Tamaño del lote: 1 034 462 comprimidos

- 15 1. En primer lugar, el ingrediente 1A se procesó usando un Quadro™ Comil U10 con tamiz 024R y se recogió.
2. Después, los ingredientes 2, 3 y 4 se mezclaron juntos. Esta mezcla se procesó usando el Comil™ U10 y se añadió al ingrediente 1A.
3. El ingrediente 1B se procesó usando Comil™ U10 y se añadió a la mezcla obtenida en la etapa 2. La nueva mezcla producida de este modo se mezcló a continuación.
- 20 4. Los ingredientes 5 y 6 se mezclaron juntos y luego se añadieron a la mezcla obtenida en la etapa 3. La nueva mezcla producida de este modo se mezcló a continuación.
5. El ingrediente 7A se añadió a la mezcla obtenida en la etapa 4. La nueva mezcla producida de este modo se mezcló a continuación.
- 25 6. La mezcla obtenida en la etapa 5 se compactó entonces con un Mini-Pactor Gerteis™ con rodillos acanalados y tamiz de 1000 micrómetros.
7. El material compactado se recogió entonces y se mezcló con el ingrediente 7B.

Los comprimidos compactos se produjeron a continuación usando una prensa Manesty™ Diamon Unipress equipada con punzones redondos cóncavos, superiores e inferiores de 5/16". La dureza objetivo fue de 7 kp.

30 **Ejemplo 5: Revestimiento de comprimido**

Los núcleos de comprimido del Ejemplo 4 se revistieron como se describe a continuación. La Tabla 8 muestra el nombre de diversas capas y sus ingredientes.

Tabla 8

Ingredientes		Peso por lote* (kg)	Peso por comprimido (mg)
Diclectin 10 mg - núcleos sin revestir (del Ejemplo 4 anterior)		100	145,0
Revestimiento transparente n.º 1 y n.º 2			
1	Agua purificada estéril	74,1	-
2	Opadry™ Transparente 020190000	9,631	9,31
Revestimiento entérico			
3	Agua purificada estéril	61,6	-
4	Emulsión de simeticona al 30 % USP, KH	0,008	0,003
5	Citrato de trietilo NF, K	1,611	1,67
6	Acryl-EZE™ Transparente	13,819	14,31
Revestimiento transparente con Piridoxina HCl			
7	Agua purificada estéril	89,88	-
8	Opadry™ Transparente 020190000	9,356	9,04
9	Piridoxina HCl	10,375	10,03
Revestimiento transparente n.º 3			
10	Agua purificada estéril	45,2	-
11	Opadry™ Transparente 020190000	5,877	5,68
Revestimiento transparente con succinato de doxilamina			
12	Agua purificada estéril	114,9	-
13	Opadry™ Transparente 020190000	14,868	14,37
14	Succinato doxilamina USP	10,354	10,01
Revestimiento de color rosa			
15	Agua purificada estéril	63,0	-
16	Opadry™ II Rosa 85F94320	11,122	13,17
Encerado			
17	Polvo de cera de carnauba NF	0,030	0,04
Peso total de los comprimidos revestidos			232,6

* Tamaño del lote: 689 655 comprimidos

5 La Tabla 9 muestra los nombres e ingredientes de las soluciones y suspensiones de revestimiento que se prepararon para el proceso de revestimiento.

Tabla 9

Solución/Suspensión	Ingredientes (n.º de la Tabla 8)
Solución de revestimiento transparente n.º 1 y n.º 2	1 y 2
Suspensión de revestimiento entérico	3, 4, 5, y 6
Solución de revestimiento transparente con piridoxina HCl	7, 8, y 9
Solución de revestimiento transparente n.º 3	10 y 11
Solución de revestimiento transparente con succinato de doxilamina	12, 13, y 14
Suspensión de revestimiento de color rosa	15 y 16

10 La Tabla 10 muestra el orden en el que se aplicaron las capas sobre los núcleos de los comprimidos, la ganancia de peso objetivo para cada etapa de revestimiento, y qué solución/suspensión de revestimiento se usó para producir qué revestimiento. El revestimiento se realizó usando Accela Cota™ de 48 pulgadas equipado con pantalla y deflectores de media luna de 4 pulgadas.

Orden	Capa	Solución/Suspensión	Ganancia de peso objetivo (%)
1	Revestimiento transparente n.º 1	Solución de revestimiento transparente n.º 1 y n.º 2	3,0
2	Revestimiento entérico	Suspensión de revestimiento entérico	10,7
3	Revestimiento transparente n.º 2	Solución de revestimiento transparente n.º 1 y n.º 2	3,0
4	Revestimiento transparente con Piridoxina HCl	Solución de revestimiento transparente con piridoxina HCl	11,2
5	Revestimiento transparente n.º 3	Solución de revestimiento transparente n.º 3	3,0
6	Revestimiento transparente con succinato de doxilamina	Solución de revestimiento transparente con succinato de doxilamina	12,5
7	Revestimiento de color rosa	Suspensión de revestimiento de color rosa	6,0

Después, los comprimidos se enceraron con el ingrediente n.º 17 (cera de carnauba en polvo) en un revestidor de tambor.

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente en el presente documento por medio de realizaciones específicas de la misma, se puede modificar, sin apartarse de la naturaleza de la invención objeto como se define en las reivindicaciones adjuntas. El alcance de las reivindicaciones no debe estar limitado por las realizaciones preferidas expuestas en los ejemplos, sino que debe tener la interpretación más amplia consistente con la descripción en su conjunto. En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" se usa como un término abierto,
- 10 sustancialmente equivalente a la frase "que incluye, pero sin limitación". Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende
- 5 (a) un núcleo que comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (b) un revestimiento entérico que rodea dicho núcleo;
- 10 (c) un primer revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho revestimiento entérico y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
- 15 (d) un segundo revestimiento que contiene principio activo que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo y que comprende (i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o (ii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende
- 20 dicha piridoxina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y si dicho primer revestimiento que contiene principio activo comprende dicha piridoxina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dicho segundo revestimiento que contiene principio activo comprende dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 2. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 1, en la que dicho núcleo comprende aproximadamente 10 mg de dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho núcleo comprende
- 30 succinato de doxilamina.
4. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho núcleo comprende aproximadamente 10 mg de dicha piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
5. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho
- 35 núcleo comprende clorhidrato de piridoxina.
6. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende aproximadamente 10 mg de dicha doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 7. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende succinato de doxilamina.
8. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho
- 45 primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende aproximadamente 10 mg de dicha piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho primer o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende clorhidrato de piridoxina.
- 50 10. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho primer y/o segundo revestimiento que contiene principio activo comprende un sistema de revestimiento de película.
11. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho
- 55 núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.
12. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicho revestimiento entérico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % (p/p)

de dicha forma de dosificación oral sólida.

13. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicho revestimiento entérico comprende un polímero o copolímero acrílico, preferiblemente un copolímero a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo.
14. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicho primer revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 12 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.
15. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además un primer revestimiento intermedio que rodea dicho primer revestimiento que contiene principio activo.
16. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 15, en la que dicho primer revestimiento intermedio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 % (p/p) en dicha forma de dosificación oral sólida.
17. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 15 o 16, en la que dicho revestimiento intermedio comprende un sistema de revestimiento de película.
18. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que dicho segundo revestimiento que contiene principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.
19. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende además un segundo revestimiento intermedio entre dicho núcleo y dicho revestimiento entérico.
20. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende además un revestimiento de sellado que rodea dicho segundo revestimiento que contiene principio activo.
21. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 20, en la que dicho revestimiento de sellado está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.
22. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 20 o 21, en la que dicho revestimiento de sellado comprende un sistema de revestimiento de película.
23. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, que comprende además un agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólido que rodea dicho revestimiento de sellado.
24. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 23, en la que dicho agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólida está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,5 % (p/p) de dicha forma de dosificación oral sólida.
25. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 23 o 24, en la que dicho agente de revestimiento de forma de dosificación oral sólida comprende cera.
26. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la que dicha forma de dosificación oral sólida es un comprimido.
27. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para su uso en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo humano.