

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 293**

21 Número de solicitud: 201730225

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

22.02.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.09.2018

71 Solicitantes:

BELAC INVEST, S.L. (100.0%)
Turó dels Monterols, 11, bajos 2ª
08006 Barcelona ES

72 Inventor/es:

INATTI MARTINEZ, Alfredo José

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 - dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro y procedimiento de fabricación correspondiente**

57 Resumen:

Composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 - dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro y procedimiento de fabricación correspondiente. Composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 - dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro, en la que una parte del ácido 2,5 - dihidroxibencenosulfónico está en forma de composición de liberación inmediata y otra parte del ácido 2,5 - dihidroxibencenosulfónico está en forma de composición de liberación prolongada. Ello permite la administración de la composición una sola vez cada 24 horas al paciente. Se puede usar para el tratamiento de estados varicosos primarios, insuficiencia venosa crónica, flebitis, tromboflebitis, síndrome post-trombótico, úlceras de las piernas, várices del embarazo, coadyuvante de la varicectomía, escleroterapia o coadyuvante en el tratamiento de la retinopatía diabética.

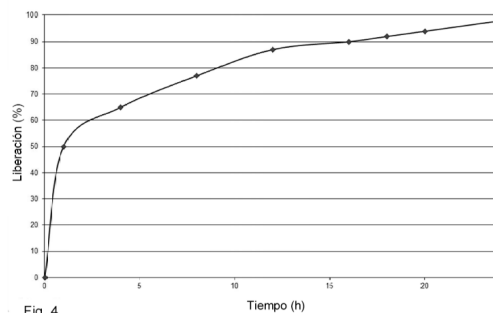


Fig. 4

ES 2 680 293 A1

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades
5 individualizadas de suministro y procedimiento de fabricación correspondiente

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración
10 oral de acción programada para una liberación dual, inmediata y liberación prolongada, que comprende ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la reducción de fibrinógeno en sangre de humanos, así como para la profilaxis y tratamiento de enfermedades causadas por niveles elevados de fibrinógeno.

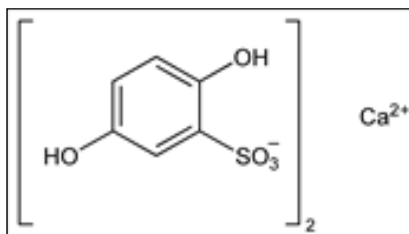
15

La invención también se refiere a un procedimiento de fabricación de una composición de acuerdo con la invención.

Antecedentes de la Invención

20

El ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales (dobesilato, por ejemplo dobesilato de calcio), es un regulador de las funciones capilares y fue descrito en la patente ES 335.945. La fórmula del dobesilato de calcio es:



25

Este principio posee una acción electiva sobre la pared capilar, cuyas propiedades fisiológicas de resistencia y permeabilidad son regularizadas por el preparado. En otras palabras, el dobesilato de calcio actúa aumentando el tono venoso, venular y

disminuyendo la permeabilidad de la pared capilar. Esta acción encuentra su aplicación en todos los casos de fragilidad capilar.

5 El ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o sus sales farmacéuticamente aceptables generalmente son administrados por vía oral en la forma de tabletas y cápsulas. Es muy soluble en agua, soluble en etanol, muy ligeramente soluble en 2-propanol y prácticamente insoluble en cloruro de metileno.

10 La presente invención comprende el ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato de calcio). Es incorporado en pellets, granulados o tabletas, los que para su dosificación se ubican en cápsulas de gelatina dura, hidroxipropilmetilcelulosa, tabletas, tabletas bicapa, tabletas de liberación modificada, tabletas de liberación prolongada, etc., de forma tal que puedan ingerirse con facilidad.

15 En la solicitud de patente EP 2 208 498 A1, que se incorpora como referencia, se describe una formulación farmacéutica del dobesilato de calcio, en forma de capsula o tabletas, que posee una concentración de 250 mg de principio activo.

20 En la solicitud de la patente ES 2 229 902 A1, se revela una formulación farmacéutica de dobesilato de calcio en tabletas, que posee un recubrimiento polimérico que le transfiere propiedades entéricas a la formulación farmacéutica y la concentración de principio activo es menor a 500 mg.

25 La velocidad de vaciamiento gástrico de los pellets, unidades esféricas o microgránulos recubiertos resulta menos dependiente de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago, lo que en algunos casos permite reducir la variabilidad intra e interindividual en los perfiles de absorción del principio activo. Además, los pellets, unidades esféricas o microgránulos recubiertos se dispersan como unidades
30 individualizadas en el tracto gastrointestinal, reduciendo de forma significativa las elevadas concentraciones locales de la dobesilato de calcio. De este modo se facilita su absorción, se reducen las fluctuaciones en la concentración plasmática y se minimizan ciertos efectos secundarios.

El transporte es el movimiento de una droga de un lugar a otro dentro del organismo. La droga se puede difundir con libertad en forma no combinada con una energía cinética apropiada para su medio térmico o desplazarse en combinación con
5 constituyentes extracelulares o celulares, algunas veces en conexión con procesos productores de energía que permiten que la molécula o el complejo superen barreras contra la difusión simple.

En la actualidad existen en el mercado formulaciones farmacéuticas para el dobesilato
10 de calcio. Pero en ninguna de ellas se incorpora una dosis de carga similar a una dosis convencional (que es de 500 mg), con la cual se pueda garantizar el efecto inmediato que requieren ciertas patologías.

Se hace necesario así disponer de una composición farmacéutica, de administración
15 una vez al día, que provea niveles terapéuticos del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio) durante las 24 horas.

Existen varias metodologías para la manufactura de los pellets, unidades esféricas o
20 microgránulos. Una de ellas consiste en elaborar los pellets esféricos o microgránulos por extrusión o esferonización, esta metodología permite la obtención de partículas esféricas que comprenden el principio activo, a partir de una pasta humectada, utilizando un Equipo conocido como Marumerizer (Luwa) o el CF-Granulator (Vector).

25 Un segundo método de manufactura de los pellets, unidades esféricas o microgránulos, consiste en utilizar partículas neutras (núcleos), cuyo contenido puede ser de azúcar y/o almidón, azúcar y/o celulosa microcristalina. Los núcleos se recubren con el principio activo por atomización o espolvoreado.

30 En la presente invención el efecto instantáneo se puede observar con la incorporación, en una misma dosis, de una composición de acción inmediata y otra composición de acción prolongada, constituyéndose así en una novedosa formulación con acción programada de tipo prolongado.

En la presente invención su forma de dosificación puede ser opcionalmente en pellets, granulados, tabletas, cápsulas de gelatina dura, hidroxipropilmetilcelulosa, tabletas, tabletas bicapa, tabletas de liberación modificada o tabletas de liberación prolongada.

5

En distintos documentos de patente se hace mención al uso de formulaciones de liberación prolongada, sin embargo, se corre el riesgo de no garantizar el efecto inmediato que amerita este tipo de agente farmacológico, el cual es de suma importancia sobre todo para la reducción de fibrinógeno en sangre de humanos, así como para la profilaxis y tratamiento de enfermedades causadas por niveles elevados de fibrinógeno.

10

Es así como se hace necesario disponer de una composición farmacéutica en forma de acción dual, constituido por una parte del principio activo en una formulación de acción inmediata, y por otra parte del principio activo en una formulación de acción prolongada. Así se garantiza el efecto terapéutico rápido y prolongando la acción del principio activo a lo largo de varias horas, evitando de este modo una multiplicidad de dosificaciones diarias durante el tiempo que se prolongue la medicación. Se hace necesario así disponer de una composición farmacéutica, de administración una vez al día, que provea niveles terapéuticos de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (preferentemente de dihidroxibencenosulfonato de calcio) durante las 24 horas.

15

20

Exposición de la invención

25

Sorprendentemente los autores de la presente invención han encontrado que es factible obtener una formulación farmacéutica, en unidades individualizadas (es decir para ser administrada una vez al día) que combine cantidades farmacológicamente útiles de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio) que provean, mediante una acción dual (inmediata y prolongada), sus propiedades para la reducción de fibrinógeno en sangre, en forma instantánea, prolongándose dichos efectos en niveles plasmáticos a lo largo de 24 horas. Para ello la composición farmacéutica que

30

comprende ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro, está caracterizada por que una parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación inmediata y otra parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación prolongada.

La novedosa formulación galénica de liberación programada, que provee cantidades terapéuticamente aceptables del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio) en forma de pellets, unidades esféricas o microgránulos de liberación inmediata o microgránulos de liberación prolongada, tabletas de liberación dual o tabletas de liberación prolongada, actúa con eficacia en la indicación para el tratamiento de la reducción de fibrinógeno en sangre de humanos, así como para la profilaxis y tratamiento de enfermedades causadas por niveles elevados de fibrinógeno y enfermedades relacionadas.

La invención también tiene por objeto el uso de una composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro, en la que una parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación inmediata y otra parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación prolongada para la fabricación de un medicamento. Preferentemente el medicamento es para el tratamiento de la reducción de fibrinógeno en sangre de humanos, la profilaxis y tratamiento de enfermedades causadas por niveles elevados de fibrinógeno, para aumentar el tono venoso, para disminuir la permeabilidad de la pared capilar, para el tratamiento de todos los estados varicosos primarios (dolores, pesadez de piernas, calambres nocturnos, parestesias), insuficiencia venosa crónica, flebitis, tromboflebitis, síndrome post-trombótico, úlceras de las piernas, várices del embarazo, coadyuvante de la varicectomía, escleroterapia, coadyuvante en el tratamiento de la retinopatía

diabética (en particular micro-aneurismas, exudados, hemorragias intra y extra retinianas, lesiones proliferativas vasculares y conjuntivales), inhibición de las sustancias vasoactivas responsables de la contractura o encogimiento de las células endoteliales (bradiquinina, histamina, serotonina), inhibición de enzimas que degradan mucopolisacáridos, evitar la destrucción de membranas plaquetarias y su efecto trombogénico, mejorar la viscosidad de la sangre (por ejemplo, aumentando la elasticidad y deformabilidad de los glóbulos rojos, reducir el nivel de proteínas plasmáticas de alta densidad (disminuyendo la viscosidad parcial del plasma), y/o la insuficiencia venosa crónica.

10

Preferentemente la composición de acuerdo con la invención es para el uso en el tratamiento de estados varicosos primarios, insuficiencia venosa crónica, flebitis, tromboflebitis, síndrome post-trombótico, úlceras de las piernas, várices del embarazo, coadyuvante de la varicectomía, escleroterapia o coadyuvante en el tratamiento de la retinopatía diabética. Preferentemente los estados varicosos primarios son dolores, pesadez de piernas, calambres nocturnos o parestesias.

Ventajosamente se administra una unidad individualizada de suministro una sola vez cada 24 horas o, alternativamente, se administran dos unidades individualizadas de suministro simultáneamente una sola vez cada 24 horas. En general, preferentemente se administra la composición de acuerdo con la invención una sola vez cada 24 horas.

Preferentemente las unidades individualizadas de suministro son tabletas, cápsulas o sobres, y muy preferentemente son tabletas o sobres. Ventajosamente las tabletas son tabletas bicapa, donde una capa comprende dicha composición de liberación inmediata y la otra capa comprende dicha composición de liberación prolongada.

Es otro objeto de la presente invención un procedimiento para producir una composición farmacéutica del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, por procedimientos adecuados a partir de núcleos (Neutros) o Microgránulos ya elaborados. El procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por que comprende las siguientes etapas:

[a] fabricar la parte de composición de liberación inmediata,

[b] fabricar la parte de composición de liberación prolongada, y

5

[c] fabricar unas unidades individualizadas de suministro que comprenden tanto composición de liberación inmediata como composición de liberación prolongada.

Preferentemente en la etapa [c] se fabrican unas tabletas (que serán, así, de liberación dual) y muy preferentemente se fabrican unas tabletas bicapa.

10

Ventajosamente en la etapa [a] la composición de liberación inmediata se fabrica por vía seca y en la etapa [b] la parte de composición de liberación prolongada se fabrica por vía húmeda.

15

Preferentemente en la etapa [a] se emplea 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina, 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

20

Ventajosamente en la etapa [b] se emplea 25 % p/p a 75 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6,1 % p/p a 20 % p/p de hidroxipropilcelulosa, 0,05 % p/p a 3 % p/p de un colorante, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

25

Preferentemente en la etapa [c] la proporción entre la composición de liberación inmediata y dicha composición de liberación prolongada está comprendida entre 12:88 y 52:48, y muy preferentemente está comprendida entre 24:76 y 40:60.

30

Preferentemente las unidades individualizadas de suministro son tabletas bicapa, donde una capa comprende dicha composición de liberación inmediata y la otra capa comprende dicha composición de liberación prolongada.

- 5 Una forma particularmente ventajosa del procedimiento de acuerdo con la invención es aquella en la que:

la etapa [a] comprende:

- 10 [a.1] tamizar por una malla # 20, 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina y 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata,

15

[a.2] mezclar lo obtenido en [a.1], entre un rango de tiempo de 1 min a 30 min,

- [a.3] tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de
20 composición de liberación inmediata,

[a.4] mezclar lo obtenido en [a.2] y [a.3], entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min,

- 25 y la etapa [b] comprende:

[b.1] micronizar, 25 % p/p a 75 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

30

[b.2] disolver, 0,1 % p/p a 5 % p/p de hidroxipropilcelulosa en una cantidad suficiente de agua purificada, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.3] mezclar lo obtenido en [b.1], con 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6 % p/p a 15 % p/p de hidroxipropilcelulosa y 0,05 % p/p a 3 % p/p de laca roja, entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.4] granular lo obtenido en [b.3] con la solución obtenida en [b.2],

[b.5] secar lo obtenido en [b.4], entre un rango de temperatura de 45 °C a 70 °C y un rango de tiempo de 10 min a 60 min,

[b.6] tamizar por una malla 062R lo obtenido en [b.5],

[b.7] tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.8] mezclar lo obtenido en [b.6] y [b.7], entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

20 Breve descripción de las figuras

Otras ventajas y características de la invención se aprecian a partir de la siguiente descripción, en la que, sin ningún carácter limitativo, se relatan unos modos preferentes de realización de la invención, haciendo mención de los dibujos que se acompañan. Las figuras muestran:

La figura 1 muestra esquemáticamente una tableta de acción dual.

Las figuras 2A y 2B muestra la etapa de liberación inmediata.

Las figuras 3A y 3B muestra la etapa de liberación prolongada.

La figura 4 muestra el perfil de liberación del ejemplo 1.

La figura 5 muestra el perfil de liberación del ejemplo 3.

La figura 6 muestra el perfil de liberación del ejemplo 5.

5

La figura 7 muestra el perfil de liberación del ejemplo 6.

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente con propiedades para la reducción de fibrinógeno en sangre, específicamente ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio.

15 Es propósito de la presente invención proveer una composición farmacéutica, para ser suministrada por vía oral en forma de dosis preparadas a partir de la combinación del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio con materiales o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

En la presente invención la composición farmacéutica puede ser provista en forma de dosificación oral en tabletas de acción dual.

25 Preferentemente cada unidad individualizada de suministro de la composición tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de entre 50 mg y 2.500 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 50 mg y 2.500 mg en su forma de liberación prolongada, más preferentemente cada unidad individualizada de suministro tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de
30 entre 100 mg y 2.000 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 100 mg y 2.000 mg en su forma de liberación prolongada, y muy preferentemente cada unidad individualizada de suministro tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de entre

150 mg y 1.000 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 150 mg y 1.000 mg en su forma de liberación prolongada.

5 Ventajosamente cada unidad individualizada comprende entre 400 mg a 2200 mg, de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser preparada mediante los procedimientos que se describen a continuación, utilizando opcionalmente excipientes tales como: plastificantes, diluyente, adherentes, retardantes, gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, aglutinante, deslizantes, lubricantes, desintegrantes, transportadores y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

15 Preferentemente la composición farmacéutica de la presente invención se provee como una forma de dosis oral que comprende el ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, en una preparación farmacéutica de liberación programada, de liberación dual. La forma de dosis oral puede adoptar preferentemente 20 forma de tabletas (o comprimidos), gránulos, cápsulas, etc. y más preferiblemente la forma de tabletas.

25 En la presente invención, la composición de liberación inmediata puede contener preferentemente excipientes tales como: solubilizantes, desintegrantes, plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, diluyentes y aglutinantes.

30 Tal como es utilizado en la presente invención el término “diluyentes” (para la composición de liberación inmediata) comprende aquellos agentes que son utilizados para darle fluidez y compresibilidad a la formulación farmacéutica. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, Fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo, sorbitol, inositol, la bentonita, dextrosa, sucrosa, maltosa, celulosa microcristalina,

almidón como el Avicel, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de calcio, lactosa monohidratada, almidón pregelatinizado, almidón hidrolizado, azúcar compresible, hidroxipropilmetilcelulosa, sulfato de calcio monohidratado, sulfato de calcio dihidratado, lactosa de calcio trihidratado, amilosa, celulosa, carbonato de calcio, 5 kaolin, cloruro de sodio, fructosa, xilitol, dextrosa monohidratada, lactosa de calcio trihidratada, polivinilpirrolidona, fosfato de dicalcio, celulosa, dióxido de silicio, óxido de titanio, alúmina, talco, lactosa 80, etc. Preferentemente el diluyente (en la composición de liberación inmediata) es un diluyente del grupo formado por fosfato dicálcico, lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio dihidratado, lactosa 10 monohidratada, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, alúmina, talco y lactosa 80, y muy preferentemente es celulosa microcristalina. Ventajosamente la celulosa microcristalina, se encuentra en una proporción de 8 % p/p a 28 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

15

Tal como es utilizado en la presente invención el término “desintegrantes” (en la composición de liberación inmediata) significa “los agentes utilizados para facilitar la rotura o desintegración de la forma de dosificación después de su administración”. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, almidón, celulosas, 20 almidón de maíz, almidón de papa, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, silicato de aluminio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, metilcelulosa, agar, bentonita, ácido algínico, goma agar, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, 25 lauril sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, etc. Preferentemente el desintegrante es un desintegrante del grupo formado por almidón, celulosa, almidón de maíz, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, goma agar, carboximetilcelulosa y lauril sulfato de sodio, y muy preferentemente es glicolato 30 sódico de almidón. Ventajosamente el glicolato sódico de almidón se encuentra en una proporción de 1 % p/p a 6 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

Tal como es utilizado en la presente invención el término “lubricantes” (en la composición de liberación inmediata) significa “los agentes utilizados para reducir la fricción entre las partículas y adherirse a la superficie de los fármacos”. Tales compuesto incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, talco, estearato de magnesio, 5 estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados como el aceite de soja hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, fumarato estearato de sodio, hidróxido de calcio, glicerol, ácido bórico, acetato de sodio, cloruro de sodio, behenato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio, silicona coloidal, almidón de maíz, etc. Preferentemente el lubricante es un lubricante del grupo formado por talco, estearato 10 de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, fumarato esterato de sodio y lauril sulfato de magnesio ó sodio, y muy preferentemente es estearato de magnesio, talco o una mezcla de ambos. Ventajosamente el lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata. 15 Alternativamente, o adicionalmente, ventajosamente el lubricante es talco y el talco se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5,5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

Es particularmente ventajoso que la parte de composición de liberación inmediata 20 comprenda 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina, 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

25 En la presente invención, la composición de liberación prolongada puede contener preferentemente excipientes tales como: sulubilizantes, desintegrantes, plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, diluyentes y aglutinantes.

30 Tal como es utilizado en la presente invención el término “retardantes” (en la composición de liberación retardada o prolongada) significa “aquellos agentes que son utilizados para que el principio activo se libere en forma gradual en un tiempo

determinado luego de su administración". Tales agentes retardantes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, bentonita, carbómeros, carragenatos, acetato de celulosa, etil celulosa, alcohol cetílico, ester de cetilo, chitosan, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, goma agar, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, ácido estearico, alcohol estearílico, goma de xantano, ácido alginico, cera carnauba, hipromelosa, hipromelosa ftalato, alginato de sodio, hialuronato de sodio, ácido estearico, hidroxietilcelulosa, poliamida, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de metacrilato de amonio, etc. Preferentemente el retardante es un retardante del grupo formado por etil celulosa, goma agar, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, povidona, goma de xantano, hipromelosa, hipromelosa ftalato, alginato de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de metacrilato de amonio, y muy preferentemente es hidroxipropilmetilcelulosa. Ventajosamente la hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra en una proporción de 10 % p/p a 45 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

Tal como es utilizado en la presente invención el término "aglutinantes" (en la composición de liberación prolongada) significa los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Tales compuesto incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, almidón, gelatina, azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza, la lactosa, gomas naturales, gomas sintéticas, goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum, polietilenglicol, etilcelulosa, agua, alcohol, almidones pregelatinizados, dextrosa microcristalina, amilasa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agar, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, carragenanos, ftalato acetato de celulosa, chitosan, dextrina, behenato de glicerilo, goma agar, hidroxietilmetil celulosa, hipromelosa, lactosa, lactosa monohidratada secada por atomización, glucosa liquida, maltodextrina, maltosa, polidextrosa, ácido metacrilico, povidona, acido esteárico, hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Preferentemente el aglutinante es un aglutinante del grupo formado por almidón, lactosa, goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa, agua, alcohol, almidones pregelatinizados, celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, polivinilpirrolidona,

celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, ftalato acetato de celulosa, dextrina, behenato de glicerilo, goma agar, hidroxietilmetil celulosa, hipromellosa, lactosa, lactosa monohidratada secada por atomización, maltodextrina, maltosa, ácido metacrílico, povidona, ácido esteárico y
5 hidroxipropilmetilcelulosa, y muy preferentemente es hidroxipropilcelulosa. Ventajosamente la hidroxipropilcelulosa se encuentra en una proporción de 6,1 % p/p a 20 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

10 Tal como es utilizado en la presente invención el término “colorantes” (en la composición de liberación prolongada) significa “los agentes utilizados para mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica”. Tales compuesto incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes FD & C Rojo 40, D & C Rojo 33, D & C Rojo 36, D & C Rojo 22, D & C Rojo 28, D & C Rojo 3, Óxido de hierro – rojo, FD & C Amarillo 6, FD &
15 C Amarillo 5, D & C Amarillo 10, Óxido de hierro – amarillo, FD & C Azul 1, FD & C Azul 2, FD & C Verde 3, Óxido de hierro – negro, Laca Roja, Dióxido de titanio, etc. Preferentemente el colorante es un colorante del grupo formado por FD & C Rojo 40, D & C Rojo 33, D & C Rojo 36, D & C Rojo 22, D & C Rojo 28, D & C Rojo 3, óxido de hierro – rojo, FD & C Amarillo 6, FD & C Amarillo 5, D & C Amarillo 10, óxido de hierro –
20 – amarillo, FD & C Azul 1, FD & C Azul 2, FD & C Verde 3, óxido de hierro – negro, laca roja y dióxido de titanio, y muy preferentemente es laca roja. Ventajosamente la laca roja se encuentra en una proporción de 0,05 % p/p a 3 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

25 Tal como es utilizado en la presente invención el término “lubricantes” (en la composición de liberación prolongada) significa “los agentes utilizados para reducir la fricción entre las partículas y adherirse a la superficie de los fármacos”. Tales compuesto incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, benzoato de sodio, fumarato
30 estearato de sodio, hidróxido de calcio, aceite mineral, ácidos grasos, estearato de sodio, glicerol, ácido bórico, acetato de sodio, behenato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio, almidón de maíz, etc. Preferentemente el lubricante es un lubricante del grupo formado por talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido

esteárico, fumarato esterato de sodio, hidróxido de calcio, estearato de sodio, ácido bórico, lauril sulfato de magnesio ó sodio, y almidón de maíz, y muy preferentemente es talco, estearato de magnesio o una mezcla de ambos. Ventajosamente, el lubricante es talco y se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto
5 del peso total de la parte de composición de liberación prolongada. Alternativamente, o adicionalmente, ventajosamente el lubricante es estearato de magnesio y se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

10 Es particularmente ventajoso que la parte de composición de liberación prolongada comprenda 25 % p/p a 75 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6,1 % p/p a 20 % p/p de hidroxipropilcelulosa, 0,05 % p/p a
15 3 % p/p de un colorante, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada.

La formulación farmacéutica de la presente invención se presenta bajo la forma de liberación programada, sostenida o controlada y se administra en una única dosis una
20 vez al día.

Preferentemente la composición de acuerdo con la invención tiene una proporción entre la parte de composición de liberación inmediata y la parte de composición de liberación prolongada comprendida entre 12:88 y 52:48, y muy preferentemente
25 comprendida entre 24:76 y 40:60. Estas proporciones son las que mejor permiten alcanzar el equilibrio entre la liberación inmediata y la liberación prolongada del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio.

30 Formas de dosis preferidas son aquellas que contienen entre 10 mg y 3500 mg el ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, preferiblemente entre 40 mg y

2500 mg, preferiblemente entre 60 mg y 1800 mg, y más preferiblemente entre 400 mg y 2200 mg. Es particularmente ventajoso que tengan entre 400 y 1200 mg.

Procedimiento de fabricación

5

Existen varias metodologías para manufacturar una tableta de acción dual del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio.

10 **A) Método de la granulometría húmeda**

Esta metodología con la utilización de un solvente, permite la obtención de un granulado que comprende el principio activo, utilizando varios equipos que son conocidos por la industria farmacéutica tales como un Mezclador, un Secador de lecho
15 Fluido y un Tamizador.

La aplicación de este proceso, tiene como etapas:

ETAPA A1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

20

A1a) Preparación de una masa, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o
25 surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica y con la utilización de un solvente que puede ser agua destilada o alcohol etílico a 95°.

30

A1b) Granulación de la mezcla.

A1c) Secado del granulado.

A1d) Tamizado del granulado.

5 A1e) Mezclado del granulado, opcionalmente con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

A1f) Tamizado del granulado.

10 A1g) Mezclado del granulado, opcionalmente con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

ETAPA A2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

15

A2a) Preparación de una masa, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica y con la utilización de un solvente que puede ser agua destilada o alcohol etílico de 95°.

20

A2b) Granulación de la mezcla.

25

A2c) Secado del granulado.

A2d) Tamizado del granulado.

30 A2e) Mezclado del granulado, opcionalmente con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

A2f) Tamizado del granulado.

5 A2g) Mezclado del granulado, opcionalmente con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

ETAPA A3: Prensado de una tableta

10

Se prensa una tableta bicapa, que tiene una capa de del producto obtenido en A1g) y una capa del producto obtenido en A2g).

B) Método de la mezcla seca

15

Un segundo método de manufactura de una tableta de acción dual del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, consiste en la realización de una mezcla seca, esta permite la obtención de un granulado que comprende el principio activo, utilizando varios equipos que son muy conocidos en la industria farmacéutica tales como un Mezclador y un Tamizador.

20

La aplicación de este proceso, tiene como etapas:

25 ETAPA B1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

B1a) Preparación de una masa seca, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

30

B1b) Tamizado del granulado.

ETAPA B2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

5 B2a) Preparación de una masa seca, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 –
dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o
preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin plastificantes,
retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes,
10 deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de
uso conocido en la industria farmacéutica.

B2b) Tamizado del granulado.

ETAPA B3: Prensado de una tableta

15

Se prensa una tableta bicapa, que tiene una capa de del producto obtenido en B1b) y
una capa del producto obtenido en B2b).

C) Método combinado

20

Un tercer método de manufactura de una tableta de acción dual del ácido 2,5 –
dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o
preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, consiste en la realización de
una mezcla seca, para la capa de liberación inmediata y utilizar el método de
25 granulación húmeda, para la capa de liberación prolongada, lo que permite la
obtención de un granulado que comprende el principio activo, utilizando varios equipos
que son conocidos por la industria farmacéutica tales como un Mezclador y un
Tamizador.

30 La aplicación de este proceso, tiene como etapas:

ETAPA C1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

C1a) Tamizar y preparar una masa seca, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin plastificantes, retardantes, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

ETAPA C2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

C2a) Micronizar, el ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio.

C2b) Preparación de una masa seca, que consiste en la mezcla del ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales farmacéuticamente aceptables o preferentemente el dihidroxibencenosulfonato de calcio, con o sin agentes plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica y con la utilización de un solvente que puede ser agua destilada o alcohol etílico de 95°.

C2c) Granulación de la mezcla.

C2d) Secado del granulado.

C2e) Tamizado del granulado.

C2f) Mezclado del granulado, opcionalmente con o sin agentes plastificantes, retardantes, gastro resistente, colorantes, tensoactivos o surfactantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes y otros aditivos de uso conocido en la industria farmacéutica.

ETAPA C3: Prensado de una tableta

Se prensa una tableta bicapa, que tiene una capa de del producto obtenido en C1a) y una capa del producto obtenido en C2f).

- 5 El mejor método para la elaboración de este novedoso medicamento es partir de la utilización del método de la granulación seca para liberación inmediata y el método de la granulación humedad para la liberación prolongada.

EJEMPLOS

10

Los siguientes ejemplos de procedimientos de fabricación, de la composición farmacéutica de la presente invención, se proveen con la finalidad de ilustrar mejor dicha invención, no debiéndose considerar a los mismos como limitantes de la invención cuyo alcance se establece en las reivindicaciones.

15

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

a) Tamizar por una malla # 20, 55,5 % p/p a 85 % p/p de dobesilato de calcio, 8 % p/p a 28 % p/p de Celulosa Microcristalina y 1 % p/p a 6 % p/p de Glicolato Sódico de Almidón. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Inmediata.

20

b) Mezclar lo obtenido en a), entre un rango de tiempo de 1 min a 30 min.

25

c) Tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de Estearato de Magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de Talco. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Inmediata.

30

d) Mezclar lo obtenido en b) y c), entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

a) Micronizar, 25 % p/p a 75 % p/p de dobesilato de calcio. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

5 b) Disolver, 0,1 % p/p a 5 % p/p de Hidroxipropilcelulosa en una cantidad suficiente de Agua Purificada. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

10 c) Mezclar lo obtenido en a), con 10 % p/p a 45 % p/p de Hidroxipropilmetilcelulosa, 6 % p/p a 15 % p/p de Hidroxipropilcelulosa y 0,05 % p/p a 3 % p/p de Laca Roja, entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

d) Granular lo obtenido en c) con la solución obtenida en b).

15 e) Secar lo obtenido en d), entre un rango de temperatura de 45 °C a 70 °C y un rango de tiempo de 10 min a 60 min.

f) Tamizar por una malla 062R lo obtenido en e).

20 g) Tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de Estearato de Magnesio. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

25 h) Mezclar lo obtenido en f) y g), entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

EJEMPLO 1

A continuación, el proceso de preparación farmacéutica de liberación programada se va a dividir en dos etapas.

30

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

a) Tamizar por una malla # 20, 74,07 % p/p de dobesilato de calcio, 20,74 % p/p de Celulosa Microcristalina y 2,07 % p/p de Glicolato Sódico de Almidón. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Inmediata.

5 b) Mezclar lo obtenido en a), entre un rango de tiempo de 1 min a 30 min.

c) Tamizar por una malla # 30, 1,33 % p/p de Estearato de Magnesio y 1,78 % p/p de Talco. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Inmediata.

10

d) Mezclar lo obtenido en b) y c), entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	74,07
Celulosa Microcristalina	20,74
Glicolato Sódico de Almidón	2,07
Estearato de Magnesio	1,33
Talco	1,79

15 ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

a) Micronizar 53,76 % p/p de dobesilato de calcio. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

20 b) Disolver 0,81 % p/p de Hidroxipropilcelulosa y una cantidad suficiente de Agua Purificada. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

25 c) Mezclar lo obtenido en a) con 32,15 % p/p de Hidroxipropilmetilcelulosa, 9,68 % p/p de Hidroxipropilcelulosa y 0,12 % p/p de Laca Roja, entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

d) Granular lo obtenido en c) con la solución obtenida en b).

e) Secar lo obtenido en d), entre un rango de temperatura de 45 °C a 70 °C y un rango
5 de tiempo de 10 min a 60 min.

f) Tamizar por una malla 062R lo obtenido en e).

g) Tamizar por una malla # 30, 1,97 % p/p de talco y 1,51 % p/p de Estearato de
10 Magnesio. Todos los rangos están referidos al peso total de la Etapa de Liberación Prolongada.

h) Mezclar lo obtenido en f) y g), entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	53,76
Hidroxipropilmetilcelulosa	32,15
Hidroxipropilcelulosa	10,49
Laca Roja	0,12
Talco	1,97
Estearato de Magnesio	1,51
Agua purificada*	c.s.

15

*** Se evapora durante el proceso**

Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

En la figura 1 se muestra un ejemplo de tableta bicapa en la que la capa de liberación
20 inmediata 1 está representada en un color gris, mientras que la capa de liberación prolongada 2 está representada en un color blanco. Las figuras 2A, 2B y 3A, 3B muestran esquemáticamente la acción dual de las tabletas de acuerdo con la invención, donde, en primer lugar, se disuelve la capa de liberación inmediata 1 (figuras 2A y 2B) y, posteriormente, se disuelve la capa de liberación retardada 2
25 (figuras 3A y 3B).

En la figura 4 se muestra el perfil de liberación de la tableta bicapa del ejemplo 1.

Para los ejemplos 2, 3 y 4 se utiliza la anterior técnica ya mencionada en el ejemplo 1.

5

EJEMPLO 2

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	76,45
Celulosa Microcristalina	18,84
Glicolato Sódico de Almidón	1,88
Esterato de Magnesio	1,21
Talco	1,62

10

ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	55,22
Hidroxipropilmetilcelulosa	31,14
Hidroxipropilcelulosa	10,15
Laca Roja	0,12
Talco	1,91
Estearato de Magnesio	1,46
Agua purificada*	c.s.

*** Se evapora durante el proceso**

15

Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

EJEMPLO 3

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	78,13
Celulosa Microcristalina	17,5
Glicolato Sódico de Almidón	1,75
Estearato de Magnesio	1,12
Talco	1,5

5 ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	56,37
Hidroxipropilmetilcelulosa	30,34
Hidroxipropilcelulosa	9,89
Laca Roja	0,12
Talco	1,86
Estearato de Magnesio	1,42
Agua purificada*	c.s.

*** Se evapora durante el proceso**

Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

10

En la figura 5 se muestra el perfil de liberación de la tableta bicapa.

EJEMPLO 4

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	72,82
Celulosa Microcristalina	21,75
Glicolato Sódico de Almidón	2,17
Estearato de Magnesio	1,4
Talco	1,86

5

ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	54,78
Hidroxipropilmetilcelulosa	31,45
Hidroxipropilcelulosa	10,25
Laca Roja	0,12
Talco	1,93
Estearato de Magnesio	1,47
Agua purificada*	c.s.

*** Se evapora durante el proceso**

10 Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

EJEMPLO 5

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	79,5
Celulosa Microcristalina	12,75
Glicolato Sódico de Almidón	4
Estearato de Magnesio	1,75
Talco	2

5

ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	58,4
Hidroxipropilmetilcelulosa	28,35
Hidroxipropilcelulosa	8,75
Laca Roja	0,1
Talco	2,1
Estearato de Magnesio	2,3
Agua purificada*	c.s.

*** Se evapora durante el proceso**

10

Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

En la figura 6 se muestra el perfil de liberación de la tableta bicapa.

15

EJEMPLO 6

ETAPA 1: Fabricación de la capa de Liberación Inmediata

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	72,3
Celulosa Microcristalina	20,45
Glicolato Sódico de Almidón	3,75
Estearato de Magnesio	1,6
Talco	1,9

5

ETAPA 2: Fabricación de la capa de Liberación Prolongada

Materiales	Peso [%]
Dobesilato de Calcio	51,18
Hidroxipropilmetilcelulosa	33,46
Hidroxipropilcelulosa	11,08
Laca Roja	0,08
Talco	2,2
Estearato de Magnesio	2
Agua purificada*	c.s.

*** Se evapora durante el proceso**

10

Se comprimen ambas fases en un punzón alargado.

En la figura 7 se muestra el perfil de liberación de la tableta bicapa.

15 Para evaluar el perfil de disolución de la composición farmacéutica en forma de tableta de la presente invención, se utilizó un aparato de disolución tipo II (Paletas), empleando como medio de disolución una solución buffer a pH 5,5.

El experimento se realizó por sextuplicado a una temperatura de 37 °C, 60 rpm y un volumen de 1.000 ml de una solución buffer a pH 5,5. Se extrajeron muestras a distintos intervalos de tiempos con reposición de medio y se determinó la cantidad de dobesilato de calcio, disuelto mediante un espectrofotómetro UV-Vis a 308nm de longitud de onda.

Se puede concluir que la presente formulación farmacéutica muestra un perfil de acción dual en solución buffer pH 5,5.

La primera fase es de liberación inmediata, tiene una duración aproximada de 1 hora, a lo largo de ese tiempo se libera entre 20 % y 70 % del total del dobesilato de calcio correspondiente a esta etapa.

Para la segunda fase que es de liberación prolongada, el tiempo de liberación total correspondiente entre 35 % y 100 % del total del dobesilato de calcio correspondiente a esta etapa, es de 24 horas.

El conjunto de ambas etapas promueve que la liberación total in vivo del principio activo se prolongue a lo largo de 24 horas.

Datos Farmacocinéticas

Los niveles plasmáticos para la formulación farmacéutica de dobesilato de calcio de liberación dual, se obtuvieron mediante un estudio clínico realizado a 14 voluntarios con buena salud de ambos sexos, con un rango de edad comprendido entre los 21 a 54 años, cuyos datos promedios figuran en la Tabla N° 1. A donde están reflejados variables farmacocinéticas tales como: Concentración Máxima (Cmax), Área Bajo la Curva (ABC) y Tiempo Máximo (Tmax).

Tabla N° 1: Variables Farmacocinéticas

Variables Farmacocinéticas	Dobesilato de Calcio Liberación Dual c/24 h	Dobesilato de Calcio Liberación Inmediata c/12h	P LN transformados
Cmax	10.15+/-1.94 µ/mL	8.96+/-1.88 µ/mL	0.09
ABC⁰⁻²⁴	92.84+/-15.96 µ/mL/h	88.74+/-12.86µ/mL/h	0.26
ABC^{0-∞}	96.57+/-16.28µ/mL/h	93.35+/-15.28µ/mL/h	0.33
Tmax	4.79+/-0.2 h	4.68+/- +/- 0.36	0.8

Se puede observar en la Tabla N° 1, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos formulaciones en ninguno de los parámetros evaluados en las 24 horas (intervalo terapéutico).

Tabla N° 2: Relación de las medias aritméticas y sus intervalos de confianza al 95 %

	Medias	IC 95 % mínimo	IC 95 % máximo
Cmax	105.81 %	103.67 %	107.93%
ABC ⁰⁻²⁴	100.47 %	104.61 %	108.75 %
ABC ^{0-∞}	105.81 %	103.67 %	107.93 %

- 10 Se puede observar en la Tabla N° 2, que las relaciones entre las medias de ambos productos y sus intervalos de confianza al 95 % se mantienen dentro de los límites aceptados para productos similares (80% -125%). No se reportaron efectos adversos de importancia relacionados con la medicación.
- 15 En los datos reflejados en las Tablas N° 1 y 2, se pudo comprobar que el dobesilato L.P suministrado en una dosis diaria de 1000 mg se absorbe a una misma velocidad

medida por la C_{max} y en una cantidad medida por las ABC, similares, por lo cual debemos esperar efectos terapéuticos similares.

5 Sorprendentemente los autores de la presente invención han encontrado la necesidad de innovar con una nueva formulación farmacéutica de liberación dual de dobesilato de calcio. Con esta nueva formulación se garantiza los efectos terapéuticos óptimos de dobesilato de calcio en los primeros minutos, después de la ingesta de la formulación.

REIVINDICACIONES

1 - Composición farmacéutica que comprende ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de unidades individualizadas de suministro, caracterizada por que una parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación inmediata y otra parte de dicho ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de composición de liberación prolongada.

10

2 – Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que es para el uso en el tratamiento de estados varicosos primarios, insuficiencia venosa crónica, flebitis, tromboflebitis, síndrome post-trombótico, úlceras de las piernas, várices del embarazo, coadyuvante de la varicectomía, escleroterapia o coadyuvante en el tratamiento de la retinopatía diabética.

20

3 – Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que dichos estados varicosos primarios son dolores, pesadez de piernas, calambres nocturnos o parestesias.

4 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que se administra una unidad individualizada de suministro una sola vez cada 24 horas.

5 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que se administran dos unidades individualizadas de suministro simultáneamente una sola vez cada 24 horas.

6 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que cada unidad individualizada de suministro tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de entre 50 mg y 2.500 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 50 mg y 2.500 mg en su forma de liberación prolongada, preferentemente cada unidad individualizada de suministro tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables de entre 100 mg y 2.000 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 100 mg y 2.000 mg en su forma de liberación prolongada, y muy preferentemente cada unidad individualizada de suministro tiene un contenido de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de entre 150 mg y 1.000 mg en su forma de liberación inmediata y de entre 150 mg y 1.000 mg en su forma de liberación prolongada.

7 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que cada unidad individualizada comprende entre 400 mg a 2200 mg, de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que dicha sal farmacéuticamente aceptable es dobesilato de calcio.

9 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que dichas unidades individualizadas de suministro son tabletas, cápsulas o sobres, preferentemente son tabletas o sobres.

10 – Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que dichas unidades individualizadas son tabletas, y dichas tabletas son tabletas bicapa, donde una capa comprende dicha composición de liberación inmediata y la otra capa comprende dicha composición de liberación prolongada.

11 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la parte de composición de liberación inmediata comprende, adicionalmente por lo menos un excipiente del grupo de excipientes formado por solubilizantes, desintegrantes, plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos ó surfactantes, deslizantes, lubricantes, diluyentes y aglutinantes.

12 – Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que dicho diluyente es un diluyente del grupo formado por fosfato dicálcico, lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio dihidratado, lactosa monohidratada, almidón

pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, alúmina, talco y lactosa 80.

5 13 – Composición según la reivindicación 12, caracterizada por que dicho diluyente es la celulosa microcristalina.

14 – Composición según la reivindicación 13, caracterizada por que dicha celulosa microcristalina, se encuentra en una proporción de 8 % p/p a 28 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

10

15 – Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que dicho desintegrante es un desintegrante del grupo formado por almidón, celulosa, almidón de maíz, croscarmelosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, goma agar, carboximetilcelulosa y lauril sulfato de sodio.

15

16 – Composición según la reivindicación 15 caracterizada por que dicho desintegrante es glicolato sódico de almidón.

20

17 – Composición según la reivindicación 16, caracterizada por que dicho glicolato sódico de almidón se encuentra en una proporción de 1 % p/p a 6 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

25

18 – Composición según la reivindicación 11, caracterizada por que dicho lubricante es un lubricante del grupo formado por talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, fumarato esterato de sodio y lauril sulfato de magnesio ó sodio.

30

19 – Composición según la reivindicación 18, caracterizada por que dicho lubricante es estearato de magnesio, talco o una mezcla de ambos.

20 – Composición según la reivindicación 19, caracterizada por que dicho lubricante es estearato de magnesio y el estearato de magnesio se encuentra en una proporción de

0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

21 – Composición según una de las reivindicaciones 19 ó 20, caracterizada por que
5 dicho lubricante es talco y el talco se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5,5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

22 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada por que dicha parte de composición de liberación prolongada comprende, adicionalmente
10 por lo menos un excipiente del grupo de excipientes formado por solubilizantes, desintegrantes, plastificantes, retardantes, material gastro resistente, colorantes, tensoactivos ó surfactantes, deslizantes, lubricantes, diluyentes y aglutinantes.

23 – Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que dicho retardante
15 es un retardante del grupo formado por etil celulosa, goma agar, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, povidona, goma de xantano, hipromelosa, hipromelosa ftalato, alginato de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de metacrilato de amonio.

20 24 – Composición según la reivindicación 23, caracterizada por que dicho retardante es hidroxipropilmetilcelulosa.

25 25 – Composición según la reivindicación 24, caracterizada por que dicha hidroxipropilmetilcelulosa se encuentra en una proporción de 10 % p/p a 45 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

26 - Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que dicho aglutinante es un aglutinante del grupo formado por almidón, lactosa, goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol,
30 etilcelulosa, agua, alcohol, almidones pregelatinizados, celulosa microcristalina, dextrina microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, ftalato acetato de celulosa, dextrina, behenato de glicerilo, goma agar, hidroxietilmetil celulosa,

hipromellosa, lactosa, lactosa monohidratada secada por atomización, maltodextrina, maltosa, ácido metacrílico, povidona, ácido esteárico y hidroxipropilmetilcelulosa.

27 – Composición según la reivindicación 26, caracterizada por que dicho aglutinante
5 es hidroxipropilcelulosa.

28 – Composición según la reivindicación 27, caracterizada por que dicha hidroxipropilcelulosa se encuentra en una proporción de 6,1 % p/p a 20 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

10

29 – Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que dicho colorante es un colorante del grupo formado por FD & C Rojo 40, D & C Rojo 33, D & C Rojo 36, D & C Rojo 22, D & C Rojo 28, D & C Rojo 3, óxido de hierro – rojo, FD & C Amarillo 6, FD & C Amarillo 5, D & C Amarillo 10, óxido de hierro – amarillo, FD & C Azul 1, FD & C Azul 2, FD & C Verde 3, óxido de hierro – negro, laca roja y dióxido de titanio.

15

30 – Composición según la reivindicación 29, caracterizada por que dicho colorante es laca roja.

31 – Composición según la reivindicación 30, caracterizada por que dicha laca roja se encuentra en una proporción de 0,05 % p/p a 3 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.

20

32 – Composición según la reivindicación 22, caracterizada por que dicho lubricante es un lubricante del grupo formado por talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, fumarato esterato de sodio, hidróxido de calcio, estearato de sodio, ácido bórico, lauril sulfato de magnesio ó sodio, y almidón de maíz.

25

33 – Composición según la reivindicación 32, caracterizada por que dicho lubricante es talco, estearato de magnesio o una mezcla de ambos.

30

- 34 – Composición según la reivindicación 33, caracterizada por que dicho lubricante es talco y se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.
- 5 35 – Composición según una de las reivindicaciones 33 ó 34, caracterizada por que dicho lubricante es estearato de magnesio y se encuentra en una proporción de 0,6 % p/p a 5 % p/p, respecto del peso total de la parte de composición de liberación prolongada.
- 10 36 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizada por que dicha parte de composición de liberación inmediata comprende 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina, 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de
15 composición de liberación inmediata.
- 37 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizada por que dicha parte de composición de liberación prolongada comprende 25 % p/p a 75 %
20 p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6,1 % p/p a 20 % p/p de hidroxipropilcelulosa, 0,05 % p/p a 3 % p/p de un colorante, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada.
- 25 38 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizada por que tiene una proporción entre dicha parte de composición de liberación inmediata y dicha parte de composición de liberación prolongada comprendida entre 12:88 y 52:48.
- 30 39 – Composición según la reivindicación 38, caracterizada por que tiene una proporción entre dicha parte de composición de liberación inmediata y dicha parte de composición de liberación prolongada comprendida entre 24:76 y 40:60.

40 – Procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

[a] fabricar dicha parte de composición de liberación inmediata,

5

[b] fabricar dicha parte de composición de liberación prolongada, y

[c] fabricar unas unidades individualizadas de suministro que comprenden tanto composición de liberación inmediata como composición de liberación prolongada.

10

41 – Procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado por que en dicha etapa [c] se fabrican unas tabletas.

42 – Procedimiento según una de las reivindicaciones 40 ó 41, caracterizado por que en dicha etapa [a] dicha composición de liberación inmediata se fabrica por vía seca y en dicha etapa [b] dicha parte de composición de liberación prolongada se fabrica por vía húmeda.

15

43 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, caracterizado por que en dicha etapa [a] se emplea 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina, 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata.

20

25

44 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, caracterizado por que en dicha etapa [b] se emplea 25 % p/p a 75 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6,1 % p/p a 20 % p/p de hidroxipropilcelulosa, 0,05 % p/p a 3 % p/p de un colorante, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada.

30

45 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44, caracterizado por que en dicha etapa [c] la proporción entre dicha composición de liberación inmediata y dicha composición de liberación prolongada está comprendida entre 12:88 y 52:48.

46 – Procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado por que en dicha etapa [c] la proporción entre dicha composición de liberación inmediata y dicha composición de liberación prolongada está comprendida entre 24:76 y 40:60.

47 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 46, caracterizado por que dichas unidades individualizadas de suministro son tabletas bicapa, donde una capa comprende dicha composición de liberación inmediata y la otra capa comprende dicha composición de liberación prolongada.

48 – Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 47, caracterizado por que dicha etapa [a] comprende:

[a.1] tamizar por una malla # 20, 55,5 % p/p a 85 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 8 % p/p a 28 % p/p de celulosa microcristalina y 1 % p/p a 6 % p/p de glicolato sódico de almidón, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata,

[a.2] mezclar lo obtenido en [a.1], entre un rango de tiempo de 1 min a 30 min,

[a.3] tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio y 0,6 % p/p a 5,5 % p/p de talco, estando dichos % referidos al peso total de la parte de composición de liberación inmediata,

[a.4] mezclar lo obtenido en [a.2] y [a.3], entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min,

y dicha etapa [b] comprende:

[b.1] micronizar, 25 % p/p a 75 % p/p de ácido 2,5 – dihidroxibencenosulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.2] disolver, 0,1 % p/p a 5 % p/p de hidroxipropilcelulosa en una cantidad suficiente de agua purificada, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.3] mezclar lo obtenido en [b.1], con 10 % p/p a 45 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, 6 % p/p a 15 % p/p de hidroxipropilcelulosa y 0,05 % p/p a 3 % p/p de laca roja, entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.4] granular lo obtenido en [b.3] con la solución obtenida en [b.2],

[b.5] secar lo obtenido en [b.4], entre un rango de temperatura de 45 °C a 70 °C y un rango de tiempo de 10 min a 60 min,

[b.6] tamizar por una malla 062R lo obtenido en [b.5],

[b.7] tamizar por una malla # 30, 0,6 % p/p a 5 % p/p de talco y 0,6 % p/p a 5 % p/p de estearato de magnesio, estando dichos % referidos al peso total de dicha parte de composición de liberación prolongada,

[b.8] mezclar lo obtenido en [b.6] y [b.7], entre un rango de tiempo de 1 min a 15 min.

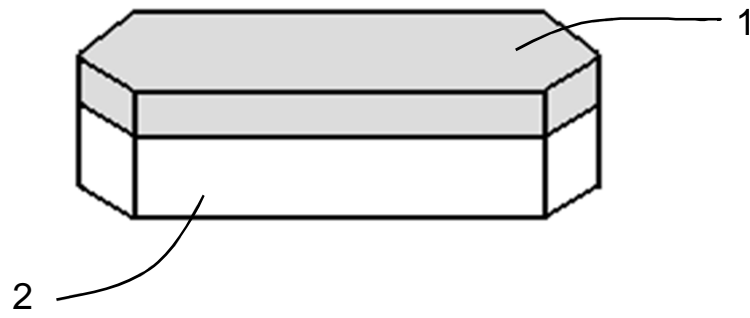


Fig. 1

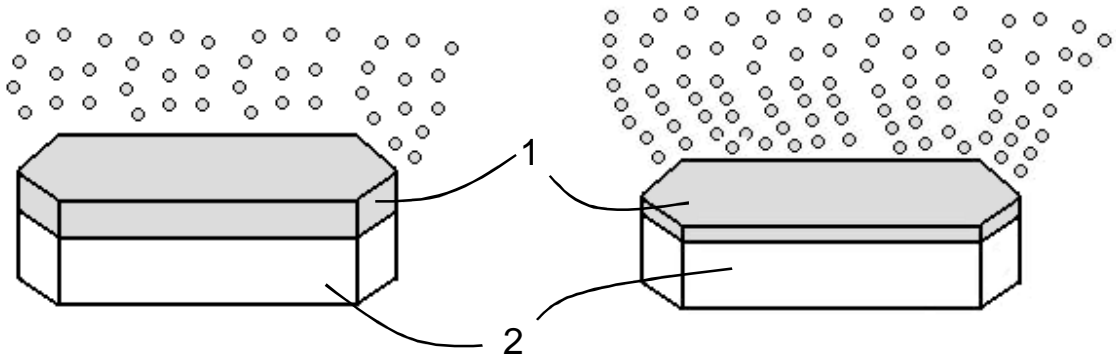


Fig. 2A

Fig. 2B

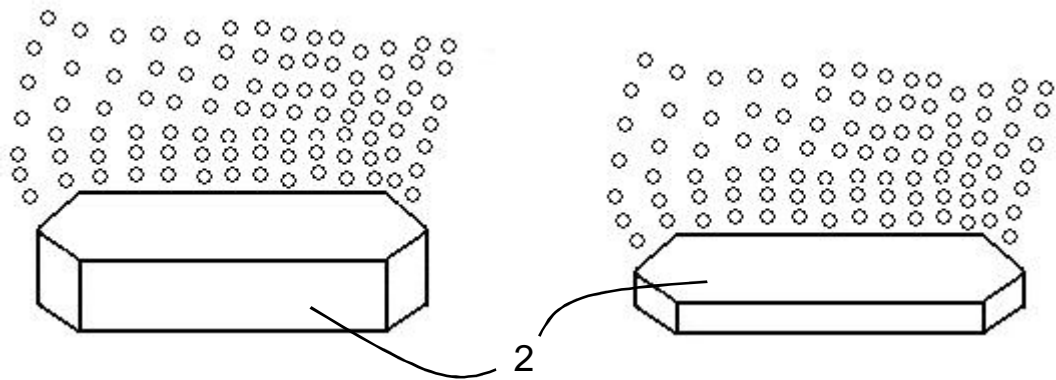


Fig. 3A

Fig. 3B

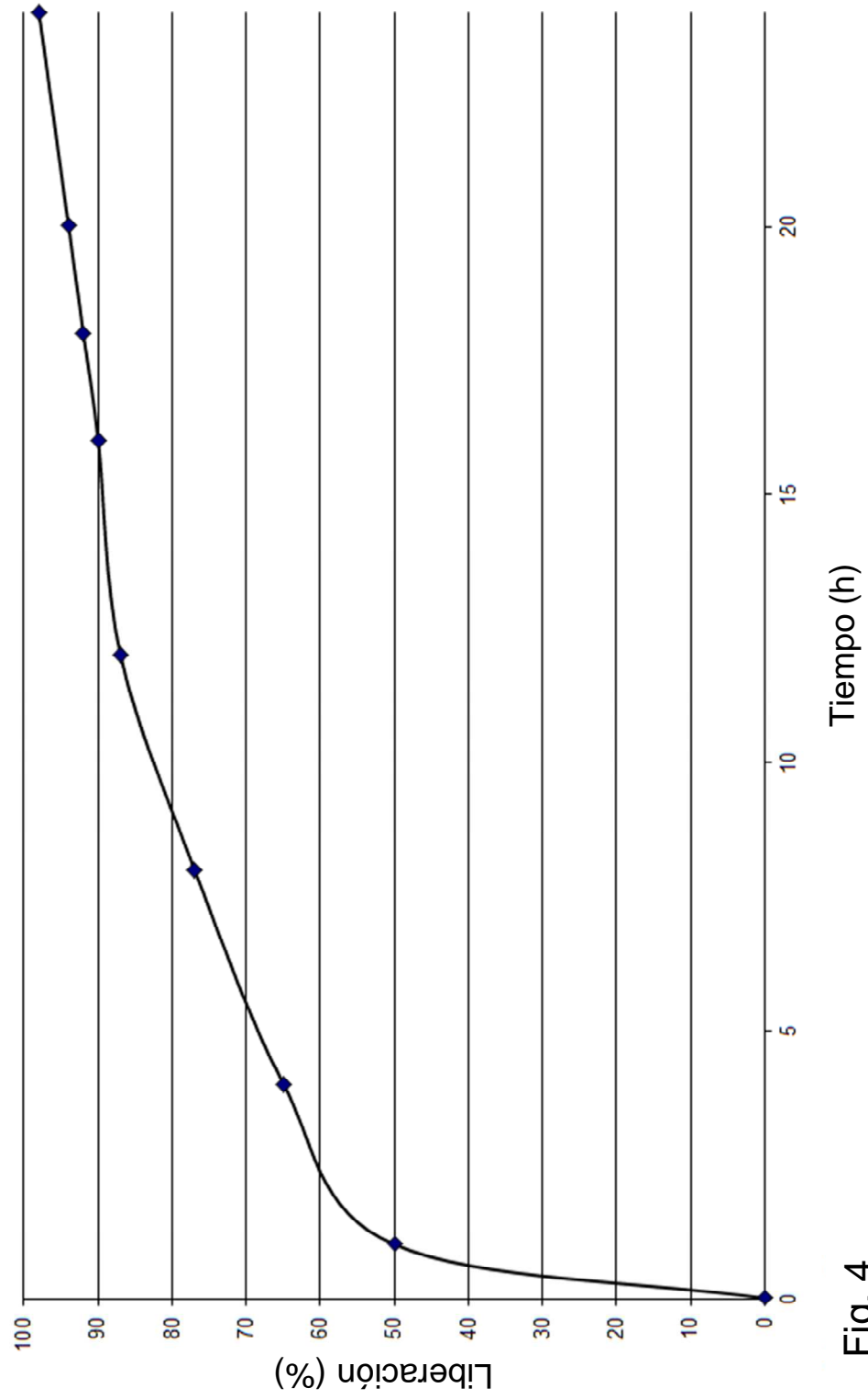


Fig. 4

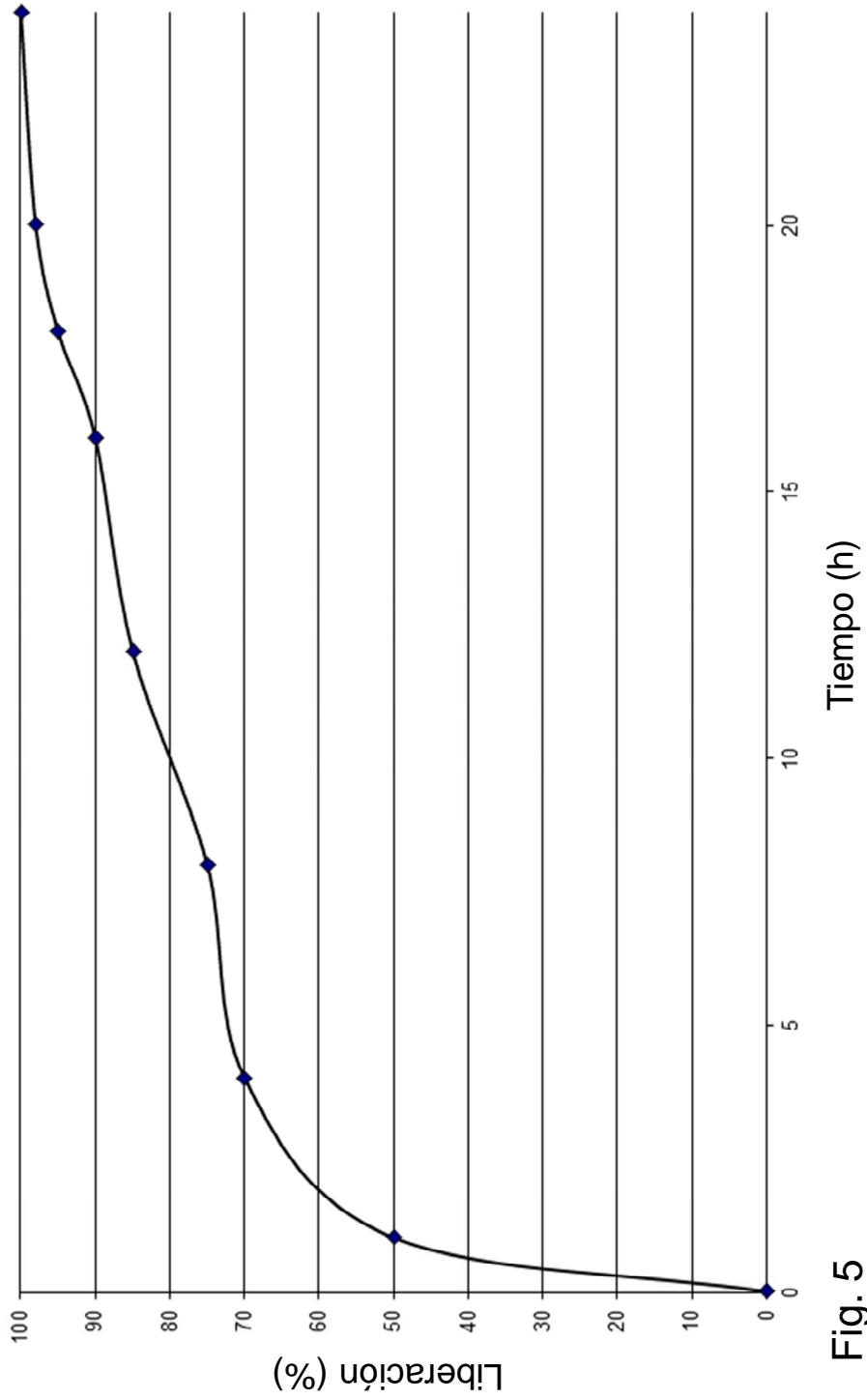


Fig. 5

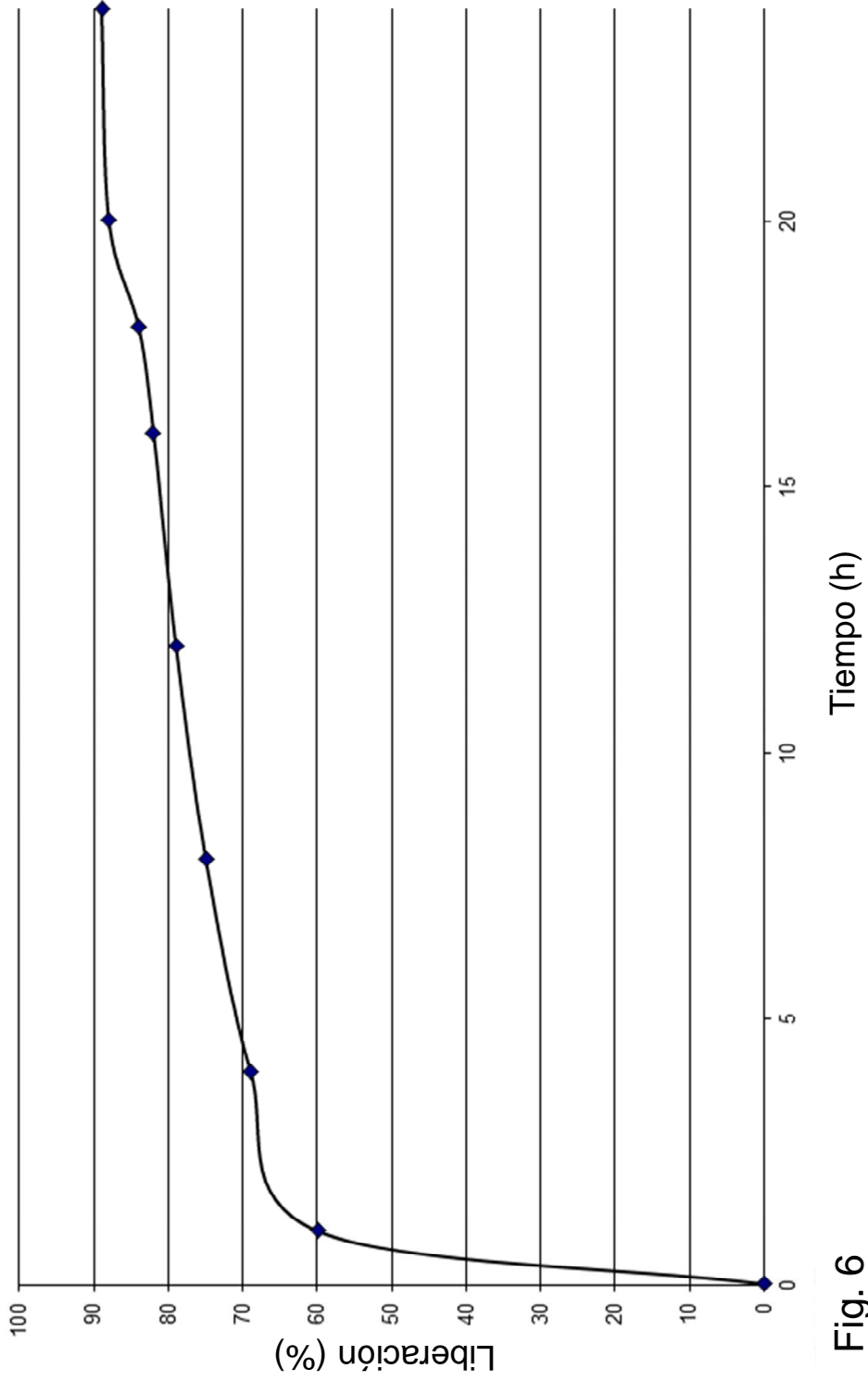


Fig. 6

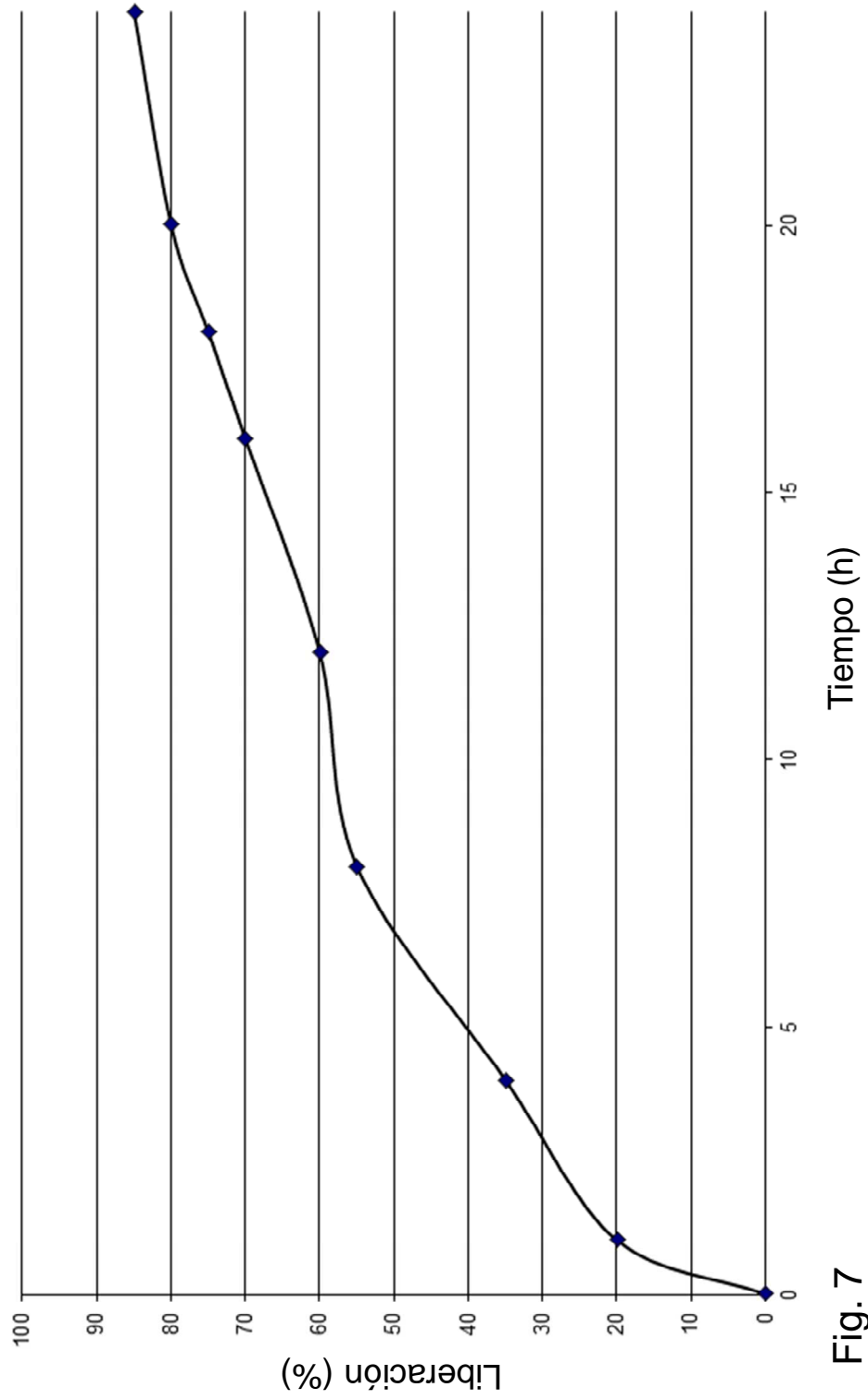


Fig. 7



- ②① N.º solicitud: 201730225
②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.02.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CN 103169679 A (SHANGHAI FOSUN PHARMACEUTICAL DEV CO LTD) 26/06/2013, (resumen). [en línea] [Recuperado el 12.01.2018]. Recuperado de: EPO EPODOC & WPI Databases; DW201402, nº acceso 2013-S49138.	1-48
A	US 2007010581 A1 (ESTEVE-SOLER JOSE <i>et al.</i>) 11/01/2007, Párrafos [0049]-[0050].	1-48
A	HERNÁNDEZ H., JOSE MANUEL EDUARDO <i>et al.</i> ; Evaluación de la biodisponibilidad comparativa de un producto test conteniendo dobesilato de calcio en comprimidos de 1000mg de liberación prolongada de Laboratorios LETI, S.A.V. una dosis diaria; contra el producto de referencia DOXIUM® de Laboratorios LETI, S.A.V., conteniendo cápsulas de 500mg de dobesilato de calcio de liberación inmediata, administrado dos veces al día, totalizando la misma dosis de 1000mg, en voluntarios sanos. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2015 Sociedad Latinoamericana de Hipertension, 30/11/2014, Vol. 34, Nº 1, Páginas 1 - 3, ISSN 0798-0264 (print).	1-48
A	CN 103271895 A (NANJING XIANYU TECHNOLOGY CO LTD) 04/09/2013, (Resumen). [en línea] [Recuperado el 12.01.2018]. Recuperado de: EPO EPODOC & WPI Databases; DW201405, nº acceso 2013-V47273.	1-48
A	CN 1939291 A (HE YAN) 04/04/2007, (Resumen). [en línea] [Recuperado el 12.01.2018]. Recuperado de: EPO EPODOC & WPI Databases; DW200764, nº acceso 2007-677007.	1-48

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<p>Fecha de realización del informe 17.01.2018</p>	<p>Examinador N. Vera Gutierrez</p>	<p>Página 1/5</p>
---	--	------------------------------



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201730225

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.02.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2016092560 A2 (ERIS LIFESCIENCES PVT LTD) 16/06/2016, Ejemplos.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
17.01.2018

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
2/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/185 (2006.01)

A61K9/24 (2006.01)

A61P7/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, XPESP2, PATENW

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.01.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 14, 17, 20, 21, 25, 28-31, 34-37, 40-48	SI
	Reivindicaciones 1-13, 15, 16, 18, 19, 22-24, 26, 27, 32, 33, 38, 39	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-48	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CN 103169679 A (SHANGHAI FOSUN PHARMACEUTICAL DEV CO LTD)	26.06.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ácido 2,5-dihidroxibenceno sulfónico o una de sus sales en forma de unidades individualizadas de suministro, caracterizada por que una parte de dicho ácido o una de sus sales está en forma de composición de liberación inmediata y otra parte en forma de composición de liberación prolongada. Se refiere igualmente al procedimiento de fabricación de dicha composición.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas de dobesilato de calcio que comprenden una porción de liberación inmediata y una porción de liberación lenta del principio activo, combinadas en una dosis individual. La cantidad de dobesilato de calcio presente en la porción de liberación inmediata es 10-40%, y en la porción de liberación lenta es 60-90%. La dosis individual contiene 500-1000mg de dobesilato de calcio. La porción de liberación inmediata comprende distintos tipos de excipientes, como diluyentes (celulosa microcristalina) y disgregantes (glicolato sódico de almidón). La porción de liberación lenta comprende retardantes poliméricos del tipo hidroxipropilmetilcelulosa. Como lubricante se usa estearato de magnesio. En la reivindicación 6 y en los modos de realización 2 y 7 del documento se preparan tabletas bicapa, donde una capa comprende la porción de liberación inmediata del principio activo y la otra, la porción de liberación lenta.

A la vista de lo divulgado en D01, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-13, 15, 16, 18, 19, 22-24, 26, 27, 32, 33, 38, 39 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).

Respecto a las reivindicaciones 14, 17, 20, 21, 25, 28-31, 34-37, relativas a las proporciones de excipientes en la composición, se trata de productos y porcentajes habitualmente utilizados en la práctica galénica para la preparación de comprimidos. En la presente solicitud no se han encontrado evidencias que muestren una ventaja técnica o un efecto técnico sorprendente asociado a la selección de dichos valores. El mismo razonamiento puede aplicarse a las reivindicaciones 40-48, relativas al procedimiento de preparación de la composición.

Por tanto, se considera que las reivindicaciones 14, 17, 20, 21, 25, 28-31, 34-37, 40-48, no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).