

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 766**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2011 PCT/US2011/027736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11112709**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2011 E 11754004 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2544667**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas entéricas resistentes al alcohol**

30 Prioridad:

**22.07.2010 US 366825 P**

**11.06.2010 US 353950 P**

**09.04.2010 US 322567 P**

**09.03.2010 US 312081 P**

**15.04.2010 US 324656 P**

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

**17.04.2019**

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)  
Connaught House, 1 Burlington Road  
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

**LIVERSIDGE, GARY;  
MANSER, DAVID;  
SHAH, HARDIK;  
RUDDY, STEPHEN B. y  
REKHI, GURVINDER, SINGH**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 709 766 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

Composiciones farmacéuticas entéricas resistentes al alcohol

5 **Antecedentes de la invención**

La liberación de un fármaco no deliberada y rápida en un corto período de tiempo de la cantidad total o una porción significativa del fármaco contenido en una forma farmacéutica se conoce como "descarga de dosis". La descarga de dosis representa un significativo riesgo para los pacientes por cuestiones de seguridad y/o a una menor eficacia, particularmente en la forma farmacéutica de liberación controlada donde el fármaco activo puede estar presente en cantidades relativamente altas. En estas formas farmacéuticas de liberación controlada, la cantidad de fármaco liberado desde la forma farmacéutica se controla mediante el mecanismo de control de la velocidad de liberación. Los mecanismos típicos de control de la velocidad de liberación incluyen polímeros hinchables, matrices de gel y revestimientos poliméricos, entre otros. Un compromiso o fracaso del mecanismo de control de la velocidad de liberación es una causa probable de descarga de dosis. La probabilidad de descarga de dosis para ciertos productos de liberación controlada cuando se administran con alimentos lleva reconocida más de veinte años. Véase Hendeles L, Wubbena P, Weinberger M. Food-induced dose dumping of once-a-day theophylline. *Lancet*. 22: 1471 (1984).

Además del alimento, la presencia de alcohol puede comprometer los mecanismos de control de velocidad de liberación de las formas farmacéuticas de liberación controlada. Ciertas formas farmacéuticas controladas que emplean mecanismos de control de la velocidad de liberación son más susceptibles de descarga de dosis en presencia de alcohol en comparación con otros mecanismos de control de velocidad de liberación.

En 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) requirió la retirada de varios fármacos del mercado o un cambio en las etiquetas de advertencia debido a los efectos del etanol en las formulaciones de liberación controlada del fármaco. Por ejemplo, la FDA solicitó a Purdue Pharma de Stamford, Connecticut que retirara del mercado las cápsulas de liberación prolongada de Palladone® (clorhidrato de hidromorfona) porque un estudio fármaco-cinético demostró que al consumir Palladone® con alcohol, quedaba comprometida su formulación de liberación prolongada dando como resultado descarga de dosis (véase FDA el comunicado de prensa de la FDA del 13 de julio de 2005). La FDA concluyó que el perfil de riesgo global frente al beneficio del medicamento Palladone® era desfavorable debido a su susceptibilidad de descarga de dosis inducida por alcohol. La decisión de la FDA se basó en parte en un estudio fármaco-cinético en sujetos sanos (utilizando un bloque de naltrexona), que demostró que el consumo de Palladone® con 240 ml (8 onzas) de alcohol al 40 % (80 pruebas) da como resultado un máximo de concentración promedio de hidromorfona aproximadamente seis veces mayor que cuando se consume con agua. Asimismo, un sujeto en este estudio experimentó un aumento 16 veces mayor cuando se consumió el fármaco con alcohol al 40 % en comparación con agua. Este estudio también demostró que 8 onzas de 4 % de alcohol (equivalente a los 2/3 típicos de una ración de cerveza) en algunos sujetos podían dar como resultado casi el doble de la concentración máxima de hidromorfona en plasma que cuando se consumió el fármaco con agua. FDA Alert for Health Professionals (julio de 2005): Hydromorphone Hydrochloride Extended Release Capsules (comercializadas como Palladone®). <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/hydromorphoneHCP>.

Una prueba de resistencia de descarga de dosis al alcohol *in vivo* no es el enfoque preferente debido al daño potencial que podría suponer la prueba para un sujeto humano. El enfoque preferente, de acuerdo con la FDA, es una prueba de disolución *in vitro* en presencia de etanol al 40 %. En el Encuentro del Comité Asesor de Ciencias Farmacéuticas del 26 de octubre de 2005, el personal de la OPS (Oficina de Ciencias Farmacéuticas) del CDER (Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) se presentan datos que demuestran la probabilidad de que en una forma farmacéutica de liberación controlada susceptible al alcohol, una concentración más alta de etanol (p. ej., 40 %) provoque una liberación más rápida del fármaco que una concentración más baja de etanol (p. ej., 20 % o 4 %). Esto puede ser o no el caso dependiendo de las características específicas de la formulación de liberación controlada. (Véase *Presentations at the Pharmaceutical Sciences Advisory Committee Meeting*, 26 de octubre de 2005). En consecuencia, la División de Bioequivalencia — 2, Oficina de Fármacos Genéricos CDER/FDA el 13 de mayo de 2009 en el taller de AAPS, Physical Pharmacy and Biopharmaceutics publicó pruebas de disolución propuestas en cuanto a la descarga de dosis inducida por el alcohol de medicamentos orales genéricos MR. El estudio de disolución propuesto está diseñado para comparar el rendimiento de disolución del producto genérico (prueba) y el fármaco de referencia enumerado correspondiente. Las condiciones para la disolución incluyen medios HCl 0,1 N añadiendo diferentes cantidades de etanol (v/v) para dar los siguientes porcentajes de etanol en los medios: 0,0 %, 5,0 %, 20 % y 40 %. Se adoptaron protocolos similares a estos estudios de disolución prescritos para determinar la robustez de la composición farmacéutica resistente al alcohol de la presente invención.

Se ha realizado al menos un intento para hacer que una formulación de liberación controlada sea resistente a la descarga de dosis inducida por etanol. La solicitud de patente publicada estadounidense No. 2007/0212414 asignada a Penwest Pharmaceuticals Co., de Patterson NY reivindica un método para prevenir la descarga de dosis de un fármaco en presencia de etanol proporcionando a un paciente que probablemente consumirá etanol mientras se encuentra en tratamiento con el fármaco una cantidad eficaz del fármaco en forma de una formulación de

liberación sostenida resistente al etanol. El fármaco y un sistema de liberación sostenida incluyen al menos una goma heteropolisacárida, al menos una goma homopolisacárida y al menos un diluyente farmacéutico. Se reivindica que esta formulación de liberación sostenida resistente al etanol retiene esencialmente su perfil de disolución de liberación sostenida en presencia de etanol.

5 Se han adoptado diferentes enfoques para abordar el problema de la descarga de dosis inducida por etanol, incluyendo formulaciones que tienen revestimientos resistentes a alcohol. Por ejemplo, la patente estadounidense US 2009/0155357 se refiere a formas farmacéuticas orales resistentes a alcohol que tienen por objeto prevenir la  
10 descarga de dosis si se consumen con alcohol mediante el uso de varios revestimientos. La patente estadounidense US 2008/0038345 se refiere a composiciones de liberación modificada que comprenden una sal de bupropion, en particular, a la provisión de una formulación de dosis diaria de una sal farmacéuticamente aceptable de bupropion con una mejor estabilidad para simplificar el régimen de dosificación y mejorar la observancia por parte del paciente. La patente estadounidense 2008/0031901 se refiere a formas farmacéuticas sólidas monoexímicas para la administración de agentes farmacéuticamente activos, particularmente hidrocodona y acetaminofeno, y tiene como  
15 objeto mejorar con respecto a los revestimientos de liberación controlada anteriores reduciendo su complejidad. La patente estadounidense 2007/0190142 se refiere a una forma farmacéutica y a un método para suministrar fármacos, particularmente, los que son compatibles con abuso mediante el uso de formulaciones procesadas en fundido; la patente internacional 2009/076764 describe una formulación de liberación controlada que previene el mal uso que comprende un núcleo con un material superabsorbente, un revestimiento de liberación controlada que rodea  
20 al núcleo y una pluralidad de micropartículas de liberación controlada que tienen un agente farmacéuticamente activo dispersado dentro del núcleo, el revestimiento o tanto el núcleo como el revestimiento. Cuando se trituran y se exponen a un medio acuoso, el material superabsorbente del núcleo se hincha para encapsular las micropartículas que permanecen sustancialmente intactas retardándose así la liberación del principio activo de la formulación. La patente europea 0,693.282 se refiere a aglomerados de acetato de hidroxipropil-metil celulosa. La patente alemana 202006014131 se refiere a métodos para reducir la descarga de dosis inducida por alcohol para formas farmacéuticas orales de liberación sostenida opioides empleando formas farmacéuticas que tienen un revestimiento entérico que comprende un componente polimérico. La patente internacional 2007/131357 se refiere a una composición de pasta farmacéutica resistente al abuso que comprende un principio activo y materiales seleccionados entre agentes de liberación controlada, o sustancias oleosas, cerosas o grasas. La patente británica 2.431.875 se refiere a métodos para la administración de liberación sostenida de opioides que presenta mejores propiedades con respecto a la co-administración con alcohol, incluyendo formulaciones en las que se emplean revestimientos resistentes al alcohol. La patente estadounidense US 2007/0264346 se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende micropartículas de tipo depósito para la liberación modificada de un principio activo, caracterizadas por su resistencia a la descarga inmediata del principio activo en alcohol a lo largo de su uso,  
35 en algunos casos, de revestimientos resistentes. La patente internacional WO 2011/039768 se refiere a una composición farmacéutica para reducir la descarga de dosis inducida por alcohol. La composición comprende un núcleo que tiene un principio activo, una capa de separación y una capa funcional que comprende al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que puede comprender además un polímero de control de la velocidad. Existe una necesidad en la técnica de formulaciones farmacéuticas con revestimiento entérico que resistan la  
40 descarga de dosis inducida por etanol.

### Sumario de la invención

45 La invención se refiere a una composición farmacéutica resistente al alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende: (i) un agente activo; (ii) un sistema entérico; y (iii) un protector de alcohol en una cantidad suficiente para prevenir la liberación del agente activo en presencia de alcohol, siendo el protector de alcohol acetato ftalato de celulosa de base orgánica; en donde el protector de alcohol está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que proporciona una ganancia de peso en porcentaje comprendida entre 10 % y 500 % y en donde el porcentaje del agente activo liberado es menor o aproximadamente 35 % en HCl etanólico al 40 % en 2 horas.

50 Se describe asimismo una composición que tiene un protector de alcohol que previene la liberación del agente activo de la composición cuando se coloca en un entorno de alcohol en una cantidad que es menor que la cantidad de agente activo liberado por la misma composición sin el protector de alcohol en el mismo entorno de alcohol.

55 Se describe asimismo una composición para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad.

60 Se describe asimismo una composición farmacéutica resistente a alcohol que tiene un agente activo y un protector de alcohol, teniendo dicha formulación protegida contra el alcohol un perfil de disolución *in vitro* similar en ácido etanólico al 40 % (HCl 0,1 N) durante 2 horas (USP I o III) seguido de tampón fosfato pH 6,8 (USP I o II) durante 4 horas en comparación con un producto comercialmente equivalente.

65 Se describe asimismo una formulación protegida contra el alcohol que es bioequivalente a un producto comercialmente equivalente.

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada promedio, clorhidrato de duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) en ácido etanólico al 5 %, 20 % y 40 % de perlas de Cymbalta® disponibles en el mercado, sin revestir (Ejemplo 1).

La Fig. 2 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada promedio, duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) en ácido etanólico al 40 % de (1) perlas de Cymbalta® sin revestimiento, disponibles en el mercado (Ejemplo 1); (2) Perlas de Cymbalta® revestidas con CAP de base acuosa (AQUACOAT®-CPD por FMC Biopolymer de Filadelfia, Pa.) (Ejemplo 2C); y (3) perlas de Cymbalta® revestidas con dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 7).

La Fig. 3 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada, duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) en ácido etanólico al 40 % de perlas de Cymbalta® revestidas con alginato de sodio acuoso y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 9) y perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso/Polyplasdone® XL y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 10).

La Fig. 4 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada, duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) en ácido etanólico al 40 % de perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 11) y perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuosa y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 12).

La Fig. 5 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada, duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) de las siguientes muestras en HCl 0,1 N (2 h) y tampón fosfato (pH 6,8, 4 h) en USP III (1) perlas Cymbalta® revestidas con alginato de sodio acuoso y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 9); (2) Perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso/Polyplasdone® XL y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 10); y (3) perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 11);

La Fig. 6 es un gráfico de (1) perlas de Cymbalta® no revestidas, disponibles en el mercado en ácido etanólico al 20 % en USP III (Ejemplo 1b); (2) Perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuosa y dispersión de CAP de base orgánica en ácido etanólico al 20 % en USP III (Ejemplo 12); (3) Perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuosa y dispersión de CAP de base orgánica en ácido etanólico al 40 % en USP III (Ejemplo 12).

La Fig. 7 es un gráfico de la cantidad de fármaco liberada, duloxetina (% liberado) a lo largo del tiempo (min) de las siguientes muestras en HCl 0,1 N (2 h) y tampón fosfato (pH 6,8, 4 h) en USP III (1) sin revestir, perlas de Cymbalta® disponibles en el mercado (Ejemplo 1); y (2) perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuosa y dispersión de CAP de base orgánica (Ejemplo 12).

La Fig. 8 es un gráfico del % de liberación de duloxetina en HCl 0,1 N/ácido etanólico al 40 % (2 horas) seguido de tampón fosfato (4 horas) de la formulación descrita en los Ejemplos 12.

La Fig. 9 es un gráfico del % de liberación de ácido fenofibríco en fosfato etanólico (pH 3,5) durante 2 horas, seguido de un tampón fosfato (pH 6,8) de TriLipix® tal como se describe con más detalle en el Ejemplo 13.

La Fig. 10 es un gráfico del % de liberación de ácido fenofibríco en fosfato etanólico (pH 3,5) durante 2 horas, seguido de un tampón de fosfato (pH 6,8) de una formulación de TriLipix® recubierta de acuerdo con una realización de la invención, tal como se describe con más detalle en el Ejemplo 13.

La Fig. 11 es un gráfico del % de liberación de esomeprazol de magnesio de perlas de NEXIUM® en HCl 0,1N/ de ácido etanólico al 40 % (2 horas), seguido de un tampón de fosfato (4 horas) de la formulación descrita en el Ejemplo 13.

La Fig. 12 es un gráfico del % de liberación de esomeprazol de magnesio de perlas de NEXIUM® revestidas con 63 % y 77 % de CAP en 0,1N HCl/ de ácido etanólico al 40 % (2 horas) seguido de tampón fosfato (4 horas).

La Fig. 13 es un gráfico del % de liberación de esomeprazol de magnesio de perlas de NEXIUM® y perlas de NEXIUM® revestidas con CAP en HCl 0,1 N seguido por un tampón de fosfato (4 horas).

La Fig. 14 es un gráfico del % de liberación de esomeprazol de magnesio de NEXIUM® revestido con 30 % de Eudragit S en HCl 0,1N/ácido etanólico al 40 % (2 horas) seguido de tampón fosfato (4 horas).

**Descripción detallada de la invención**

La FDA ha indicado que para las formas farmacéuticas de liberación controlada, las pruebas *in vitro* para determinar la descarga de dosis inducida por alcohol pueden ser recomendables como una prueba de caracterización de

rutina. Estas pruebas no solo se referirían a opioides, como hidromorfona y morfina, sino que también serían recomendables para otros fármacos determinados, como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, fármacos con un índice terapéutico estrecho o fármacos que, si se descargan rápidamente tienen como resultado graves consecuencias de una alta  $C_{max}$  o una baja  $C_{min}$  o fármacos que, si se descargan rápidamente, podrían tener como resultado eventos toxicológicos adversos. La FDA tiene preferencia por las formulaciones a las que se hace resistentes a etanol por diseño, en lugar de confirmar simplemente que no tiene lugar una descarga de dosis a través de un estudio *in vivo* (véase Summary of FDA's position on alcohol-induced dose dumping as presented at the Pharmaceutical Sciences Advisory Committee Meeting Oct. 26, 2005).

La FDA indica la realización de las pruebas de disolución *in vitro* de las formas farmacéuticas de liberación controlada durante dos horas en concentraciones variables de HCl etanólico (0,1N), como muestreo de HCl etanólico al 5 % (0,1 N), HCl etanólico al 20 % (0,1N) y HCl etanólico al 40 % (0,1 N) cada 15 minutos cuando sea apropiado, seguido de un baño de tampón fosfato a pH 6,8 durante cuatro (4) horas. Las condiciones del baño se determinan de manera apropiada sobre la base de la forma farmacéutica, e incluyen la velocidad de la pala del aparato de farmacopea de los Estados Unidos (USP) I (cesta, malla 40) de 75 rpm (volumen del medio: 900 ml a 37 °C) con un equivalente en peso de 60 mg de agente activo o volumen de medio USP III (malla 40) de 250 ml a 37 °C con un equivalente en peso de 15 mg de agente activo. (Véase Dissolution Testing: An FDA Perspective, AAPS Workshop, Physical Pharmacy and Biopharmaceutics, División de Bioequivalencia-2, Oficina de Medicamentos Genéricos, CDER/FDA, 13 de mayo de 2009). Dicha prueba fue utilizada para estudiar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. En lo que se refiere al Taller AAPS 2009, la FDA no solicita perfiles de disolución en varios medios para productos DR.

En un aspecto, la presente invención se refiere a los agentes activos que no deben dejarse disolver en el estómago, p.ej., porque no se absorben o porque pueden sufrir una degradación ácida o porque pueden irritar el estómago, pero se disuelven cuando la forma farmacéutica alcanza un pH más neutro, como el del intestino inferior o delgado. Normalmente, estos agentes activos requieren una formulación farmacéutica que evite la disolución en el estómago -lo que comúnmente se conoce como formulaciones entéricas ("EC") o formulaciones de liberación retardada ("DR"). En contraste con estas formulaciones, hay otras formulaciones a las que se hace referencia como "ER o XR de liberación prolongada", "CR de liberación controlada", "una vez al día" o productos "una vez al día" (véase, p.ej., COREG® CR (fosfato de carvedilol una vez un día, GlaxoSmithKline) y ADDERALL® XR, (anfetamina, sales mixtas de dextroanfetamina, Shire US Inc.)). Estas formulaciones no entéricas están diseñadas específicamente para liberar una porción del agente activo en el estómago, así como para liberar el agente activo en el intestino delgado de una manera controlada. No obstante si el producto se denomina "de liberación controlada", "de liberación prolongada", "de una vez al día" o "una vez diaria" para los fines de la presente invención, la determinación crítica es si la formulación farmacéutica permite o no la liberación del agente activo en el estómago. De acuerdo con una realización a modo de ejemplo, la presente invención está dirigida a los agentes activos que no deben dejarse disolver significativamente en el estómago.

El término "descarga", tal como se utiliza en el presente documento, describe una liberación catastrófica del principio activo o una liberación que no es bioequivalente según las normas de la FDA para los parámetros  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y/o AUC. La Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha definido la bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado en que el agente activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas queda disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra en la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente". (FDA, 2003). Es decir, la FDA considera que dos productos son bioequivalentes si el 90 % de IC de cada una o todas las medias relativas de  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  y  $AUC_{(0-\infty)}$  de la formulación de ensayo con respecto a la formulación de referencia se encuentra dentro del 80,00 % a 125,00 %.

Cuando no se pueden completar los estudios de bioequivalencia porque podrían poner al sujeto en peligro, se compara una prueba de disolución *in vitro* de la formulación de ensayo con una formulación de referencia (por ejemplo, un producto comercialmente equivalente). Esta es una determinación aceptable según la FDA de si la formulación de ensayo (p.ej., la formulación protegida con alcohol de la presente invención) es equivalente a la formulación de referencia (p.ej., un producto comercialmente equivalente). Al comparar las formulaciones de ensayo y de referencia, los perfiles de disolución deben compararse utilizando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una función recíproca logarítmica de la raíz cuadrada de la suma y es una medida de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. Dos perfiles de disolución se consideran "similares" cuando el valor  $f_2$  es  $\geq 50$ , Véase *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, EE.UU., Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centro de Alimentos y Medicamentos Administración para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER), agosto de 2000.

Existe una serie de formulaciones conocidas para prevenir la liberación del agente activo de la formulación a medida que pasa por el estómago. Los ejemplos incluyen las formulaciones explicadas en las patentes estadounidenses N° 7.011.847; 6.159.501; 5.273.760; y la solicitud de patente publicada estadounidense 2008/0085304; 2004 /0170688; y 2008/0226711.

Los materiales utilizados en estos sistemas incluyen, por ejemplo, ácidos grasos, ceras, goma laca y plásticos. Normalmente, los materiales que componen dichos sistemas se dividen en dos grupos: sistemas de base acuosa y a base de solvente. Los sistemas más entéricos funcionan presentando una superficie que es estable al pH altamente ácido que se encuentra en el estómago, pero se descomponen rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). Por ejemplo, los sistemas entéricos no se disuelven en los jugos ácidos del estómago (aproximadamente pH 3), pero se disuelven en el entorno de pH más alto (aproximadamente por encima de pH 5, como 5,5) presente en el intestino delgado.

En el presente documento se hace referencia a cualquier sistema que evite la disolución del agente activo en el estómago, incluyendo, pero sin limitarse a los ejemplos mencionados, como "sistemas entéricos". Entre los ejemplos no exhaustivos de sistemas entéricos se incluyen HPMC-AS de base acuosa y orgánica: succinato de acetato de propil metil celulosa hidroxilado -HF (AQOAT distribuido por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. de Japón); PVAP: ftalato de acetato de polivinilo (SURETERIC® de Colorcon, Inc., Harleysville, Pa.); CAP de base acuosa: ftalato de acetato de celulosa (AQUACOAT®-CPD por FMC Biopolymer de Filadelfia, Pa.); CAP de base orgánica: ftalato de acetato de celulosa (Eastman C-A-P, Eastman Co.); copolímeros aniónicos de poli (ácido metacrílico-acrilato de etilo) distribuidos con el nombre comercial EUDRAGIT® calidad L, S y FS (Evonik Degussa, Darmstadt, DE).

El sistema entérico se aplica a la forma farmacéutica como una capa o revestimiento, o está en forma de una matriz. El sistema entérico es un material único, o una combinación de materiales.

Entre los ejemplos de formulaciones farmacéuticas disponibles en el mercado en las que se emplea un sistema entérico en forma de un revestimiento o capa para prevenir que el agente activo se disuelva en el estómago se incluyen CYMBALTA® (duloxetina HCl, Lilly USA, LLC); NEXIUM® (esomeprazol, AstraZeneca LP); ACIPHEX® (rabeprazol sódico, Eisai Inc. y Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.); ASACOL® HD (mesalamina, Procter & Gamble Pharmaceuticals, Inc.); LIALDA® (mesalamina, Shire US Inc.); PENTASA® (mesalamina, Shire US Inc); ENTECORT® EC (cápsulas de budesonida, AstraZeneca LP); LAMICTAL® XR (comprimidos de lamotrigina, GlaxoSmithKline); KAPIDEX® (dexlansoprazol, Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.); Creon® (cápsulas de pancreatina, Solvay SA); ULTRASE® (cápsulas de pancrelipasa, Axcan Pharma US); PROTONIX® (pantoprazol, Pfizer Inc.); DEPAKOTE® (divalproex sódico, Laboratorios Abbott); PROLOSEC® (omeprazol, AstraZeneca LP); PREVACID® (lanzoprazol, Novartis Consumer Health, Inc.); ARTHOTEC® (diclofenaco sódico, Pfizer Inc.); STAVZOR® (ácido valproico, Noven Therapeutics LLC); TRILIPIX® (cápsulas de liberación retardada de ácido fenóbrico, Abbott Laboratories); y VIDEX® EC (didanosina, Bristol-Myers Squibb).

Entre los ejemplos de agentes activos (ya estén disponibles en productos distribuidos en el mercado o no) en los que se emplea o puede emplearse una capa entérica para prevenir que el agente activo se disuelva en el estómago se incluyen aspirina, bisacodilo, naproxeno, eritromicina, rabeprazol sódico, vacuna contra el adenovirus tipo 4, calcitonina, darapladib, mesalazina, ácido alendrónico, eprotirome, NE-F (factor nefrítico), glatiramer, CH-1504 (un antifolato no metabolizado de Chelsea Therapeutics International, Ltd.), ORAZOL® (bisfosfonato (ácido zoledrónico), Merrion Pharmaceuticals), mercaptamina, larazotida e insulina oral.

La presente invención no está limitada a las formas farmacéuticas entéricas comercializadas actualmente y se contempla su uso con un agente activo que es susceptible de descarga inducida por etanol.

Un ejemplo de realización de la composición farmacéutica resistente a alcohol de la presente invención utiliza un "protector de alcohol" para prevenir o retardar la descarga inducida por etanol del agente activo desde la forma farmacéutica.

El protector de alcohol puede ser un solo material, p.ej., un polímero, o una combinación de materiales, por ejemplo, una combinación de polímeros en una solución de excipiente. El protector de alcohol se deposita en una capa o revestimiento, o está en forma de una matriz en realizaciones alternativas. Entre los materiales protectores de alcohol adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, ftalato de acetato de celulosa de base orgánica, copolímeros de metacrilato de amonio, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, almidones naturales y sintéticos, óxidos de polialquileno y celulosas naturales y sintéticas, incluyendo celulosas modificadas, como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC) hidroximetil celulosa (HMC), metil celulosa (MC), hidroxietil celulosa (HEC) y carboximetil celulosa (CMC), ceras, como ceras de insectos y animales, ceras vegetales, ceras minerales, ceras de petróleo y ceras sintéticas.

Las composiciones de la presente invención incluyen ftalato de acetato de celulosa de base orgánica como protector de alcohol. En un ejemplo de realización, el protector de alcohol es un ftalato de acetato de celulosa de base orgánica distribuido con el nombre comercial Eastman C-A-P® o Cellacefate, NF por Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee, EE. UU.

El protector de alcohol puede estar presente en la formulación en una cantidad suficiente para impartir resistencia al alcohol a una concentración etanólica determinada. De acuerdo con un aspecto de la invención, el protector de alcohol se añade a una formulación comercialmente equivalente en una cantidad de 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 350 %, 400 %, 450 %, 500 %, 550 %, 600 %, 650 %, 700 %, 750 %, 800 %, 850 %, 900 %, 950 %, 1000 %, 1500 %, 2000 %, 2500 %, 3000 %, 3500 %, 4000 %, 4500 %, 5000 %, 5500 %, 6000 %, 6500 %, 7000 %, 7500 %, 8000 %, 8500 %, 9000 %, 9500 %, 10000 %.

400 %, 450 % y 500 % en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención es resistente al alcohol sobre la base de una relación entre el porcentaje de liberación de agente activo desde la forma farmacéutica en un entorno de alcohol, o en un entorno sin alcohol después de que la forma farmacéutica haya quedado expuesta a un entorno de alcohol. En otros ejemplos de realizaciones, la presente invención es una composición farmacéutica resistente al alcohol que proporciona resistencia a la descarga inducida por etanol y es bioequivalente a la formulación comercialmente equivalente del agente activo.

Tal como se ha explicado, para cuantificar la resistencia a la descarga inducida por etanol, se realizó una prueba de disolución en HCl etanólico al 5 %, 20 % y 40 % (véase las Guías de la FDA explicadas anteriormente) durante dos horas. Los autores de la solicitud añadieron concentraciones etanólicas al 30 % y también al 35 %.

En otro experimento para cuantificar la resistencia a la descarga inducida por etanol, se realizaron dos pruebas de disolución por separado, una en HCl 0,1 N (2 horas, como se ha descrito) y, a continuación, otra (utilizando una muestra diferente) en tampón fosfato pH 6,8 (4 horas). A continuación, se analizaron los perfiles de disolución de cada uno.

En otro diseño experimental más para cuantificar la resistencia a la descarga inducida por etanol, se realizó la disolución secuencial de la misma muestra. Esta prueba de disolución implicó la disolución en ácido etanólico (2 horas), seguido de un tampón de fosfato pH 6,8 (4 horas). Los baños de ácido etanólico y tampón fosfato secuenciales tienen por objeto imitar las condiciones *in vivo* de una persona que ingiere alcohol de forma simultánea a la administración de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica primero pasa por el estómago alcohólico/ácido (tiempo de residencia gastrointestinal promedio: ~ 2 horas) y luego pasa a través del intestino delgado, que tiene un pH más neutro (tiempo de residencia gastrointestinal promedio: ~ 4 horas). No se cree que el etanol se encuentre en el intestino delgado, ya que se absorbe rápidamente en el estómago.

Se realizaron estudios de disolución utilizando el Aparato I de USP (Cestas, 40mallas) a 75 rpm [Volumen medio: 900 ml a 37 °C] con un equivalente de 60 mg en peso de activo; y un Aparato III USP (40 mallas) [Volumen medio: 250 ml a 37 °C] con un equivalente de 15 mg en peso de activo.

No es deseable que la capa entérica de una formulación que contiene un agente activo conocido por formar degradantes tóxicos en el estómago falle cuando se expone a un entorno de alcohol. Un producto de este tipo que sufre este destino es CYMBALTA® (duloxetina HCl con revestimiento entérico) distribuido por Lilly, Inc. Tal como se notificó en *The Rearrangement of Duloxetine Under Mineral Acid Conditions*, RJ Bopp, AP Breau, TJ Faulkinbury, PC Heath, C Miller, 206º Encuentro Natl. Am. Che. M. Soc. Meeting; Mar 13 1993, Abstract no. 111 HCl duloxetina experimenta rápidamente solvolisis y reordenamiento en HCl acuoso para producir un 1- (2-tialil) carbinol, naftol, y un 1-(2-tienil) 2- y 4 naftoles sustituidos.

Se considera a continuación una formulación con revestimiento entérico que contiene un principio activo que según los datos no causa efectos tóxicos si se permite que se disuelva o incluso se descargue en el estómago, sino que por lo contrario la descarga de dosis es un efecto sub-terapéutico del principio activo. Un ejemplo de esto es TriLipix® (ácido fenofibrato también conocido como fenofibrato de colina), fabricado por Abbott Laboratories de North Chicago, Illinois. Abbot realizó una serie de estudios que demostraron que los comprimidos de liberación inmediata de ácido fenofibrato tuvieron una  $C_{max}$  significativamente mayor (1,4 veces más), una  $T_{max}$  más baja (0,67 veces menos) y una variabilidad según estado alimentado/en ayunas en comparación con Tricoe-145 (fenofibrato). Su estudio regioespecífico llevó a la conclusión de que para desarrollar una formulación bioequivalente al comprimido de fenofibrato disponible en el mercado, el perfil de liberación de la formulación que contiene ácido fenofibrato (es decir, TriLipix®) debía reducirse para ajustarse a las propiedades de absorción más lentas del fenofibrato (Tricor®145) en el tracto GI. Véase TriLipix® SBA Study K LF178P 03 03 KH 05 02 (estudio regioespecífico) página 43. Teniendo esto en cuenta, de acuerdo El resume de criterios de aprobación, la Tabla de Revisión Médica de TriLipix® 7.2.1.D. Características demográficas y de referencia para el Estudio M05-758 identificaron al 52.3 % de la población de pacientes objetivo de TriLipix® como "bebedores", al 7,2 % como "ex bebedores", mientras que el 40,5 % eran "no bebedores". Por tanto, si se dejara que Trilipix® se libere en el estómago como consecuencia de la descarga inducida por etanol, se produciría una  $C_{max}$  más alta y una  $T_{max}$  más corta del ingrediente activo.

En una realización, la presente invención previene o retrasa la descarga inducida por etanol del agente activo de la formulación hasta el punto de que no se libere agente activo medible cuando la forma farmacéutica se sitúa en etanol al 40 %. Por consiguiente, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %, del principio activo desde la forma de dosis en etanol al 40 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas. Además, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 35 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas. Adicionalmente también, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de

aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 30 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas. Incluso todavía, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 20 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas. Aún más, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no más de aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 5 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas.

En otra realización, la invención se refiere a una formulación que previene o retrasa la descarga inducida por etanol del agente activo donde la cantidad de agente activo liberado es menor que la cantidad de agente activo liberado de una formulación comercialmente equivalente. Debe entenderse que "formulación o producto comercialmente equivalente" significa que la formulación del agente activo está aprobada para su uso por la FDA, pero que no tiene la característica de protección contra el alcohol de la presente invención. Por ejemplo, según esta realización, la invención se refiere a una formulación donde se libera una cantidad de agente activo en presencia de alcohol, pero esa cantidad es menor que la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente.

Por consiguiente el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 40 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas en comparación con la cantidad de agente activo liberada por la formulación comercialmente equivalente en la misma concentración de etanol durante el mismo período de tiempo. Además, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 35 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas cuando se compara con una formulación comercialmente equivalente en la misma concentración de etanol durante el mismo tiempo. Adicionalmente también, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 30 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas cuando se compara con una formulación comercialmente equivalente en la misma concentración de etanol durante el mismo tiempo. Incluso todavía, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no se libera más de aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 20 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas cuando se compara con la cantidad de agente activo liberada por la formulación comercialmente equivalente en la misma concentración de etanol durante el mismo tiempo. Aún más, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando no más de aproximadamente 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del principio activo desde la forma farmacéutica en etanol al 5 % al cabo de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 horas cuando se compara con la cantidad de agente activo liberada por la formulación comercialmente equivalente en la misma concentración de etanol durante el mismo período de tiempo.

En otro aspecto, la invención se refiere a formulaciones que no descargan rápidamente la dosis en un entorno de alcohol, y cuando se colocan posteriormente en un tampón de fosfato (para simular los cambios de la vía digestiva en el pH corriente abajo del estómago) tienen sustancialmente el mismo perfil de liberación cuando se comparan con la misma formulación en disolución de tampón fosfato, donde la formulación no ha sido sometida a una exposición previa al ácido etanólico. En este aspecto de la invención, la formulación de la invención tiene una velocidad de liberación en tampón fosfato que no se ve sustancialmente afectada por la exposición previa a un entorno de alcohol. La Tabla 2 presenta algunas formas farmacéuticas disponibles en el mercado (es decir, formas farmacéuticas comercialmente equivalentes) que parecen ser robustas en un entorno de ácido etanólico, pero cuando se analizan posteriormente en tampón fosfato, presentan un cambio en su velocidad de disolución.

Tabla 2

Producto de fármaco	Media de una sola etapa (0-2) h en HCl 0,1 N y 40 %	Media de 2 etapas (0-2) h en HCl 0,1 N y alcohol 40 % (2-4 h) en tampón fosfato pH	Revestimiento (principios no activos)
Comprimidos Aciphex DR (Rabeprazol sódico)	No se observan picos	Fármaco liberado 10 min antes tras tratamiento con etanol al 40 % que en HCl 0,1 N en solitario	Esferas de azúcar, carbonato de magnesio, sacarosa, hidroxipropil celulosa inferior, dióxido de titanio, hidroxipropil celulosa, hipromelosa 2910, talco, copolímero de ácido metacrílico, polietilen glicol 8000, citrato de etilo, polisorbato 80 y dióxido de silicio coloidal. Perla 1: Eudragit L30 D-55 o Eudragit L100-55 Perla 2: Mezcla de Eudragit S100 y Eudragit L-100
Cápsulas de Kapidex DR (Dexlansoprazol)	No se observan picos	No se observa ninguna diferencia significativa en la velocidad de liberación del fármaco	Dióxido de silicio coloidal; crospovidona, aceite de ricino hidrogenado; hipromelosa lactosa; estearato de magnesio; copolímero de ácido metacrílico; celulosa microcristalina, povidona (polividona) K-30; hidróxido sódico; almidón (maíz); talco; citrato de trietilo.

De acuerdo con esta realización de la invención, la formulación de la invención no descarga la dosis en entorno de alcohol y cuando se sitúa posteriormente en un tampón de fosfato, presenta sustancialmente el mismo perfil farmacocinético bioequivalente *in vivo* y/o un perfil fármaco-cinético y/o un perfil de disolución *in vitro* similar cuando se compara con la misma formulación en tampón fosfato, pero que no se ha expuesto previamente a un entorno de alcohol.

Por consiguiente, el protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando, al cabo de 2 horas en ácido etanólico (etanol al 40 % en HCl 0,1N), no se libera agente activo medible y la diferencia entre la cantidad de agente activo liberado por la formulación del alcohol protegido de la invención y la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente cuando ambas formulaciones se sitúan posteriormente en tampón fosfato pH 6,8 (4 horas) es del 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99%. El protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando, al cabo de 2 horas en ácido etanólico (etanol al 35 % en HCl 0,1 N), no se libera agente activo medible y la diferencia entre la cantidad de agente activo liberado por la formulación protegida con alcohol de la invención y la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente cuando ambas formulaciones se sitúan posteriormente en tampón fosfato pH 6,8 (4 horas) es 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99%. El protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando, al cabo de 2 horas en ácido etanólico (etanol al 30 % en HCl 0,1N), no se libera agente activo medible y la diferencia entre la cantidad de agente activo liberado por la formulación protegida con alcohol de la invención y la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente cuando ambas formulaciones se sitúan posteriormente en un tampón de fosfato pH 6,8 (4 horas) es 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99%. El protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando, al cabo de 2 horas en ácido etanólico (etanol al 20 % en HCl 0,1 N), no se libera agente activo medible y la diferencia entre la cantidad de agente activo liberado por la formulación protegida con alcohol de la invención y la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente cuando ambas formulaciones se sitúan posteriormente en tampón fosfato pH 6,8 (4 horas) es del 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 99%. El protector de alcohol imparte resistencia a la descarga inducida por etanol cuando, al cabo de 2 horas en ácido etanólico (5 % de etanol en HCl 0,1 N), no se libera agente activo medible y la diferencia entre la cantidad de agente activo liberado por la formulación protegida con alcohol de la invención y la cantidad liberada por la formulación comercialmente equivalente cuando ambas formulaciones se sitúan posteriormente en un tampón de fosfato pH 6,8 (4 horas) es 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99%.

De acuerdo con un ejemplo de realización de la composición farmacéutica resistente al alcohol de la invención, donde la forma farmacéutica es una micropartícula, el protector de alcohol se aplica como una capa o un revestimiento durante la fabricación de la forma farmacéutica. Conviene que el revestimiento o la capa formada con el protector de alcohol pueda tener huecos, grietas, arrugas o agujeros ligeros o microscópidos. No siendo así, la característica crítica es si el revestimiento o la capa imparte o no a la formulación resistencia a la descarga de dosis

inducida por etanol.

En la realización donde el protector de alcohol es una capa o revestimiento, el protector de alcohol es exterior al agente activo, ya forme parte el agente activo de un núcleo, capa o esté dispersado dentro de una matriz. Por ejemplo, en una realización, el protector de alcohol se puede aplicar como un revestimiento directamente al agente activo en masa. Por ejemplo, un fármaco a granel típico tiene un tamaño de partícula superior a 10 µm. Estas partículas de fármaco a granel pueden revestirse directamente con el protector de alcohol y luego comprimirse en un comprimido, revistiéndose dicho comprimido con una capa entérica. Alternativamente, las partículas de fármaco revestidas protegidas contra alcohol pueden colocarse dentro de una matriz, que está hecha de un material entérico, o cuya matriz está revestida con un revestimiento entérico. En una realización adicional, el material que comprende el protector de alcohol no es una capa o revestimiento, sino que se mezcla conjuntamente, se mezcla o se entremezcla o se combina con el agente activo dentro de la forma farmacéutica.

En algunas formas de realización, la capacidad para prevenir que el principio activo se descargue en presencia de alcohol y la capacidad para prevenir que el principio activo se disuelva en el entorno ácido del estómago se materializan en una combinación de materiales o polímeros combinados en una mezcla de excipientes o se materializan en un solo sistema de polímero y dispuesto en una capa, revestimiento o formado en una matriz. Para los fines de este documento, se entiende que cuando se hace referencia al protector de alcohol, se prevé que pueda tener propiedades entéricas. Igualmente, se entiende que cuando se hace referencia al material entérico, se prevé que puede retardar la descarga de dosis inducida por etanol.

En la realización en la que la forma farmacéutica es una perla multiparticulada, para aplicar la capa de alcohol sobre una perla multiparticulada, se revistieron las perlas (30 g a 50 g) usando un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (Mini Vector, MFL 01).

La cantidad de protector de alcohol (y el disgregante que se explica más adelante) incluida en la composición farmacéutica resistente al alcohol de la presente invención se determina por un porcentaje de ganancia de peso. Por ejemplo, en la realización en la que la forma farmacéutica es una perla multiparticulada, la perla para su revestimiento pesa 10 g y se debe revestir con una capa de protector de alcohol al 10 % en peso, después se pulveriza con una cantidad suficiente de capa de protector de alcohol sobre la perla de modo que el peso total de la perla aumenta a 11 g. Matemáticamente,  $(1 \text{ g de protector de alcohol añadido} / 10 \text{ g de peso original de la perla}) * 100 \% = 10 \% \text{ de ganancia de peso}$ . En otro ejemplo, si se desea añadir un disgregante (que se explica con más detalle más adelante) a una perla con un aumento de peso del 20 %, entonces se puede pulverizar suficiente material disgregante sobre la perla en una capa o revestimiento para añadir 2 gramos de peso a la perla. Si se desea añadir el protector de alcohol en esta perla (que ahora tiene un peso total de 12 g) con un aumento de peso del 50 %, se puede pulverizar una cantidad suficiente de material protector de alcohol para llevar el peso total de la perla a 18 g.  $((6 \text{ g de material protector de alcohol} / 12 \text{ g perla}) * 100 \% \text{ es } 50 \% \text{ de ganancia de peso})$ .

El material protector de alcohol está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que proporciona un porcentaje de ganancia de peso que oscila entre 20 % y 80 %, 30 % y 70 %, 40 % y 60 % o 45 % y 55 %. Alternativamente, el material protector de alcohol está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que proporciona un porcentaje de ganancia de peso de aproximadamente 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, o 80 %.

En una realización más, la presente invención incluye un disgregante que comprende un material hinchable y/o un superdisgregante.

Los ejemplos de materiales hinchables incluyen, pero sin limitarse a ellos, agar, ácido alginico, carbómeros, carragenano, acetato de celulosa, quitosano, goma guar, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, metil celulosa, poloxámero, policarbofilo, poli(óxido de etileno), povidona, hialuronato de sodio, goma xantana y zeína. El material hinchable presente en el disgregante está en una cantidad de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, 7 %, 9 %, 10 %, 12 %, 14 %, 15 %, 17 %, 19 %, 20 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 27 %, 29 %, 30 %, 32 %, 35 %, 38 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % (cuando el disgregante es todo material hinchable).

Entre los ejemplos de superdisgregantes se incluyen, pero sin limitarse a ellos, Polyplasdone® XL o XL-10 (1-etenilpirrolidin-2-ona, ISP Pharmaceuticals, Columbia, MD); alginato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa, quitosán, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, docusato sódico, goma de guar, hidroxipropil celulosa, silicato de aluminio y magnesio, metil celulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, povidona, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón. El superdisgregante está presente en el disgregante en una cantidad de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, 7 %, 9 %, 10 %, 12 %, 14 %, 15 %, 17 %, 19 %, 20 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 27 %, 29 %, 30 %, 32 %, 35 %, 38 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % (cuando el disgregante es todo superdisgregante).

5 El disgregante (ya esté compuesto únicamente de superdisgregante o de una combinación de superdisgregante y material hinchable) está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que proporciona un porcentaje de ganancia de peso que oscila entre aproximadamente 20 % y 80 %, 30 % y 70 %, 40 % y 60 %, o 45 % y 55 %. Alternativamente, el disgregante está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que proporciona un porcentaje de ganancia de peso del 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, o 80 %.

10 En ciertas circunstancias, el protector de alcohol puede interactuar con el agente activo y llevar a efecto la disolución/liberación del activo. Por consiguiente, en otra realización más, la composición farmacéutica resistente al alcohol incluye un material de barrera dispuesto entre el agente activo y el protector de alcohol.

**Ejemplos**

15 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no queda limitada a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos. Los experimentos enumerados a continuación como Ejemplos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3-5 se proporcionan como ejemplos de referencia.

20 La Tabla 1 resume los estudios realizados sobre cápsulas de liberación inmediata de Cymbalta® duloxetine HCl disponibles en el mercado.

Tabla 1	Tipo de perla	Revestimiento	% de ganancia de peso	% liberación en ácido etanólico al 20% (2 horas)	% liberación en ácido etanólico al 40% (2 horas)	% liberación en HCl 0,1 N (2 horas)	% liberación en tampón fosfato (4 horas)
Ejemplo 1a	Perlas Cymbalta	Ninguno	N/A	80 (USP I)	>98 (USP I)	Fármaco no medible	>99 (USP I)
1b	Perlas Cymbalta	Ninguno	N/A	>99 (USP III)	No analizado	Fármaco no medible	>99 (USP III)

**Ejemplo 1 (a y b)**

25 Cymbalta® (duloxetine HCL) 60 mg disponible en el mercado, cápsulas de liberación retardada (a las que se hace referencia en el presente documento como "perlas de Cymbalta®") liberaron 80 % del fármaco a las 2 h en ácido etanólico al 20 % (USP I) y prácticamente todo el fármaco se liberó a las 2 horas en 40 % de ácido etanólico (USP I). Las perlas de Cymbalta® liberaron sustancialmente todo el fármaco a las 2 horas en ácido etanólico al 20 % mientras usaban USP III.

30 Se llevaron a cabo otras pruebas de disolución en HCl 0,1 N (dos horas, USP I y USP III) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I y USP III). No se liberó fármaco medible en el ácido y sustancialmente todo el fármaco se liberó en tampón fosfato después de 4 horas.

35 La Tabla 2 se presenta los resultados descritos en los Ejemplos 2-5.

Tabla 2	Tipo de perla	Revestimiento	% de ganancia de peso objetivo	% liberación en ácido etanólico al 20% (2 horas)	% liberación en ácido etanólico al 40% (2 horas)
Ejemplo 2a	Perlas Cymbalta®	Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa - HF	15	60	>99
2b	Perlas Cymbalta®	Ftalato de acetato de polivinilo acuoso	15	No analizado	>90
2c	Perlas Cymbalta®	CAP acuoso	10 y 50	No analizado	>99 >99
Tabla 2	Tipo de perla	Revestimiento	% de ganancia de peso objetivo	% liberación en ácido etanólico al 20% (2 horas)	% liberación en ácido etanólico al 40% (2 horas)
Ejemplo 3	Perlas Cymbalta®	acrilato de etilo orgánico, metacrilato de metilo relación de polímeros 50:50	40	<20	No analizado

<b>Ejemplo 4</b>	Perlas IR Duloxetina	acrilato de etilo orgánico, metacrilato de metilo relación de polímeros 50:50	30	>90	No analizado
	Perlas IR Duloxetina	acrilato de etilo orgánico, metacrilato de metilo relación de polímeros 40:60	30	>99	No analizado
	Perlas IR Duloxetina	acrilato de etilo orgánico, metacrilato de metilo relación de polímeros 60:40	30	>99	No analizado
<b>Ejemplo 5</b>	Perlas Cymbalta®	acrilato de etilo orgánico, metacrilato de metilo relación de polímeros 50:50 cargado en V-Caps®	50	4	39

**Ejemplo 2 (a, b, y c)**

5 Cymbalta® revestido con dispersiones entéricas de base acuosa como el acetato de succinato de hidroxil propil metil celulosa HF (AQOAT distribuido por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. de Japón), ftalato de acetato de polivinilo (SURETERIC® de Colorcon, Inc., Harleysville, Pa.) y el ftalato de acetato de celulosa de base acuosa (AQUACOAT®-CPD por FMC Biopolymer de Filadelfia, PA) liberaron sustancialmente todo el fármaco a las 2 horas en 40 % de ácido etanólico.

10 **Ejemplo 3**

Las perlas de Cymbalta® revestidas con Eudragit® RS y Eudragit® L (50:50) (acrilato de etilo, polímeros de metacrilato de metilo, Evonik Industries, Essen GE) (40 % en peso objetivo) liberaron menos del 20 % del fármaco 2 h en 20 % de HCl etanólico (USP I) y liberaron sustancialmente todo el fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 40 %.

La mezcla de acrilato de etilo y metacrilato de metilo se preparó disolviendo el polímero Eudragit® RS en alcohol deshidratado desnaturalizado en un mezclador de baja cizalla. Se añadió polímero Eudragit® L a la solución hasta que se disolvió. Se añadieron citrato de trietilo y talco a la solución y se mezclaron hasta que se dispersaron bien. La composición final de la mezcla de acrilato de etilo y metacrilato de metilo que sirvió para revestir perlas de Cymbalta® se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Material	Composición (g)
Eudragit® RS PO	3,5
Eudragit® L 100 55	3,5
Citrato de trietilo	1,4
Talco	3,5
Alcohol, USP (SDA-3D) deshidratado desnaturalizado	83,2
Agua purificada	4,9
Total	100,0

25 Contenido de sólidos total: 11,9% p/p, Contenido de polímero seco: 7,0 % p/p

**Ejemplo 4**

30 Se fabricaron perlas de duloxetina de liberación inmediata ("IR") aplicando la dispersión de duloxetina (Tabla 4) sobre las perlas de azúcar no peligrosas (Surespheres®, esferas sin protección 30/35, Colorcon Ltd.) utilizando un secador por pulverización de lecho fluido (Glatt 1.1).

Tabla 4

Material	Composición
Duloxetina HCl	7,0

Hidroxi propil metil celulosa	5,0
Agua purificada	88,0
Total	100,0

Perlas IR de duloxetina revestidas con Eudragit® RS y Eudragit® L (acrilato de etilo, polímeros de metacrilato de metilo, Evonik Industries, Essen GE) (50:50, 40:60 y 60:40) (30 % -42% de peso objetivo) liberaron sustancialmente todo el fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 20 % (USP I).

5 **Ejemplo 5**

Las perlas de Cymbalta® revestidas con Eudragit® RS y Eudragit® L (50:50) (acrilato de etilo, polímeros de metacrilato de metilo, Evonik Industries, Essen GE) (objetivo 50 % en peso ganancia) cargadas en V-Caps® (cápsulas de dos piezas de hidroxi propil metil celulosa de Capsugel® de Greenwood, SC) liberaron el 4 % del fármaco a las 2 h en ácido etanólico 20 % (USP I) y el 39 % del fármaco a las 2 h en ácido etanólico al 40 % (USP III).

Tabla 5	Tipo de perla	Revestimiento	% de ganancia de peso	% liberación en ácido etanólico al 20% (2 horas)	% liberación en ácido etanólico al 40% (2 horas)	% liberación en HCl 0,1 N (2 horas)	% liberación en tampón fosfato (4 horas)
Ejemplo 6	Perlas Duloxetina	CAP (a base de disolvente)	50	25	No analizado	1,5	60
Ejemplo 7	Perlas Cymbalta®	CAP (a base de disolvente)	42	7 en ácido etanólico al 35 %	36 y 31 (USP I y III, respectivamente)	Liberación de fármaco no medible	65 y 94 (USP I y III) respectivamente

15 **Ejemplo 6**

Perlas IR de duloxetina revestidas con dispersión en disolvente de ftalato de acetato de celulosa (CAP) (50 % de ganancia de peso objetivo), liberaron el 25 % del fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 20 % (USP I). Se llevó a cabo también la disolución en HCl 0,1 N (dos horas, USP I) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I). A las 2 h en HCl 0,1 N, se liberó el 1,5 % del fármaco. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 60 % del fármaco.

20 Se preparó la dispersión en solvente CAP disolviendo CAP en alcohol isopropílico y agua. A esa solución se le añadió citrato de trietilo y talco. Se agitó la solución durante 12-15 minutos. La composición de dispersión de disolventes de CAP final se expone en la Tabla 6.

25

Tabla 6

Material	Composición
Ftalato acetato de celulosa (Eastman® CAP)	8,6
Citrato de trietilo	1,7
Talco	1,7
Agua purificada	2,0
Acetona	43,0
Alcohol isopropílico (IPA)	4,3
Total	100,0

Contenido de sólidos total: 12 % p/p, contenido de polímero seco: 8,6 % p/p, plastificante: 19,77 % de polímero

**Ejemplo 7**

30 Las perlas de Cymbalta® revestidas con dispersión de solvente CAP (42% en peso de ganancia) (preparadas según el Ejemplo 6) liberaron el 7% del fármaco a las 2 horas en etanólico al 35 % (USP I) y el 36% del fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 40 % (USP I) (31% cuando se utiliza el aparato USP III). Se llevaron a cabo pruebas de disolución adicionales en HCl 0,1N (dos horas, USP I) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I). A las 2 horas en ácido, no se liberó ningún fármaco medible. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 65 % del fármaco (USP I). Utilizando el aparato USP III, no se liberó ningún fármaco medible en el ácido (HCl 0,1 N, dos horas) y el 74% del fármaco se liberó en el tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas).

35

Los Ejemplos 8-12, presentados en la Tabla 7, son ilustrativos de las realizaciones de la invención incorporando un disgregante que comprende un agente hinchable y/o un superdisgregante.

40

Tabla 7	Tipo de perla	Revestimiento	% de ganancia de peso	% liberación en ácido etanólico al 40% (2 horas)	% liberación en HCl 0,1	% liberación en tampón fosfato (4 horas)
---------	---------------	---------------	-----------------------	--	-------------------------	--

					N (2 horas)	
<b>Ejemplo 8</b>	Perlas Duloxetina	HPMC acuosa y CAP (a base de disolvente)	Total 84 % (24 y 60 respectivamente)	70 (USP I)	Liberación de fármaco no medible	91 (USP I)
<b>Ejemplo 9</b>	Perlas Cymbalta®	Alginato sódico acuoso y CAP (a base de disolvente)	Total 101% (25 y 75 respectivamente)	23 y 17 (USP I y III) respectivamente)	Liberación de fármaco no medible	65 y 87 (USP I y III, respectivamente)
<b>Ejemplo 10</b>	Perlas Cymbalta®	HPMC acuosa/poliplasdone® XL y CAP (a base de disolvente)	Total 69 % (9 y 60 respectivamente)	35 y 30 (USP I y III) respectivamente)	Liberación de fármaco no medible	61 y 86 (USP I y III, respectivamente)
<b>Ejemplo 11</b>	Perlas Cymbalta®	HPMC acuosa y CAP (a base de disolvente)	Total 63 % (20 y 43 respectivamente)	36 (USP III)	Liberación de fármaco no medible	92 (USP III)
<b>Ejemplo 12</b>	Perlas Cymbalta®	HPMC acuosa y CAP (a base de disolvente)	Total 95 % (20 y 75 respectivamente)	15 (2 en ácido etanólico 20 %) USP III	Liberación de fármaco no medible	97 (USP III)

**Ejemplo 8**

5 Las perlas IR de duloxetina revestidas con HPMC acuoso (ganancia de 24 % en peso) y la dispersión de solvente CAP (ganancia de 60 % en peso) (ganancia de peso total de 84%) (tal como se prepararon en el Ejemplo 6) liberaron el 70 % del fármaco a las 2 horas en etanólico HCl al 40 %. (USP I).

10 Se llevaron a cabo pruebas de disolución adicionales en HCl 0,1N (dos horas, USP I) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I). No se liberó fármaco medible en ácido después de dos horas en HCl. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 91% del fármaco.

15 Se preparó el revestimiento acuoso de HPMC disolviendo HPMC y talco en agua y mezclando durante 15-30 minutos hasta que se disolvieron todos los componentes. La dispersión resultante se filtró a través de una pantalla de 150 micrómetros para eliminar los agregados. La composición final de la dispersión acuosa de HPMC se expone en la Tabla 8.

Tabla 8

Material	Composición (g)
HPMC (Pharmacoat® 603)	5,0
Talco	7,0
Agua purificada	88,0
total	100,0

20 Contenido de sólidos total: 12,0 % p/p; contenido de polímero seco: 5 %, Talco 140 % de polímero  
**Ejemplo 9**

25 Las perlas de Cymbalta® revestidas con alginato de sodio acuoso (25 % en peso de ganancia) y dispersión en disolvente de CAP (75 % en peso) (101% en peso total de ganancia) (tal como se prepararon en el Ejemplo 6) liberaron 23 % de fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 40 % (USP I). Se realizó una disolución similar utilizando el aparato USP III. A las 2 horas en HCl etanólico al 40 %, se liberó el 17 % del fármaco.

30 Se llevaron a cabo pruebas de disolución adicionales en HCl 0,1N (dos horas, USP I) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I). A las 2 horas en el ácido, no se liberó ningún fármaco medible. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 65 % del fármaco. Utilizando el aparato USP III, no se liberó ningún fármaco medible en el ácido (HCl 0,1 N, dos horas) y se liberó el 87 % del fármaco en tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas).

35 Para preparar la dispersión acuosa de alginato de sodio, se preparó en agua una primera solución que contenía citrato de trietilo y talco. Por separado, se mezcló alginato de sodio en un mezclador de vórtice de alta cizalla. A continuación, se añadió el alginato de sodio a la primera solución de citrato de trietilo y talco con agitación constante durante al menos 30 minutos. La composición final de la dispersión acuosa de alginato de sodio se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Material	Composición (g)
Alginato sódico	0,85

Citrato de trietilo	0,1
Talco	0,45
Agua purificada	98,6
Total	100,0

Contenido de sólidos total: 1,4 % p/p; contenido de polímero seco: 0,85 % p/p; plastificante es 11,7 % de polímero seco, talco es 52,9 % de polímero seco.

#### Ejemplo 10

Perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso/Polyplasdone® XL (ganancia del 9% en peso) y dispersión en solvente CAP (60 % de ganancia de peso) (69 % de la ganancia de peso total) (según se preparó en el Ejemplo 6), liberó el 35 % del fármaco a 2 horas en HCl etanólico al 40 % (USP I). Se realizó una disolución similar utilizando el aparato USP III. A las 2 horas en ácido etanólico al 40 %, se liberó el 30 % del fármaco (USP III).

Se llevaron a cabo más pruebas de disolución en HCl 0,1N (dos horas, USP I) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP I). No se liberó fármaco medible en ácido. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 61% del fármaco (USP I). Utilizando el aparato USP III, no se liberó ningún fármaco medible en el ácido (HCl 0,1 N, dos horas) y se liberó un 86% en tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas).

Para preparar la dispersión HPMC/Polyplasdone® XL, se preparó una primera solución de HPMC en agua. Por separado, se mezclaron crospovidona y talco en un mezclador de vórtice de alta cizalla. Se añadió la dispersión de crospovidona y talco a la solución de HPMC con agitación constante durante al menos 30 minutos. La composición final de la dispersión HPMC/Polyplasdone® XL se presenta en la Tabla 10.

Tabla 10

Material	Composición (g)
HPMC (Pharmacoat 603)	5,0
Talco	2,5
Crospovidona (Polyplasdone XL)	0,5
Agua purificada	92,0
Total	100,0

Contenido de sólidos total: 8,0 % p/p; contenido de disgregante: 0,5 % p/p

#### Ejemplo 11

Las perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso (20 % en peso de ganancia) y CAP solvente dispersión (43% en peso ganancia) (63% en peso total ganancia) (tal como se prepararon en el Ejemplo 6), liberaron 36 % del medicamento a las 2 horas en HCl etanólico al 40 % (USP III).

Se llevaron a cabo otras pruebas de disolución en HCl 0,1N (dos horas, USP III) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP III). A las 2 horas en el ácido, no se liberó ningún fármaco medible. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 92% del fármaco (USP III).

#### Ejemplo 12

Las perlas de Cymbalta® revestidas con HPMC acuoso (20 % en peso de ganancia) y dispersión en disolvente de CAP (75 % en peso) (95 % en peso total de ganancia) (tal como se prepararon en el Ejemplo 6), liberaron 15 % de fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 40 % (USP III) y 2% del fármaco a las 2 horas en HCl etanólico al 20 % (USP III). Se estudiaron las perlas después del estudio con ácido etanólico al 40 % para la disolución en tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP III), que liberó el 55 % del fármaco.

Se llevaron a cabo más pruebas de disolución en HCl 0,1N (dos horas, USP III) seguido de tampón fosfato (pH 6,8, 4 horas, USP III). A las 2 horas en el ácido, no se liberó ningún fármaco medible. A las 4 horas en tampón fosfato, se liberó el 97% del fármaco.

Las características de disolución del Ejemplo 12 también se estudiaron bajo condiciones ligeramente diferentes. Se colocó la composición en HCl 0,1 N/ácido etanólico al 40 % (2 horas) seguido de tampón fosfato (4 horas) (USP III). Los resultados de este ensayo de disolución secuencial se muestran en la FIG. 8.

**Ejemplo 13**

Se estudiaron las características de disolución de TriLipix® (cápsulas de liberación retardada de fenofibrato de colina para administración oral). Cada cápsula de liberación retardada contiene mini-comprimidos con revestimiento entérico que comprenden fenofibrato de colina. El ácido fenofibrato, metabolito activo del fenofibrato de colina, tiene mayor solubilidad acuosa que el fenofibrato a pH alcalino. La FDA y Abbott acordaron que una prueba representativa de disolución/liberación en ácido (pH 3,5) es más informativa de la actividad del fármaco. Véase NDA 22-224 Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics section 2.6, páginas 46-48. En consecuencia, TriLipix® (cápsulas de liberación retardada) disponible en el mercado liberó aproximadamente el 8% del fármaco a las 2 h en ácido etanólico al 20 % (pH 3,5) (Aparato USP II), y liberó más del 58 % del fármaco a las 2 h en ácido etanólico al 40 % (pH 3,5) (USP Aparato II). Ver FIG. 9. La posterior disolución en tampón fosfato (pH 6,8) demuestra que el 100 % del fármaco se liberó de la formulación de liberación retardada al cabo de 6 horas.

Se revistieron los mini-comprimidos de TriLipix® con dispersión en solvente de acetato de celulosa (CAP) en una cantidad de aproximadamente un 30 % de ganancia de peso. La Figura 10 muestra la disolución y liberación de ácido fenofibrato para esta formulación recubierta. No se liberó ningún fármaco medible a las 2 horas en ácido etanólico al 0 %, 20 % y 40 % (pH 3,5) (Aparato USP II). La disolución posterior en tampón fosfato (pH 6,8) demuestra que el 100 % del fármaco se liberó de la formulación de liberación retardada después de 6 horas.

**Ejemplo 14**

Se estudiaron las perlas de Nexium® en ácido etanólico al 20 % y 40 % (Figura 11) y se observó una descarga de dosis completa en ácido etanólico al 40 %. Las perlas de Nexium® se recubrieron con una dispersión en disolvente ftalato de acetato de celulosa similar (63 % de ganancia de peso) tal como se describe en el Ejemplo 6. Esta formulación liberó el 20 % del fármaco en HCl etanólico al 40 % y el 80 % del fármaco se liberó en tampón fosfato pH 6,8 (Figura 12). Las perlas de Nexium® también se recubrieron con dispersión en disolvente de ftalato de acetato de celulosa - para obtener un 77 % en peso de ganancia, que liberó el 1,5 % del fármaco en HCl etanólico al 40 % y el 90 % del fármaco se liberó en un tampón de fosfato de pH 6,8 (véase también la Figura 12). Las perlas de Nexium® y las perlas de Nexium® revestidas con CAP (77 % de ganancia de peso) no liberaron ninguna cantidad medible de fármaco en HCl 0,1 N y el 90 % del fármaco se liberó en un tampón de fosfato de pH 6,8 (Figura 13). Las perlas de Nexium® revestidas con CAP (77 % en peso de ganancia) no liberaron ninguna cantidad medible del fármaco en HCl etanólico al 30 % y 90 % del fármaco se liberó en tampón fosfato pH 6,8 (Figura 13).

Las perlas Nexium® revestida con dispersión en disolvente de Eudragit® S (hasta un 30 % de ganancia de peso), liberaron 60 % de fármaco en HCl etanólico al 40 % (Figura 14). Para preparar la dispersión Eudragit® S, se mezclaron los materiales presentados en la Tabla 11 en un mezclador de baja cizalla. Se añadieron agua e IPA lentamente hasta que se disolvió la mezcla. Se agregaron citrato de trietilo y talco y se agitaron durante 12-15 minutos.

Tabla 11

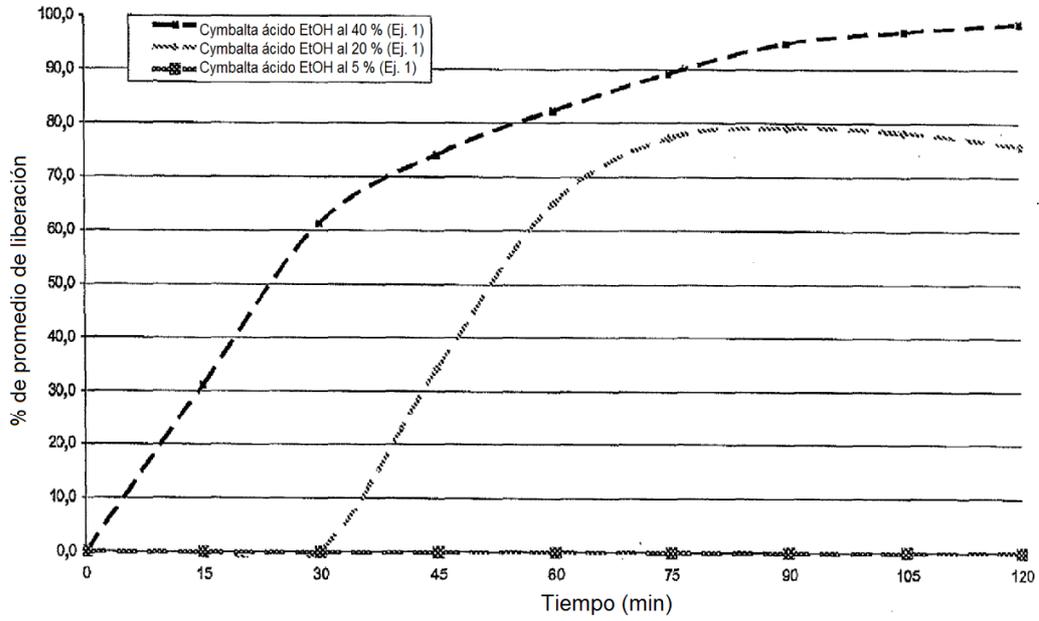
Material	Composición (g)
Eudragit® S	7,5
Citrato de trietilo	0,8
Talco	3,7
Agua purificada	3,0
Acetona	34,0

Las perlas se recubrieron usando una revestidora de lecho fluidizado.

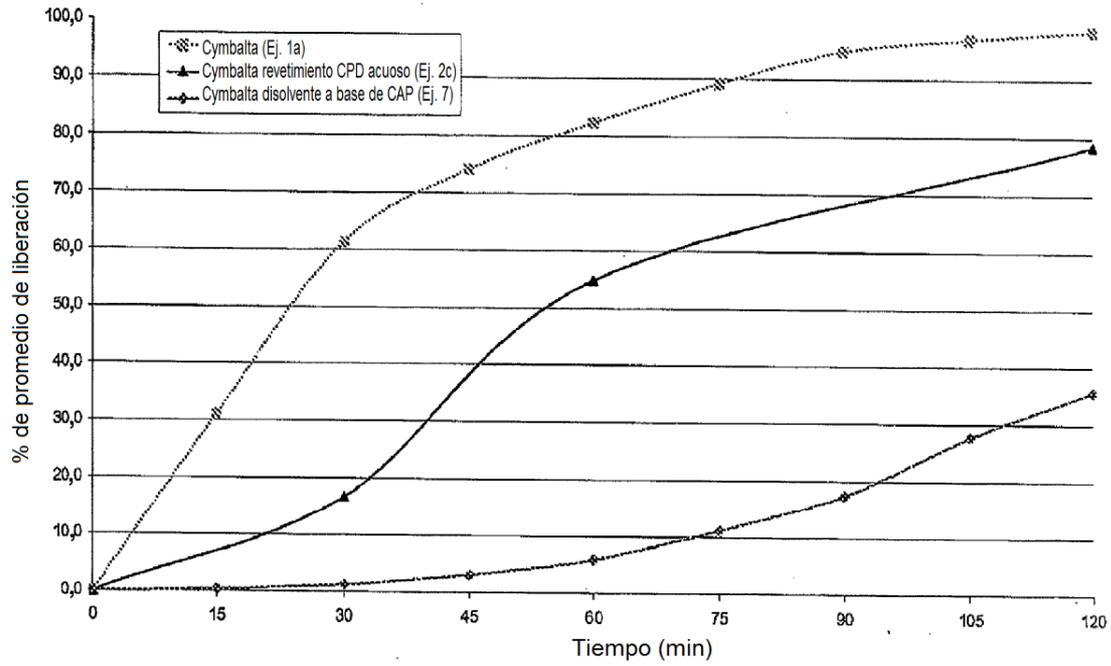
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica resistente a alcohol que comprende:
- 5 (i) un agente activo;  
(ii) un sistema entérico; y  
(iii) un protector de alcohol en una cantidad suficiente para prevenir la liberación del agente activo en presencia de alcohol, siendo el protector de alcohol un ftalato de acetato de celulosa de base orgánica,
- 10 en donde el protector de alcohol está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que proporciona un porcentaje de ganancia de peso comprendida entre el 10 % y el 500 % y en donde el porcentaje del agente activo liberado es menos de o aproximadamente el 35 % en HCl etanólico al 40 % en 2 horas.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en donde la liberación del agente activo en presencia de alcohol se define según el porcentaje de agente activo liberado, seleccionándose dicho porcentaje del grupo que consiste en menos de o aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % en HCl etanólico al 40 % en 2 horas.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, en donde la liberación del agente activo en presencia de alcohol se define según el porcentaje de agente activo liberado, seleccionándose dicho porcentaje del grupo que consiste en menos de o aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % en HCl etanólico al 20 % en 2 horas.
- 25 4. La composición de la reivindicación 1, en donde la cantidad seleccionada del grupo que consiste en más de o en aproximadamente el 1 %, 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 99 % del agente activo se libera desde la composición en tampón fosfato (pH 6,8) en 4 horas.
- 30 5. La composición de la reivindicación 3, en donde el porcentaje de agente activo liberado es menos de o aproximadamente el 25 % en HCl etanólico al 20 % en 2 horas.
- 35 6. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en HCl de duloxetina, esomeprazol, rabeprazol sódico, mesalamina, budesonida, lamotrigina, dexlansoprazol, pancreatina, pancrelipasa, divalproex sódico, omeoprazol, lanzoprazol, diclofenaco sódico, ácido valproico, ácido fenofíbrico, didanosina, aspirina, bisacodil, naproxeno, eritromicina, rabeprazol sódico, vacuna de adenovirus tipo 4, cacitonina, darapladib, mesalazina, ácido alendrónico, eprotiroma, NE-F (factor nefrítico), glatiramer, CH-1504, compuesto bifosfonato (ácido zoledrónico), mercaptamina, larazotida, insulina oral y mezclas o combinaciones de los mismos.
- 40 7. La composición de la reivindicación 1, en donde el sistema entérico se incorpora en la composición en una forma seleccionada del grupo que consiste en un revestimiento, una capa, una matriz y combinaciones de las mismas.
- 45 8. La composición de la reivindicación 1, en donde el sistema entérico comprende componentes seleccionados del grupo que consiste en succinato acetato de hidroxil propil metil celulosa acuoso y de base orgánica, ftalato acetato de polivinilo, ftalato acetato de celulosa de base orgánica y copolímeros poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) aniónicos.
- 50 9. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un disgregante seleccionado del grupo que consiste en un material hinchable, un superdisgregante y mezclas o combinaciones de los mismos.
- 55 10. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un material de barrera dispuesto entre el agente activo y el protector de alcohol
- 60 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema entérico y el protector de alcohol se materializan como una combinación de materiales o de polímeros combinados en una mezcla de excipientes o se materializan como un sistema de un único polímero y están dispuestos en una capa, un revestimiento o formados en una matriz.
- 65 12. La composición de la reivindicación 11, en donde el sistema entérico y el protector de alcohol se proporcionan como un revestimiento de un único sistema de polímeros.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde el tratamiento comprende:
- identificar a un paciente susceptible de consumir simultáneamente alcohol durante períodos de tiempo en los que residiría el agente activo en el estómago del paciente;  
seleccionar la formulación de agente activo resistente a alcohol con revestimiento entérico adecuado para el tratamiento de la enfermedad con respecto a una formulación comercialmente equivalente; y  
administrar al paciente afligido con la enfermedad una formulación de agente activo resistente a alcohol con revestimiento entérico.

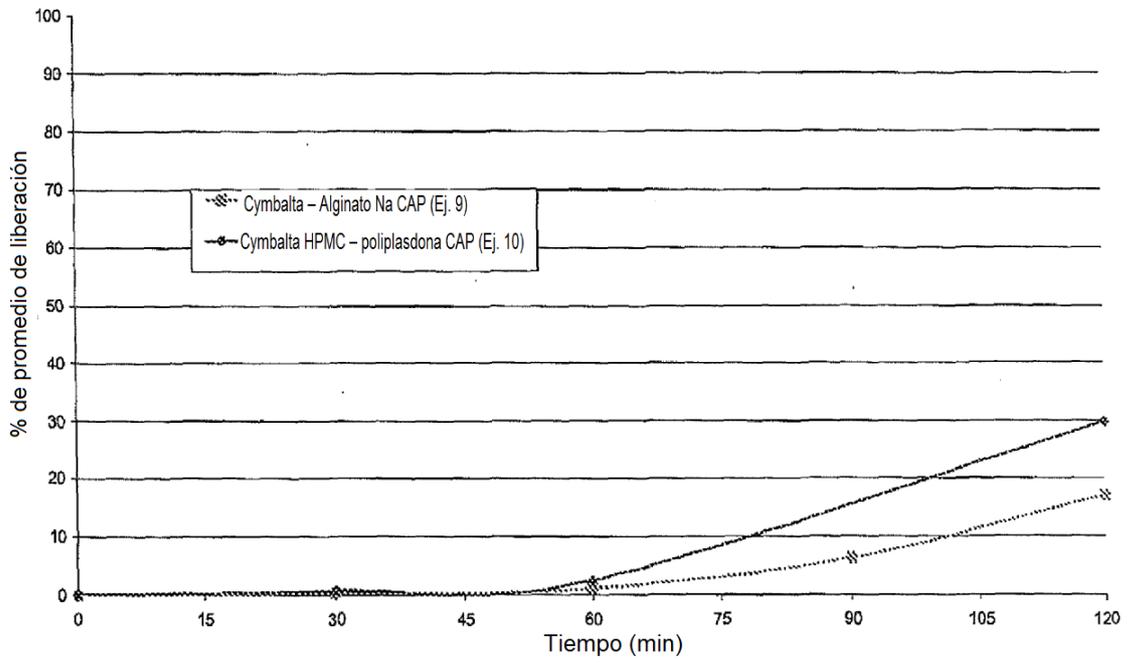
Cymbalta en 5 %, 20 %, 40 % de ácido etanólico (USP I)



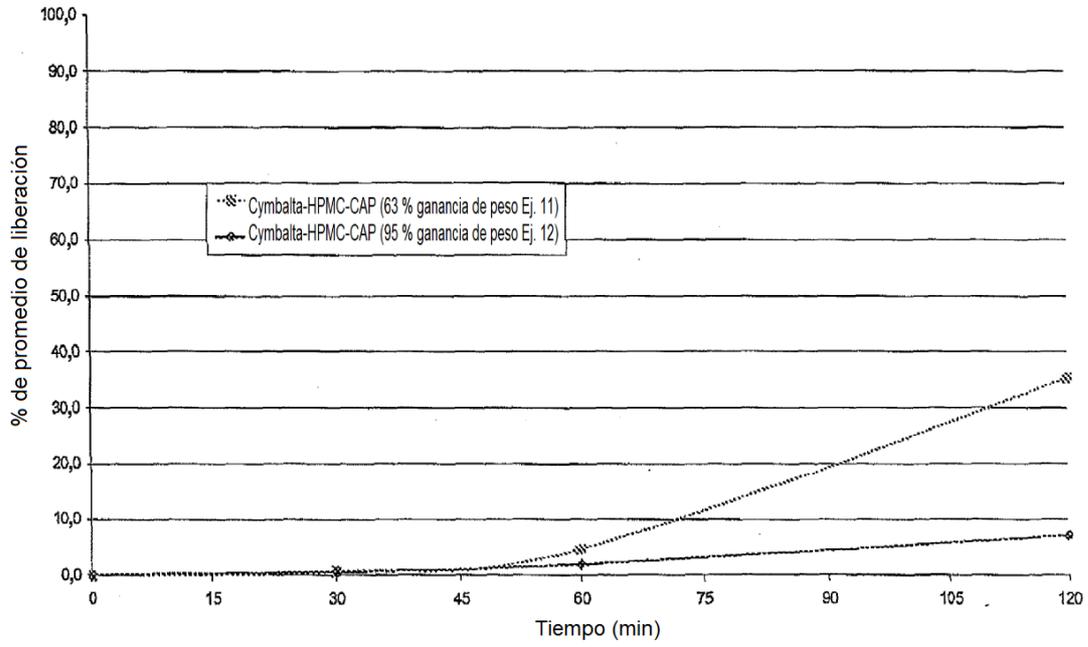
Cymbalta y perlas de Cymbalta revestidas en ácido etanólico al 40 % (USP I)



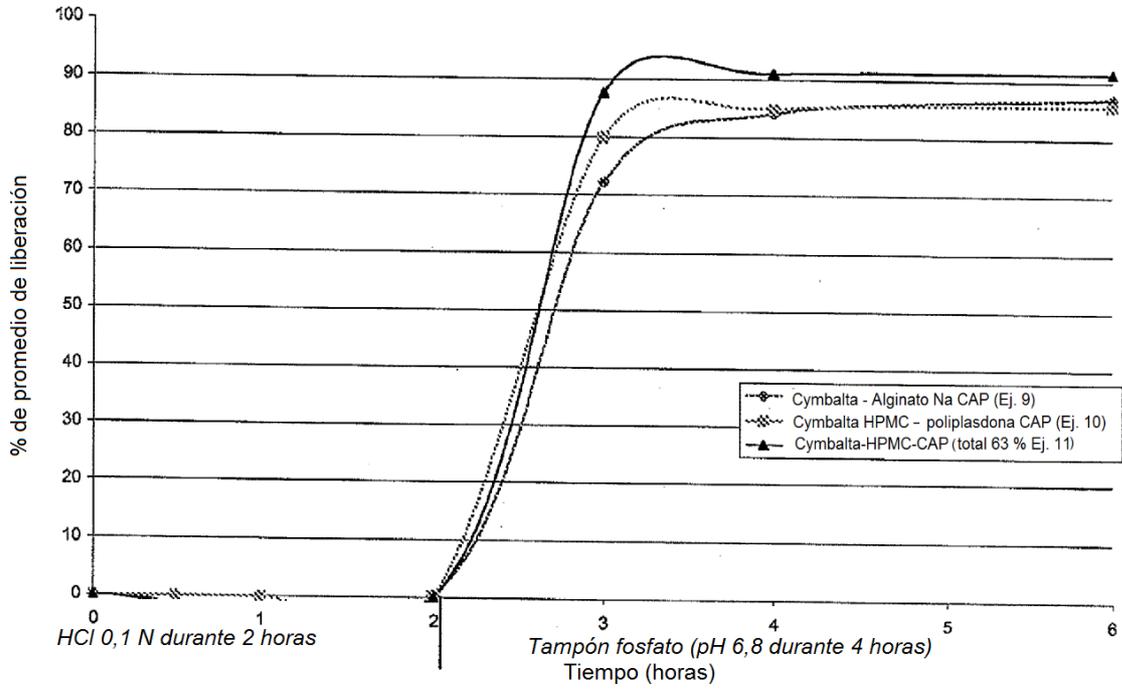
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido etanólico al 40 % (USP I)



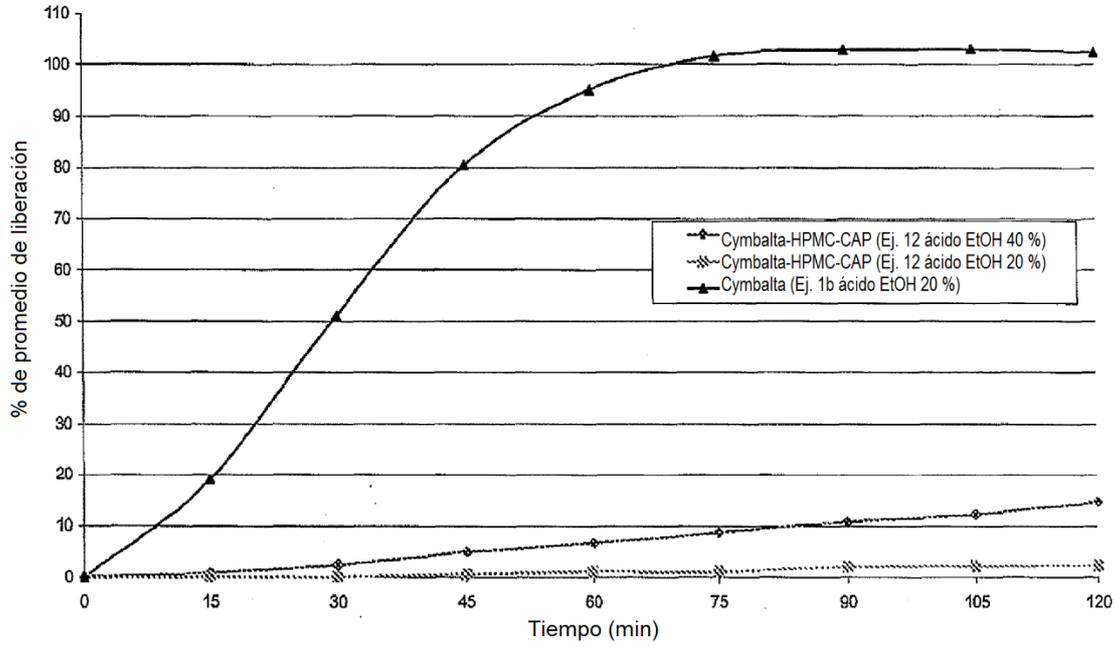
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido etanólico al 40 % (USP I)



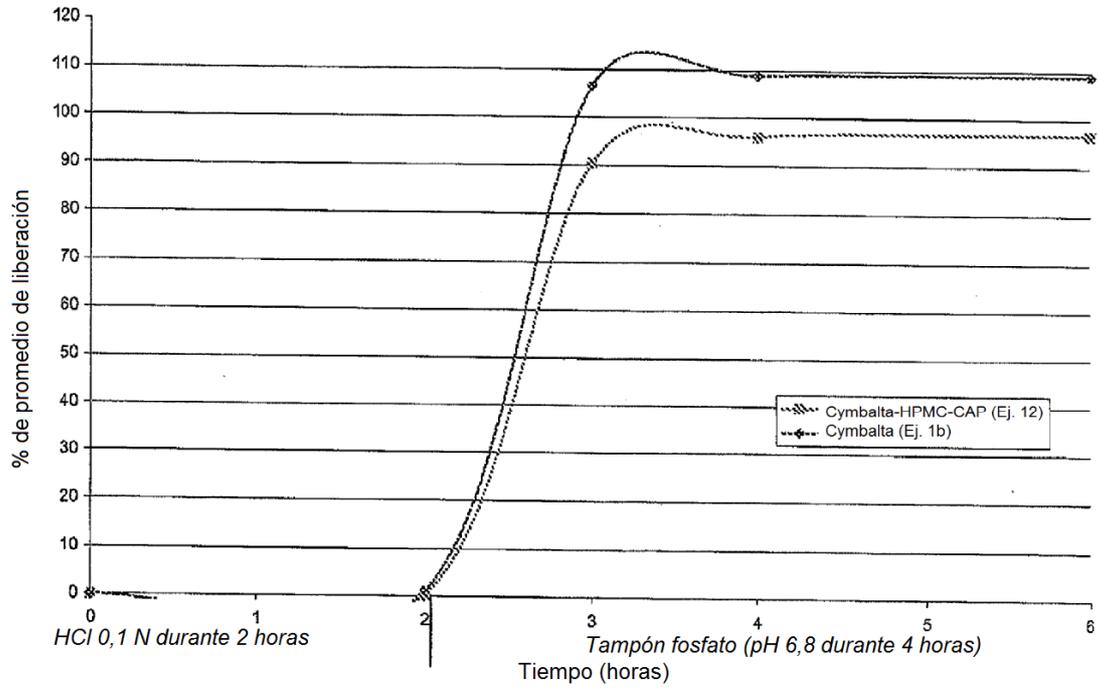
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido seguido de tampón (USP III)



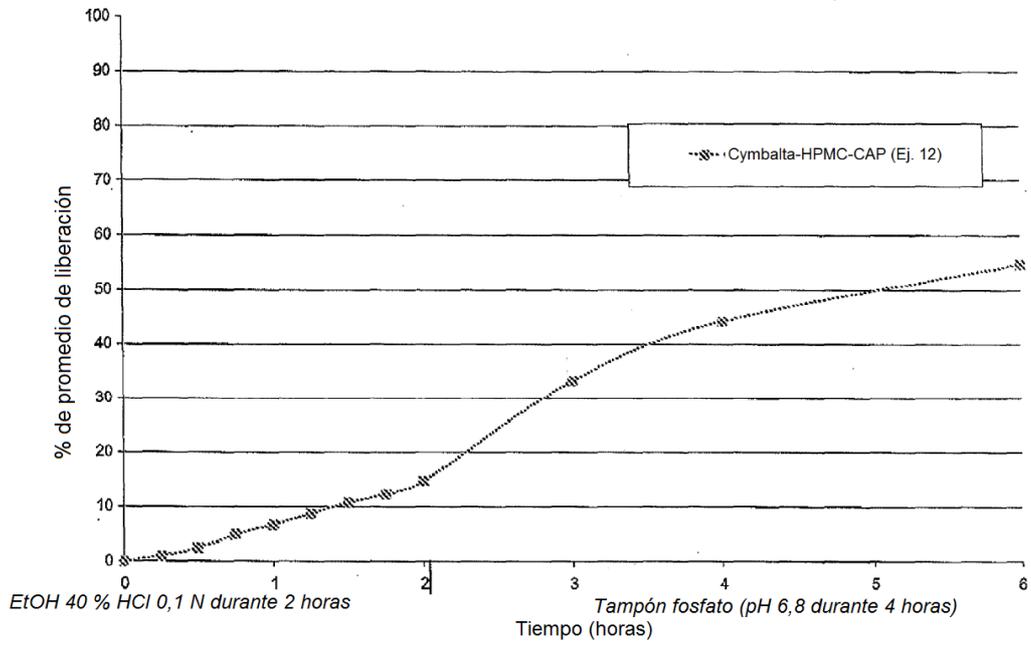
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido etanólico (USP III)



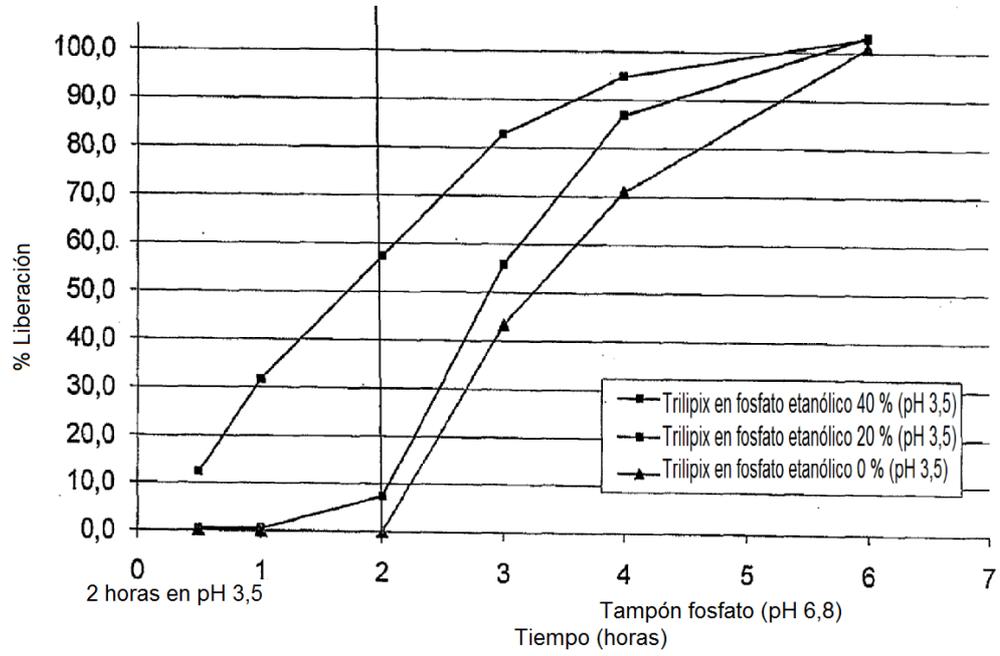
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido seguido de tampón (USP III)



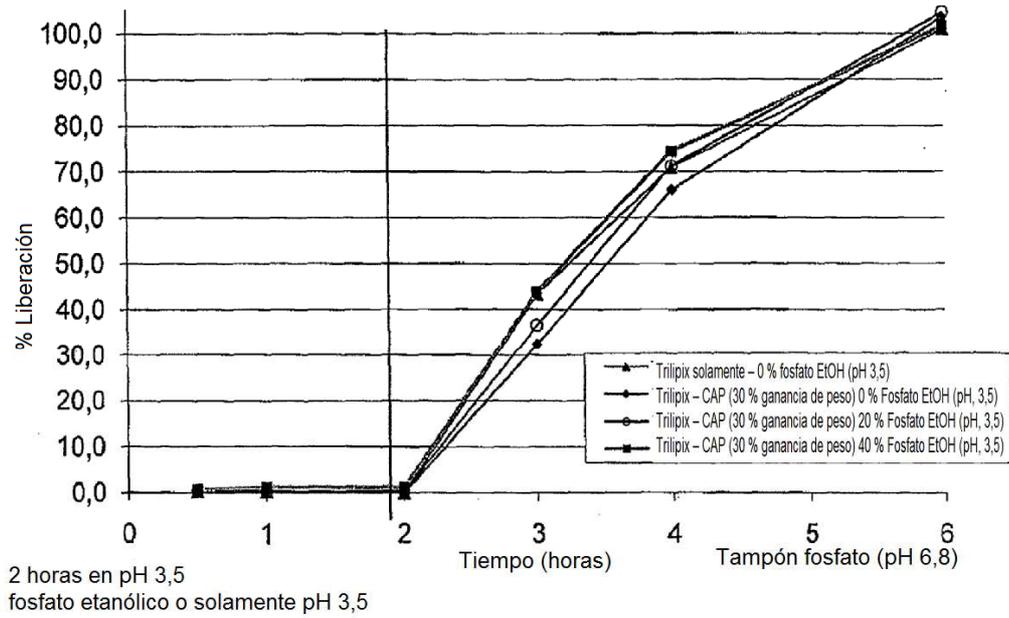
Perlas de Cymbalta revestidas en ácido etanólico al 40 % seguido de tampón (USP III)

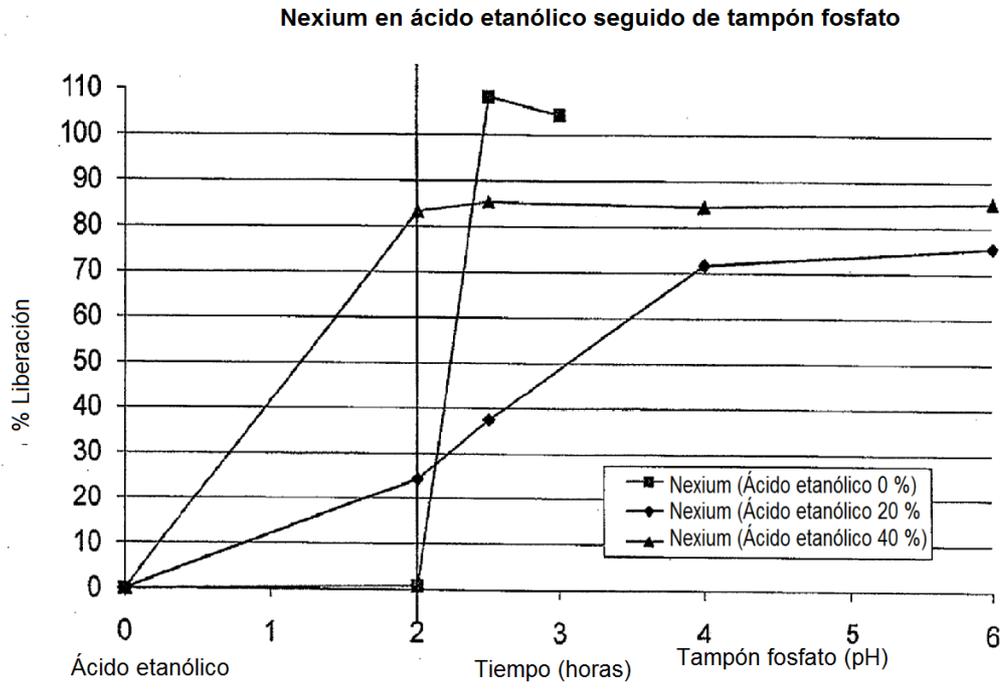


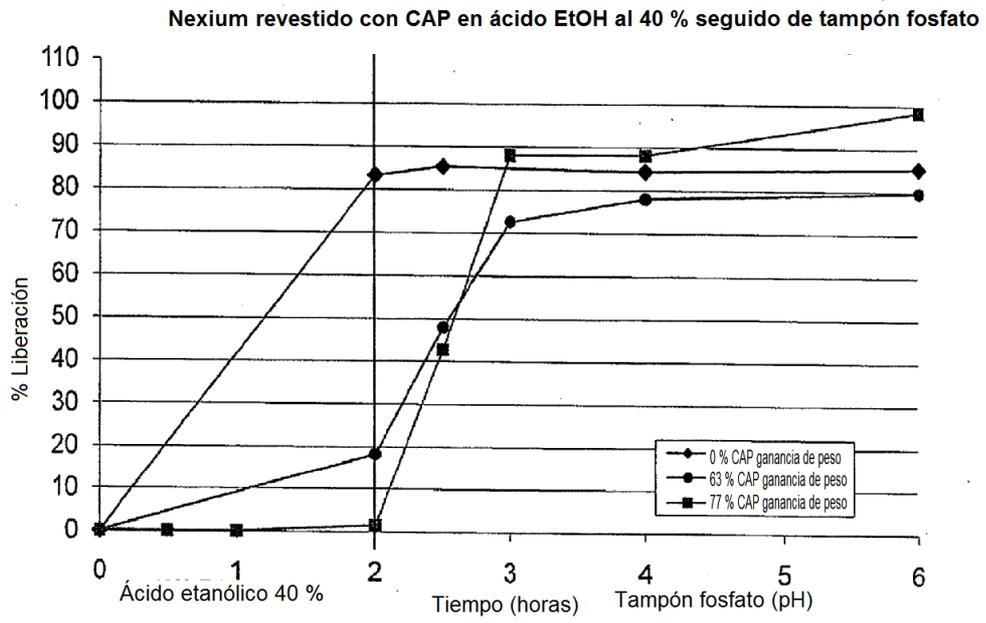
Trilipix en fosfato etenólico (pH 3,6) seguido de tampón fosfato (pH 6,8)

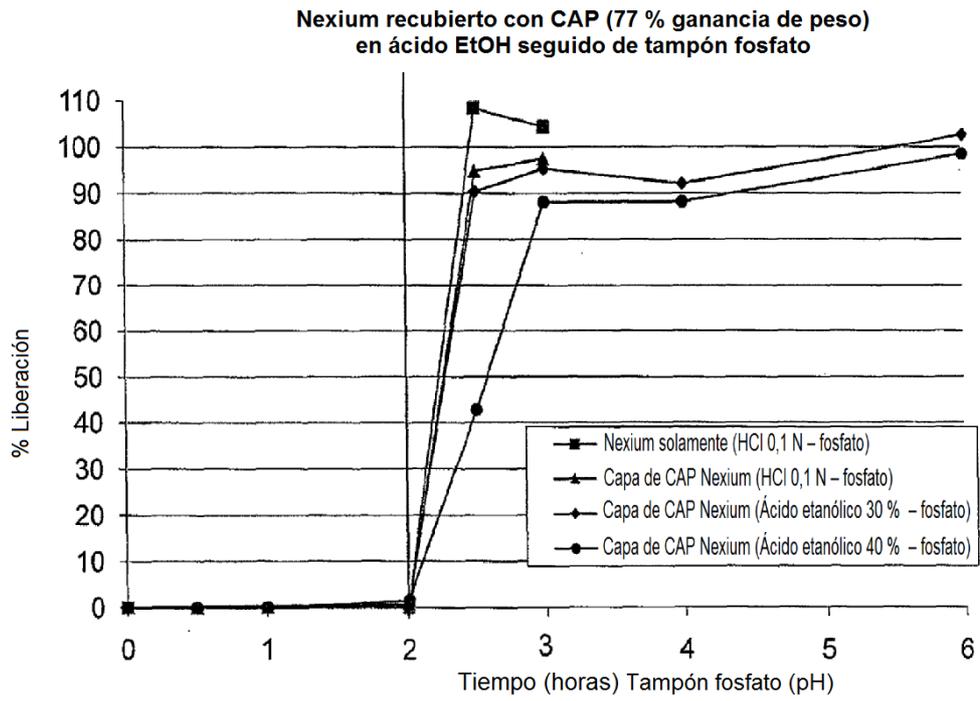


Trilipix y Trilipix revestido con CAP en fosfato etanólico (pH 3,5) seguido de tampón fosfato (pH 6,8)









Nexium revestido con Eudragit S en ácido etanólico seguido de tampón fosfato

