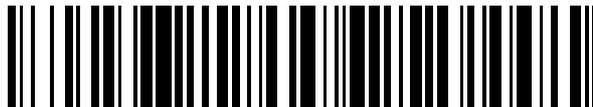


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 884**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2011 PCT/US2011/031020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 11763548 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2552417**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de la vejiga hiperactiva**

30 Prioridad:

01.04.2010 US 320202 P

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

09.03.2020

73 Titular/es:

**THERAVIDA, INC. (100.0%)
1011 S. Hamilton Road, Suite 300
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

**PABORJI, MEHDI;
TUOHY, III, ROBERT, V.;
FREED, PETER, R.P. y
FLUGEL, ROGER, S.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 746 884 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

Formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de la vejiga hiperactiva

Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de formulaciones farmacéuticas que comprenden pilocarpina o cevimelina, y formulaciones que comprenden una combinación de pilocarpina o cevimelina y un antagonista muscarínico. La composición farmacéutica de la presente invención reivindicada es tal como se define en la reivindicación 1.

Antecedentes de la divulgación

10 Los antagonistas de los receptores muscarínicos, tales como tolterodina, son conocidos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Sin embargo, un efecto secundario adverso de estos tratamientos es boca muy seca. Este efecto secundario provoca una molestia significativa al paciente y reduce enormemente el cumplimiento. El trabajo previo ha mostrado que la combinación de tolterodina u oxibutinina con pilocarpina, un agonista del receptor muscarínico que aumenta la formación de saliva, puede reducir significativamente los casos de boca seca al tiempo que no afecta a la eficacia del antagonista del receptor muscarínico. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 7.666.894, 7.678.821 y 7.781.472, y publicación de solicitud estadounidense n.^{os} 2009/0275629 y 2010/0152263.

15 Tal como se comenta en las publicaciones mencionadas anteriormente, no puede tomarse simplemente un antagonista muscarínico y pilocarpina o cevimelina y esperar obtener la eficacia clínica deseada. El momento de la administración del agonista muscarínico comparado con la administración del antagonista muscarínico ha de ajustarse adecuadamente de modo que el aumento máximo en la formación de saliva debido a la administración del agonista muscarínico se alcance al mismo tiempo que la máxima sequedad de boca experimentada debido a la administración del antagonista muscarínico. Tomar dos comprimidos en dos momentos diferentes, en los que la diferencia de tiempo entre las dos administraciones debe ser exacta, resulta inconveniente, engorroso y reduce el cumplimiento del paciente. Por tanto, se necesita una única formulación farmacéutica en la que se incorporan el retraso de tiempo y el perfil de liberación.

20 El documento US 2007/0224269 A1 da a conocer un comprimido fabricado por compresión de un compuesto farmacéutico y un método de elaborar un comprimido de un compuesto farmacéutico que se basan en gránulos no recubiertos que contienen un compuesto farmacéutico que se dispersan en una matriz que comprende dichos gránulos y un polímero hinchable que se comprime para dar un comprimido que se recubre con un polímero entérico.

25 El documento US 2005/0287211 A1 da a conocer una composición farmacéutica oral en forma de partícula, que comprende partículas que contienen un fármaco en el núcleo de la composición farmacéutica en forma de partícula; una capa intermedia que contiene dos tipos de componentes solubles en agua, un insolubilizante y una sustancia de insolubilización; y una capa exterior para controlar la penetración de agua que contiene una sustancia insoluble en agua.

30 El documento US 2007/053995 da a conocer una composición farmacéutica que comprende diversas combinaciones de un agente antimuscarínico o un agente anticolinérgico, un compuesto que produce estimulación de las glándulas salivares, y un compuesto que alivia el estreñimiento.

Sumario de la invención

35 La presente invención reivindicada proporciona una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 1. Las composiciones farmacéuticas comprenden una pluralidad de primeras perlas comprendiendo cada una: un núcleo; una primera capa que comprende pilocarpina, cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una segunda capa que comprende hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa. En una realización las composiciones farmacéuticas comprenden además una pluralidad de segundas perlas, comprendiendo cada una: un núcleo; y una primera capa que comprende un antagonista muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención reivindicada también proporciona la composición farmacéutica tal como se definió anteriormente para su uso en medicina, y la composición farmacéutica tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento de una vejiga hiperactiva.

Descripción detallada de las realizaciones

40 La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden pilocarpina o cevimelina, ambas de las cuales son agonistas muscarínicos. El agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina de las formulaciones farmacéuticas está presente en una formulación de liberación inmediata retardada. Una vez ingerido, el agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina no se libera durante algún tiempo. Pero una vez el agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina comienza a liberarse, se libera inmediatamente. Aunque los modos de acción y usos pueden comentarse en el presente texto para ayudar en su comprensión, la presente invención reivindica composiciones o formulaciones farmacéuticas, las composiciones farmacéuticas para su uso en medicina y las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una vejiga hiperactiva. No se hace ninguna

reivindicación de los métodos de tratamiento.

5 En una realización las formulaciones farmacéuticas comprenden además una pluralidad de segundas perlas, comprendiendo cada una: un núcleo; y una primera capa que comprende un antagonista muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista muscarínico es un compuesto que se usa para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. En determinadas realizaciones, el antagonista muscarínico se selecciona del grupo que consiste en tolterodina, 5-hidroximetil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, trospio, imidafenacina, propiverina y diciclomina.

10 En el contexto de la presente divulgación, "liberación inmediata" o "liberado inmediatamente" significa que al menos aproximadamente el 70% del principio activo farmacéutico ingerido en la en forma de dosificación se libera de la formulación farmacéutica en el plazo de aproximadamente 30-60 minutos de la ingestión de la forma de dosificación. Por "no liberado" o "de liberación retardada" quiere decirse que menos del 20% del principio activo farmacéutico ingerido en la forma de dosificación se libera de la formulación farmacéutica para cuando el retardo se concluye y la liberación se vuelve inmediata.

15 En toda la presente divulgación el término "aproximadamente" un determinado valor significa que se contempla un intervalo de valor $\pm 10\%$, y preferiblemente un intervalo de valor $\pm 5\%$. Por tanto, por ejemplo, tener aproximadamente el 70% del principio activo farmacéutico (API) incluye API que está presente entre el 63% y el 87%, y preferiblemente entre el 66,5% y el 73,5%; o como otro ejemplo, "aproximadamente 45 minutos" significa que el valor contemplado está entre 40,5 minutos y 49,5 minutos, y preferiblemente entre 42,75 minutos y 47,25 minutos.

20 En una realización de la invención, las composiciones reivindicadas que comprenden perlas que comprenden un agonista muscarínico, es decir, pilocarpina o cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprenden además otras perlas que comprenden un antagonista muscarínico. Dentro del alcance de la presente divulgación se contemplan composiciones farmacéuticas tal como se define en la reivindicación 1 que comprenden sólo perlas de agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina, o composiciones tal como se define en la
25 reivindicación 4 que comprenden tanto perlas de agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina como perlas de antagonista muscarínico. No se reivindican métodos de tratamiento; sin embargo puede apreciarse que las perlas sólo de agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina tal como se define en la reivindicación 1 pueden administrarse de manera individual o en combinación con perlas u otras formulaciones farmacéuticas que comprenden otros principios activos.

Perlas de agonista muscarínico

30 Por tanto, en un aspecto, se dan a conocer y se reivindican en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de primeras perlas comprendiendo cada una:

un núcleo;

una primera capa que comprende un agonista muscarínico, es decir, pilocarpina o cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

35 una segunda capa que comprende hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

En algunas realizaciones, el núcleo comprende un polímero. En determinadas realizaciones, el polímero del núcleo es un polímero de celulosa. En algunas de estas realizaciones, el polímero de celulosa es celulosa microcristalina. En otras realizaciones, el núcleo comprende un azúcar. En determinadas realizaciones, el azúcar se selecciona del grupo que consiste en glucosa, sacarosa, lactosa, manitol, maltodextrina, xilitol y sorbitol. En realizaciones
40 adicionales, el núcleo comprende dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, el núcleo se obtiene comercialmente. Un ejemplo de perlas comercialmente disponibles que van a usarse como núcleo para las perlas dadas a conocer en el presente documento incluye, pero no se limita a, esferas de azúcar (por ejemplo, esferas Paular), núcleos Cellets[®], tales como Cellets[®] 100, Cellets[®] 200, Cellets[®] 350, Cellets[®] 500, Cellets[®] 700 o Cellets[®] 1000 (Glatt Air Techniques Inc., Ramsey NJ). En otras realizaciones, el
45 núcleo se prepara *de novo*, por ejemplo preparando una mezcla polimérica, extruyendo la mezcla, y esferonizando la mezcla extruida para formar perlas esféricas o semiesféricas. En algunas realizaciones, las perlas pueden hincharse de modo que su exposición a medios acuosos hace que se hinchen y liberen el principio activo de manera rápida y eficaz.

En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende aproximadamente el 20% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende aproximadamente el 25% del peso total de la
55 perla finalmente formulada.

En algunas realizaciones, se prepara una disolución de agonista muscarínico de pilocarpina o cevimelina, una base libre del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y luego se pulveriza sobre el núcleo y luego se seca. El acto de pulverizar y secar provoca que una capa (la primera capa) del API (es decir, pilocarpina o cevimelina) se forme sobre la perla. En algunas realizaciones, la disolución comprende un polímero que produce que el API se adhiera de manera más eficaz al núcleo. La cantidad del API presente en la forma de dosificación puede controlarse controlando el grosor de la primera capa y/o mediante la concentración de la disolución que comprende el API. Cuanto más gruesa sea la primera capa, o más concentrada sea la disolución de API, estará presente más API en la forma de dosificación. Una vez que la primera capa se expone a medios acuosos, por ejemplo jugo gástrico o intestinal, la pilocarpina contenida en la misma se disuelve inmediatamente en el medio acuoso. En el estado de la técnica se conocen bien métodos para aplicar la primera capa de manera uniforme sobre el núcleo.

En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 15% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 8% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 12% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 15% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, la pilocarpina o cevimelina está presente como base libre. En otras realizaciones, la pilocarpina o cevimelina está presente como sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto de la invención con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto de la invención con ácidos inorgánicos tales como ácido tártrico, ácido oxólico, "ácido carbónico" para formar la sal de bicarbonato o carbonato del compuesto, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, y similares. También pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. En algunas realizaciones, la pilocarpina es HCl de pilocarpina o nitrato de pilocarpina.

Una vez que el API (pilocarpina, cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) se recubre sobre la perla, la perla se recubre con una segunda capa. La segunda capa retrasa la exposición de la primera capa a los medios acuosos. La segunda capa comprende hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

La segunda capa comprende hidroxipropilcelulosa, que es un polímero soluble formador de película. Por "soluble" quiere decirse que el polímero es soluble en medios acuosos, lo que significa que al menos aproximadamente el 50% del polímero se ha disuelto en el plazo de una hora después de la exposición a los medios acuosos. Se entiende que algunos polímeros se dispersan en disoluciones acuosas. Esta dispersión no es lo mismo que disolución. Para que un compuesto o polímero sea soluble, debe haber una concentración del compuesto o polímero en el disolvente que tiene interacciones soluto-disolvente, tal como se entiende en las técnicas químicas.

En algunas realizaciones, el polímero soluble formador de película comprende además un azúcar o un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, maltodextrina, sacarosa, almidón modificado, una sal de ácido alginico, gomas solubles y carragenano. En otras realizaciones, el polímero soluble formador de película comprende además polivinilpirrolidona (PVP) o polivinilpolipirrolidona (PVPP).

En algunas realizaciones, el polímero soluble formador de película es una mezcla de dos o más polímeros, incluyendo hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, la mezcla comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC).

En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 15% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 8% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 10%

del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 12% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 15% del peso total de la perla.

5 La invención reivindicada requiere que la segunda capa comprenda hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 90% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente en aproximadamente el 21,50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente en aproximadamente el 22,25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente en aproximadamente el 22,75% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa está presente en aproximadamente el 24,50% del peso total de la perla.

20 La segunda capa comprende además etilcelulosa, que es un polímero insoluble formador de película. Por "insoluble" quiere decirse que el polímero es insoluble en medios acuosos, lo que significa que como mucho se ha disuelto aproximadamente el 10% del polímero en el plazo de una hora después de la exposición a los medios acuosos. La presencia del polímero insoluble formador de película en la segunda capa provoca mayor retraso en la exposición de la primera capa a los medios acuosos. El polímero insoluble formador de película y el polímero soluble formador de película forman una matriz en la que tras exposición a los medios acuosos el polímero soluble se disuelve dejando poros en una red de polímero insoluble a través de cuyos poros el API en la primera capa lixivian hacia afuera en los medios acuosos.

25 En algunas realizaciones, el polímero insoluble formador de película comprende además un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en ftalato-acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y gomas insolubles. En otras realizaciones, el polímero insoluble formador de película comprende además un polímero seleccionado del grupo que consiste en un polimetacrilato, un poli(alcohol vinílico), goma laca y poli(acetato-ftalato de vinilo).

30 La invención reivindicada requiere que la segunda capa comprenda etilcelulosa. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 90% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente entre aproximadamente el 15% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente en aproximadamente el 21,50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente en aproximadamente el 22,25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente en aproximadamente el 22,75% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la etilcelulosa está presente en aproximadamente el 24,50% del peso total de la perla.

40 Tal como se indicó anteriormente, en la invención reivindicada la segunda capa comprende hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa. En algunas realizaciones, la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a etilcelulosa es de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5 en peso. En algunas realizaciones, la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a etilcelulosa es de entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:4 en peso. En algunas realizaciones, la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a etilcelulosa es de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3 en peso. En algunas realizaciones, la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a etilcelulosa es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2 en peso. En algunas realizaciones, la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a etilcelulosa es de aproximadamente 1:1 en peso.

50 En algunas realizaciones, la primera perla comprende además un agente no adherente o un deslizante. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante es un mineral inerte. Un mineral inerte es un mineral, es decir, una sal o compuesto inorgánico, que es farmacéuticamente aceptable y no interfiere con la acción farmacológica del compuesto terapéutico. En algunas realizaciones, el mineral inerte es un mineral de magnesio. En otras realizaciones, el mineral de magnesio es silicato de magnesio. En determinadas realizaciones, el agente no adherente o deslizante se selecciona del grupo que consiste en talco, un monoglicérido, un diglicérido, monoestearato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de magnesio.

55 En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 20% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente

no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 4% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 4,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 5,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 6% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 6,5% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, la segunda capa comprende además un excipiente lipídico. El excipiente lipídico puede seleccionarse del grupo que consiste en behenato de glicerilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, dibehenato de glicerilo, macroglicéridos de behenoilo, diestearato de glicerilo, diestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerilo, macroglicéridos de lauroilo, macroglicéridos de estearoilo, productos de abitec, monooleato de glicerilo, mono y diglicéridos de cadena media, monocaprilato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semillas de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja hidrogenado y cera de ricino, glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno 8, glicéridos caprílicos/cápricos de polioexietileno 6, glicéridos láuricos de polioxietileno 32, ésteres de pro. glicol de polioxietileno 6, glicéricos de coco de polioxietileno 7, glicéridos de coco de polioxietileno 30, glicéridos de coco de polioxietileno 80, estearil éter de polioxipropileno 15, gliceril éter de polioxietileno 26, glicéridos de soja de polioxietileno 35, sorbitol de polioxietileno 20, miristil éter de polioxipropileno 3, cetostearyl éter de polioxipropileno 10, dietanolamida de cernelamida de palma, monooleato de triglicerol, productos de sasol, coco-glicéridos hidrogenados, palmitato de cetilo, trimiristina, tripalmitina, triestearina, aceite de palma hidrogenado, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, alcohol cetílico, triglicérido cáprico, glicéridos acetilados, cocoato de glicerilo y polietilenglicol.

En algunas realizaciones, la primera perla comprende además un plastificante. En algunas realizaciones, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en un plastificante a base de ftalato, un trimelitato, un plastificante a base de adipato, un plastificante a base de sebacato, un organofosfato, un maleato, una sulfonamida, un glicol o poliéter, un monoglicérido acetilado y un citrato de alquilo.

En algunas realizaciones, el plastificante a base de ftalato se selecciona del grupo que consiste en ftalato de bis(2-etilhexilo) (DEHP), ftalato de diisononilo (DINP), ftalato de bis(n-butilo) (DnBP, DBP), ftalato de butilbencilo (BBzP), ftalato de diisodocilo (DIDP), ftalato de di-n-octilo (DOP o DnOP), ftalato de diisooctilo (DIOP), ftalato de dietilo (DEP), ftalato de diisobutilo (DIBP) y ftalato de di-n-hexilo. En algunas realizaciones, el trimelitato se selecciona del grupo que consiste en trimelitato de trimetilo (TMTM), trimelitato de tri-(2-etilhexilo) (TEHTM-MG), trimelitato de tri-(n-octilo,n-decilo) (ATM), trimelitato de tri-(heptilo,nonilo) (LTM) y trimelitato de n-octilo (OTM). En algunas realizaciones, el plastificante a base de adipato se selecciona del grupo que consiste en adipato de bis(2-etilhexilo) (DEHA), adipato de dimetilo (DMAD), adipato de monometilo (MMAD) y adipato de dioctilo (DOA). En algunas realizaciones, el plastificante a base de sebacato es sebacato de dibutilo (DBS). En algunas realizaciones, el maleato es maleato de dibutilo (DBM) o maleato de diisobutilo (DIBM). En algunas realizaciones, la sulfonamida se selecciona del grupo que consiste en orto o para N-etil toluenosulfonamida (ETSA), N-(2-hidroxipropil) bencenosulfonamida (HP BSA) y N-(n-butil) bencenosulfonamida (BBSA-NBBS). En algunas realizaciones, el organofosfato es fosfato de tricresilo (TCP) o fosfato de tributilo (TBP). En algunas realizaciones, el glicol o poliéter se selecciona del grupo que consiste en dihexanoato de trietilenglicol (3G6, 3GH), diheptanoato de tetraetilenglicol (4G7) y polietilenglicol. En algunas realizaciones, el citrato de alquilo se selecciona del grupo que consiste en citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriectilo (ATEC), citrato de tributilo (TBC), citrato de acetiltributilo (ATBC), citrato de trioctilo (TOC), citrato de acetiltrioctilo (ATOC), citrato de trihexilo (THC), citrato de acetiltrihexilo (ATHC), citrato de butiriltrihexilo (BTHC, citrato de trihexil o-butirilo) y citrato de trimetilo (TMC). En algunas realizaciones, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en sebacato de dibutilo, polietilenglicol, glicerina, triacetina, ftalato de dietilo, polipropilenglicol, citrato de trietilo, aceite mineral, un monoglicérido acetilado y ácido oleico.

En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 20% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 4% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 4,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 5,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 6% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 6,5% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 300% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de entre aproximadamente el 75% y aproximadamente el 250% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 75% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 100% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas

realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 125% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 150% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 175% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 200% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 225% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa. En algunas realizaciones, el peso de la segunda capa es de aproximadamente el 250% del peso de la perla antes de la aplicación de la segunda capa.

Perlas de antagonista muscarínico

10 En una realización las composiciones farmacéuticas comprenden además una pluralidad de segundas perlas, comprendiendo cada una:

un núcleo; y

una primera capa que comprende un antagonista muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas realizaciones, el antagonista muscarínico está presente como base libre. En otras realizaciones, el antagonista muscarínico está presente como sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables se definen anteriormente. En algunas realizaciones, el antagonista muscarínico se selecciona del grupo que consiste en tolterodina, 5-hidroxi metil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, trospio, imidafenacina, propiverina y dicitlomina. En algunas realizaciones, la tolterodina es tartrato de tolterodina. En otras realizaciones, la oxibutinina es cloruro de oxibutinina.

20 En algunas realizaciones, el núcleo de la pluralidad de las segundas perlas está comprendido por el mismo material que el núcleo de la pluralidad de las primeras perlas, comentado anteriormente.

25 En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 85% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 80% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende aproximadamente el 80% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende aproximadamente el 75% del peso total de la perla finalmente formulada. En algunas realizaciones, el núcleo comprende aproximadamente el 85% del peso total de la perla finalmente formulada.

30 En algunas realizaciones, una disolución del API (es decir, el antagonista muscarínico), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara y luego se pulveriza sobre el núcleo y luego se seca. El acto de pulverizar y secar produce que se forme una capa (la primera capa) del API sobre la perla. En algunas realizaciones, la disolución comprende un polímero que produce que el API se adhiera de manera más eficaz al núcleo. La cantidad del API presente en la forma de dosificación puede controlarse controlando el grosor de la primera capa. Cuanto más gruesa sea la primera capa más API estará presente en la forma de dosificación. Una vez que la primera capa se expone a medios acuosos, por ejemplo jugo gástrico o intestinal, la tolterodina contenida en la misma se disuelve inmediatamente en el medio acuoso. En el estado de la técnica se conocen bien métodos para aplicar la primera capa de manera uniforme sobre el núcleo.

40 En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende entre aproximadamente el 5,5% y aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 6% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 6,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 7% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la primera capa comprende aproximadamente el 8% del peso total de la perla.

50 En algunas realizaciones, la primera capa comprende un polímero soluble formador de película, tal como se definió anteriormente.

55 En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 30% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 7% y aproximadamente el 25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente entre aproximadamente el 8% y aproximadamente el 15% del peso total de

la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 8% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 12% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en aproximadamente el 15% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, la segunda perla comprende además un agente no adherente o un deslizante, tal como se definió anteriormente. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 20% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 10% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 3% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 3,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 4% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 4,5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el agente no adherente o deslizante está presente en aproximadamente el 5,5% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, la primera capa comprende además un excipiente lipídico. El excipiente lipídico puede seleccionarse del grupo que consiste en behenato de glicerilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, dibehenato de glicerilo, macroglicéridos de behenoilo, diestearato de glicerilo, diestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerilo, macroglicéridos de lauroilo, macroglicéridos de estearoilo, productos de abitec, monooleato de glicerilo, mono y diglicéridos de cadena media, monocaprilato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semillas de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja hidrogenado y cera de ricino, glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno 8, glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno 6, glicéridos láuricos de polioxietileno 32, ésteres de pro. glicol de polioxietileno 6, glicéricos de coco de polioxietileno 7, glicéridos de coco de polioxietileno 30, glicéridos de coco de polioxietileno 80, estearil éter de polioxipropileno 15, gliceril éter de polioxietileno 26, glicéridos de soja de polioxietileno 35, sorbitol de polioxietileno 20, miristil éter de polioxipropileno 3, cetostearyl éter de polioxipropileno 10, dietanolamida de cernelamida de palma, monooleato de triglicerol, productos de sasol, coco-glicéridos hidrogenados, palmitato de cetilo, trimiristina, tripalmitina, triestearina, aceite de palma hidrogenado, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, alcohol cetílico, triglicérido cáprico, glicéridos acetilados, cocoato de glicerilo y polietilenglicol.

En algunas realizaciones, la segunda perla comprende además un plastificante, tal como se definió anteriormente. En algunas realizaciones, el plastificante es polietilenglicol. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es PEG 400.

En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 40% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente el 2% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,1% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,15% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,2% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,25% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,3% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,35% del peso total de la perla. En algunas realizaciones, el plastificante está presente en aproximadamente el 0,4% del peso total de la perla.

En algunas realizaciones, las segundas perlas comprenden además una segunda capa. En algunas realizaciones, la segunda capa comprende componentes similares a la primera capa, comentados anteriormente, excepto que la segunda capa no tiene ningún API. En algunas realizaciones, la primera capa y la segunda capa tienen un conjunto idéntico de componentes, mientras que en otras realizaciones, las capas primera y segunda tienen diferente combinación de componentes.

55 Formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, se dan a conocer en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden una de las siguientes combinaciones de las perlas anteriores: a) una pluralidad de las primeras perlas tal como se define en la reivindicación 1; o b) una pluralidad de las primeras perlas y una pluralidad de las segundas perlas.

Las formulaciones farmacéuticas dadas a conocer contienen un número suficiente de perlas para proporcionar una

5 única dosis administrable a un sujeto. En algunas realizaciones, una única dosis administrable para el agonista muscarínico es de entre 0,5- 50 mg. En determinadas realizaciones, una única dosis administrable de pilocarpina se selecciona del grupo que consiste en 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 11 mg y 12 mg. En otras realizaciones, una única dosis administrable de cevimelina se selecciona del grupo que consiste en 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg y 60 mg. En determinadas realizaciones, una única dosis administrable para el antagonista muscarínico es de entre 0,1-100 mg. En determinadas realizaciones, una única dosis administrable se selecciona del grupo que consiste en 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 30 mg y 60 mg.

10 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas están en forma de cápsulas. Las cápsulas pueden incluir cápsulas de ajuste hechas de gelatina, cápsulas de ajuste, por ejemplo aquellas hechas de hidroxipropilmetilcelulosa, cápsulas de ajuste con banda, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol.

15 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas están en forma de pajitas de dosis para beber. En algunas realizaciones, las perlas se cargan en una pajita y entonces un paciente bebe líquido a través de la pajita, y a través del proceso de beber, el líquido arrastrado a través de la pajita trae las perlas a la boca junto con el líquido.

20 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas están en forma de sobres secos. En algunas realizaciones, las perlas se espolvorean sobre la comida o se mezclan en una bebida a partir de un sobre seco, y se toman por vía oral. Para que la dosificación sea eficaz, las perlas dadas a conocer se cargan en una bolsa de sobre, junto con excipientes adicionales necesarios para formar una suspensión fácilmente dispersable. Cuando la bolsa se abre y se vierte el contenido sobre la comida o en una bebida, las perlas y excipientes adicionales se mezclan con la comida o la bebida, y forman una dispersión aceptable que ingiere el sujeto. Se añaden excipientes, tales como salivantes y deslizantes, para que el contenido se trague fácilmente con un mínimo de masticación de modo que los recubrimientos no se rompen en la boca.

25 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas están en forma de sobres listos para usar. En algunas realizaciones, las perlas se mezclan previamente con una sustancia alimenticia comestible de alta viscosidad (por ejemplo, yogur o gel energético), y todo el contenido del paquete se toma por vía oral. Se añaden excipientes, tales como salivantes y deslizantes, para que el contenido se trague fácilmente con un mínimo de masticación de modo que los recubrimientos no se rompen en la boca.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas están en forma de suspensiones. En algunas realizaciones, las suspensiones comprenden componentes tales como glicerina, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, disolución de sorbitol, goma xantana, y similares, y diversos colorantes y saborizantes para hacer que la suspensión sea aceptable para uso pediátrico o geriátrico.

35 En algunas realizaciones, las primeras perlas dadas a conocer anteriormente, que tienen pilocarpina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y las capas primera y segunda, se recubren con una tercera que comprende tolterodina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La tercera capa es la misma que, o similar a, la primera capa de las segundas perlas comentadas anteriormente. En determinadas realizaciones, la primera perla recubierta con tolterodina se recubre adicionalmente con una cuarta capa, que es la misma que, o similar a, la segunda capa de las segundas perlas comentadas anteriormente.

Ejemplos

40 Ejemplo de referencia 1: Materiales usados en el proceso de fabricación de la perla

Las materias primas enumeradas en la tabla 1 se usaron en la producción de las perlas de pilocarpina y tolterodina.

Tabla 1. Componentes usados para la producción de perlas

Nombre genérico	Nombre comercial	Proveedor
Clorhidrato de pilocarpina	HCl de pilocarpina	Boehringer Ingelheim
Tartrato de tolterodina	Tartrato de tolterodina	Medichem
Etilcelulosa	Etilcelulosa N10	Hercules
Etilcelulosa	Etilcelulosa N7	Hercules
Hidroxipropilmetilcelulosa	Pharmacoat 606	Shin Etsu
Hidroxipropilcelulosa	Klucel EF	Hercules
Polietilenglicol 400	Carbowax 400	Dow
Sebacato de dibutilo	Sebacato de dibutilo	Vertellus

Talco	Talco de Luzenac	Minerals and Pigments
Alcohol deshidratado, 200 pruebas	Etanol	Spectrum
Perlas de celulosa microcristalina	Cellets 700	Glatt
Emulsión GMS	Plasacryl	Emerson
Celulosa microcristalina	Avicel PH 101	FMC
Lactosa molida	Pharmatose 200M	DMV
Croscarmelosa sódica	Ac-Di-Sol	FMC
Crospovidona	Polyplasdone XL-10	ISP
Cápsulas de gelatina	Conisnaps, tamaño 2	Capsugel
Agua estéril para riego	Agua	Hospira
Agua desionizada	Agua desionizada	N/A

El equipo enumerado en la tabla 2 se usó para la preparación de la perlas.

Tabla 2. Equipo usado para la producción de perlas

Equipo	Fabricante	Ubicación
Lecho fluido FLM-1	Vector Corporation	Marion, IA
Lecho fluido FLM-3	Vector Corporation	Marion, IA
Extrusora DG-L1	LCI	Charlotte, NC
Esferonizador QJ-230	LCI	Charlotte, NC
Mezcladora V de Blend Master	Patterson Kelly	East Stroudsburg, PA
Encapsulador automático en tapa	Dott Bonapace y C.	Milán, Italia
Encapsulador manual ProFill 100	Capsugel	Greenwood, SC
Deshumidificador portátil	DRI-EAZ	Burlington, WA

Ejemplo de referencia 2: Determinación de la tasa de disolución

5 Este método describe el procedimiento para la determinación de la tasa de disolución de las formulaciones de combinación de HCl de pilocarpina y tartrato de tolterodina usando un método de cromatografía líquida a alta presión en gradiente de fase inversa (HPLC), usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica.

10 Se prepararon disoluciones madre de HCl de pilocarpina y tartrato de tolterodina como patrones de trabajo. Se mezclan por separado perlas que contienen HCl de pilocarpina y tartrato de tolterodina con un volumen fijo de HCl 0,1 mol/m³ (0,1 N). A puntos de tiempo fijos después de que haya empezado el mezclado, se inyectan alícuotas de las mezclas de disolución en HPLC seguido por varias alícuotas de los patrones de trabajo. Se calcularon las cantidades de entidades de tolterodina y pilocarpina liberadas (disueltas) de formulaciones usando las áreas de pico correspondientes de tolterodina y pilocarpina.

Se empleó un método de paletas de USP 2 con las siguientes condiciones para determinar la disolución de diversas formulaciones.

Medios de disolución: HCl 0,1 mol/m³ (0,1 N)

Tasa de agitación: 50 RPM

Temperatura del recipiente: 37°C ± 0,5°C

Volumen de la muestra: 1,0 ml

Volumen de diso.: 500 ml

15 Ejemplo de referencia 3: Formación de perlas

Se produjeron las perlas mediante la aplicación en capas del fármaco de perlas de celulosa microcristalina con sistemas acuosos de recubrimiento celulósico que contienen HCl de pilocarpina o tartrato de tolterodina. Se formularon las perlas para dar unidades de dosis individuales. Las formulaciones de recubrimiento se presentan en las tablas 3 y 4 a continuación:

5 Tabla 3. Muestra A: Aplicación en capa de fármaco de tartrato de tolterodina:

Componente	mg/unidad	% p/p
Perlas de celulosa microcristalina	25,0	79,4
Tartrato de tolterodina	2,0	6,3
HPMC	3,1	9,8
Talco	1,1	3,5
PEG 400	0,3	1,0
Total	31,5	100,0

Tabla 4. Muestra B: Aplicación en capa del fármaco HCl de pilocarpina:

Componente	mg/unidad	% p/p
Perlas de celulosa microcristalina	27,5	50,0
HCl de pilocarpina	11,0	20,0
HPMC	11,0	20,0
Talco	5,5	10,0
Total	55,0	100,0

10 Se aplicaron ambas disoluciones de recubrimiento a los gránulos de celulosa microcristalina (MCC) usando un lecho fluido de vector FLM-1 con una configuración de recubrimiento Wurster. Se cargaron las perlas manualmente en cápsulas de gelatina de tamaño 2 y se sometieron a prueba para determinar la disolución usando el procedimiento del ejemplo de referencia 2. Los datos de disolución de las perlas con capas de fármaco se muestran en las tablas 5 y 6:

Tabla 5. Muestra A: Datos de liberación de tartrato de tolterodina

Recipiente n.º	% Disuelto en el punto de tiempo (min)						
	0	5	12	20	30	45	60
V1	0	77	109	113	113	114	114
V2	0	71	100	104	106	108	108
V3	0	45	96	106	111	113	113
V4	0	43	100	109	112	113	113
V5	0	61	100	105	108	110	110
V6	0	43	92	107	111	113	113
Media	0	56	99	107	110	111	112
DE	0	15,1	5,7	3,2	2,5	2,4	2,3
% de DER	0,00%	26,73%	5,74%	2,96%	2,29%	2,17%	2,04%

Tabla 6. Muestra B: Datos de liberación de HCl de pilocarpina

Recipiente n.º	% Disuelto en el punto de tiempo (min)					
	0	10	20	30	45	60
V1	0	100	104	105	105	105
V2	0	99	106	106	106	106
V3	0	102	106	107	106	106
V4	0	101	106	106	107	107

V5	0	105	108	108	108	108
V6	0	93	109	109	109	109
Media	0	100	107	107	107	107
DE	0	4,0	1,8	1,5	1,5	1,5
% de DER		4,0%	1,7%	1,4%	1,4%	1,4%

Ambos tipos de perlas con capas de fármaco se recubrieron en la parte superior. Se recubrieron las perlas de tolterodina con un sistema de recubrimiento basado en HPMC de liberación inmediata delgado para garantizar que no se perdía tartrato de tolterodina por la erosión. El recubrimiento superior para las perlas de HCl de pilocarpina se desarrolló en rondas 2-5 de desarrollo.

5 Ejemplo de referencia 4: Formación de perlas

El desarrollo en este ejemplo se centró en el uso de varios tipos y calidades de polímeros celulósicos para formar una barrera semipermeable que retrasaría la liberación. Todos los recubrimientos aplicados estaban en ganancias de peso relativamente bajas, no más del 50%. Se determinó que la aplicación de ganancias de alto peso producía el perfil de liberación retardada deseado. Sólo las referencias C, D, E de la tabla 7 están en el alcance de las reivindicaciones. Las formulaciones y perfiles de liberación se resumen en la tabla 7 a continuación:

10

Tabla 7. Formulaciones

Referencia	Componente de la película	% p/p
A	HPMC 606	40
	EC N10	40
	Talco	20
C	HPC EF	24
	CE N7	56
	Talco	20
D	HPC EF	32
	CE N7	48
	Talco	20
E	HPC EF	24
	EC N10	56
	Talco	20
F	HPC EF	87
	Plasacryl	13
G	CE N7	90,9
	Sebacato de dibutilo	9,1
H	EC N10	90,9
	Sebacato de dibutilo	9,1

Los datos de disolución de las perlas de las muestras F y G, obtenidas usando el procedimiento del ejemplo 2, se muestran en las tablas 8 y 9:

Tabla 8. Datos de disolución de la muestra F

% Disuelto en el punto de tiempo (min)										
Recipiente n.º	0	10	20	30	45	60	75	90	120	Infinito
V1	0	9	48	71	84	89	96	99	101	101
V2	0	9	50	77	92	95	96	97	97	97
Media	0	9	49	74	88	92	96	98	99	99
DE	0	0,0	1,4	4,2	5,7	4,2	0,0	1,4	2,8	2,8

% de DER		0,0%	2,9%	5,7%	6,4%	4,6%	0,0%	1,4%	2,9%	2,9%
----------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Tabla 9. Datos de disolución de la muestra G

% Disuelto en el punto de tiempo (min)										
Recipiente n.º	0	10	20	30	45	60	75	90	120	Infinito
V1 (1%)*	0	53	73	84	92	96	99	100	102	102
V2 (1%)*	0	55	73	84	93	99	102	103	104	104
Media	0	54	73	84	93	98	101	102	103	103
DE	0	1,4	0,0	0,0	0,7	2,1	2,1	2,1	1,4	1,4
% de DER		2,6%	0,0%	0,0%	0,8%	2,2%	2,1%	2,1%	1,4%	1,4%
V3 (4%)*	0	2	8	21	42	59	71	81	92	96
V4 (4%)*	0	2	9	22	43	59	71	82	91	95
Media	0	2	9	22	43	59	71	82	92	96
DE	0	0,0	0,7	0,7	0,7	0,0	0,0	0,7	0,7	0,7
% de DER		0,0%	8,3%	3,3%	1,7%	0,0%	0,0%	0,9%	0,8%	0,7%
V5 (8%)*	0	1	4	7	14	22	32	41	57	65
V6 (8%)*	0	1	3	5	11	19	28	36	52	61
Media	0	1	4	6	13	21	30	39	55	63
DE	0	0,0	0,7	1,4	2,1	2,1	2,8	3,5	3,5	2,8
% de DER		0,0%	20,2%	23,6%	17,0%	10,3%	9,4%	9,2%	6,5%	4,5%

*: Los porcentajes se refieren a diferentes grosores de película.

Ejemplo de referencia 5: Formación de perlas

5 En este ejemplo, se produjeron perlas hinchables que contienen HCl de pilocarpina. En primer lugar, se produjeron perlas de placebo para comparar dos súper disgregantes comunes. El criterio para la selección de súper disgregante fue el aumento en volumen a medida que las perlas se colocaban en HCl 0,1 mol/m³ (0,1 N). Las formulaciones y resultados están a continuación en la tabla 9:

Tabla 9. Formulaciones de perlas de placebo

Referencia de experimento	Componente de perlas	% p/p
I	Celulosa microcristalina	45
	Lactosa	45
	Croscarmelosa sódica	10
J	Celulosa microcristalina	45
	Lactosa	45
	Crospovidona	10

10 Se produjeron dos formulaciones de perlas de HCl de pilocarpina hinchables, con cantidades diferentes de pilocarpina. Cada una de estas perlas se recubrió entonces con el mismo sistema de recubrimiento basado en etilcelulosa y se sometió a prueba para determinar la disolución. Los recubrimientos K y L no están en el alcance de las reivindicaciones. Las formulaciones y resultados se establecen a continuación en la tabla 10.

Tabla 10. Formulaciones de perlas hinchables de HCl de pilocarpina

Referencia de experimento	Componente	% p/p
Perla K	Celulosa microcristalina	40,6
	Lactosa	40,6

	Croscarmelosa sódica	8,8
	HCl de pilocarpina	10,0
Perla L	Celulosa microcristalina	43,1
	Lactosa	43,1
	Crospovidona	8,8
	HCl de pilocarpina	5,0
Formulación de recubrimiento K y L	Etilcelulosa N7	90,9
	Sebacato de dibutilo	9,1

Tal como se muestra en los datos de disolución en la tabla 11, las formulaciones tenían la liberación retardada deseada, obtenidas usando el procedimiento del ejemplo 2.

Tabla 11. Datos de disolución de muestras K y L

Recipiente n.º	% Disuelto en el punto de tiempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	Infinito
K-1 (4%)	0	1	4	17	44	61	72
K-2 (8%)	0	0	0	1	3	7	12
K-3 (12%)	0	0	0	0	1	2	3
L-1 (4%)	0	1	4	12	29	42	53
L-2 (8%)	0	0	0	1	2	5	10
L-3 (12%)	0	0	0	1	1	3	4

Ejemplo 5: Formación de perlas

- 5 Este ejemplo se centró en el recubrimiento de núcleos de celulosa microcristalina con capas de fármaco con polímeros celulósicos respecto a las ganancias de alto peso (hasta el 200%). La primera formulación de recubrimiento consistía en un polímero soluble, hidroxipropilcelulosa (HPC), que forma un hidrogel que retrasa la liberación. La segunda formulación consistía en una razón 1:1 de HPC y etilcelulosa. El grosor de ambos tipos de películas se correlacionó directamente con el retraso en la liberación de HCl de pilocarpina. Las formulaciones para cada prototipo se muestran a continuación en la tabla 12.

Tabla 12. Recubrimientos celulósicos de ganancia de alto peso

Referencia de experimento	Componente de la película	% p/p
M, N	HPC EF	45,45
	EC N10	45,45
	Talco	9,10
O	HPC EF	87
	Plasacryl	13

- 15 Se produjeron perlas que tenían las siguientes ganancias de peso: el 75%, el 100%, el 125%, el 150%, el 175% y el 200%. Este conjunto de perlas presentó un amplio intervalo de tiempos de retardo, seguido por liberación inmediata. El retraso en la liberación se controla mediante el grosor de la película. Los datos de disolución, obtenidos usando el procedimiento del ejemplo 2, se muestran en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Datos de disolución de las muestra M y N

Descripción de la muestra	% Disuelto en el punto de tiempo (min)								
	0	5	12	20	30	45	60	75	Infinito
M-1 (75%)	0	0	0	12	76	94	96	98	98
M-2 (100%)	0	0	0	1	33	90	95	96	96
N-1 (125%)	0	0	0	0	2	74	98	100	100

N-2 (150%)	0	0	1	0	0	27	89	98	99
N-3 (175%)	0	0	0	0	0	6	68	96	99
N-4 (200%)	0	0	0	1	0	1	28	83	93

Tabla 14. Datos de disolución de la muestra O

% Disuelto en el punto de tiempo (min)									
Descripción de la muestra	0	5	12	20	30	45	60	75	Infinito
O-1 (80%)	0	0	5	25	48	67	76	80	82
O-2 (100%)	0	0	2	15	40	62	72	78	83
O-3 (120%)	0	0	0	3	23	53	70	79	86
O-4 (140%)	0	0	1	3	15	46	65	76	83
O-5 (150%)	0	0	0	2	14	48	66	76	83

Ejemplo 6: Formación de perlas de cevimeлина

Se producen perlas de cevimeлина sustancialmente de la misma manera que las perlas de pilocarpina, tal como se describió anteriormente, excepto que se usa cevimeлина en lugar de pilocarpina.

5 Ejemplo de referencia 7: Formación de perlas de antagonista muscarínico

Se preparan perlas que contienen un antagonista muscarínico seleccionado del grupo que consiste en el antagonista muscarínico seleccionado del grupo que consiste en 5-hidroximetil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, tropio, imidafenacina, propiverina y diciclomina, sustancialmente de la misma manera que las perlas de tolterodina, tal como se describió anteriormente, excepto que se usa antagonista muscarínico específico en lugar de tolterodina.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una pluralidad de primeras perlas, comprendiendo cada una:
un núcleo;
5 una primera capa que comprende pilocarpina o cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
una segunda capa que comprende hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además una pluralidad de segundas perlas, comprendiendo cada una:
un núcleo; y
10 una primera capa que comprende un antagonista muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el antagonista muscarínico se selecciona del grupo que consiste en tolterodina, 5-hidroximetil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, trospio, imidafenacina, propiverina y diciclomina.
- 15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la primera capa de la pluralidad de segundas perlas comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, maltodextrina, sacarosa, almidón modificado, una sal de ácido algínico, carragenano, polivinilpirrolidona (PVP) o polivinilpolipirrolidona (PVPP).
- 20 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el núcleo de la pluralidad de primeras perlas o el núcleo de la pluralidad de segundas perlas comprende un polímero de celulosa o dióxido de silicio, o un azúcar, seleccionado del grupo que consiste en glucosa, sacarosa, lactosa, manitol, xilitol y sorbitol.
- 25 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que el núcleo para la pluralidad de primeras perlas comprende entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla finalmente formulada, o la composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que el núcleo para la pluralidad de segundas perlas comprende entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% del peso total de la perla finalmente formulada.
- 30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que la pluralidad de primeras perlas o la pluralidad de segundas perlas comprende además:
(a) un agente no adherente o un deslizante seleccionado del grupo que consiste en talco, monoestearato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de magnesio; y/o
(b) un plastificante seleccionado del grupo que consiste en un plastificante a base de ftalato, un trimelitato, un plastificante a base de adipato, un plastificante a base de sebacato, un organofosfato, un maleato, una sulfonamida, unos glicoles o poliéter, un monoglicérido acetilado y un citrato de alquilo.
- 35 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que la primera capa de la pluralidad de primeras perlas o la pluralidad de segundas perlas:
(a) comprende entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% del peso total de la perla; y/o
(b) comprende además un excipiente lipídico seleccionado del grupo que consiste en behenato de glicerilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, dibehenato de glicerilo, macroglicéridos de behenoilo, diestearato de glicerilo, diestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerilo, macroglicéridos de lauroilo, macroglicéridos de estearoilo, productos de abitec, monooleato de glicerilo, mono y diglicéridos de cadena media, monocaprilato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semillas de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja hidrogenado y cera de ricino, glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno 8, glicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno 6, glicéridos láuricos de polioxietileno 32, ésteres de prop. glicol de polioxietileno 6, glicéridos de coco de polioxietileno 7, glicéridos de coco de polioxietileno 30, glicéridos de coco de polioxietileno 80, estearil éter de polioxipropileno 15, gliceril éter de polioxietileno 26, glicéridos de soja de polioxietileno 35, sorbitol de polioxietileno 20, miristil éter de polioxipropileno 3, cetostearyl éter de polioxipropileno 10, dietanolamida de cernelamida de palma, monooleato de triglicerol, productos de sasol, coco-glicéridos hidrogenados, palmitato de cetilo, trimiristina, tripalmitina, triestearina, aceite de palma hidrogenado, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, alcohol cetílico,
- 40
- 45
- 50

triglicérido cáprico, glicéridos acetilados, cocoato de glicerilo y polietilenglicol.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que:
 - a) pilocarpina o cevimelina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en una dosis entre 0,5 mg- 50 mg; y
 - 5 b) un antagonista muscarínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una dosis entre 0,1 mg- 100 mg.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en medicina.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de una vejiga hiperactiva.