

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 930**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/65** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2004 PCT/US2004/000118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2004 WO04062577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2004 E 04700220 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 1589951**

54 Título: **Utilización de una mezcla de dos o más materiales entéricos para regular la liberación de fármacos a través de una membrana o matriz para terapias sistémicas**

30 Prioridad:

**03.01.2003 US 437800 P**

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

**11.12.2017**

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1550 East Gude Drive  
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, RONG-KUN y  
SHAH, NIRAJ**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 645 930 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

Utilización de una mezcla de dos o más materiales entéricos para regular la liberación de fármacos a través de una membrana o matriz para terapias sistémicas

#### Campo de la invención

**[0001]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular formas de dosificación oral, y los procedimientos de fabricación y uso de las mismas. Las composiciones se caracterizan por tener un perfil de liberación sostenido a un pH inferior y un perfil de disolución acelerado a pH más alto.

#### Antecedentes de la invención

**[0002]** La mayoría de los fármacos administrados por vía oral son comprimidos o cápsulas que contienen microesferas que deben disolverse antes de que tenga lugar la absorción a través de la pared intestinal. A veces es deseable en el caso de un fármaco particular o una situación terapéutica particular controlar la disolución de la forma de dosificación, es decir, prepararla de tal manera que se libere inmediatamente, o su liberación se retrasa o sostiene para mantener ciertos niveles en plasma.

**[0003]** En general, la absorción de fármacos es relativamente lenta en el estómago, se vuelve rápida en el intestino delgado y disminuye bruscamente en el intestino grueso. A menudo, esta diferencia de absorción del fármaco en diversos segmentos gastrointestinales se ignora cuando se diseña un producto farmacológico. Por ejemplo, un producto farmacológico oral con un perfil de disolución de orden cero independiente del pH se considera habitualmente ideal. Sin embargo, este tipo de diseño de producto puede sufrir de una biodisponibilidad inferior, debido a la captura del fármaco en la materia fecal y la baja absorción en el intestino grueso. Es decir, una parte significativa del fármaco todavía puede estar presente después de pasar a través del intestino delgado y esa parte no tiene buenas opciones de ser absorbida. El intestino grueso se ocupa principalmente de absorción de agua y de la secreción de mucosa para ayudar a los contenidos intestinales a deslizarse por el tubo intestinal. Debido a la baja área de absorción y la falta de estructuras de vellosidades/microvellosidades, la absorción de nutrientes y fármacos no es la función principal del intestino grueso. Una alta cantidad de fármaco no disuelto en el intestino grueso puede conducir a una reducción significativa de la biodisponibilidad.

**[0004]** La compensación por cambios en las características de absorción en el tracto gastrointestinal puede ser importante para algunos fármacos. Es racional para un sistema de liberación bombear el fármaco mucho más rápido cuando el sistema alcanza el segmento distal del intestino para evitar la captura del fármaco en las heces. Mediante el uso de una combinación de dos o más materiales entéricos para formar una forma de dosificación controlada por membrana o controlada por matriz, la duración de un fármaco puede prolongarse y la cantidad de fármaco no absorbido en el intestino inferior, debido a la oclusión del fármaco y el severo descenso de características de absorción en el intestino grueso, se puede minimizar.

**[0005]** La presente invención proporciona formulaciones diseñadas para optimizar (es decir, acelerar) la absorción en el intestino delgado con el fin de superar este problema de "dose-dumping".

**[0006]** Si bien existen numerosas formulaciones para la liberación prolongada y la liberación retardada, se cree que los presentes inventores por primera vez afrontan al problema de una mala biodisponibilidad de un fármaco o fármacos en una forma de dosificación oral debido a cambios de pH en el lumen intestinal. Como se ha mencionado anteriormente, las formas de liberación controlada anteriores se centraron en el mantenimiento de niveles en sangre de la sustancia o sustancias activas, ya sea con fines terapéuticos o para reducir los efectos secundarios. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 6.068.859, da a conocer formas de dosificación oral de liberación controlada que reducirán los efectos secundarios, que están fabricadas de tal manera que la mayoría del fármaco se libera distal a la parte duodenal del intestino delgado. Una alternativa descrita en la misma es la preparación de una forma de dosificación oral que combina propiedades de liberación prolongada con características de liberación retardada para el fármaco azitromicina. Este enfoque proporciona un perfil de liberación prolongada después de un período de retardo entérico. Las propiedades de liberación prolongada, sin embargo, no son dependientes del pH. En otras palabras, el sistema no consiguió proporcionar un perfil de disolución acelerada a pH más alto y puede sufrir una pérdida de biodisponibilidad significativa si el principio farmacéutico activo en el sistema tiene baja permeabilidad en el tracto gastrointestinal inferior.

El documento US 6.730.320 B2 da a conocer un producto antibiótico de tetraciclina, el uso y la formulación del mismo.

El documento WO 00/28990 A1 describe una composición farmacéutica para la liberación modificada de un sensibilizador de insulina.

El documento WO 00/28989 A1 describe una composición farmacéutica para la liberación modificada de un sensibilizador de insulina y otro agente antidiabético.

El documento EP 0 280 571 A2 describe formulaciones de matriz de liberación prolongada.

#### Descripción resumida de la invención

**[0007]** Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica con una biodisponibilidad mejorada del principio (o principios) activos, en la que la mayoría del agente activo en la misma se libera y se absorbe antes de entrar en el intestino grueso. Mayoritariamente, quiere decir más de la mitad. Es deseable tener más de aproximadamente 75% del agente activo liberado y absorbido en el intestino delgado.

**[0008]** También es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica, que muestra un perfil de liberación prolongada a un pH inferior y un perfil de disolución acelerada a pH alto. Más particularmente, esta composición farmacéutica tendrá un perfil de liberación prolongada del principio o principios activos en una primera parte del intestino delgado y un perfil de liberación acelerada en la segunda parte del intestino delgado.

**[0009]** Otro objetivo de la presente invención es la preparación de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

**[0010]** Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para usar en un procedimiento de administración a un paciente en necesidad del principio o principios activos contenidos en la misma.

#### Descripción detallada de la invención

**[0011]** De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1. Por lo tanto, el perfil de liberación del principio o principios activos del núcleo es dependiente del pH.

**[0012]** Por "composición farmacéutica" se entiende uno o más principios farmacéuticamente activos en combinación con otros materiales que la hacen adecuada para la administración a un "paciente" (humano u otro mamífero) con fines terapéuticos o nutricionales. El "núcleo" contiene el principio o principios activos y se prepara mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante la combinación del principio o principios activos con otros ingredientes, tales como cargas, aglutinantes y otros ingredientes excipientes usuales, dependiendo en parte de la forma de dosificación pretendida, y se forma en comprimidos, microesferas, pélets, gránulos y/o u otras partículas. Se entenderá que cuando el término "ingrediente" se usa en el presente documento, puede referirse a una sustancia individual o dos o más sustancias.

**[0013]** Un recubrimiento que contiene dos o más materiales entéricos rodea el núcleo. "Materiales entéricos" son polímeros que son sustancialmente insolubles en el medio ácido del estómago, pero son predominantemente solubles en los fluidos intestinales a pH específicos. Los materiales entéricos son polímeros farmacéuticamente aceptables no tóxicos, e incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metilacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil acrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales, tales como zeína, goma laca y copal colophonium y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente, y (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La anterior es una lista de posibles materiales, pero un experto en la técnica reconocerá que no es exhaustiva, y que hay otros materiales entéricos que cumplen con los objetivos de la presente invención de proporcionar un perfil de liberación prolongada/acelerada. El recubrimiento contiene dos o más polímeros entéricos que son solubles a diferentes pH. Estas solubilidades son conocidas o fácilmente determinables in vitro. Ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato acetato de polivinilo (PVAP) y Coateric se disolverán en tampones de pH 5,0 y superior. Eudragit L100-55, Eudragit L30D-55, Kollicoat EMM30D, y Estacryl 30D se disolverán de pH 5,5 a 6,5. El acetato ftalato de celulosa (CAP) y Aquateric se disolverán en tampones por encima de pH 6,2. Eudragit S100 y FS30D se disolverán alrededor de pH 7,0-7,5. Aproximadamente, el pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el del yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el del íleon distal es de aproximadamente 7,5.

**[0014]** El recubrimiento tiene al menos dos materiales entéricos en el mismo para asegurar el perfil de liberación deseado. Por ejemplo, con un recubrimiento que comprende HPMCP y Eudragit FS30D, el HPMCP comenzará a disolverse en el duodeno, pero el núcleo todavía estará recubierto con el Eudragit FS30D y así dará una liberación prolongada del fármaco en ese periodo de tiempo que la dosificación unitaria está en la primera parte del intestino delgado. Sin embargo, cuando la unidad de dosificación alcanza la parte de yeyuno e íleon distal, el Eudragit FS30D se disolverá sin dejar recubrimiento sobre el núcleo. En ese momento hay una liberación acelerada del principio activo, y por lo tanto la mayor parte del principio activo se libera antes de la entrada de lo que queda de la forma de dosificación en el intestino grueso.

**[0015]** La capa de recubrimiento de la composición farmacéutica puede contener más de dos materiales entéricos,

siempre que al menos dos de ellos tengan solubilidades a diferentes pH. Por ejemplo, el recubrimiento puede estar compuesto de dos polímeros que se disuelven a aproximadamente el mismo pH en una parte del intestino delgado, por ejemplo 5,5, y un tercero que se disolverá a un pH diferente en el intestino delgado, por ejemplo 7,0. Un recubrimiento también puede tener tres materiales entéricos cada uno de los cuales se disolverá a un pH diferente en el intestino delgado.

**[0016]** La capa de recubrimiento contiene preferiblemente un plastificante y/o un colorante. El plastificante mejora la flexibilidad del recubrimiento y reduce el agrietamiento del recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, ésteres de citrato o de ftalato, triacetina y monoglicérido acetilado. Los colorantes son tintes o pigmentos, y son elegidos para ser compatibles con el sistema de disolventes usado en la mezcla de recubrimiento.

**[0017]** Las composiciones farmacéuticas controladas por membrana se preparan por recubrimiento de la forma de dosificación con una mezcla de dos o más de los materiales entéricos. La presente invención no se limita a un procedimiento particular de recubrimiento, y en la técnica se conocen y se practican varios. Por ejemplo, los materiales entéricos se pueden disolver en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Posteriormente, se pueden incorporar en el sistema un plastificante, colorante, u otro adyuvante de procesamiento. Los disolventes se eligen habitualmente entre alcohol etílico, alcohol metílico, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, alcohol isopropílico y metil etil cetona. Otra solución empleable en la presente invención es aquella en la que los materiales entéricos se disuelven en una solución de hidróxido de amonio; posteriormente, se pueden añadir al sistema un plastificante, colorante, y, posiblemente, otros adyuvantes de procesamiento. Otro sistema es aquel en el que se diluye látex/pseudolátex entérico con agua y a continuación se añaden un plastificante, colorante, y quizás otros adyuvantes de procesamiento.

**[0018]** Los núcleos (sustratos de recubrimiento) se pueden recubrir en un aparato de lecho fluido (por ejemplo, Versa-Glatt, disponible de Glatt Air Technologies) o en una bandeja de recubrimiento con ventilación lateral (por ejemplo, Vector Corp. y O'Hara Technologies) usando un flujo de aire, velocidad de pulverización y presión de atomización adecuados.

**[0019]** Los materiales entéricos se combinan en una sola capa. Para tener los polímeros entéricos presentes en diferentes capas no serviría el fin de la presente invención de un perfil sostenido/acelerado. Esto apunta a otra ventaja de la presente invención, que es una composición que es más fácil de preparar.

**[0020]** Las composiciones de la presente invención se pueden emplear para obtener la liberación controlada y el aumento de la biodisponibilidad de cualquier ingrediente farmacéuticamente activo (incluyendo suplementos nutricionales o agentes de diagnóstico) que sea compatible con un recubrimiento entérico y/o la formación de una matriz con los materiales entéricos, y con la administración oral. Los principios activos para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser cualquiera o una combinación que se beneficiaría del tipo de perfil de liberación mostrado por los núcleos recubiertos, aunque la presente invención no está limitada por los mismos. En general, los tipos representativos de principios activos incluyen antiinflamatorios, vasodilatadores, antiinfecciosos, psicotrópicos, antidepresivos, antimaníacos, sustancias antiparkinsonianas, antihipertensivos, agentes para el tratamiento de trastornos de hiperactividad o por déficit de atención e hiperactividad, vasoconstrictores, estimulantes, agentes antiarrítmicos, antihistamínicos, descongestionantes, vitaminas, minerales y otros aditivos nutricionales, medicinas naturales, tales como la melatonina, ginkgo, kava y similares, anticoagulantes, sedantes, anticonvulsivos, antiespasmódicos, preparaciones tiroideas, fármacos antiobesidad, fármacos antiangiogénesis, agentes anticancerígenos, anticonceptivos, agentes hormonales, supresores de la tos, expectorantes, sustancias peptídicas y biopoliméricas, agentes inmunoestimuladores, y agentes de diagnóstico, tales como colorantes y biomoléculas marcadas. Esta lista no es exhaustiva, y la presente invención no está limitada de tal manera, ya que no depende de la actividad particular del agente activo con el fin de funcionar como está previsto.

**[0021]** Los ejemplos preferidos de los agentes farmacéuticamente activos anteriores son uno o más seleccionados entre sulfato de morfina, oxicodona, aspirina, diclofenac, etodolac, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, metronidazol, nitrofurantoina, eritromicina, procanamida, sulfato de quinidina, niacina, propanolol, metoprolol, isradipina, nicardipina, nifedipina, diltiazem, verapamil, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, glipizida, cloruro de potasio, sulfato ferroso, pseudoefedrina, clofeniramina, doxiciclina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, cefaclor, trospio, piridoxamina, anfetamina, metilfenidato, guanfacina, argilina, alprazolam, carbamazepina, rifampina, trimetoprima y levodopa/carbidopa.

**[0022]** Un agente activo más preferido es uno seleccionado entre amoxicilina, amoxicilina/clavulanato potásico, doxiciclina, cefaclor, o rifampicina.

**[0023]** De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se usan más de dos materiales entéricos en la formación de comprimidos de matriz o microesferas. En general, los sistemas de matriz utilizan polímeros hidrófilos que se hinchan en presencia de agua, o de otros materiales inertes, tales como ceras, para controlar la liberación de los componentes farmacéuticamente activos a partir de un comprimido o cápsula. Estas tecnologías son bien

conocidas y han sido utilizadas en la industria farmacéutica desde hace más de 40 años. La diferencia en la presente invención es que en lugar de los polímeros hidrófilos habituales se utilizan más de dos de los materiales entéricos. Al igual que con el primer aspecto de la invención expuesto anteriormente, los materiales entéricos se eligen de manera que tienen solubilidades a diferentes pH. De esta forma, a medida que la forma de dosificación viaja a través del intestino delgado, en un primer momento se disolverá un material entérico y a continuación otro, liberando de esta manera el agente o agentes activos de una manera controlada.

**[0024]** Se proporciona la forma de dosificación en matriz según la invención, por ejemplo, como un comprimido de matriz o microesfera compuestos de una cantidad eficaz del agente o agentes activos distribuidos o suspendidos en una matriz de liberación controlada compuesta por más de dos materiales entéricos. Ejemplos de materiales entéricos adecuados son acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metilacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil acrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales, tales como zeína, goma laca y copal colophonium y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente, y (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric).

**[0025]** En general, las formas de dosificación de matriz orales se preparan usando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A. Gennaro, Ed., Mack Pub. Co. (Easton, PA, 1990), capítulos 89-91, que se incorpora en el presente documento por referencia. Habitualmente, el principio activo se mezcla con los materiales de matriz y se comprime en comprimidos. Preferiblemente, la forma de dosificación se prepara mediante la combinación de más de dos polímeros entéricos, al menos dos de los cuales tienen solubilidades a diferentes pH, con el principio o principios activos, junto con cualquier otro excipiente que se requiera para la formación de comprimidos o el llenado de cápsulas de microesferas, utilizando, por ejemplo, una técnica de granulación en húmedo o un procedimiento de compresión directa, para formar un granulado uniforme. Alternativamente, el principio o principios activos pueden mezclarse con el granulado después de preparar el granulado. La masa granulada húmeda con o sin el fármaco o fármacos se seca a continuación y se dimensiona usando un dispositivo de tamizado adecuado para proporcionar un polvo, que a continuación se puede llenar en cápsulas o comprimirse en comprimidos de matriz o comprimidos oblongos, según se desee.

**[0026]** Más particularmente, en un procedimiento de granulación en húmedo, al menos un agente farmacéuticamente activo y los materiales entéricos y otros ingredientes se granulan en un fluido de granulación (por ejemplo, alcohol isopropílico, alcohol etílico, y agua) en un mezclador planetario, un mezclador de alto cizallamiento, o un granulador de lecho fluidizado. Los agentes aglutinantes pueden estar contenidos en el fluido de granulación o en la mezcla seca de ingredientes. Los gránulos húmedos se secan en un horno o en un secador de lecho fluidizado, y después se tamizan a través de un tamiz adecuado para obtener gránulos de flujo libre. Los gránulos resultantes se pueden mezclar con un lubricante y deslizante adecuados, y los gránulos lubricados se comprimen en comprimidos en una prensa rotatoria usando utillaje apropiado.

**[0027]** En el procedimiento de compresión directa, al menos un agente farmacéuticamente activo, los materiales entéricos y otros ingredientes se tamizan a través de un tamiz de acero inoxidable, tal como una pantalla de acero de malla 40. Los materiales tamizados se cargan a continuación a un mezclador adecuado y se mezclan durante 10 minutos con una barra intensificadora durante tres minutos. La mezcla se comprime a continuación en comprimidos en una prensa rotatoria usando utillaje apropiado.

**[0028]** En la descripción anterior, "otros ingredientes" significa otras sustancias añadidas habitualmente en la formulación de comprimidos y microesferas, tales como agentes de carga, agentes disgregantes, antiadherentes y deslizantes, lubricantes, y agentes aglutinantes. Estos ingredientes son muy bien conocidos. Los agentes de carga típicos incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®, FMC Corp., Emcocel®, Mendell Incl.), manitol, xilitol, fosfato dicálcico (por ejemplo, Emcompress, Mendell Incl.), sulfato de calcio (por ejemplo, Compactrol, Mendell Inc.) almidones, lactosa, sacarosa (Dipac, Amstar, y Nutab, Ingredient Technology), dextrosa (Emdex, Mendell, Inc.), sorbitol, celulosa en polvo (Elcema, Degussa, y Solka Floc, Mendell, Inc.). El agente de carga puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente de 5% en peso a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso.

**[0029]** Los agentes disgregantes que pueden incluirse en la composición incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidones, crospovidona (por ejemplo, Polyplasdone XL, International Specialty Products.), glicolato sódico de almidón (Explotab, Mendell Inc.), y croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol, FMC Corp.). El agente disgregante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en

peso.

**[0030]** Los antiadherentes y deslizantes que se pueden emplear en la composición incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, lauril sulfato de sodio y estearatos metálicos. El antiadherente o deslizante pueden estar presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 15% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5% en peso.

**[0031]** Los lubricantes que pueden emplearse en la composición incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, aceite de semilla de algodón hidrogenado (sterotex), talco y ceras, incluyendo, pero no se limitan a, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, y alcohol estearílico. El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5% en peso.

**[0032]** Los agentes aglutinantes que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, polivinil pirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, solución de sacarosa, solución de dextrosa, goma arábiga, tragacanto y goma garrofín. El agente aglutinante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5% en peso.

**[0033]** Los comprimidos de matriz o microesferas están recubiertos preferiblemente con un recubrimiento entérico (incluyendo el de la presente invención) cuando el ingrediente farmacéuticamente activo es sensible al entorno entérico o un recubrimiento de liberación prolongada (incluyendo el de la presente invención), si se desea una modificación adicional del perfil de liberación. Ejemplos de algunos materiales para recubrimientos entéricos se exponen anteriormente en la memoria. Ejemplos de recubrimientos de liberación prolongada incluyen: ceras mezcladas con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ácido palmítico, monopalmitato de glicerilo y alcohol cetílico; goma laca y zeína; etilcelulosa; resinas acrílicas; acetato de celulosa; y elastómeros de silicona. El recubrimiento de los comprimidos de matriz o microesferas se realiza como se describe anteriormente.

**[0034]** Un aspecto final de la presente invención es la provisión de una composición farmacéutica para usar en un procedimiento de tratamiento de una afección en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una forma de dosificación oral que comprende una forma de dosificación controlada por membrana o controlada por matriz de un ingrediente farmacéutico que es activo contra dicha afección, y que está recubierta con una combinación de dos o más materiales de recubrimiento entérico, con lo que la forma de dosificación oral tiene un perfil de liberación de fármaco que es dependiente del pH. Preferiblemente, el mamífero es un humano. Más preferiblemente, la afección es una infección microbiana y el ingrediente farmacéuticamente activo es un antibiótico. Lo más preferiblemente, el antibiótico es doxiciclina.

## Ejemplos

### Ejemplo que no es de la invención 1

**[0035]** La siguiente es la fórmula para microesferas/gránulos de doxiciclina de liberación inmediata:

|                                        |          |
|----------------------------------------|----------|
| Monohidrato de doxiciclina             | 1,5 kg   |
| Hidroxipropil metilcelulosa E5 Premium | 0,113 kg |
| Esferas de azúcar, malla 30/35         | 5,888 kg |
| Agua purificada                        | 5,725 kg |

**[0036]** Los gránulos/microesferas se prepararon de la siguiente manera:

1. La dispersión del fármaco se preparó dispersando el monohidrato de doxiciclina en agua purificada que contenía hidroxipropil metilcelulosa E5 premium como aglutinante.
2. Se cargaron semillas de azúcar (malla 30/35) en un Columna 9" Wurster en un procesador de lecho fluido GPCG.
3. La dispersión en capas del fármaco de la etapa 1 anterior se pulverizó sobre las semillas. La pulverización se continuó hasta que se ha aplicado toda la dispersión.
5. Los gránulos se secaron durante 5 minutos después de terminar la etapa 3.
6. Los gránulos cargados con el fármaco se descargaron de la columna 9" Wurster.
7. Los gránulos de monohidrato de doxiciclina se pasaron a través de un tamiz de malla 20. Se recogieron los gránulos más pequeños que una malla 20.

### Ejemplo que no es de la invención 2

**[0037]** Se recubrieron gránulos de doxiciclina del Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención. La fórmula es la siguiente:

|                                                                |                                |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Gránulos de liberación inmediata de monohidrato de doxiciclina | 3,497 kg                       |
| Eudragit L30D55                                                | 0,531 kg (1,769 kg de líquido) |
| Eudragit FS30D                                                 | 0,531 kg (1,769 kg de líquido) |
| 5 Citrato de trietilo                                          | 0,127 kg                       |
| Talco                                                          | 0,315 kg                       |
| Opadry blanco                                                  | 0,100 kg                       |
| Agua purificada                                                | 3,989 kg                       |

**[0038]** El producto recubierto se prepara de la siguiente manera:

1a. La dispersión de recubrimiento entérico se prepara mediante la adición de citrato de trietilo, talco, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, a agua purificada y agitación durante aproximadamente 30 minutos.

1b. La dispersión de recubrimiento de color Opadry se prepara dispersando Opadry blanco en agua purificada.

2. Los gránulos cargados con fármaco se cargaron en la columna 9" Wurster en un procesador de lecho fluido GPCG-15.

3. El sistema de recubrimiento de la etapa 1a se pulverizó sobre los gránulos.

4. Continuar para rociar el sistema de recubrimiento entérico hasta que toda la dispersión se ha aplicado.

5. Continuar para pulverizar la dispersión de color de la Etapa 1 b sobre los gránulos.

6. Los gránulos recubiertos se secaron en el procesador de lecho fluido durante 5 minutos después de terminar la etapa 5.

7. Los gránulos recubiertos se descargaron de la columna 9" Wurster.

8. Los gránulos de monohidrato de doxiciclina se pasaron a través de un tamiz de malla 20.

9. Se recogieron los gránulos que eran más pequeños de malla 20.

**[0039]** Los perfiles de disolución de microesferas de monohidrato de doxiciclina monohidrato recubiertas con una mezcla de Eudragit L30D55 y Eudragit FS30D (50:50) a nivel de recubrimiento del 30% se muestran en la Tabla 1. (Nivel de recubrimiento del 30% significa que el 30% del peso del lote es el material de recubrimiento, que incluye el material entérico, plastificante, y cualquier adyuvante de procesamiento.) El recubrimiento entérico retrasó la liberación del fármaco en el medio ácido y proporcionó un perfil de liberación prolongada (liberación del ~20% de fármaco por hora) después de la exposición a medio de pH 6. Bajo condiciones de prueba a pH más alto (por ejemplo, pH 6,5, 7,0, o 7,5), dio lugar a la aceleración de la liberación del fármaco, por ejemplo, usando un medio de disolución de pH 6,5, la liberación del fármaco se aceleró de manera significativa, en comparación con el perfil de disolución a pH 6,0. Además, usando un medio de pH 7,0, la liberación del fármaco se completó en dos horas.

**Tabla 1.** Perfiles de disolución de microesferas de monohidrato de doxiciclina recubiertas con una mezcla de Eudragit L30D55 y Eudragit FS30D (50:50)

| Medio de disolución | Porcentaje disuelto |        |         |           |         |         |         |
|---------------------|---------------------|--------|---------|-----------|---------|---------|---------|
|                     | 0,5 horas           | 1 hora | 2 horas | 2,5 horas | 3 horas | 4 horas | 5 horas |
| Cambio a pH 6,0     | 0                   | 0      | 1       | 14        | 25      | 35      | 50      |
| Cambio a pH 6,5     | 0                   | 0      | 4       | 34        | 52      | 75      | 89      |
| Cambio a pH 7,0     | 0                   | 1      | 2       | --        | 64      | 96      | 101     |

Nota: El medio de disolución utilizado en las primeras dos horas fue medio de pH 1,1 y se cambió al pH especificado después de dos horas

Ejemplo que no es de la invención 3

**[0040]** La fórmula de las microesferas de liberación inmediata de este ejemplo es la siguiente:

|                                                                    |              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| Microesferas de liberación inmediata de monohidrato de doxiciclina | 500 gramos   |
| HPMCP 50                                                           | 32,44 gramos |
| 45 Eudragit L100                                                   | 32,44 gramos |
| Eudragit S100                                                      | 16,22 gramos |
| citrato de trietilo                                                | 7,10 gramos  |
| alcohol isopropílico                                               | 675 gramos   |
| acetona                                                            | 675 gramos   |

**[0041]** La preparación de las microesferas y el recubrimiento de las mismas se realizó de una manera análoga a los Ejemplos 1 y 2.

**[0042]** La Tabla 2 muestra los perfiles de disolución de microesferas de monohidrato de doxiciclina recubiertas con una mezcla de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa 50, Eudragit L100 y Eudragit S100 (40:40:20) a un nivel de

recubrimiento del 15% de acuerdo con este ejemplo. Una vez más, el recubrimiento entérico retrasó la liberación del fármaco en el medio ácido y proporcionó un perfil de liberación prolongada después de la exposición a medio de pH 6. Usando un medio de pH 7,0, la liberación del fármaco se aceleró alcanzando drásticamente la liberación completa en 30 minutos.

5

**Tabla 2.** Perfiles de disolución de microesferas de monohidrato de doxiciclina recubiertas con una mezcla de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, Eudragit L100 y Eudragit S100 (40:40:20)

| Medio de disolución                                                                                                                      | Porcentaje disuelto |        |         |           |         |         |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------|---------|-----------|---------|---------|---------|
|                                                                                                                                          | 0,5 horas           | 1 hora | 2 horas | 2,5 horas | 3 horas | 4 horas | 5 horas |
| Cambio a pH 5,0                                                                                                                          | 0                   | 1      | 1       | 2         | 2       | 2       | 2       |
| Cambio a pH 6,0                                                                                                                          | 0                   | 1      | 2       | 3         | 25      | 65      | 87      |
| Cambio a pH 7,0                                                                                                                          | 0                   | 1      | 1       | 93        | 93      | 92      | 92      |
| Nota: El medio de disolución utilizado en las primeras dos horas fue medio de pH 1,1 y se cambió al pH especificado después de dos horas |                     |        |         |           |         |         |         |

#### 10 Ejemplo 4

**[0043]** La fórmula para el comprimido de matriz de este ejemplo es la siguiente:

|    |                                     |                                       |
|----|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 15 | Monohidrato de doxiciclina en polvo | 108,10 gramos                         |
|    | Eudragit L100                       | 88,617 gramos                         |
|    | Eudragit S100                       | 157,61 gramos                         |
|    | HPMCP 50                            | 35,448 gramos                         |
|    | HPMCP 55                            | 35,449 gramos                         |
|    | Acetato ftalato de celulosa         | 35,447 gramos                         |
| 20 | Hidroxipropil metilcelulosa E5      | 12,5 gramos                           |
|    | Eudragit FS30D                      | 10,59 gramos (35,3 gramos en líquido) |
|    | Eudragit L30D55                     | 10,59 gramos (35,3 gramos en líquido) |
|    | Celulosa microcristalina            | 125 gramos                            |
|    | Estearato de magnesio               | 6,25 gramos                           |

25

**[0044]** Los comprimidos se prepararon de la siguiente manera:

1. Todos los materiales secos se tamizaron a través de un tamiz de malla 60.

Todos los materiales, a excepción de Eudragit FS30D, Eudragit L30D, estearato de magnesio, se mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento.

30 3. La mezcla seca se granuló en húmedo con la mezcla de Eudragit L30D y Eudragit FS30D.

4. La granulación en húmedo se seca en un horno a 40°C.

5. El granulado seco se pasa a través de un tamiz de malla 20.

6. Lubricar la mezcla con estearato de magnesio durante 3 minutos en una mezcladora en forma de V.

35 7. La mezcla lubricada se descarga y la mezcla se comprime en comprimidos con una dureza de comprimido de aproximadamente 15 a 20 kp y un peso de comprimido de 250 mg.

**[0045]** La tabla 3 muestra los perfiles de disolución de comprimido de matriz que contiene monohidrato de doxiciclina y diversos materiales entéricos (por ejemplo, Eudragit L100, Eudragit S100, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, Eudragit L30D55, y Eudragit FS30D) de acuerdo con el presente ejemplo. A diferencia del enfoque de recubrimiento de membrana, el monohidrato de doxiciclina se puede difundir fácilmente a través de una red capilar entre las partículas de polímero entérico compactadas en el medio ácido. Bajo condiciones de prueba de pH más altos (por ejemplo, pH 6,0 y 7,0), la erosión de los materiales de matriz se convierte en un factor que influye en la disolución del fármaco y daba lugar a una aceleración de la liberación del fármaco a los pH más altos.

45

**Tabla 3.** Perfiles de disolución de comprimidos de matriz de monohidrato de doxiciclina que contienen una mezcla de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, Eudragit L30D, Eudragit FS30D, Eudragit L100 y Eudragit S100

| Medio de disolución | Porcentaje disuelto |        |         |           |         |         |         |
|---------------------|---------------------|--------|---------|-----------|---------|---------|---------|
|                     | 0,5 horas           | 1 hora | 2 horas | 2,5 horas | 3 horas | 4 horas | 5 horas |
| Cambio a pH 5,0     | 24                  | 37     | 54      | 60        | 63      | 66      | 68      |
| Cambio a pH 6,0     | 24                  | 37     | 58      | 64        | 68      | 74      | 81      |

## ES 2 645 930 T3

|                                                                                                                                          |    |    |    |    |    |    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Cambio a<br>pH 7,0                                                                                                                       | 24 | 41 | 66 | 73 | 77 | 85 | 94 |
| Nota: El medio de disolución utilizado en las primeras dos horas fue medio de pH 1,1 y se cambió al pH especificado después de dos horas |    |    |    |    |    |    |    |

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una forma de dosificación de matriz que contiene al menos un agente activo distribuido en una matriz de liberación controlada que comprende una combinación de más de dos materiales entéricos, en la que el principio o principios activos tienen un perfil de liberación que es dependiente del pH y al menos dos de dichos materiales entéricos se disuelven a un pH diferente en el intestino.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que dicho perfil de liberación está al principio sostenido mientras la composición está en una parte del intestino delgado de un primer pH y, a continuación, se acelera cuando la composición está en una parte del intestino delgado de un segundo pH, y en la que dicho primer pH es inferior a dicho segundo pH.
3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que los materiales entéricos se seleccionan entre acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metilacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etil acrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales, tales como zeína, goma laca y copal colophonium y copolímeros acrílicos.
4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 3, en la que los materiales entéricos se seleccionan de las siguientes combinaciones: Eudragit L30D/Eudragit FS30D; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/Eudragit L100/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/acetato ftalato de celulosa/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/acetato ftalato de celulosa/Eudragit L100/Eudragit S100; acetato ftalato de polivinilo/acetato trimelitato de celulosa/zeína/Eudragit S100.
5. Composición, según la reivindicación 1, que comprende además un recubrimiento de liberación prolongada.
6. Composición, según la reivindicación 5, en la que un recubrimiento de liberación prolongada comprende ceras mezcladas con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ácido palmítico, monopalmitato de glicerilo, alcohol cetílico; goma laca, zeína; etilcelulosa; resinas acrílicas; acetato de celulosa; y elastómeros de silicona.
7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación oral es un comprimido, una cápsula, microesferas, gránulos o sobrecitos.
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que el principio farmacéutico activo se selecciona entre uno o más antiinflamatorios, vasodilatadores, antiinfecciosos, psicotrópicos, antidepresivos, antimaníacos, sustancias antiparkinsonianas, antihipertensivos, agentes para el tratamiento de trastornos de hiperactividad o por déficit de atención e hiperactividad, vasoconstrictores, estimulantes, agentes antiarrítmicos, antihistamínicos, descongestionantes, vitaminas, minerales y otros aditivos nutricionales, medicinas naturales, tales como la melatonina, ginkgo, kava y similares, anticoagulantes, sedantes, anticonvulsivos, antiespasmódicos, preparaciones tiroideas, fármacos antiobesidad, fármacos antiangiogénesis, agentes anticancerígenos, anticonceptivos, agentes hormonales, supresores de la tos, expectorantes, sustancias peptídicas y biopoliméricas, agentes inmunoestimuladores, y agentes de diagnóstico, tales como colorantes y biomoléculas marcadas.
9. Composición farmacéutica, según la reivindicación 8, en la que el principio farmacéutico activo es uno o más de sulfato de morfina, oxicodona, aspirina, diclofenac, etodolac, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, metronidazol, nitrofurantoína, eritromicina, procanamida, sulfato de quinidina, niacina, propanolol, metoprolol, isradipina, nifedipina, nifedipina, diltiazem, verapamil, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, glipizida, cloruro de potasio, sulfato ferroso, clofeniramina, pseudoefedrina, doxiciclina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, cefaclor, trospio, piridoxamina, anfetamina, metilfenidato, guanfacina, argilina, alprazolam, carbamazepina, rifampina, trimetoprima y levodopa/carbidopa.
10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, en la que el principio farmacéutico activo es amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, doxiciclina, cefaclor o rifampina.
11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que una mayoría de la composición farmacéutica se disuelve antes de entrar en el intestino grueso.
12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en la que más del 70% de la composición farmacéutica se disuelve antes de entrar en el intestino grueso.
13. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende combinar más de dos materiales entéricos, al menos dos de los cuales tienen solubilidades a

diferentes pH, con el principio o principios activos, junto con cualquier otro excipiente que se requiera para la formación de comprimidos o el llenado de cápsulas de microesferas, utilizando, por ejemplo, una técnica de granulación en húmedo o un procedimiento de compresión directa, para formar una forma de dosificación de matriz como un granulado uniforme.

14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que los materiales entéricos se seleccionan del grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), zeína y copolímeros acrílicos (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100).

15. Procedimiento, según la reivindicación 14, en el que los materiales entéricos se seleccionan de las siguientes combinaciones: Eudragit L30D/Eudragit FS30D; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/Eudragit L100/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/acetato ftalato de celulosa/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/Eudragit S100; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa/acetato ftalato de celulosa/Eudragit L100/Eudragit S100; acetato ftalato de polivinilo/acetato trimelitato de celulosa/zeína/Eudragit S100.

16. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que el principio farmacéutico activo se selecciona entre uno o más antiinflamatorios, vasodilatadores, antiinfecciosos, psicotrópicos, antidepresivos, antimaníacos, sustancias antiparkinsonianas, antihipertensivos, agentes para el tratamiento de trastornos de hiperactividad o por déficit de atención e hiperactividad, vasoconstrictores, estimulantes, agentes antiarrítmicos, antihistamínicos, descongestionantes, vitaminas, minerales y otros aditivos nutricionales, medicinas naturales, tales como la melatonina, ginkgo, kava y similares, anticoagulantes, sedantes, anticonvulsivos, antiespasmódicos, preparaciones tiroideas, fármacos antiobesidad, fármacos antiangiogénesis, agentes anticancerígenos, anticonceptivos, agentes hormonales, supresores de la tos, expectorantes, sustancias peptídicas y biopoliméricas, agentes inmunoestimuladores, y agentes de diagnóstico, tales como colorantes y biomoléculas marcadas.

17. Procedimiento, según la reivindicación 16, en el que el principio farmacéutico activo se selecciona entre uno o más de sulfato de morfina, oxicodona, aspirina, diclofenac, etodolac, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, metronidazol, nitrofurantoína, eritromicina, procanamida, sulfato de quinidina, niacina, propanolol, metoprolol, isradipina, nicardipina, nifedipina, diltiazem, verapamil, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, glipizida, cloruro de potasio, sulfato ferroso, clofeniramina, pseudoefedrina, doxiciclina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, cefaclor, tropio, piridoxamina, anfetamina, metilfenidato, guanfacina, argilina, alprazolam, carbamazepina, rifampina, trimetoprima y levodopa/carbidopa.

18. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento de una afección en un mamífero, en la que la afección es una infección microbiana y el principio farmacéutico activo es un antibiótico.

19. Composición farmacéutica, según la reivindicación 18, en la que el antibiótico es doxiciclina.