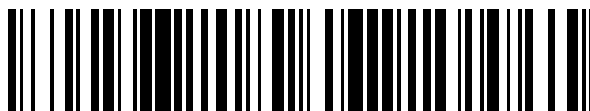


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 648**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2018** **E 18382687 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020** **EP 3628311**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.08.2021

73 Titular/es:

INIBSA GINECOLOGÍA, S.A. (100.0%)
Crta. Sabadell a Granollers Km 14,5
08185 Lliça de Vall (Barcelona), ES

72 Inventor/es:

SAURA I VALLS, MARC;
NEBOT TROYANO, JOAQUÍN y
ROCA I JUANES, RAMÓN M.

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 847 648 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

Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina

5

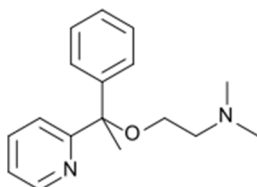
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

Estado de la técnica

Doxilamina es la Denominación Común Internacional de la *(RS)-N,N*-dimetil-2-(1-fenil-1-piridin-2-il-etoxi)-etanamina que tiene el número CAS 469-21-6. La doxilamina es un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1 y también es un antagonista no específico que puede bloquear otros receptores tales como los receptores muscarínicos centrales o periféricos, con marcada actividad anticolinérgica. Se usa comúnmente en forma de sal y particularmente en forma de su sal succinato. La estructura de la doxilamina corresponde a la fórmula (I):

15



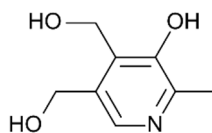
20

(I)

Por otro lado, la piridoxina también conocida como vitamina B₆ es la Denominación Común Internacional del 4,5-Bis(hidroxi-metil)-2-metilpiridin-3-ol que tiene el número CAS 65-23-6. La piridoxina es un factor vitamínico soluble en agua cuya forma activa es el fosfato de piridoxal. Actúa como un cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas involucradas en la descomposición digestiva de proteínas y aminoácidos y, en menor medida, lípidos y carbohidratos. También está implicada en el metabolismo de ácidos grasos insaturados; y también es un coenzima para transaminasas y descarboxilasas que permite la conversión de triptófano en ácido nicotínico. La piridoxina se usa comúnmente en forma de sal y particularmente en forma de su sal clorhidrato. La estructura de la piridoxina corresponde a la fórmula (II):

25

30



(II)

35

La doxilamina se usa comúnmente por sí misma como un sedante de acción rápida y también en combinación con otros fármacos para proporcionar alivio de la alergia nocturna y del catarro. La doxilamina también se usa en combinación con los analgésicos paracetamol (acetaminofeno) y codeína como una preparación analgésica/calmante, y se prescribe en combinación con piridoxina para prevenir las náuseas matutinas en mujeres embarazadas.

40

En el estado de la técnica se han descrito formas de dosificación orales de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina con diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacológicas.

En el estado de la técnica se han descrito varias formas de dosificación orales de liberación modificada dual de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina y procedimientos para su preparación. Estas formas de dosificación orales de liberación modificada duales están formados por al menos una composición de liberación inmediata y al menos una composición de liberación modificada, teniendo cada una de las composiciones uno o más de los principios activos. Este sistema de dosificación permite tener una liberación inmediata de uno de los principios activos y una liberación modificada del otro principio activo por separado (véase los documentos WO2013123569 y WO2016029290).

50

Por otro lado, las cápsulas duras llenas de pellets de liberación modificada de succinato de doxilamina y pellets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina se comercializan con el nombre de Cariban. Cariban se utiliza para

el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos. En particular, el efecto de la doxilamina y de la piridoxina comienza a ser observado cinco horas después de la ingestión, lo que es ventajoso porque permite un efecto terapéutico prolongado y una reducción de las tomas de fármaco. Sin embargo, no se describe en el estado de la técnica un procedimiento para su preparación.

5

El procedimiento utilizado para la preparación de la forma de dosificación oral de múltiples unidades (como comprimidos o cápsulas que tienen diferentes pluralidades de pellets) determina los parámetros farmacocinéticos de los principios activos y también la actividad terapéutica de la forma de dosificación de múltiples unidades. En particular, el efecto terapéutico de las formas farmacéuticas de múltiples unidades está condicionado por el perfil de disolución de los principios activos de cada uno de los pellets y también de la homogeneidad entre los pellets.

10

Por lo tanto, de lo que se conoce en el estado de la técnica se deduce que todavía existe la necesidad de proporcionar un procedimiento económico, robusto, reproducible y escalable para la preparación de lotes homogéneos de una forma de dosificación oral de múltiples unidades que comprenda pellets de liberación modificada de ambos principios activos, doxilamina y piridoxina, que exhiban el perfil de disolución apropiado para ser utilizados en terapia.

15

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto que el procedimiento para la preparación de la presente invención que comprende recubrir por pulverización un núcleo inerte (recubierto) con una mezcla de una composición de recubrimiento de liberación modificada y simultáneamente aplicar en forma sólida el principio activo y/o un agente de formación de poros (y opcionalmente uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables) a un caudal de pulverización apropiado, permite obtener lotes homogéneos de la forma de dosificación oral de múltiples unidades que tienen pellets de liberación modificada de ambos principios activos, doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con el perfil de disolución apropiado para ser utilizado en terapia con un efecto terapéutico prolongado.

20

25

En particular, los inventores han descubierto que el procedimiento para la preparación de un recubrimiento de liberación modificada de ambos tipos de pluralidades de pellets de la presente invención permite que la forma de dosificación oral de múltiples unidades así obtenida exhibe el perfil de disolución objetivo, lo que implica que:

30

del 10 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 45 % al 70 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 4ª h;

35

a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 7ª h;

del 10 % al 35 % en peso del contenido de piridoxina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 40 % al 65 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 4ª h;

40

a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 7ª h; y

en el que el perfil de disolución se mide usando un aparato tipo II de la USP (cesta), colocando la composición en 900 ml del correspondiente medio/tampón a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

45

Por lo tanto, el procedimiento para la preparación de un recubrimiento de liberación modificada de ambas pluralidades de pellets de la presente invención permite que la forma de dosificación oral de múltiples unidades así obtenida ofrezca una liberación sostenida modificada de ambos principios activos durante al menos 8 horas después de la administración. Esto tiene la ventaja de que la composición de liberación sostenida modificada de la presente invención tenga un efecto dual, uno inmediatamente después de la administración y una liberación prolongada durante todo el día, particularmente después de levantarse.

50

Sin estar ligado a ninguna teoría, parece que el procedimiento de la invención permite la obtención de tipos de pellets homogéneos sin la formación de agregados y mezclas en polvo, lo que es ventajoso para lograr el perfil de disolución objetivo.

55

Además, el procedimiento de la invención también permite obtener ambas pluralidades de pellets con una alta homogeneidad de contenido de principio activo (es decir, una alta homogeneidad entre pellets). Esto es ventajoso porque implica que cada pellet tiene aproximadamente la misma cantidad de principio activo y, por lo tanto, se garantiza que la forma de dosificación oral de múltiples unidades llena de estos pellets tenga siempre la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Esto implica que mediante el uso del procedimiento de la presente

60

invención se impide la infra y supra-dosificación de principios activos en la forma de dosificación oral de múltiples unidades.

Finalmente, los inventores también han descubierto que el procedimiento de la invención es también ventajoso debido a que es más barato, más robusto y reproducible y fácil de escalar en comparación con los procedimientos del estado de la técnica.

Por lo tanto, el aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada que comprende:

10 una primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:

15 una primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:

- un núcleo inerte;

- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, uno o más agentes de recubrimiento y uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

20 - una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes formadores de poros; y

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y uno o más agentes formadores de poros;

25 y

una segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:

- un núcleo inerte;

30 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más agentes de recubrimiento; y

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y uno o más agentes formadores de poros;

35 en el que el procedimiento comprende:

- preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma recubriendo los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento que contiene principio activo interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia pulverizando simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadir los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40;

y

50 - preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma recubriendo los pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna pulverizando simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 al 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40.

60

Descripción detallada de la invención

Todos los términos que se usan en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado ordinario como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para ciertos términos tal como se usan en la presente solicitud son los presentados a continuación y están destinados a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

Para los propósitos de la presente invención, cualquier intervalo dado incluye los valores finales inferior y superior del intervalo. Los intervalos y valores dados, como temperaturas, tiempos y similares, deben considerarse aproximados, a menos que se indique específicamente.

Además, los términos “relación” y “vínculo” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Este término se usa en la presente invención para indicar que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

El procedimiento de la invención es un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada que contiene una pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El término “forma de dosificación de múltiples unidades” define una forma de dosificación que consiste en más de una unidad que contiene la cantidad efectiva de doxilamina y piridoxina. Por lo general, las formas farmacéuticas de múltiples unidades se basan en subunidades como gránulos, pellets o mini comprimidos. Por lo general, se presentan en cápsulas de gelatina dura o se transforman en comprimidos. En una realización, la forma de dosificación de múltiples unidades es una cápsula dura llena de pellets como subunidades que tienen el principio activo.

Como se ha descrito anteriormente, el procedimiento de la invención prepara una forma de dosificación de múltiples unidades que incluye dos pluralidades de pellets. El término “pellet” se refiere a partículas pequeñas con formas y tamaños aproximadamente uniformes producidos por un procedimiento de extrusión o por recubrimiento en capa de un núcleo inerte. Una “partícula pequeña” se refiere a una partícula cuyo diámetro, longitud, altura, anchura o similar es de 100 μm a 3000 μm , particularmente de 300 μm a 2000 μm ; más particularmente de 600 μm a 1400 μm . Las partículas pequeñas tienen tamaños aproximadamente uniformes si el diámetro, longitud, altura, anchura o similar de la partícula más pequeña es al menos aproximadamente la mitad del diámetro, longitud, altura, anchura promedio o similar de las partículas y si el diámetro, longitud, altura, ancho o similar de la partícula más grande es, como máximo, aproximadamente el doble del diámetro, longitud, altura, anchura promedio o similar de las partículas. Entonces, los términos “pellet”, “pellet esférico”, “cuentas”, “perlas”, “partículas esféricas”, “esferoides” y “microesferas” tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. El término “gránulo” se refiere a partículas pequeñas sin formas y tamaños aproximadamente uniformes obtenidas por un procedimiento de granulación. Generalmente los gránulos son menos uniformes en tamaño o forma que los pellets. Por lo tanto, los gránulos tienen una menor uniformidad debido a sus superficies irregulares, y proporcionan una uniformidad de dosis inaceptable y un perfil de disolución inapropiado. Por lo tanto, para el propósito de la invención, el término “pellet” y “gránulo” no son iguales y no son intercambiables.

El término “forma de dosificación de liberación modificada” y “forma de dosificación de entrega modificada”, así como pellet de “liberación modificada” y pellet de “entrega modificada” tienen el mismo significado y son intercambiables. Ambas expresiones deben entenderse como una forma de dosificación o pellet que exhibe una liberación más lenta de los agentes activos que la de una composición farmacéutica de liberación inmediata convencional administrada por la misma vía. En general, el término “liberación modificada” se refiere a que el principio activo se libera de la forma de dosificación farmacéutica en forma de liberación controlada, sostenida, prolongada o extendida.

En el contexto de la invención, la expresión “agentes de recubrimiento” y “recubrimientos de agentes formadores de película” tienen el mismo significado y se usan de manera intercambiable. Ambos términos deben entenderse como un agente capaz de formar una capa delgada a base de polímero sobre una forma de dosificación sólida, tal como comprimidos y pellets. Los ejemplos de cada uno de los tipos de agentes de recubrimiento se describen a continuación.

En particular, el término “agente de recubrimiento de liberación modificada” se refiere a un agente capaz de formar películas que permiten la liberación del fármaco a una velocidad y/o ubicación predeterminadas de acuerdo con las necesidades del cuerpo y los estados patológicos durante un período de tiempo definido. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos de “polímero de liberación modificada” y “polímero de entrega modificada” son polímeros que proporcionan una liberación controlada, una liberación sostenida, una liberación prolongada o una liberación extendida. Ejemplos de agente de recubrimiento de liberación modificada incluyen sin limitación polímeros acrílicos, celulosas y sus derivados, goma laca, zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y sus mezclas. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamida, poli (metacrilato de metilo), poli (anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de

poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo, goma laca y sus mezclas. Un polímero de liberación modificada se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico y goma laca. Preferiblemente, el polímero de liberación modificada es goma laca (shellac). Los polímeros de liberación modificada pueden ir acompañados de plastificantes tales como trietilcitrate (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico y estearílico; agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, polisorbato y poloxámero; pigmentos tales como dióxido de titanio, sesquióxido de hierro; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio o monoestearato de glicerilo, y sus mezclas.

El término “aglutinante” se refiere a sustancias incorporadas en formulaciones para facilitar la aglomeración de polvo en gránulos o pellets durante la mezcla con un fluido de granulación tal como agua, mezclas hidroalcohólicas, u otros disolventes. Ejemplos de agentes aglutinantes incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) 6000, goma guar, almidón o goma laca.

El término “liberación entérica” se refiere a una composición o capa de una forma de dosificación que está formulada para liberar el principio o principios activos tras la exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal. En una realización, el material entérico es sensible al pH y se ve afectado por los cambios en el pH observados en el tracto gastrointestinal (liberación sensible al pH). El material entérico generalmente permanece insoluble a pH gástrico, y posteriormente permite la liberación del principio activo en el ambiente de pH más alto del tracto gastrointestinal inferior (por ejemplo, a menudo el duodeno o, a veces, el colon). En otra realización, el material entérico comprende polímeros enzimáticamente degradables que son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria se formula con un material entérico sensible al pH diseñado para dar como resultado una liberación dentro de aproximadamente las horas apropiadas cuando se encuentre a un pH específico o superior a éste. En diversas realizaciones, el pH específico puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, tal como aproximadamente 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 6,8 o 7. En el contexto de la invención, el término “agente de recubrimiento de liberación entérica” se refiere a un agente capaz de formar películas que permiten la liberación de doxilamina y piridoxina tras la exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal como se definió anteriormente. Los materiales utilizados para formulaciones de liberación entérica, por ejemplo como recubrimientos, son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferiblemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están comercializadas con el nombre comercial Acryl-EZE® (Colorcon, EE. UU.), Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), Eudragit® L 100 y L12,5 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S, S12,5 y FS 30D (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación), y Eudragit® NE, NM, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato ftalato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotónico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azo, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zeína y goma laca. También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales entéricos. También se pueden aplicar recubrimientos de capas múltiples usando diferentes polímeros. Las propiedades, la fabricación y el diseño de los sistemas de liberación entérica son bien conocidos por los expertos en la materia. En una realización particular, el agente de recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste en copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de metilo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, alginato de sodio, trimelitato acetato de celulosa y una mezcla de los mismos. Más particularmente, Eudragit L® como por ejemplo Eudragit L100 (vendido por Evonic).

Como se define anteriormente, el procedimiento de la presente invención comprende preparar una primera pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una segunda pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa en la presente invención, se refiere a la cantidad de un principio activo por forma de dosificación de múltiples unidades que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. La dosis particular del compuesto administrado de acuerdo con esta invención estará determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluido el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular que se está tratando y consideraciones similares.

El término “sal (es) farmacéuticamente aceptable (s)” usada en la presente invención abarca cualquier sal formada a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos. No hay limitación

con respecto a las sales, excepto que, si se usan con fines terapéuticos, deben ser farmacéuticamente aceptables. Como la doxilamina y la piridoxina son compuestos básicos, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos los ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, entre otros, ácido acético, benenosulfónico, benzoico, alcanfor sulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico o p-toluenosulfónico.

La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de doxilamina y piridoxina se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de estos. En una realización, el procedimiento comprende preparar una primera pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de doxilamina, particularmente una sal succinato de doxilamina. En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que tiene la primera pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina por forma de dosificación de múltiples unidades, particularmente de 6 mg a 40 mg, de 7 mg a 30 mg, de 8 mg a 20 mg, y más particularmente de 9 mg a 11 mg de succinato de doxilamina. En una realización particular, el procedimiento comprende preparar formas farmacéuticas de múltiples unidades que tienen la primera pluralidad de pellets que tienen 10 mg de succinato de doxilamina por forma de dosificación de múltiples unidades. En una realización, el procedimiento comprende preparar una segunda pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina, particularmente clorhidrato de piridoxina. En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que tiene la segunda pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina por forma de dosificación de múltiples unidades, particularmente de 6 mg a 40 mg, de 7 mg a 30 mg, de 8 mg a 20 mg, y más particularmente de 9 mg a 11 mg de clorhidrato de piridoxina. En una realización particular, el procedimiento comprende preparar formas farmacéuticas de múltiples unidades que tienen la primera pluralidad de pellets que tienen 10 mg de clorhidrato de piridoxina por forma de dosificación de múltiples unidades. En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende la primera pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina por forma de dosificación de múltiples unidades, particularmente 10 mg de succinato de doxilamina por forma de dosificación de múltiples unidades; y la segunda pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina por forma de dosificación de múltiples unidades, particularmente 10 mg de clorhidrato de piridoxina por forma de dosificación de múltiples unidades. En una realización particular, el procedimiento comprende preparar la primera pluralidad de pellets que comprende 10 mg de succinato de doxilamina por forma de dosificación de múltiples unidades y la segunda pluralidad de pellets que comprende 10 mg de clorhidrato de piridoxina por forma de dosificación de múltiples unidades.

En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende de 20 mg a 220 mg de la primera pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de doxilamina, particularmente sal de succinato de doxilamina; y de 20 mg a 220 mg de la segunda pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina, particularmente clorhidrato de piridoxina. En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende de 20 mg a 220 mg, particularmente 60 mg, de la primera pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 10 mg de succinato de doxilamina; y de 20 a 220 mg, particularmente 60 mg, de la segunda pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 10 mg de clorhidrato de piridoxina. En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende la primera pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 10 mg de succinato de doxilamina; y la segunda pluralidad de pellets que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 10 mg de clorhidrato de piridoxina. En una realización particular, el procedimiento comprende preparar la primera pluralidad de pellets que comprende 10 mg de succinato de doxilamina y la segunda pluralidad de pellets que comprende 10 mg de clorhidrato de piridoxina.

En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende la primera pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de doxilamina que tiene un tamaño de partícula de 1 μm a 250 μm ; particularmente de 1 μm a 150 μm ; más particularmente inferior a 100 μm . En una realización, el procedimiento es uno en el que la

doxilamina o una sal de la misma, particularmente el succinato de doxilamina tiene un diámetro de partícula D90 de 1 µm a 250 µm; particularmente de 1 µm a 150 µm; más particularmente inferior a 100 µm.

La selección de intervalos de tamaño o fracciones de tamaño de las partículas por tamizado es bien conocida. Una forma estándar de definir la distribución del tamaño de las partículas en una muestra de partículas es referirse a los valores D10, D50 y D90. D10 indica que el 10 % de la población de partículas tiene un diámetro inferior a este valor. D50 indica que el 50 % de la población de partículas tiene un diámetro inferior a este valor y el 50 % de la población tiene un diámetro superior. D50 es también conocido como el valor de tamaño de partícula medio. D90 indica que el 90 % de la población de partículas tiene un diámetro inferior a este valor.

En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que comprende la primera pluralidad de pellets que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de piridoxina que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 500 µm. En una realización, el procedimiento es uno en el que la piridoxina o una sal de la misma; particularmente clorhidrato de piridoxina tiene un tamaño de partícula de 1 µm a 250 µm; particularmente de 1 µm a 150 µm; más particularmente inferior a 100 µm.

El tamaño de las partículas de los principios activos se puede medir mediante cualquier método descrito en el estado de la técnica. Ejemplos de métodos comúnmente utilizados para medir el tamaño de las partículas son la dispersión dinámica de luz (DLS) que informa del valor del diámetro promedio en número, la microscopía de fuerza atómica (AFM) o la microscopía electrónica de transmisión (TEM) para medir partículas secas; difracción láser (Laser Masterizer, Teoría de Mie; ISO 13320-1) y por análisis de sedimentación (Ley de Sedigraph-Stoke; ISO 13317-3).

El término “agente formador de poros” se refiere a cualquier agente capaz de formar uno o más poros en la cubierta/recubrimiento para permitir la liberación modificada de los principios activos. El agente formador de poros puede ser orgánico o inorgánico, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes formadores de poros incluyen, entre otros, talco, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerol, lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, hidroxipropilcelulosa, azúcar micronizada, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli (alcohol vinílico), copolímeros de ácido metacrílico o una mezcla de los mismos. En una realización, el agente formador de poros se selecciona del grupo que consiste en talco, azúcar micronizada, cloruro de sodio o potasio y una mezcla de los mismos. En una realización, el procedimiento es uno en el que el agente formador de poros tiene un diámetro de partícula D90 igual o inferior a 250 µm; particularmente inferior a 150 µm; más particularmente inferior a 100 µm. En una realización particular, el procedimiento es uno en el que el agente formador de poros es talco que tiene un diámetro de partícula D90 inferior a 75 µm.

El tamaño de las partículas del agente formador de poros se puede medir mediante cualquier método descrito en el estado de la técnica. En particular, el método utilizado en la presente invención para medir el tamaño de las partículas es por difracción láser (Laser Masterizer, Teoría de Mie; ISO 13320-1) y por análisis de sedimentación (Ley de Sedigraph-Stoke; ISO 13317-3)

El término “núcleo inerte” se refiere a microesferas neutras que pueden tener en su composición una o más de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol o fructosa. El tamaño inicial de este núcleo inerte puede estar entre 200 y 1800 micrómetros. En una realización, los núcleos inertes son microesferas neutras de una mezcla de sacarosa y almidón.

En una realización, el procedimiento comprende preparar una forma de dosificación de múltiples unidades que puede comprender uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. El término “excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellos excipientes o vehículos adecuados para usar en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones con uso médico. Los excipientes y/o vehículos apropiados, y sus cantidades, pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con el tipo de formulación que se está preparando. En una realización, la forma de dosificación de múltiples unidades de liberación modificada de la presente invención además comprende un aglutinante, un agente alcalino, un deslizante, un tensioactivo, o una mezcla de los mismos.

Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa activa y la capa de recubrimiento entérico intermedia; y los pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, en el que la etapa de aplicar el recubrimiento de liberación modificada comprende: pulverizar simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadir los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente

de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40. Esto significa que el procedimiento se realiza pulverizando la mezcla que tiene los agentes de recubrimiento y al mismo tiempo agregando los ingredientes que están en forma de polvo. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada como se define en la presente invención tiene una relación en peso de 5:95 a 30:70. En una realización, el procedimiento es uno como se definió anteriormente en el que la mezcla comprende copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) como agente de recubrimiento entérico y goma laca (desparafinada) como agente de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; particularmente de 8:92 a 20:80. En una realización, el procedimiento es uno en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; particularmente de 385 a 1000 g/min por kg de núcleo inerte.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa activa y la capa de recubrimiento entérico intermedia como se definió anteriormente, entonces el procedimiento es uno en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 88 a 195 mg/min por kg de núcleo inerte. En una realización, el procedimiento es uno en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40; particularmente de 90:10 a 70:30. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende de 2,5 al 7,5 % de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 al 30 % de los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad de 85 a 290 g de disolvente por kg de núcleo inerte; particularmente de 250 a 290 g de disolvente por kg de núcleo inerte; más particularmente de 270 a 285 g de disolvente por kg de núcleo inerte.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, entonces el procedimiento es uno en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 193 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte. En una realización, el procedimiento es uno en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40; particularmente de 80:20 a 60:40. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla comprende de 2,5 a 5,5 % de los agentes de recubrimiento entérico y de 20 a 35 % de los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad de 85 a 100 g de disolvente por kg de núcleo inerte; particularmente de 90 a 95 g de disolvente por kg de núcleo inerte; más particularmente de 280 a 290 g de disolvente por kg de núcleo inerte.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa activa y la capa de recubrimiento entérico intermedia como se definió anteriormente; o los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, es una en la que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que comprende además uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en alcohol(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)-CO-alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)-CO-O-alquilo(C₁-C₄), agua y mezclas de los mismos. El término "alcohol" se refiere a un "alcano" en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o las reivindicaciones. El término "alcano" se refiere a un hidrocarburo saturado, ramificado o lineal que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o en las reivindicaciones. Los ejemplos incluyen metanol, etanol, *n*-propanol, iso-propanol, butanol, iso-butanol y sec-butanol. El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que contiene el número de átomos de carbono especificados en la descripción o en las reivindicaciones. Los ejemplos incluyen, entre otros, el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que comprende además uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, metanol, acetona, butanona, acetato de etilo, agua y una mezcla de los mismos; particularmente seleccionado de etanol, acetona, agua y una mezcla de los mismos.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de principio activo y la capa de recubrimiento entérico intermedia; y los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, en el que el flujo de aire es de 0 a 20 m³/h por kg de núcleo inerte; particularmente de 0 a 4 m³/h por kg de núcleo inerte. El flujo de aire se controla usando un sistema de detección de entrada de aire tipo anemómetro instalado en el conducto entre el ventilador y la bandeja de recubrimiento, o usando otro sistema equivalente.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa activa y la capa de recubrimiento entérico intermedia; y los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento que contiene principio activo interna, en el que la temperatura interna de los pellets durante la etapa de recubrimiento es de 5 °C a 50 °C; particularmente de 10 °C a 30 °C; más particularmente de 15 °C a 25 °C. La temperatura se controla utilizando un sensor PT100 calibrado que está directamente en contacto con los pellets que se recubren, pero podría controlarse utilizando un sistema equivalente.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende recubrir por separado los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia; y los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, en el que la velocidad de rotación es de 0 a 50 rpm, particularmente de 2 a 25 rpm; más particularmente de 10 a 20 rpm. La velocidad de la bandeja de rotación puede controlarse mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica. En particular, el método utilizado en la presente invención es mediante el uso de un cuentarrevoluciones.

En una realización, en la que el procedimiento de la invención comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia, entonces, la etapa de recubrimiento comprende: pulverizar una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 % a 35 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada; en el que la relación en peso entre los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es de 15:85 a 25:75. En particular, la mezcla comprende de 4 a 7 % en peso del copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) como agente de recubrimiento entérico y de 15 a 25 % en peso de goma laca (desparafinada) como agente de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 15:85 a 25:75.

En una realización, en la que el procedimiento de la invención comprende recubrir los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, entonces la etapa de recubrimiento comprende: pulverizar la mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 a 35 %, particularmente de 20 a 35 %, de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en el que la relación en peso entre los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es de 5:95 a 30:70. En particular, la mezcla comprende de 2,0 a 5 % en peso de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) como agente de recubrimiento entérico y de 25 a 35 % en peso de goma laca (desparafinada) como agente de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 15:85.

En una realización, en la que el procedimiento de la invención comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia, entonces, la etapa de recubrimiento comprende pulverizar simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 a 35 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadir los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; particularmente de 445 a 1000 g/min por kg de núcleo inerte; más particularmente, aproximadamente 890 mg/min por kg de pellets; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 88 a 195 mg/min por kg de núcleo inerte, más particularmente 178 mg/min por kg de pellets; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 70:30, particularmente de 85:15 a 75:25, más particularmente 83:17. Esto significa que el procedimiento se realiza pulverizando la mezcla que tiene los agentes de recubrimiento y al mismo tiempo agregando los ingredientes que están en forma de polvo. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada como se define en la presente invención tiene una relación en peso de 10:90 a 30:70, particularmente de 15:85 a 25:75. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla comprende copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) como agente de recubrimiento entérico y goma laca (desparafinada) como agente de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 15:85 a 25:75; particularmente de 18:82 a 22:78 y más particularmente 20:80. En una realización, el procedimiento es uno en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; particularmente de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte, más particularmente 890 mg/min por kg de pellets. En una realización, el procedimiento es uno en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 88 a 195 mg/min por kg de núcleo inerte, más particularmente 178 mg/min por kg de pellets. En una realización, el procedimiento es uno en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 85:15 a 75:25, particularmente 83:17. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende de 2 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico son como se definieron

anteriormente, particularmente el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (Eudragit L), y de 15 a 35 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad de disolventes de 275 a 290 g/min por kg de pellet, más particularmente 282 g/kg de pellet, teniendo la mezcla una concentración total de disolvente de 72 a 78 % en peso.

5 En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos como se definió anteriormente.

En una realización, en la que el procedimiento de la invención comprende recubrir los pellets de piridoxina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna, entonces la etapa de recubrimiento comprende: pulverizar simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 %; particularmente de 2 a 5,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 a 35 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 25:75; y añadir los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 193 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 80:20 a 60:40. Esto significa que el procedimiento se realiza pulverizando la mezcla que tiene los agentes de recubrimiento y al mismo tiempo agregando los ingredientes que están en forma de polvo. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada como se define en la presente invención tiene una relación en peso de 5:95 a 30:70. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla comprende copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) como agente de recubrimiento entérico y goma laca (desparafinada) como agente de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 25:75; particularmente de 5:95 a 15:85 y más particularmente 9:91. En una realización, el procedimiento es uno en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; particularmente 773 mg/min por kg de núcleo inerte. En una realización, el procedimiento es uno en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros, particularmente talco, es de 193 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; particularmente 387 mg/min por kg de núcleo inerte. En una realización, el procedimiento es uno en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40; particularmente de 75:25 a 65:35, más particularmente 67:33. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende de 2,0 al 7,5 % de los agentes de recubrimiento entérico y de 15 a 35 % de los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad total de disolventes de 90 a 95 g por kg de pellet, más particularmente 93 g/kg de pellet, teniendo la mezcla una concentración total de disolvente de 65 a 70 % en peso, más particularmente un 68 % en peso de disolventes. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos como se definió anteriormente.

40 En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 al 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 25:75. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más de los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad de 60 a 70 % en peso. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, metanol, acetona, butanona, acetato de etilo y agua o una mezcla de los mismos.

55 En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los

agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 25:75; en el que el agente de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y celulosa microcristalina y mezcla de los mismos; particularmente una mezcla de polivinilpirrolidona y goma laca. En particular, la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es una mezcla de polivinilpirrolidona K30 y goma laca (desparafinada) en una relación en peso de 10:90 a 18:82 de agentes de recubrimiento sólidos (estos valores son equivalentes a una relación en peso de polivinilpirrolidona y goma laca de 20:80 a 30:70). Más particularmente, una mezcla de una solución de polivinilpirrolidona K-30 al 20 % en etanol y una solución de goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol en una relación en peso de 20:80 a 40:60; particularmente 30:70.

10

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 30:70. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más de los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad total de disolventes de 61 a 71 g por kg de núcleo inerte, más particularmente 66 g por kg de núcleo inerte, teniendo la mezcla una concentración total de disolvente de 0 a 70 % en peso. En una realización, el procedimiento es uno en el que el agente formador de poros se selecciona de talco, azúcar micronizada, cloruro de sodio o potasio y una mezcla de los mismos; particularmente talco. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos como se definió anteriormente. En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en uno o más agentes deslizantes, cargas, agentes absorbentes o mezclas de los mismos.

35

El término "deslizante" se refiere a una sustancia que mejora las características de flujo de las mezclas de polvo en estado seco. Los materiales comúnmente utilizados como deslizante incluyen estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal o talco. En una realización, la composición de la invención es una en la que los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más deslizantes; preferiblemente comprende dióxido de silicio coloidal, y más preferiblemente Aerosil 200 Pharma.

40

El término agente de "carga" se refiere a materiales que se agregan para aumentar el volumen de una forma de dosificación cuando el principio activo no está presente en cantidad suficiente. Los materiales comúnmente utilizados como carga incluyen lactosa, sacarosa, manitol, fosfato dicálcico deshidratado, almidón, celulosa y celulosa microcristalina. En una realización, la composición de la invención es una en la que los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden una o más agentes de carga; preferiblemente comprende sacarosa, almidón o celulosa microcristalina.

45

El término "agentes absorbentes" se refiere al material que tiene la capacidad de atraer agua a la red porosa de un dispositivo de liberación. Este tiene la capacidad de sufrir fisiosorción con agua. El papel de un agente absorbente es actuar como un vehículo y facilitar la entrada de agua a las superficies internas del núcleo. Los materiales comúnmente utilizados como agente absorbente incluyen laurilsulfato de sodio, caolín, dióxido de titanio, alúmina, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, povidona y dióxido de silicio coloidal (Aerosil). En una realización, la composición de la invención es una en la que los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más agentes absorbentes; preferiblemente caolín, dióxido de titanio, alúmina, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, povidona y dióxido de silicio coloidal (Aerosil). En una realización, la composición de la invención es una en la que los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más agentes absorbentes; preferiblemente comprende povidona o dióxido de silicio coloidal (Aerosil) o una mezcla de los mismos.

55

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular succinato de doxilamina, de 22 a 30 % en peso de los

60

agentes formadores de poros, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; el caudal de pulverización de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 30:70. En una realización, la doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente el succinato de doxilamina, tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 100 µm.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente clorhidrato de piridoxina, en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento, en particular 40 % de goma laca (desparafinada) en etanol, es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular clorhidrato de piridoxina, en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60; y el agente de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), goma laca, polietilenglicol (PEG) 6000, goma guar y almidón; particularmente goma laca (desparafinada).

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente clorhidrato de piridoxina, en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60; y la relación en peso entre la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente clorhidrato de piridoxina en forma de polvo y la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 25:75 a 40:60; particularmente una relación en peso de 1:2.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente clorhidrato de piridoxina en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60 y piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente el clorhidrato de piridoxina, tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 100 µm.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa previa de recubrir por separado el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 al 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es una en la que la mezcla que comprende uno o más agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad de disolventes de 65 a 83 g/kg de pellet, más particularmente 71 g/kg de pellets, teniendo la mezcla una concentración de disolvente en general de 55 a 70 % en peso, más particularmente un 60 % en peso de disolventes. En una realización, el procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos como se definió anteriormente.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa adicional que comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente succinato de doxilamina, que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende

de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico y añadir de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de agentes formadores de poros en forma de polvo en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la
5 relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos es de 87:13 a 93:7.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa adicional que comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina,
10 que tienen la capa de recubrimiento activa interna por pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % de los agentes de recubrimiento entérico y añadir de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de los agentes formadores de poros en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal
15 de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos es de 87:13 a 93:7 y los agentes de recubrimiento entérico son como se definieron anteriormente, particularmente es el copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (Eudragit L).

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa adicional que comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina,
20 que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y añadir de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de los agentes formadores de poros en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte,
25 particularmente 910 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la mezcla en polvo es de 87:13 a 93:7, particularmente 90:10; y el agente formador de poros es como se definió anteriormente, particularmente talco.

En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa adicional que comprende recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente succinato de doxilamina,
30 que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y añadir de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte, particularmente 5,7 g por kg de núcleo inerte, de los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que la
35 mezcla que comprende de 5 al 15 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico es una mezcla que comprende además uno o más disolventes orgánicos; particularmente en una cantidad total de disolventes de 48 a 55 g por kg de núcleo inerte, más particularmente 51 g por kg de núcleo inerte, teniendo la mezcla una concentración total de disolventes de 85 a 95 % en peso, más particularmente en un 90 % por peso de disolventes. En una realización, el
40 procedimiento es uno en el que la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es una solución que además comprende uno o más disolventes orgánicos como se definió anteriormente.

En una realización, el procedimiento de la presente invención que comprende preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante:

45 - recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento que contiene principio activo interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización
50 de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

55 En una realización, el procedimiento de la presente invención que comprende preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante:

- recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de
60 recubrimiento de liberación activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % de los agentes de recubrimiento entérico y añadiendo de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de los agentes formadores de poros en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa

de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos es de 87:13 a 93:7;

5 y

- recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

En una realización, el procedimiento de la presente invención que comprende preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante:

- 20 - recubrir por separado del núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadiendo una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 25:75;

- recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna por pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % de los agentes de recubrimiento entérico y añadiendo de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de los agentes formadores de poros en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos es de 87:13 a 93: 7;

y

- recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

- En una realización, el procedimiento de la presente invención que comprende preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante:

- recubrir los pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente succinato de doxilamina, que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

En una realización, el procedimiento de la presente invención que comprende preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma mediante:

-recubrir por separado del núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento y añadiendo la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de polvo; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60; y

10 -recubrir los pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; particularmente succinato de doxilamina, que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte, particularmente de 85 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40.

En una realización, cada una de las etapas de recubrimiento se realiza a una temperatura de 10 °C a 30 °C; particularmente de 15 °C a 25 °C; más particularmente de 17 °C a 22 °C.

En una realización, cada una de las etapas de recubrimiento se realiza con un flujo de aire de 0 a 20 m³/h por kg de núcleo inerte; particularmente de 0 a 4 m³/h por kg de núcleo inerte. El flujo de aire se controla usando un sistema de detección de entrada de aire tipo anemómetro instalado en el conducto entre el ventilador y la bandeja de recubrimiento, o usando otro sistema equivalente.

En una realización, el procedimiento de la presente invención comprende además uno o más etapas adicionales de secado por separado de cada una de la pluralidad de pellets obtenidos en cada una de las etapas de recubrimiento con el fin de eliminar los disolventes y la humedad; y opcionalmente otra etapa adicional de tamizado de la pluralidad de pellets si se observa aglomeración de polvo en forma de gránulos. En una realización, las etapas de secado se realizan a una temperatura de 20 °C a 60 °C; preferiblemente de 25 °C a 45 °C.

En una realización particular, las etapas de secado entre recubrimientos se llevaron a cabo durante no menos de 1 h a una temperatura de 15 °C a 45 °C, con una velocidad de la bandeja de recubrimiento de 0 a 10 rpm y con un flujo de aire superior a 1 m³/h por kg de núcleo inerte.

En una realización particular, la etapa de secado del recubrimiento externo de los pellets se lleva a cabo durante no menos de 8 h y no más de 12 h a una temperatura de 15 °C a 60 °C, preferiblemente de 25 °C a 50 °C; más particularmente de 40 °C a 45 °C, con una velocidad de la bandeja de recubrimiento de 0 a 10 rpm y con un flujo de aire superior a 1 m³/h por kg de núcleo inerte.

En una realización, el procedimiento de la presente invención además comprende una o más etapas adicionales de tamizado de la pluralidad de pellets hasta que tienen un tamaño de tamizado de igual o superior a 500 µm a igual o inferior a 1500 µm; particularmente de igual o superior a 600 µm a igual o inferior a 1320 µm; más particularmente de igual o superior a 710 µm a igual o inferior a 1180 µm.

En una realización, el procedimiento es uno en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada exhibe un perfil de disolución según el cual:

50 del 10 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en la 1^a h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 45 % al 70 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 4^a h; a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 7^a h;

55 del 10 % al 35 % en peso del contenido de piridoxina se disuelve en la 1^a h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 40 % al 65 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 4^a h; a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 7^a h; y

en el que el perfil de disolución se mide usando un aparato tipo II de la USP (cesta), colocando la composición en 900 ml del correspondiente medio/tampón a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

En una realización, el procedimiento de la presente invención en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada comprende:

- 5 una primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de 7 a 11 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y de
 - 10 20 a 28 % en peso de uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
 - una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende de 45 a 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico y de 55 a 35 % en peso de uno o más agentes formadores de poros; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende del 8 al 14 % en peso de uno o más
 - 15 agentes de recubrimiento entérico, de 38 a 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y de 42 a 52 % en peso de uno o más agentes formadores de poros;
- y

- una segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la
- 20 misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y de 14 a 20 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 2 a 6 % en peso de uno o más
 - 25 agentes de recubrimiento entérico, de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y de 50 a 65 % en peso de uno o más agentes formadores de poros.

- En una realización, el procedimiento de la invención además comprende una etapa adicional de encapsulación de la
- 30 primera pluralidad de pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la segunda pluralidad de pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en cápsulas, particularmente en cápsulas duras.

La etapa de encapsulación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

35 Ejemplos

1. Procedimiento para la fabricación de cápsulas de pellets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención

40 1.1. Composición cuantitativa por cápsula dura

La cantidad de cada uno de los ingredientes por cápsula es la siguiente:

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Principios activos		
Succinato de doxilamina	10,0	Principio activo
Clorhidrato de piridoxina	10,0	Principio activo
Excipientes		
Esferas de azúcar	79,5	Núcleo inerte
Goma laca (desparafinada)-shellac	7,6	Agente de recubrimiento
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,2	Agente de recubrimiento
Talco	9,5	Agente formador de poros
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Antiaglomerante, agente deslizante
Cápsula de gelatina dura ⁽¹⁾	48	Acondicionamiento de la unidad de dosis
Peso de llenado de la cápsula	118,6	
Peso total de la cápsula	166,6	

- (1) La cápsula de gelatina está hecha de 0,0211 % de indigotina -FD&C azul 2 (E132), 0,01 % de amarillo de quinolina (E104), 1,8 % de dióxido de titanio (E171) y c.s.p. 100 % de gelatina.

1.2. Composición cuantitativa por pluralidad de pellets

1.2.1. Composición de los pellets de succinato de doxilamina

La cantidad de cada uno de los ingredientes por lote de aproximadamente 180 kg de pellets de succinato de doxilamina es la siguiente:

Capa del pellet	Ingredientes	función	Cantidad por lote (kg)
Núcleo	Esferas de azúcar de sacarosa y almidón	Núcleo inerte	112,564
Capa de recubrimiento activa interna	Succinato de doxilamina	Principio activo	30,200
	Talco	Agente formador de poros	10,067
	Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 Pharma)	Agente antiaglomerante, agente deslizante	2,013
	Polivinilpirrolidona solución al 20 % en etanol (Povidona K-30)	Solución de agente de recubrimiento	3,020
	Goma laca (desparafinada)-shellac 40 % solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento	8,419
Capa de liberación entérica intermedia	Talco	Agente formador de poros	0,641
	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	6,406
Capa de liberación modificada externa	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	21,155
	Goma laca (desparafinada)-shellac 40 % solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento de liberación modificada	21,156
	Talco	Agente formador de poros	9,425
Peso seco total: 180,14			

1.2.2. Composición de los pellets de clorhidrato de piridoxina

La cantidad de cada uno de los ingredientes por lote de aproximadamente 180 kg de pellets de clorhidrato de piridoxina es la siguiente:

Capa del pellet	Ingredientes	función	Cantidad por lote (kg)
Núcleo	Esferas de azúcar de sacarosa y almidón	Núcleo inerte	129,285
Capa de recubrimiento activa interna	clorhidrato de piridoxina	Principio activo	30,600
	Goma laca (desparafinada)-shellac 40 % solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento	15,300
Capa de liberación modificada externa	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	4,896
	Goma laca (desparafinada) 40 % solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento de liberación modificada	12,677
	Talco	Agente formador de poros	8,743
Peso seco total: 180,31			

1.3. Procedimiento de preparación por recubrimiento en polvo

1.3.1. Pluralidad de pellets de succinato de doxilamina

A. Preparación de las fases

- 5 Fase 1 - Mezcla en polvo para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: se mezclaron en una bandeja de recubrimiento la cantidad mencionada anteriormente de succinato de doxilamina, Aerosil 200 Pharma y talco.

Fase 2 - Solución aglutinante para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: se mezclaron la cantidad de povidona K30 20 % anteriormente mencionada en etanol y goma laca (desparafinada)-shellac 40 % en etanol.

- 10 Fase 3 - Solución de recubrimiento para la preparación del recubrimiento externo: se mezclaron la cantidad mencionada anteriormente de goma laca (desparafinada)-shellac 40 % en etanol y Eudragit L 10 % en acetona.

B. Procedimiento de preparación

- 15 - capa de recubrimiento activa interna

Las esferas de azúcar se transfirieron a una bandeja de recubrimiento, y después se pulverizó la solución de aglutinante de la fase 2 sobre las esferas de azúcar, manteniendo en rotación la bandeja de recubrimiento, con un caudal de pulverización de 100 g/min. Mientras se pulverizaba la fase 2, se añadía la mezcla en polvo de la fase 1 (en forma sólida) sobre las esferas de azúcar a una tasa de adición de sólidos de 370 g/min. La etapa de pulverización se realizó a una velocidad de rotación de 16 rpm, manteniendo la temperatura del núcleo de los pellets entre 17 °C y 22 °C y el flujo de aire por debajo de 100 m³/h.

- 25 Los pellets recubiertos así obtenidos se secaron durante no menos de 2 h a temperatura ambiente manteniendo la rotación de la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire > 130 m³/h para obtener los pellets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que tiene el principio activo. Si es necesario, los pellets secos pueden ser tamizados y descartarse los polvos, agregados y los tamaños de partícula no deseados.

-capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia

- 30 Sobre los pellets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior, se pulverizó una mezcla de Eudragit L al 10 % en acetona a un caudal de pulverización de 100 g/min por kg de núcleo inerte. Mientras se pulverizaba el Eudragit, se aplicó talco en forma sólida sobre los pellets para obtener los pellets recubiertos con la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia a una tasa de adición de sólidos de 10 g/min y a una velocidad de rotación de 16 rpm, manteniendo la temperatura del núcleo de los pellets entre 17 °C y 22 °C y el flujo de aire por debajo de 100 m³/h. Los pellets recubiertos obtenidos se secaron durante no menos de 1 hora a temperatura ambiente manteniendo la rotación de la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire > 130 m³/h.

- capa de recubrimiento de liberación modificada externa

- 40 A continuación, se pulverizó la fase 3 sobre los pellets recubiertos bicapa obtenidos en la etapa anterior a un caudal de pulverización de 100 g/min. Mientras se pulverizaba la fase 3, se aplicó talco en forma sólida a una tasa de adición de sólidos de 20 g/min y a una velocidad de rotación de 16 rpm, manteniendo la temperatura del núcleo de los pellets entre 17 °C y 22 °C y el flujo de aire por debajo de 100 m³/h. Los pellets recubiertos obtenidos se secaron durante no menos de 8 h y hasta 12 h a 40-45 °C manteniendo la rotación de la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire > 130 m³/h.

El pellet así obtenido tiene el perfil de disolución objetivo. Si es necesario, los pellets secos pueden ser tamizados y descartarse los polvos, agregados y los tamaños de partícula no deseados.

- 50 Los pellets de liberación modificada de succinato de doxilamina así obtenidos se almacenaron en bolsas de polietileno de calidad farmacéutica y para uso alimentario con doble cierre de 50 kg dentro de bidones cerrados de polietileno de alta densidad.

1.3.2. Pluralidad de pellets de clorhidrato de piridoxina

55

A. Preparación de las fases

Fase 4 - Solución de recubrimiento para la preparación del recubrimiento externo: se mezclaron las cantidades mencionadas anteriormente de goma laca (desparafinada) 40 % en etanol y Eudragit L 10 % en acetona.

60

B. Procedimiento de preparación

-capa de recubrimiento activa interna

Las esferas de azúcar se transfirieron a una bandeja de recubrimiento, y a continuación se pulverizó una solución de goma laca (desparafinada) 40 % en etanol sobre las esferas de azúcar mantenidas en rotación a una velocidad de rotación de 16 rpm y a una velocidad de flujo de pulverización de 100 g/min en la bandeja de recubrimiento. Mientras se pulverizaba una solución de goma laca (desparafinada) 40 % en etanol, se añadió clorhidrato de piridoxina en forma sólida sobre las esferas de azúcar a una tasa de adición de sólidos de 200 g/min, manteniendo la temperatura del núcleo de los pellets entre 17 °C y 22 °C y flujo de aire inferior a 100 m³/h

Los pellets recubiertos así obtenidos se secaron durante no menos de 2 h a temperatura ambiente manteniendo la rotación de la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire > 130 m³/h para obtener los pellets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que tiene el principio activo. Si es necesario, los pellets secos pueden ser tamizados y descartarse los polvos, agregados y los tamaños de partícula no deseados.

-capa de recubrimiento de liberación modificada externa

15 Sobre los pellets recubiertos activos obtenidos en la etapa anterior, se pulverizó la fase 4 a una caudal de 100 g/min. Mientras se pulverizaba la fase 4 de la solución, se aplicó talco en forma sólida a una tasa de adición de sólidos de 50 g/min y una velocidad de rotación de 16 rpm, manteniendo la temperatura del núcleo de los pellets entre 17 °C y 22 °C y el flujo de aire por debajo de 100 m³/h. Los pellets recubiertos obtenidos se secaron durante no menos de 8 h y hasta 12 h a 40-45 °C manteniendo la rotación de la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 20 rpm y con un flujo de aire > 130 m³/h.

El pellet así obtenido tiene el perfil de disolución objetivo. Si es necesario, los pellets secos pueden ser tamizados y descartarse los polvos, agregados y los tamaños de partícula no deseados.

25 Los pellets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina así obtenidos se almacenaron en bolsas de polietileno de calidad farmacéutica y para uso alimentario con doble cierre de 50 kg dentro de bidones cerrados de polietileno de alta densidad.

Llenado de la cápsula

30 Cada cápsula dura se llenó con 60 mg de los pelletpellets de liberación modificada de succinato de doxilamina y 60 mg de los pellets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina de la presente invención tal como se define anteriormente, usando una máquina llenadora de cápsulas automática Bosch Zanuschi E48.

35 **2. Test de disolución**

Perfil de disolución

El perfil de disolución objetivo requiere que tanto el succinato de doxilamina como el clorhidrato de piridoxina se hayan disueltos ligeramente en condiciones estomacales y que la concentración terapéutica principal se logre en el tracto intestinal debido a su rápida velocidad de disolución. En particular, el procedimiento para la preparación de la presente invención permite la obtención de cápsulas rellenas con un tipo de pellets de liberación modificada de succinato de doxilamina y pellets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina, que exhiben un perfil de disolución según el cual:

45 del 10 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 45 % al 70 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 4ª h; a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 7ª h;

del 10 % al 35 % en peso del contenido de piridoxina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 40 % al 65 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 4ª h; 55 a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 7ª h; y

en el que el perfil de disolución se mide usando un aparato tipo II de la USP (cesta), colocando la composición en 900 ml del correspondiente medio/tampón a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

60

Condiciones del baño de disolución

- Velocidad de paleta: 100 rpm
- Temperatura del medio de disolución: 37 °C ± 0,5 °C

- Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,1 N
- Volumen del recipiente: 900 ml
- Tiempo: 1 hora

5

- Medio de disolución: tampón acetato 0,05 M pH 4,5
- Volumen del recipiente: 900 ml
- Tiempo: Desde la 1ª hasta la 4ª hora

- 10 - Medio de disolución: tampón fosfato 0,05 M; pH 6,8
- Volumen del recipiente: 900 ml
 - Tiempo: Desde la 4ª hasta la 7ª hora

Condiciones del análisis cromatográfico

- 15 - Preparación de la muestra: Tomar una alícuota de aproximadamente 10 ml y filtrarla a través de un filtro de membrana de 0,70 µm, y después filtrar a través de otro filtro de membrana de 0,22 µm.
- Flujo: 1 ml/min
 - Columna: Kromasil 100-5 C18, 150 x 4,0 mm
 - Fases: metanol en agua
- 20 - Volumen de inyección: 100 µl
- Longitud de onda de excitación: 220 nm
 - Tiempo cromatográfico: 25 min.
 - Fase acuosa: tampón acetato de amonio 0,06 M pH 5,0 + hexanosulfonato de sodio 0,1 % (PICB6)):
 - Gradiente:

Tiempo (min)	Metanol (%)	Fase acuosa (%)
0	20	80
4	32,5	80
8	100	50
13	100	50
17	20	80
25	20	80

25

Resultados

El perfil de disolución de la cápsula de la presente invención que comprende pellets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina

pH	Tiempo (horas)	Succinato de doxilamina disuelto (%)	Clorhidrato de piridoxina disuelto (%)
1	0,5	11,3	9,3
	1	22,3	16,5
4,5	2	38,7	33,0
	3	47,6	44,0
	4	54,9	52,8
6,8	5	84,6	74,4
	6	93,8	90,2
	7	97,2	97,8

30

El perfil de disolución descrito anteriormente muestra que las cápsulas de la invención tienen el perfil de disolución requerido. Por lo tanto, la disolución del succinato de doxilamina y el clorhidrato de piridoxina cuando se someten a condiciones estomacales es, al menos, un 10 % de la cantidad total en 1 hora y al menos un 40 % del succinato de doxilamina y del clorhidrato de piridoxina se disuelve después de 4 horas cuando se somete a las condiciones duodenales (pH = 4,5) y al menos un 80 % del succinato de doxilamina y del clorhidrato de piridoxina se disuelve después de 7 horas disuelve cuando se somete a las condiciones colónicas.

35

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación forma oral de múltiples unidades de liberación modificada que comprende:

- 5 una primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, uno o más agentes de recubrimiento y uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes formadores de poros; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento
- 15 entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y uno o más agentes formadores de poros;

y

- una segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la
- 20 misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más agentes de recubrimiento; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento
- 25 entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y uno o más agentes formadores de poros;

en el que el procedimiento comprende:

- preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente
- 30 aceptable de la misma recubriendo los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento que contiene principio activo interna y la capa de recubrimiento entérico intermedia pulverizando simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadir los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de
- 35 la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de los agentes formadores de poros en forma sólida es de 90:10 a 60:40;

40 y

- preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente
- aceptable de la misma recubriendo los pellets de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna pulverizando simultáneamente una mezcla que comprende de 2,0 al 7,5
- 45 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 15,0 a 35,0 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y añadiendo los agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que: el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 300 a 1200 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 75 a 500 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes
- 50 de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende:

- preparar la primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente
- 55 aceptable de la misma como se define en la reivindicación 1, en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 88 a 195 mg/min por kg de núcleo inerte;

y

- preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente
- 60 aceptable de la misma como se define en la reivindicación 1, en el que la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 193 a 425 mg/min por kg de núcleo inerte.

3. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el procedimiento comprende:

- preparar primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se define en la reivindicación 1, en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40;

y

10 - preparar la segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se define en la reivindicación 1, en el que la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de los agentes formadores de poros es de 90:10 a 60:40.

15 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la mezcla comprende de 2,5 a 5,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico y de 18 a 30 % en peso de los agentes de recubrimiento de liberación modificada.

5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el procedimiento además comprende una etapa previa de recubrir por separado:

- recubrir los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 5 a 15 % de los agentes de recubrimiento entérico y añadir de 5,5 a 6,0 g por kg de núcleo inerte de agentes formadores de poros en forma de polvo, en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del agente formador de poros es de 45 a 100 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos es de 87:13 a 93:7;

30 y

- recubrir el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento y añadir la cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de polvo: en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento es de 385 a 850 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos del polvo es de 770 a 1700 mg/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la mezcla en polvo es de 25:75 a 40:60.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el tamaño de partícula de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 1 µm a 250 µm.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el procedimiento además comprende una etapa adicional que comprende recubrir el núcleo inerte con una pulverización simultánea de una mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y añadir una mezcla en polvo de la cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de 22 a 30 % en peso de los agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en el que el caudal de pulverización de la mezcla que comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento es de 445 a 1000 mg/min por kg de núcleo inerte; la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 1,64 a 3,62 g/min por kg de núcleo inerte; y la relación entre el caudal de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la tasa de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 15:85 a 25:75.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el agente formador de poros tiene un tamaño de partícula de 1 µm a 250 µm.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada comprende succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina.

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada es una cápsula dura que comprende de 5 mg a 50 mg por cápsula de succinato de doxilamina y de 5 mg a 50 mg por cápsula de clorhidrato de piridoxina.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que los agentes de recubrimiento de la capa de recubrimiento activa interna de los pellets de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, goma laca, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y una mezcla de los mismos; o alternativamente
- 5 el agente formador de poros se selecciona del grupo que consiste en talco, azúcar micronizado, cloruro de sodio o potasio y una mezcla de los mismos.
12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que los agentes de recubrimiento entérico se seleccionan del grupo que consiste en copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de metilo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, alginato de sodio, trimelitato acetato de celulosa y una mezcla de los mismos.
13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el procedimiento además comprende una etapa adicional de secar por separado cada una de las pluralidades de pellets obtenidos en cada una de las etapas de recubrimiento, en el que la etapa de secado se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C a 60 °C y un flujo de aire >1 m³/(h por kg de núcleo inerte) durante el período de tiempo apropiado para tener menos de 5000 ppm de cada uno de los disolventes utilizados en el procedimiento.
14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada presenta un perfil de disolución de acuerdo con el cual:
- del 10 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 45 % al 70 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 4ª h;
- a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de doxilamina se disuelve a la 7ª h;
- del 10 % al 35 % en peso del contenido de piridoxina se disuelve en la 1ª h en medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón acetato 0,05 M) de pH = 4,5 y del 40 % al 65 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 4ª h;
- a continuación, el medio se sustituye por un medio (tampón fosfato 0,05 M) de pH = 6,8 y al menos el 80 % acumulado del contenido inicial de piridoxina se disuelve a la 7ª h; y
- en el que el perfil de disolución se mide usando un aparato tipo II de la USP (cesta), colocando la composición en 900 ml del correspondiente medio/tampón a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.
15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que la forma de dosificación oral de múltiples unidades de liberación modificada comprende:
- una primera pluralidad de pellets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de 7 a 11 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento y de 20 a 28 % en peso de uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
 - una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende de 45 a 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico y de 55 a 35 % en peso de uno o más agentes formadores de poros; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 8 a 14 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 38 a 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y de 42 a 52 % en peso de uno o más agentes formadores de poros;
- y
- una segunda pluralidad de pellets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende:
- un núcleo inerte;
 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y de 14 a 20 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento; y
 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 2 a 6 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 30 a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y de 50 a 65 % en peso de uno o más agentes formadores de poros.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO2013123569
- WO2016029290