(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 901 522**

(51) Int. CI.:

A61K 9/20	(2006.01)	***A61K 31/454***	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)	***A61K 31/7056***	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	***A61P 25/16***	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)		
A61K 31/341	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		
A61K 31/421	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/43	(2006.01)		
A61K 31/65	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2019 PCT/US2019/039573**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020 WO20006278**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2019 E 19740259 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.09.2021 EP 3628004**

(54) Título: **Sistemas de suministro de fármacos gastrorretentivos osmóticos autorregulados**

(30) Prioridad:

27.06.2018 US 201862690568 P
22.03.2019 US 201962822572 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2022

(73) Titular/es:

AMNEAL COMPLEX PRODUCTS RESEARCH LLC (100.0%)
995 U.S. Highway 202/206
Bridgewater, NJ 08807, US

(72) Inventor/es:

SHAH, NAVNIT H.;
PHUAPRADIT, WANTANEE;
DESAI, DIPEN;
VAGHASHIYA, JAYDEEP y
MEGHPARA, KANJI

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

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

Sistemas de suministro de fármacos gastrorretentivos osmóticos autorregulados

1. Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 62/690,568, presentada el 27 de junio de 2018 y a la núm. 62/822,572, presentada el 22 de marzo de 2019.

2. Campo técnico

La presente descripción proporciona composiciones que comprenden un sistema de suministro de fármacos gastrorretentivo flotante, osmótico, autorregulado. Las composiciones de la descripción son adecuadas para proporcionar una liberación prolongada de fármacos que poseen un fundamento para la administración gastrorretentiva. Las composiciones extienden la liberación del fármaco durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, sin perder los atributos gastrorretentivos del sistema (atributos GRS), y se rompen en fragmentos o colapsan para permitir el vaciado del tracto gastrointestinal (GI) después de la liberación completa del fármaco de la composición. Las composiciones de la descripción, cuando se consumen o cuando entran en contacto con medios que simulan condiciones gástricas, flotan en aproximadamente 30 minutos o menos, se expanden en aproximadamente 60 minutos o menos hasta un tamaño que impida el paso a través del esfínter pilórico de un ser humano, y permanecen en un estado expandido, mientras se liberan concentraciones terapéuticas del fármaco, durante períodos prolongados, por ejemplo, aproximadamente 6-24 horas.

3. Antecedentes

A pesar de los avances en la tecnología de liberación prolongada, la retención de un fármaco en una forma farmacéutica de liberación prolongada más allá de la duración del modo de alimentación/vaciado gástrico puede reducir la eficacia terapéutica de muchos fármacos. En ausencia de alimentos, la forma farmacéutica puede pasar del estómago al intestino delgado y, durante un período de dos a cuatro horas, puede pasar a través del intestino delgado y llegar al colon con el fármaco todavía en la forma farmacéutica. Esto puede ser problemático para los fármacos que normalmente proporcionarían un beneficio máximo con efectos secundarios mínimos cuando se absorben en el tracto gastrointestinal superior (GI) y el yeyuno, en lugar de, por ejemplo, el colon. Por ejemplo, la mayoría de los antibióticos administrados por vía oral tienen el potencial de alterar la flora normal del tracto GI, y particularmente la flora del colon, dando como resultado la liberación de toxinas peligrosas que causan náuseas, diarrea y efectos secundarios potencialmente mortales o fatales; ejemplos de antibióticos que presentan este tipo de amenaza son tetraciclina, metronidazol, amoxicilina y clindamicina.

Existen otros desafíos con ciertos fármacos que son susceptibles de degradación por las enzimas intestinales. La degradación ocurre antes de que el fármaco pueda ser absorbido a través de la pared intestinal, dejando solo una fracción de la dosis administrada disponible para la acción terapéutica deseada. Los ejemplos de tales fármacos incluyen ranitidina y clorhidrato de metformina.

Para ciertos fármacos, el pH dentro de un sitio dado dentro del tracto GI es un determinante esencial de la biodisponibilidad del fármaco, ya que la solubilidad del fármaco varía con el pH. En ciertas situaciones, tales fármacos no se absorben por completo antes de llegar al colon porque requieren un entorno ácido para proporcionar una biodisponibilidad efectiva. Por ejemplo, los ésteres de ampicilina son fármacos altamente solubles que alcanzan su mayor biodisponibilidad a un pH bajo. Algunos fármacos que son solubles en un ambiente ácido, pero insolubles en un ambiente alcalino, pierden su eficacia al llegar a las porciones inferiores del tracto gastrointestinal. En el caso de tales fármacos, las porciones del fármaco que no se han disuelto no pueden absorberse, mientras que las porciones que se disuelven, pero aún no se absorben pueden precipitar en el intestino delgado. Por lo tanto, es conveniente formular tales agentes farmacéuticos activos en formas farmacéuticas que liberen y absorban el agente activo antes de llegar al tracto GI inferior.

Además, la retención de un fármaco dentro de una tableta u otra forma farmacéutica más allá de la duración de un modo de alimentación/vaciado gástrico puede reducir la eficacia terapéutica de los fármacos con una ventana de absorción estrecha (NAW) en el tracto GI superior.

Las formas farmacéuticas gastrorretentivas son particularmente beneficiosas para los agentes farmacéuticos activos que poseen al menos uno de los siguientes fundamentos para la administración gastrorretentiva: NAW en el tracto GI superior, débilmente básico con alta solubilidad dependiente del pH, actúa localmente en el tracto GI superior y agentes farmacéuticos activos con cualquiera de las características anteriores que se degradan en el tracto GI inferior y/o alteran los microbios normales del colon.

En los siguientes documentos se describen varios sistemas de gastrorretentivos conocidos en la técnica: Patentes de Estados Unidos núms. 4,101,650;4,777,033;4,844,905; Publicaciones PCT núms. WO 00/015198; WO

01/010419; WO 02/000213; Deshpande y otros. (1997) Pharm. Res., 14(6): 815-819("Deshpande (1997a)"); Deshpande y otros. (1997) Int. J. Pharmaceutics, 159: 255-258. ("Deshpande (1997b)").

Deshpande (1997a) describe tabletas gastrorretentivas con un núcleo hinchado y un recubrimiento sobre el núcleo de la tableta para proporcionar el soporte que necesita el núcleo para permanecer intacto de cara al esfuerzo de cizallamiento y al entorno hidrodinámico del tracto gastrointestinal. El núcleo hinchado de las tabletas gastrorretentivas comprende CARBOPOL® (polímero aniónico hinchado dependiente del pH), carbonatos/bicarbonatos y un super desintegrante, por ejemplo, polivinilpirrolidona XL. Se observó que las tabletas se hinchaban debido a la desintegración asistida por superdesintegrantes de la matriz de la tableta y la gelificación/hinchado de CARBOPOL® en presencia de carbonatos/bicarbonatos. Además, la liberación de CO_2 en el pH ácido del fluido GI confiere flotabilidad a la tableta.

Deshpande (1997b) evalúa membranas con diversas proporciones de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D, usadas en el desarrollo de sistemas de liberación controlada para la retención gástrica. La publicación enseña que cantidades crecientes de EUDRAGIT® NE 30D tienen un efecto normalizador sobre la permeabilidad general de la membrana, al tiempo que mejoran la elasticidad y la resistencia mecánica de la membrana. La publicación proporciona una relación óptima de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D como 70:30 en membranas para tabletas de recubrimiento. En esta relación, el documento informa que la combinación proporcionó suficiente elasticidad y resistencia para resistir la presión de expansión.

Las dos publicaciones de Deshpande mencionadas anteriormente no describen ni sugieren ninguna composición osmótica gastrorretentiva que pueda proporcionar una liberación controlada de un fármaco, particularmente fármacos débilmente básicos, durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas. Además, las dos publicaciones no abordan la incompatibilidad mutua de los dos polímeros y los efectos de la incompatibilidad del polímero sobre la duración de la flotación, el tiempo de retraso de flotación y la resistencia y elasticidad de la membrana para resistir el pH y las condiciones hidrodinámicas en el estómago. Las publicaciones tampoco discuten los efectos de las proporciones de polímeros ensayadas sobre el perfil de liberación prolongada de los agentes farmacéuticos activos con varios niveles de solubilidad.

CN 103 040 785describe una tableta gastrorretentiva que comprende una membrana semipermeable.

A pesar de las mejoras en la tecnología de retención gástrica, solo hay un puñado de productos que pueden aprovechar la tecnología gastrorretentiva debido a las limitaciones inherentes, ya sea por la solubilidad del agente farmacéutico activo o por un diseño de producto subóptimo.

Así, sigue existiendo una necesidad en la técnica de sistemas de suministro de fármacos gastrorretentivos que extiendan el tiempo de residencia gástrica y la duración de la flotación de los fármacos con NAW de manera que el fármaco se libere en una cantidad terapéutica, a una velocidad controlada, en la proximidad de su sitio de absorción (o acción) durante un período prolongado o llegue a otros sitios en el tracto GI de manera uniforme. Existe una necesidad en la técnica de sistemas de suministro de fármacos gastrorretentivos de rápida dilatación que proporcionen una liberación prolongada controlada de fármacos de índice terapéutico estrecho en una ventana terapéutica deseada. Sigue existiendo la necesidad de desarrollar sistemas de suministro de fármacos gastrorretentivos de rápida dilatación, adecuados para composiciones con cualquier capacidad de carga de fármacos, para proporcionar liberación prolongada, o liberación combinada inmediata y prolongada, de fármacos que posean al menos uno de los fundamentos mencionados anteriormente para la retención gástrica. En particular, existe una necesidad, en la técnica, de un sistema de suministro de fármacos gastrorretentivo que proporcione composiciones, que floten, por ejemplo, en aproximadamente 15-30 minutos o menos, y se expandan, por ejemplo, en aproximadamente una hora o menos (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos), a un tamaño que impida su paso a través del esfínter pilórico de un ser humano cuando esté en contacto con fluidos gástricos, permanezca en un estado expandido mientras proporciona una liberación prolongada del fármaco durante períodos prolongados, por ejemplo, aproximadamente de 6 a aproximadamente 24 horas, y luego se rompen en fragmentos o colapsan en un estado adecuado para vaciar la composición del tracto GI. La presente descripción proporciona composiciones autorreguladoras, osmóticas y flotantes gastrorretentivas que abordan los problemas de proporcionar una liberación uniforme del fármaco con una variabilidad farmacocinética mínima, mejorar la biodisponibilidad del fármaco, reducir el tiempo de retraso de flotación y proporcionar una expansión rápida, que es independiente del pH y de los alimentos, para evitar el tránsito prematuro de la composición a través del tracto GI.

4. Resumen

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una forma farmacéutica gastrorretentiva osmótica flotante que comprende:

a) un núcleo multicapa que comprende:

(i) una capa de tracción que contiene un agente farmacéutico activo, un ácido y un agente generador de gas, y

(ii) una capa de empuje; y

b) una membrana elástica permeable que contiene al menos un orificio y rodea el núcleo multicapa,

en donde la membrana elástica permeable comprende al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio y un plastificante,
en donde el copolímero de polimetacrilato de amonio es un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo,
en donde el plastificante está presente en una cantidad del 10 % en peso al 25 % en peso del copolímero, y
en donde el orificio en la membrana elástica permeable está en comunicación de fluidos con la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción, cuando está en contacto con un medio que simula las condiciones gástricas, puede flotar en aproximadamente 30 minutos o menos, y puede hincharse en aproximadamente una hora o menos hasta un tamaño que impida su paso a través de un esfínter pilórico de un ser humano y evita el tránsito prematuro a porciones inferiores del tracto gastrointestinal.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede proporcionar una liberación prolongada del agente farmacéutico activo, en el estómago de un paciente que consume la forma farmacéutica, durante un período de al menos aproximadamente 10 horas.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede permanecer en el estado hinchado durante al menos unas 10 horas.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una forma farmacéutica autorreguladora que, cuando entra en contacto con un medio que simula condiciones gástricas, flota en aproximadamente 30 minutos o menos y se hincha en aproximadamente una hora o menos hasta un tamaño que impide su paso a través de un esfínter pilórico de un ser humano, y colapsa o rompe cuando se libera al menos aproximadamente el 80 % del agente farmacéutico activo.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede exhibir una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en menos de aproximadamente 1 hora en 200 ml de tampón acetato de pH 4,5 a 37 °C.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede exhibir una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en aproximadamente 3 horas en aproximadamente 200 ml de medio de comida ligera a aproximadamente 37 °C. En ciertas modalidades, los medios de comida ligera comprenden cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, sales de fosfato, ácido cítrico y azúcar.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede, tras la disolución en aproximadamente 900 ml de un medio de disolución, que comprende, aproximadamente HCl 0,001 N con NaCl 10 mM, exhibir aproximadamente un 40 % de disolución del agente farmacéutico activo en aproximadamente 120 minutos.

En ciertas modalidades, tanto la capa de tracción como la capa de empuje de la forma farmacéutica de la presente descripción pueden comprender polímeros hidrófilos hinchables solubles en agua. En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable en la capa de empuje es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio mayor o igual a 600 000. En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable en la capa de tracción es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio menor o igual a 1 000 000. En ciertas modalidades, los polímeros hidrófilos hinchables solubles en agua son óxidos de polietileno. En ciertas modalidades, los pesos moleculares promedio de los óxidos de polietileno en la capa de tracción y la capa de empuje son diferentes para proporcionar un gradiente de viscosidad decreciente desde la capa de empuje a la capa de tracción. En ciertas modalidades, el gradiente de viscosidad de la capa de empuje a la capa de tracción puede ser suficiente para impedir la mezcla de las dos capas.

En ciertas modalidades, el plastificante puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 % en peso y aproximadamente el 20 % en peso de copolímero de polimetacrilato de amonio.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas de la forma farmacéutica de la presente descripción puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 % en peso y aproximadamente el 50 % en peso de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una tableta bicapa comprimida horizontalmente que comprende un eje largo y un eje corto.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una tableta bicapa en forma de cápsula, ovalada, modificada u ovalada comprimida horizontalmente. En ciertas modalidades, el eje largo puede tener entre aproximadamente 12 mm y aproximadamente 22 mm de largo y el eje corto puede tener entre aproximadamente 8 mm y aproximadamente 11 mm de largo.

En ciertas modalidades, el agente farmacéutico activo de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser un fármaco débilmente básico.

En ciertas modalidades, el óxido de polietileno de la forma farmacéutica de la presente descripción puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 200 000, aproximadamente 300 000, aproximadamente 400 000, aproximadamente 500 000, aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000 o valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, el óxido de polietileno de la forma farmacéutica de la presente descripción puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000, aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 3 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000, aproximadamente 6 000 000, aproximadamente 7 000 000, o valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable en la capa de tracción de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una mezcla de dos óxidos de polietileno que tienen pesos moleculares promedio de aproximadamente 7 000 000 y aproximadamente 200 000 que están presentes en una relación entre aproximadamente 1:99 y aproximadamente 10:90 respectivamente.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una sal de carbonato seleccionada del grupo que consiste en $NaHCO_3$, $CaCO_3$ y una de sus mezclas. En ciertas modalidades, el agente generador de gas puede ser una mezcla de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$.

En ciertas modalidades, el ácido de la forma farmacéutica de la presente descripción puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido bórico, ácido benzoico y sus combinaciones. En ciertas modalidades, el ácido puede ser ácido succínico.

En ciertas modalidades, el plastificante de la forma farmacéutica de la presente descripción puede seleccionarse del grupo que consiste en citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, propilenglicol y sebacato de dibutilo. En ciertas modalidades, el plastificante puede ser citrato de trietilo.

En ciertas modalidades, el copolímero de polimetacrilato de amonio de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo en forma de polvo (EUDRAGIT® RL PO).

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender además una capa cosmética sobre la membrana elástica permeable.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender además una capa de sellado entre el núcleo y la membrana elástica permeable. En ciertas modalidades, la capa de sellado de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender un polímero soluble en agua independiente del pH que contiene un polímero a base de hipromelosa o un polímero a base de acetato de polivinilo.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas de la forma farmacéutica de la presente descripción puede generar CO_2 independiente del estado de ayuno o de alimentación de un individuo.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede exhibir un tiempo de retraso de flotación de unos 15 minutos o menos en unos 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

En ciertas modalidades, la capa de empuje de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender además un osmógeno seleccionado del grupo que comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, sulfato de litio, sulfato de sodio, combinación de lactosa y sacarosa, combinación de lactosa y dextrosa, sacarosa, dextrosa, manitol, fosfato de sodio dibásico y sus combinaciones. En ciertas modalidades, el osmógeno puede ser cloruro de sodio.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede expandirse en aproximadamente 30 minutos o menos hasta un tamaño que impida su paso por el esfínter pilórico.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede expandirse en aproximadamente 30 minutos o menos hasta un tamaño que impida su paso por el esfínter pilórico. En ciertas modalidades, la forma

farmacéutica de la presente descripción puede exhibir al menos aproximadamente un 100 % de ganancia de volumen en aproximadamente 3 horas en aproximadamente 200 ml de un medio acuoso que comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, ácido cítrico, sales de fosfato y azúcar.

En ciertas modalidades, el medio que simula las condiciones gástricas puede ser un tampón acetato de pH 4,5.

En ciertas modalidades, la capa de empuje de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender un osmógeno y un polímero hidrófilo soluble en agua hinchable. En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable puede ser un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio mayor o igual a aproximadamente 600 000.

En ciertas modalidades, la capa de tracción de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender además un polímero hidrófilo hinchable soluble en agua.

En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo hinchable soluble en agua, de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio menor o igual a aproximadamente 1 000 000.

En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser un óxido de polietileno.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de calcio que está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, el plastificante de la forma farmacéutica de la presente descripción puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 10 % en peso y aproximadamente el 15 % en peso de copolímero de polimetacrilato de amonio cuaternario.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser una tableta bicapa ovalada, ovalada modificada o en forma de cápsula comprimida horizontalmente que comprende un eje largo y un eje corto. En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona una tableta bicapa en donde el eje largo tiene entre aproximadamente 12 mm a aproximadamente 22 mm de largo y el eje corto tiene entre aproximadamente 8 mm a aproximadamente 11 mm de largo.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede exhibir una ganancia de volumen de al menos aproximadamente el 100 % en aproximadamente 45 minutos en aproximadamente 200 ml de aproximadamente 0,01 N HCl.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la presente descripción puede exhibir una ganancia de volumen de al menos aproximadamente 150 % en aproximadamente 120 minutos en aproximadamente 200 ml de aproximadamente 0,01 N HCl.

En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable en la capa de tracción de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender uno o más óxidos de polietileno que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 000, aproximadamente 300 000, aproximadamente 400 000, aproximadamente 500 000, aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000 o valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo hinchable soluble en agua en la capa de empuje de la forma farmacéutica de la presente descripción puede comprender uno o más óxidos de polietileno que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000, aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 3 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000, aproximadamente 6 000 000, aproximadamente 7 000 000 o valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, el plastificante de la forma farmacéutica de la presente descripción puede ser citrato de trietilo.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona una forma farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde el agente farmacéutico activo es adecuado para el tratamiento la enfermedad de Parkinson.

5. Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa una representación esquemática de la forma farmacéutica osmótica gastrorretentiva de acuerdo con ciertas modalidades. La Figura 1 proporciona una representación esquemática de la forma farmacéutica gastrorretentiva, de acuerdo con ciertas modalidades, que ilustra un núcleo de tableta bicapa, que comprende una capa de empuje y una capa de tracción, la capa de sellado 1 que rodea el núcleo de la tableta, una membrana elástica permeable que rodea la capa de sellado 1, la capa de sellado 2 que rodea la membrana elástica permeable, una capa cosmética que rodea la capa de sellado 2 y un orificio que pasa a través de la capa de sellado 1, la membrana permeable y la capa de sellado 2, en donde el orificio está en comunicación de fluidos con el tirador. capa.

La Figura 2 compara los tiempos de retraso de flotación de la Tableta 1 y la Tableta 2 en aproximadamente 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5, mediante el uso del aparato de disolución USP III - Cilindro alternativo Biodis, a aproximadamente 25 dpm y aproximadamente 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 2 demuestra que las Tabletas 1 y 2 exhiben un tiempo de retraso de flotación de aproximadamente 15 minutos o menos.

La Figura 3 compara el hinchamiento volumétrico de las Tabletas 1 y 2 en aproximadamente 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5, mediante el uso de un método de botella giratoria, a aproximadamente 15 rpm y aproximadamente 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 3 muestra las ganancias de volumen de las tabletas 1 y 2 durante un período de 18 horas. La Figura 3 demuestra que las tabletas 1 y 2 exhiben una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en menos de 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 45 minutos.

La Figura 4 compara los perfiles de disolución de levodopa de las Tabletas 1 y 2, en aproximadamente 900 ml de tampón acetato de pH 4,5, mediante el uso del aparato de disolución USP I - Custom Basket, a aproximadamente 100 rpm y aproximadamente 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 4 demuestra que las Tabletas 1 y 2 exhiben menos de aproximadamente un 20 % de disolución de levodopa en aproximadamente 2 horas.

La Figura 5 compara los perfiles de disolución de levodopa de las Tabletas 1 y 2, en aproximadamente 200 ml de tampón acetato de pH 4,5, mediante el uso de un método de botella rotatoria, a aproximadamente 15 rpm y aproximadamente 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 5 demuestra que las Tabletas 1 y 2 exhiben menos de aproximadamente un 30 % de disolución de levodopa en aproximadamente 2 horas.

La Figura 6 compara los perfiles de disolución de levodopa de las Tabletas 1 y 2, en aproximadamente 250 ml de tampón acetato de pH 4,5, mediante el uso de un USP III - cilindro alternativo Biodis, a aproximadamente 25 dpm y aproximadamente 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 6 demuestra que las Tabletas 1 y 2 exhiben menos de aproximadamente un 30 % de disolución de levodopa en aproximadamente 2 horas.

La Figura 7 muestra el perfil de disolución cíclica de la levodopa de la tableta 1 y la tableta 2, mediante el uso de USP III - cilindro alternativo Biodis, a aproximadamente 25 dpm y aproximadamente 37 °C, con una disolución inicial en aproximadamente 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5, seguido de disolución en aproximadamente 250 ml de HCl 0,01 N y disolución final en aproximadamente 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 7 demuestra que las Tabletas 1 y 2 exhiben menos de aproximadamente un 30 % de disolución de levodopa en aproximadamente 2 horas.

La Figura 8 compara los perfiles de disolución de levodopa de la tableta 5 (240 mg de levodopa) y la tableta 6 (320 mg de levodopa), en 900 ml de un medio de disolución que comprende aproximadamente 10 mM de NaCl en aproximadamente 0,001 N HCl, mediante el uso de USP I - Custom Basket, en aproximadamente 100 rpm y aproximadamente 37 °C. La Figura 8 demuestra aproximadamente un 40 % de disolución de levodopa en aproximadamente 2 horas.

La Figura 9 compara el hinchamiento volumétrico de la tableta 5 (240 mg de levodopa) y la tableta 6 (320 mg de levodopa) en aproximadamente 200 ml de un medio acuoso que comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, sales de fosfato, ácido cítrico y azúcar (comida ligera medio), mediante el uso de un método de botella giratoria, a aproximadamente 15 rpm y aproximadamente 37 °C. La Figura 9 muestra la ganancia de volumen de la Tableta 5 y la Tableta 6 durante un período de 8 horas. La Figura demuestra que las tabletas 5 y 6 exhiben una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en aproximadamente 3 horas.

La Figura 10 muestra el perfil farmacocinético de levodopa mediante el uso de la Tableta 1 y la Tableta 2. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso de recubrimiento en su capa funcional que la tableta 1. La Figura 10 demuestra que la tableta 1 y la tableta 2 proporcionan una liberación prolongada de levodopa durante un período de aproximadamente 12 horas y son adecuadas para la administración una o dos veces al día.

La Figura 11 muestra los perfiles farmacocinéticos de levodopa mediante el uso la tableta 5 y la tableta 6. La tableta 5 contenía 240 mg de levodopa ("LD"), 64,80 mg de carbidopa ("CD") y 51,50 mg de PARTECK® M200. La tableta 6 contenía 320 mg de LD, 86,40 mg de CD y no PARTECK® M200. La Figura 11 demuestra que la Tableta 5 y la Tableta 6 proporcionan aproximadamente un 30 % de aumento en la biodisponibilidad en comparación con la Tableta 1 y la Tableta 2 (ver, por ejemplo, las Tabletas 1 y 2 en la Figura 10). La Figura 11 demuestra además la proporcionalidad de la dosis entre las concentraciones de las tabletas de 240 mg y 320 mg.

La Figura 12 muestra exploraciones de MRI en un estudio de MRI de período único, de tratamiento único y de etiqueta abierta de la tableta 5 (tableta de CD/LD-60/240 mg que contiene óxido de hierro negro como agente de contraste) en un sujeto sano en condiciones de alimentación. El estudio se diseñó para determinar el destino de

la tableta a las 8, 10, 12, 16 y 24 horas (± 30 minutos) después de la dosis. La Figura 12 demuestra que la capa de empuje que contiene óxido de polietileno con agente de contraste disperso se libera de la tableta entre 16 horas y 24 horas después de la dosis.

6. Descripción detallada

La presente descripción proporciona composiciones autorreguladoras osmóticas gastrorretentivas que, cuando entran en contacto con los fluidos gástricos, flotan en 30 minutos o menos, se expanden rápidamente en aproximadamente una hora o menos hasta un tamaño que impida su paso a través del esfínter pilórico y permanecen en estado expandido durante períodos prolongados, por ejemplo, aproximadamente de 6-24 horas. Las composiciones de la descripción maximizan la biodisponibilidad de los fármacos que poseen fundamentos para la administración gastrorretentiva. En particular, las composiciones de la descripción proporcionan la administración gastrorretentiva de fármacos que tienen tiempos de tránsito variables a través de varias regiones del tracto GI, tienen NAW en el tracto GI superior, son susceptibles de degradarse en un ambiente alcalino, requieren un ambiente ácido para una solubilidad máxima, proporcionan beneficios máximos con efectos secundarios mínimos cuando se absorben en el estómago, el duodeno y el intestino delgado proximal en lugar de, por ejemplo, el colon, y/o se precipitan en un ambiente alcalino. Las composiciones de la descripción mejoran la biodisponibilidad del fármaco al (1) retener la forma farmacéutica en el estómago durante un período prolongado, (2) extender la liberación del fármaco en el estómago o el tracto gastrointestinal superior, (3) proporcionar un perfil de liberación uniforme durante períodos prolongados y (4) minimizar la variabilidad farmacocinética del fármaco. La biodisponibilidad mejorada del fármaco proporcionada por las composiciones gastrorretentivas de la descripción reduce los efectos secundarios y mejora el cumplimiento del paciente.

Para mayor claridad, y no por medio de limitación, esta descripción detallada se divide en las siguientes subpartes:

6.1. Definiciones;
6.2. Formas posológicas autorreguladoras, osmóticas, flotantes gastrorretentivas;
6.3. Agentes activos;
6.4. Métodos de tratamiento;
6.5. Métodos de elaboración; y
6.6. Características de las formas farmacéuticas.

Cualquiera de las referencias en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

6.1. Definiciones

Los términos usados en esta descripción tienen generalmente su significado común en la técnica, dentro del contexto de la materia descrita y en el contexto específico en el que se usa cada término. Ciertos términos se discuten más abajo, o en otra parte de la descripción, para proporcionar orientación adicional al profesional en la descripción de las composiciones y métodos de la materia descrita y cómo fabricar y usarlos.

Como se usa en la presente, el uso de la palabra "un" o "una" cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la descripción puede significar "uno", pero es consistente también con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". Más aún, los términos "que tiene", "que incluye", "que contiene" y "que comprende" son intercambiables, y un experto en la técnica es consciente de que estos términos son términos abiertos.

Como se usa en la presente, "y/o" se refiere y abarca cualquiera y todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados. El término "aproximadamente" o "de manera aproximada", tal como se usa en la presente descripción, significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular según lo determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. El término "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, o hasta el 10 %, o hasta el 5 %, o hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, el término "aproximadamente", particularmente cuando se usa con respecto a sistemas o procesos biológicos, puede significar dentro de un orden de magnitud, o dentro de 5 veces, o dentro de 2 veces, de un valor.

Los términos "forma farmacéutica osmótica gastrorretentiva", "forma farmacéutica osmótica, autorreguladora, osmótica, flotante," o similares, se refieren a una forma farmacéutica flotante, osmótica de empujar-tirar autorreguladora que proporciona un vaciado gástrico retardado en comparación con los alimentos (por ejemplo, retención en el estómago más allá de la retención de alimentos).

El término "autorregulador" como se usa en la presente descripción se refiere a una forma farmacéutica gastrorretentiva que flota, se expande y finalmente se rompe, o cambia/colapsa para permitir el vaciado de la forma farmacéutica del tracto GI y del paciente.

Los términos "forma farmacéutica osmótica" y similares, como se usan en la presente descripción, se refieren a una forma farmacéutica osmótica de empujar y tirar que contiene una capa de tracción y una capa de empuje, en donde la capa de empuje se hincha para empujar la capa de tracción a través de un orificio, fuera del forma farmacéutica. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender dos o más capas.

El término ósmosis, como se usa en la presente descripción, se refiere al movimiento de un solvente desde una solución de baja concentración de soluto a un soluto o una solución de alta concentración de soluto a través de una membrana semipermeable o permeable. El término "agente osmótico" incluye polímeros hidrófilos hinchables y compuestos/osmógenos iónicos que consisten de sales inorgánicas.

Los términos "agente activo", "ingrediente activo", "agente farmacéutico activo", "ingrediente farmacéutico activo" y "fármaco", como se usan indistintamente en la presente descripción, se refieren a un compuesto de ingrediente farmacéutico activo (API), composición de materia o mezcla de los mismos que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico en el tratamiento de una enfermedad o condición fisiológica anormal. Debe entenderse que el agente activo incluye la forma neutra del fármaco, así como también sus sales, solvatos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables.

El término "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en relación con las composiciones farmacéuticas del tema descrito, se refiere a entidades y composiciones moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. Como se usa en la presente descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" también puede referirse a ser aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos, el Laboratorio de Estándares de Fármacos y el Formulario Nacional (NF) de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "biodisponibilidad", como se usa en la presente descripción, se refiere a la fracción de un fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica, medida a través de diversas métricas farmacocinéticas tales como $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf}.

Los términos "forma farmacéutica", "formulación", "composición" y "composición farmacéutica", como se usan indistintamente en la presente descripción, se refieren a productos farmacéuticos en la forma en que se comercializan para su uso, con una mezcla específica de ingredientes farmacéuticos activos y excipientes inactivos, en una configuración particular, por ejemplo, tabletas, cápsulas, partículas y distribuidos en una dosis particular.

El término "fluido gástrico simulado", como se usa en la presente descripción, se refiere al medio que se usa para imitar el entorno químico del medio gástrico *in vitro.*

El término "fluido gástrico", como se usa en la presente descripción, se refiere al medio que se encuentra en el estómago de un individuo.

Los términos "medio de disolución" y "medio que simula las condiciones gástricas", como se usan indistintamente en la presente descripción, se refieren a un medio de disolución que se usa para imitar las condiciones del fluido gástrico en un individuo. En ciertas modalidades, el medio de disolución comprende tampón de acetato de pH 4,5; HCl 0,01 N; HCl 0,001 N con NaCl 10 mM; o HCl 0,01 N con NaCl 150 mM.

El término "medio de comida ligera", como se usa en la presente descripción, se refiere a un medio gástrico que simula un medio de un individuo después del consumo de una comida ligera. El término "medio de comida ligera" se refiere a un medio acuoso que comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de calcio, ácido cítrico y azúcar.

El término "degradable", como se usa en la presente descripción, se refiere a capaz de modificarse, disolverse o descomponerse química y/o físicamente, por ejemplo, en el cuerpo de un paciente, dentro de un período de tiempo relevante.

El término "período prolongado" o similar, como se usa en la presente descripción, se refiere a un período que dura aproximadamente de una hora a varias horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas (por ejemplo, entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas). Un período prolongado (o similar) incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más horas.

Los términos "hinchable" e "hinchado", como se usan en la presente descripción con respecto a un polímero, pueden usarse indistintamente y se refieren a un polímero que se hincha al absorber fluido y/o atrapar CO_2.

Los términos "dilatación" y "expansión", como se usan en la presente descripción con respecto a una membrana, pueden usarse indistintamente y se refieren al estiramiento o distensión de la membrana debido a una presión hacia afuera (por ejemplo, presión de gas, o presión debido al hinchamiento de un polímero en el núcleo) en la membrana.

El término "dilatación rápida", como se usa en la presente descripción con respecto a una membrana, se refiere a que la expansión de la membrana es más rápida que el hinchamiento del núcleo debido a la imbibición de fluido y la generación de CO_2. En ciertas modalidades, el término "dilatación rápida" se refiere a la expansión de la membrana para proporcionar al menos un 50 % de ganancia de volumen de la forma farmacéutica desde su volumen inicial en aproximadamente 30 minutos o menos.

Los términos "cizallamiento" y "efecto de cizallamiento", como se usan en la presente descripción, pueden usarse indistintamente y se refieren a ondas peristálticas que se mueven desde el cuerpo medio del estómago hasta el píloro, particularmente en un estado alimentado.

Los términos "formador de poros" y similares, como se usan en la presente descripción, se refieren a polímeros solubles en agua y/o pequeñas moléculas solubles en agua que formarán poros o canales (es decir, se comportarán como un agente canalizador) en la capa/membrana funcional, que aumentan de esta manera la permeabilidad de la membrana.

El término "membrana permeable", como se usa en la presente descripción, se refiere a una membrana polimérica o una película que es sustancialmente permeable al paso de solutos y al paso de fluidos/disolventes. La "membrana permeable" puede contener polímeros poco solubles con o sin formador(es) de poros, o polímeros insolubles con formador(es) de poros, que permitirán el paso de partículas y fluidos a través de la membrana por difusión.

El término "membrana semipermeable", como se usa en la presente descripción, se refiere a una membrana polimérica o una película que es sustancialmente impermeable al paso de solutos, incluyendo fármaco y otros excipientes/ingredientes y sustancialmente permeable al paso de fluidos/disolventes.

El término "sustancialmente libre", como se usa en la presente descripción, se refiere a excluir cualquier cantidad funcional (por ejemplo, no contaminante), que se refiere a cualquier cantidad que contribuya o tenga un efecto sobre el perfil de liberación o el tiempo de retraso de la composición.

Los términos "orificio" y "agujero", como se usan en la presente descripción, pueden usarse indistintamente e incluyen, pero no se limitan a, al menos un medio de abertura/salida en los recubrimientos de la composición osmótica gastrorretentiva para proporcionar comunicación de fluidos con la capa de tracción. La abertura se puede formar mediante perforación manual o con láser de la capa de membrana y las capas de sellado, a menudo en el lado que mira hacia la capa de tracción.

El término "paciente", como se usa en la presente descripción, se refiere a un mamífero humano o no humano que puede necesitar recibir una forma farmacéutica osmótica gastrorretentiva de la presente descripción.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente descripción, pueden usarse indistintamente y se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de impedir o impedir parcialmente una enfermedad, síntoma o condición patológica y/o puede ser terapéutico en términos de un alivio o cura parcial o completo de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a una condición patológica. Así, "tratamiento" (y similares) cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye, pero no se limita a: (a) Impedir que se produzca una afección patológica en un individuo que puede estar predispuesto a desarrollar la afección, pero, por ejemplo, aún no se ha diagnosticado que tenga tal afección (por ejemplo, haciendo que los síntomas clínicos de tal afección no se desarrollen); (b) inhibir, detener o reducir el desarrollo de la condición patológica o sus síntomas clínicos; y (c) aliviar los síntomas asociados con la condición patológica.

El término "tracto gastrointestinal superior", como se usa en la presente descripción, se refiere al estómago y las partes proximales del intestino delgado, por ejemplo, el duodeno y el yeyuno.

El término "tracto gastrointestinal inferior", como se usa en la presente descripción, se refiere a partes distales del intestino delgado, por ejemplo, el íleon, y todo el intestino grueso, incluyendo el colon, ciego y recto.

El término "flotante" o similar, como se usa en la presente descripción junto con una "forma farmacéutica gastrorretentiva flotante" o similar, se refiere a una forma farmacéutica que tiene una densidad en masa menor que el fluido gástrico y el fluido gástrico simulado (SGF). Tales formas farmacéuticas son "flotantes" en el sentido de que permanecen flotando en los fluidos gástricos del estómago o SGF durante un periodo de tiempo determinado.

El término "tiempo de retraso de flotación", como se usa en la presente descripción, incluye el tiempo entre la adición de una forma farmacéutica a un medio y el momento en que la forma farmacéutica comienza a flotar en la superficie del medio (por ejemplo, en un entorno *in vitro*), o el tiempo entre el consumo de una forma farmacéutica por un usuario y el momento en que la forma farmacéutica comienza a flotar en la superficie del fluido gástrico (por ejemplo, en un entorno *in vivo*).

El término "tiempo de retraso de disolución", como se usa en la presente descripción, se refiere al tiempo entre la adición de una forma farmacéutica a un medio y el momento en que el agente activo comienza a disolverse en el medio.

El término "medio", como se usa en la presente descripción, se refiere a un medio de disolución en una configuración *in vitro* y fluido gástrico en una configuración *in vivo*.

El término "gradiente de viscosidad", como se usa en la presente descripción, se refiere a una diferencia de viscosidad entre capas adyacentes de las formas farmacéuticas gastrorretentivas multicapa de la descripción. El término "gradiente de viscosidad decreciente", como se usa en la presente descripción, se refiere a una disminución de la viscosidad de la capa de empuje a la capa de tracción, en donde la capa de empuje y la capa de tracción son adyacentes entre sí, o una disminución de la viscosidad entre capas de tracción adyacentes.

El término "liberación modificada", como se usa en la presente descripción, se refiere a formas farmacéuticas o composiciones que se formulan para modificar la liberación del fármaco y la disponibilidad del fármaco, después de la administración, durante un período de tiempo deseado que es más largo que el correspondiente período de liberación inmediata, lo que permite de esta manera una reducción de la frecuencia de dosificación. Las formas o composiciones de dosificación de liberación modificada pueden incluir, entre otras, formas farmacéuticas o composiciones de "liberación prolongada", "liberación controlada", "liberación prolongada controlada", "liberación retardada" y "liberación pulsátil".

Los términos "liberación prolongada", "liberación controlada" y "liberación prolongada controlada", como se usan en la presente descripción, pueden usarse indistintamente y se refieren a formas farmacéuticas de liberación modificada o composiciones que se formulan para mantener la concentración objetivo del fármaco administrado, sobre un período de tiempo prolongado después de la administración, en comparación con un fármaco presentado como una forma farmacéutica de liberación inmediata.

El término "liberación retardada", como se usa en la presente descripción, se refiere a composiciones o formas farmacéuticas de liberación modificada que se formulan para liberar una porción o porciones discretas del fármaco en un momento distinto al inmediato después de la administración.

El término "liberación pulsátil" como se usa en la presente descripción, se refiere a formas farmacéuticas de liberación modificada o composiciones que se formulan para liberar porciones discretas de fármaco en pulsos discretos a intervalos discretos después de la administración.

El término "altamente soluble", como se usa en la presente descripción, se refiere a fármacos/agentes farmacéuticos activos/agentes activos con una solubilidad superior a aproximadamente 100 mg/ml de agua; el término "moderadamente soluble", como se usa en la presente descripción, se refiere a fármacos/agentes farmacéuticos activos/agentes activos con una solubilidad de entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml de agua; el término "escasamente soluble" (o "apenas soluble"), como se usa en la presente descripción, se refiere a fármacos/agentes farmacéuticos activos/agentes activos con una solubilidad de entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 0,1 mg/ml de agua; y el término "insoluble", como se usa en la presente descripción, se refiere a fármacos/agentes farmacéuticos activos/agentes activos con una solubilidad de menos de aproximadamente 0,1 mg/ml de agua.

6.2. Formas posológicas autorreguladoras, osmóticas y flotantes gastrorretentivas

La presente descripción proporciona composiciones autorreguladoras osmóticas gastrorretentivas que, cuando están en contacto con fluido gástrico/SGF, flotan en aproximadamente 30 minutos o menos, se expanden en aproximadamente una hora o menos hasta un tamaño que impida su paso a través del esfínter pilórico, y permanecen en un estado expandido durante períodos prolongados, por ejemplo, aproximadamente de 6-24 horas. En ciertas modalidades, las composiciones pueden proporcionar una liberación prolongada de un agente farmacéutico activo, así como también, opcionalmente, una liberación inmediata del mismo o diferente agente farmacéutico activo. En ciertas modalidades, las composiciones de la descripción pueden proporcionar una liberación retardada o una liberación prolongada retardada de un agente farmacéutico activo. Las composiciones de la descripción incluyen: i) un núcleo de tableta multicapa hinchable que comprende una capa de tracción y una capa de empuje; y ii) una membrana elástica permeable (o semipermeable) de rápida dilatación que rodea el núcleo hinchable, en donde la membrana comprende un plastificante y al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio, por ejemplo, un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. En ciertas modalidades, la membrana puede comprender acetato de celulosa y un formador de poros, por ejemplo, polietilenglicol (PEG).

En ciertas modalidades de la descripción, la composición osmótica gastrorretentiva autorreguladora, que continúa hinchándose y eventualmente se rompe, o colapsa para vaciarse del tracto GI, después de la liberación de al menos aproximadamente el 80 % del fármaco del sistema, comprende: (i) un núcleo de tableta multicapa hinchable que comprende una capa de tracción que comprende un agente activo, un agente generador de gas y al menos un

polímero hidrófilo soluble en agua hinchable; y una capa de empuje que comprende al menos un polímero hidrófilo soluble en agua hinchable y al menos un osmógeno; y (ii) una membrana elástica permeable, que contiene un orificio/agujero en comunicación de fluidos con la capa de tracción, sobre el núcleo de la tableta bicapa, y que comprende un plastificante y al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa es un núcleo de tableta bicapa.

En ciertas modalidades, las composiciones osmóticas autorreguladoras gastrorretentivas de la descripción pueden permanecer en un estado expandido en el estómago de un paciente y proporcionar un suministro eficiente de fármacos en el tracto gastrointestinal durante períodos prolongados, debido a la presencia de al menos un óxido de polietileno, que tiene un peso molecular promedio mayor o igual a 600 000, en la capa de empuje, que se hincha mediante la imbibición de agua del fluido gástrico para (1) aumentar el tamaño de la forma farmacéutica para promover la retención gástrica, (2) controlar osmóticamente la liberación del fármaco al proporcionar una presión constante sobre la capa de tracción que comprende la dispersión/solución del fármaco, (3) soportar la membrana y mantener la integridad de la tableta en un estado hinchado durante períodos prolongados, y (4) atrapar el gas generado (por ejemplo, CO_2) para proporcionar flotabilidad. En ciertas modalidades, las composiciones osmóticas, orales, gastrorretentivas flotante de la descripción son estables y proporcionan la liberación controlada deseada del fármaco en el tracto gastrointestinal debido a la presencia de al menos un óxido de polietileno, que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 000, y opcionalmente, una pequeña cantidad de poli (óxido de etileno), que tiene un peso molecular promedio superior o igual a 600 000, en la capa de tracción. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta se hincha para soportar la membrana, y tanto el núcleo de la tableta como la membrana mantienen la integridad de la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta se hincha y atrapa CO_2 para proporcionar flotabilidad a la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, el hinchamiento del núcleo de la tableta se debe al hinchamiento de la capa de tracción y la capa de empuje.

Con el propósito de ilustración y no de limitación, la Figura 1 proporciona una representación esquemática de la forma farmacéutica gastrorretentiva, de acuerdo con ciertas modalidades, que ilustra un núcleo de tableta bicapa, que comprende una capa de empuje y una capa de tracción, la capa de sellado 1 que rodea el núcleo de la tableta, una membrana elástica permeable que rodea la capa de sellado 1, la capa de sellado 2 que rodea la membrana elástica permeable, una capa cosmética que rodea la capa de sellado 2 y un orificio que pasa a través de la capa de sellado 1, la membrana permeable y la capa de sellado 2, en donde el orificio está en comunicación de fluidos con la capa de tracción.

6.2.1. Núcleo de tableta multicapa hinchable

En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa hinchable comprende una capa de empuje y una capa de tracción. En ciertas modalidades, la capa de tracción y la capa de empuje se comprimen horizontalmente en un núcleo de tableta bicapa. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa puede comprender una capa de empuje entre dos capas de tracción. En ciertas modalidades, la relación de la capa de tracción y la capa de empuje en el núcleo de la tableta está entre aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1. En ciertas modalidades, la relación de la capa de tracción y la capa de empuje en el núcleo de la tableta es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1 o cualquier relación intermedia entre las mismas.

6.2.1.1. Capa de tracción

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un agente farmacéutico activo, un polímero hidrófilo hinchable soluble en agua, un ácido y un agente generador de gas. En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo soluble en agua hinchable es una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, hidroxipropilcelulosa, carbómero u óxido de polietileno, por ejemplo, POLYOX™. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio inferior o igual a 1 000 000. En ciertas modalidades, el polietileno tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100 000, aproximadamente 200 000, aproximadamente 300 000, aproximadamente 400 000, aproximadamente 500 000, aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000 o valores intermedios entre los mismos. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye además un aglutinante, un desintegrante y un estabilizador para impedir la degradación del polietileno. En ciertas modalidades, la presencia de desintegrante es opcional. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un fármaco o fármacos débilmente básicos. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un fármaco con cualquier nivel de solubilidad, por ejemplo, fármaco o fármacos muy solubles, moderada y escasamente solubles. En ciertas modalidades, la solubilidad de fármacos moderada o escasamente solubles se mejora mediante extrusión por fusión en caliente, molienda, nanomolienda o secado por pulverización. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede incluir fármacos con cualquier forma polimórfica, por ejemplo, forma cristalina o amorfa. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye gránulos de fármaco intermedio que contienen fármaco; y excipientes extragranulares, tabletas en una mezcla de la capa de tracción. En ciertas modalidades, los gránulos de fármacos intermedios se elaboran mediante granulación en seco o granulación en húmedo. En ciertas modalidades, el fármaco se mezcla con excipientes mediante extrusión por fusión en caliente o secado por pulverización para obtener una mezcla de la capa de empuje. En ciertas modalidades, los gránulos de fármaco intermedio comprenden un agente activo, un polímero hidrófilo, un ácido, un

aglutinante, un estabilizador y (opcionalmente) un desintegrante. En ciertas modalidades, los componentes extragranulares comprenden al menos uno o varios agentes generadores de gas. En ciertas modalidades, el o los agentes generadores de gas están presentes en gránulos de fármaco intermedios y/o una porción extragranular. En ciertas modalidades, los excipientes extragranulares pueden incluir además una carga, un deslizante y/o un lubricante. En ciertas modalidades, el ácido presente en la mezcla de la capa de tracción acelera la generación de CO_2 de agentes generadores de gas y/o estabiliza el fármaco. En ciertas modalidades, el ácido está presente en gránulos de fármaco intermedio y/o una porción extragranular de la mezcla de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, el óxido de polietileno presente en la capa de tracción es un agente de suspensión y un agente de control de la liberación. En ciertas modalidades, el óxido de polietileno también actúa como aglutinante. En ciertas modalidades, el peso molecular promedio del óxido de polietileno (por ejemplo, POLYOX ™) en la capa de tracción afecta la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, por ejemplo, un aumento en el peso molecular promedio del óxido de polietileno aumenta la viscosidad de la capa de tracción y el control de la liberación de fármacos. En ciertas modalidades, la viscosidad de la capa de tracción puede adaptarse para proporcionar un perfil de liberación de fármaco deseado. En ciertas modalidades, la viscosidad de la capa de tracción puede modificarse mezclando una pequeña cantidad de óxido de polietileno con un peso molecular promedio mayor o igual a 600 000 con al menos un óxido de polietileno con un peso molecular promedio menor o igual a 1 000 000, en donde los dos polímeros no tienen el mismo peso molecular promedio. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un óxido de polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 100 000, aproximadamente 200 000, aproximadamente 300 000, aproximadamente 600 000 o sus mezclas, y un óxido de polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000, o aproximadamente 7 000 000. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 200 000 y un polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000 o aproximadamente 7 000 000. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un polietileno con un peso molecular promedio superior o igual a 600 000 y un polietileno con un peso molecular promedio inferior o igual a 1 000 000 en una relación de entre aproximadamente 1:99 y aproximadamente 10:90. En ciertas modalidades, la cantidad total de polietileno en la capa de tracción está en intervalo de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 80 % en peso, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 75 % en peso, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 70 % en peso, de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 65 % en peso, de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 55 % en peso, de aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 5 % en peso, o cualquiera de los valores intermedio entre los mismos, de la mezcla de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un(os) aglutinante(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en, pero no se limitan a, povidona K 90, hipromelosa, almidón, acacia, goma gellan, hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad, metilcelulosa, metilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, acetatos de polivinilo (por ejemplo, KOLLICOAT® SR), óxido de polietileno (por ejemplo, POLYOX™), polietilenglicol, alginatos, alcohol polivinílico pegilado y cualquiera de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

En ciertas modalidades, los aglutinantes están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 2 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 4 % en peso, aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 6 % en peso, aproximadamente 7 % en peso, aproximadamente 8 % en peso, aproximadamente 9 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 11 % en peso, aproximadamente 12 % en peso, aproximadamente 13 % en peso, aproximadamente 14 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 16 % en peso, aproximadamente 17 % en peso, aproximadamente 18 % en peso, aproximadamente 19 % en peso, aproximadamente 20 % en peso o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye al menos un estabilizador para impedir la degradación del óxido de polietileno. En ciertas modalidades, el estabilizador es un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus sales, tocoferoles, sales de sulfito tales como metabisulfito de sodio o sulfito de sodio, sulfuro de sodio, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado, (BHT), palmitato de ascorbilo, galato de propilo y cualquiera de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el antioxidante es BHT. En ciertas modalidades, el estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, el estabilizador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en peso, aproximadamente 0,02 % en peso, aproximadamente 0,03 % en peso, aproximadamente 0,04 % en peso, aproximadamente 0,05 % en peso, aproximadamente 0,06 % en peso, aproximadamente 0,07 % en peso, aproximadamente 0,08 % en peso, aproximadamente 0,09 % en peso, aproximadamente 0,10 % en peso, 0,2 % en peso, 0,3 % en peso, 0,4 % en peso, 0,5 % en peso, 1 % en peso, 5 %

en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye al menos un ácido que acelera la generación de CO_2 de agentes generadores de gas. En ciertas modalidades, la generación más rápida de CO_2 reduce el tiempo de retraso de flotación. En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas osmóticas autorreguladoras gastrorretentivas que contienen polímeros hinchables y un agente o agentes generadores de gas pueden flotar rápidamente sobre los fluidos gástricos porque el gas generado y atrapado dentro de los polímeros hinchables disminuye la densidad del sistema. En ciertas modalidades, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido bórico, ácido benzoico y sus combinaciones. En ciertas modalidades, el ácido es ácido succínico o tartárico. En ciertas modalidades, la generación de CO_2de los agentes generadores de gas depende del tamaño de partícula del ácido, por ejemplo, un tamaño de partícula más pequeño proporciona una generación más rápida de CO_2. En ciertas modalidades, la presencia de ácido estabiliza el agente activo. En ciertas modalidades, el ácido está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 50 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, el ácido está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un agente o agentes generadores de gas para una rápida expansión y flotación de la forma farmacéutica. El o los agentes generadores de gas generan CO_2 con la imbibición de fluido gástrico en la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, la presencia de ácido en la capa de tracción acelera la generación de CO_2 con la imbibición de fluido gástrico en la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, uno o varios agentes generadores de gas generan CO_2independiente del estado de ayuno o de alimentación de un individuo. Los ejemplos de agentes generadores de gas presentes en la capa de tracción incluyen, pero no se limitan a, todos los carbonatos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, sales de carbonato y bicarbonato de metales alcalinos y alcalinotérreos, que pueden interactuar con el ácido para la generación de gas *in situ*. En ciertas modalidades, el agente generador de gas es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio y/o carbonato de calcio. En ciertas modalidades, una mezcla de carbonato de calcio y bicarbonato de sodio proporciona la liberación sostenida deseada de CO_2. En ciertas modalidades, el/los agente/s generador/es de gas está/n presente/s en una cantidad de al menos un 5 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, el agente generador de gas está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción comprende una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de calcio como agente o agentes generadores de gas y un ácido, por ejemplo, ácido succínico. En ciertas modalidades, están presentes cantidades equinormales de ácido y agente(s) que generan gas en la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender un superdesintegrante que incluye carmelosa cálcica, carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona (homopolímero reticulado de N-vinil-2-pirrolidona), hidroxipropilcelulosas poco sustituidas, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, ácido algínico y alginatos, derivados del ácido acrílico y varios almidones o cualquiera de sus combinaciones.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye al menos un lubricante seleccionado del grupo que comprende estearato de magnesio, monoestearatos de glicerilo, ácido palmítico, talco, cera de carnauba, estearato de calcio de sodio, lauril sulfato de sodio o de magnesio, jabones de calcio, estearato de zinc, monoestearatos de polioxietileno, silicato de calcio, dióxido de silicio, aceites y grasas vegetales hidrogenados, ácido esteárico y cualquiera de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio. En ciertas modalidades, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 5 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso aproximadamente 1,6 % en peso, aproximadamente 1,7 % en peso, aproximadamente 1,8 % en peso, aproximadamente 1,9 % en peso, aproximadamente 2 % en peso, aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 3,5 % en peso, aproximadamente 4 % en peso, aproximadamente 4,5 % en peso, aproximadamente 5 % en peso o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye al menos un deslizante seleccionado del grupo que comprende talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, fosfato de calcio tribásico y

cualquiera de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el deslizante es dióxido de silicio coloidal. En ciertas modalidades, el deslizante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso de la capa de tracción. En ciertas modalidades, el deslizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso, aproximadamente 0,2 % en peso, aproximadamente 0,3 % en peso, aproximadamente 0,4 % en peso, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 2 % en peso, aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 3,5 % en peso, aproximadamente 4 % en peso, aproximadamente 4,5 % en peso, aproximadamente 5 % en peso o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción comprende además manitol. En ciertas modalidades, el manitol se usa como carga y/o como ayuda a la compresión. En ciertas modalidades, el manitol se usa como agente osmótico secundario. En ciertas modalidades, el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 20 % en peso de la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción puede incluir una capa de placebo y una capa activa que contiene al menos un agente farmacéutico activo. En ciertas modalidades, la capa de placebo incluye al menos un polietileno que tiene un peso molecular promedio inferior o igual a 1 000 000. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye múltiples capas activas que contienen el mismo fármaco para proporcionar liberación de fármaco con una concentración de fármaco creciente. En ciertas modalidades, las múltiples capas activas contienen diferentes fármacos.

6.2.1.2. Capa de empuje

En ciertas modalidades, la capa de empuje incluye un polímero hidrófilo hinchable soluble en agua, un osmógeno, un lubricante y un pigmento de color. En ciertas modalidades, el polímero hidrófilo hinchable soluble en agua es óxido de polietileno, por ejemplo, POLYOX™. En ciertas modalidades, el óxido de polietileno en la capa de empuje tiene un peso molecular promedio superior o igual a 600 000. En ciertas modalidades, el peso molecular promedio del óxido de polietileno en la capa de empuje es aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000, aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 3 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000, aproximadamente 6 000 000, aproximadamente 7 000 000 o cualquiera de sus valores intermedios. En ciertas modalidades, la cantidad de óxido de polietileno en la capa de empuje es suficiente para proporcionar una recuperación completa del fármaco (es decir, la capa de tracción se expulsa totalmente); la forma farmacéutica restante, con la capa de empuje solamente, se rompe o se colapsa/encoge para el vaciado completo de la composición del tracto GI y del paciente. En ciertas modalidades, el óxido de polietileno está presente en una cantidad del 50 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso de la capa de empuje. En ciertas modalidades, el óxido de polietileno está presente en una cantidad de aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 65 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 95 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de empuje. En ciertas modalidades, el polietileno está presente en una cantidad del 10 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de la composición de la tableta recubierta. En ciertas modalidades, el óxido de polietileno está presente en una cantidad de aproximadamente 11 % en peso, aproximadamente 12 % en peso, aproximadamente 13 % en peso, aproximadamente 14 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 16 % en peso, aproximadamente 17 % en peso, aproximadamente 18 % en peso, aproximadamente 19 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la composición de la tableta recubierta.

En ciertas modalidades, la cantidad y el peso molecular promedio del polietileno en la capa de empuje afectan al perfil de liberación del fármaco. En ciertas modalidades, el peso molecular promedio del polietileno en la capa de empuje se selecciona para proporcionar suficiente expansión de la capa de empuje para la recuperación completa del fármaco en un período de tiempo deseado. En ciertas modalidades, el peso molecular promedio del óxido de polietileno en la capa de empuje proporciona una recuperación completa del fármaco, mientras se mantiene intacta la forma farmacéutica.

En ciertas modalidades, la capa de empuje incluye un lubricante seleccionado del grupo que comprende estearato de magnesio, monoestearatos de glicerilo, ácido palmítico, talco, cera de carnauba, estearato de calcio sódico, lauril sulfato de sodio o de magnesio, jabones de calcio, estearato de zinc, monoestearatos de polioxietileno, silicato de calcio, dióxido de silicio, aceites y grasas vegetales hidrogenados, ácido esteárico y cualquiera de sus combinaciones. En ciertas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio. En ciertas modalidades, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 2 % en peso de la capa de empuje. En ciertas modalidades, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1 % en peso,

aproximadamente 1,1 % en peso, aproximadamente 1,2 % en peso, aproximadamente 1,3 % en peso, aproximadamente 1,4 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 1,6 % en peso, aproximadamente 1,7 % en peso, aproximadamente 1,8 % en peso, aproximadamente 1,9 % en peso, aproximadamente 2 % en peso o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de empuje.

En ciertas modalidades, la capa de empuje comprende al menos un osmógeno. En ciertas modalidades, el osmógeno incluye compuestos iónicos de sales inorgánicas que proporcionan un diferencial de concentración para el flujo osmótico de líquido en la composición. La velocidad a la que el polímero soluble en agua en la capa de empuje absorbe agua depende de la presión osmótica generada por la capa de empuje y la permeabilidad del recubrimiento de la membrana. A medida que el polímero soluble en agua en la capa de empuje absorbe agua, se expande en volumen, lo que empuja la solución o suspensión de fármaco presente en la capa de extracción fuera del núcleo de la tableta a través de un orificio en la membrana. En ciertas modalidades, la presencia del orificio en la membrana impide el desgarro de la membrana y mantiene intacta la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, el orificio libera el exceso de presión acumulado durante el hinchamiento de la forma farmacéutica, por ejemplo, la capa de empuje, y permite que la membrana permanezca intacta en las condiciones hidrodinámicas del tracto gastrointestinal. En ciertas modalidades, la presencia de un orificio en la membrana permite que la composición proporcione una liberación prolongada del fármaco durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, sin perder los atributos gastrorretentivos del sistema (atributos GRS), y romperse o colapsarse para vaciarse del tracto GI y el paciente. En ciertas modalidades, el osmógeno es un compuesto iónico seleccionado del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, sulfato de litio, sulfato de sodio, combinación de lactosa y sacarosa, combinación de lactosa y dextrosa, sacarosa, dextrosa, manitol, fosfato de sodio dibásico y sus combinaciones. En ciertas modalidades, el osmógeno es cloruro de sodio. En ciertas modalidades, el osmógeno está presente en una cantidad de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso de la capa de empuje. En ciertas modalidades, el osmógeno está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 6 % en peso, aproximadamente 7 % en peso, aproximadamente 8 % en peso, aproximadamente 9 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, de la capa de empuje.

En ciertas modalidades, la capa de empuje incluye al menos un pigmento para identificar la capa de empuje en el núcleo de la tableta multicapa. En ciertas modalidades, el pigmento en la capa de empuje es útil para identificar el lado de la capa de tracción mientras se perfora un orificio en el lado de la capa de fármaco (lado de la capa de tracción) de las tabletas multicapa recubiertas. En ciertas modalidades, la capa de empuje incluye al menos un pigmento que comprende óxido de hierro o colores a base de laca. En ciertas modalidades, el pigmento es un color de base laca. En ciertas modalidades, el pigmento es un pigmento de óxido de hierro, por ejemplo, pigmento de óxido negro o mezcla de rojo. En ciertas modalidades, el pigmento está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 2 % en peso de la capa de empuje.

6.2.2. Membrana/Capa funcional

Las composiciones de la descripción comprenden una membrana que es una membrana elástica insoluble en agua, permeable o semipermeable que rodea el núcleo de la tableta multicapa. La membrana permite el flujo de fluido gástrico en la composición e inicia la generación de gas a partir de los agentes generadores de gas, y la flexibilidad de la membrana permite una rápida expansión y flotación de la composición. En ciertas modalidades, la membrana comprende un plastificante y al menos un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (copolímero de polimetacrilato de amonio).

El copolímero de polimetacrilato de amonio proporciona permeabilidad a la membrana y el plastificante proporciona elasticidad y resistencia mecánica a la membrana. Los plastificantes proporcionan elasticidad a la membrana, lo que asegura que la membrana no se rompa al dilatarse y que el sistema de suministro de fármacos osmóticos gastrorretentivos proporcione las características deseadas para la liberación del fármaco, el equilibrio hidrodinámico y la resistencia mecánica para soportar las variaciones de pH y cizallamiento en el estómago durante la alimentación y el ayuno. En ciertas modalidades, a medida que la disolución del fármaco en el núcleo de la tableta avanza, el plastificante se desprende de la membrana. En ciertas modalidades, la lixiviación del plastificante hace que la membrana sea frágil, de manera que la membrana no permanece intacta y la forma farmacéutica se rompe en pedazos al final de la liberación del fármaco. Los plastificantes hidrófilos adecuados para la descripción incluyen, entre otros, glicerina, polietilenglicol, éter monometálico de polietilenglicol, propilenglicol y solución de sorbitol. Los plastificantes hidrófobos adecuados para la descripción incluyen, pero no se limitan a, acetil citrato de tributo, acetil citrato de tritilo, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina, citrato de tributo, citrato de tritilo, gelucire 39/01 y gelucire 43/01. En ciertas modalidades, los plastificantes incluyen diversos polietilenglicoles, glicerina y/o citrato de trietilo. En una modalidad preferida de la descripción, el plastificante es citrato de trietilo.

En ciertas modalidades de la descripción, la membrana elástica permeable comprende dos (o más) polímeros: al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, 1:2:0,2), EUDRAGIT ® RS 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo,

metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, 1:2:0,1), EUDRAGIT® RL PO (solución de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo en cloruro, 1:2:0,2 en polvo) y EUDRAGIT® RS PO (solución de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, 1:2:0,1 en forma de polvo) para mejorar la permeabilidad, y al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D (dispersión de polivinilo acetato, polivinilpirrolidona y un lauril sulfato de sodio), EUDRAGIT® NE 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo) y EUDRAGIT® NM 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo y m metacrilato de etilo), para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción). La membrana puede incluir además un polímero hidrófilo y/o un polímero no iónico soluble en agua que actúe como formador de poros, para modificar su elasticidad, permeabilidad y resistencia a la tracción.

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable proporciona las características deseadas para la liberación del fármaco y la resistencia a la tracción para soportar el peristaltismo y la contractilidad mecánica del estómago (cizallamiento). La combinación de (1) un polímero hidrófilo soluble en agua en el núcleo de la tableta, y (2) la única membrana elástica permeable formada sobre el núcleo de la tableta por el recubrimiento de una dispersión homogénea de (a) al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT® RL PO, y EUDRAGIT® RS PO (colectivamente "copolímeros de polimetacrilato de amonio") para mejorar la permeabilidad, y (b) al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D, EUDRAGIT® NE 30D y EUDRAGIT® NM 30D (colectivamente "dispersiones de copolímero de polimetacrilato neutro") para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción), proporciona la deseada liberación prolongada del fármaco mientras mantiene la integridad del núcleo de la tableta en un estado expandido, prolongando así el tiempo de residencia gástrica e impidiendo que la forma farmacéutica se vacíe del estómago hasta la liberación sustancial o completa del fármaco, generalmente después de un período prolongado. En ciertas modalidades, al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D/EUDRAGIT® RL PO/EUDRAGIT® RS PO está presente en una relación con al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D/EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D (es decir, RL/RS:SR/NE/NM) de entre 0:100 y 100:0. En ciertas modalidades, al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D/EUDRAGIT® RL PO/EUDRAGIT® RS PO y al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D/EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D están presentes en una relación de entre aproximadamente 0,5:99,5 a aproximadamente 99,5:0,5, que incluye, pero no se limitan a: 1:99, 2:98, 3:97, 4:96, 5:95, 6:94, 7:93, 8:92, 9:91, 10:90, 11:89, 12:88, 13:87, 14:86, 15:85, 16:84, 17:83, 18:82, 19:81, 20:80, 21:79, 22:78, 23:77, 24:76, 25:75, 26:74, 27:73, 28:72, 29:71, 30:70, 31:69, 32:68, 33:67, 34:66, 35:65, 36:64, 37:63, 38:62, 39:61, 40:60, 41:59, 42:58, 43:57, 44:56, 45:55, 46:54, 47:53, 48:52, 49:51, 50:50, 51:49, 52:48, 53:47, 54:46, 55:45, 56:44, 57:43, 58:42, 59:41, 60:40, 61:39, 62:38, 63:37, 64:36, 65:35, 66:34, 67:33, 68:32, 69:31, 70:30, 71:29, 72:28, 73:27, 74:26, 75:25, 76:24, 77:23, 78:22, 79:21, 80:20, 81:19, 82:18, 83:17, 84:16, 85:15, 86:14, 87:13, 88:12, 89:11, 90:10, 91:9, 92:8, 93:7, 94:6, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, o cualquiera de sus valores intermedios.

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable comprende al menos uno de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO (es decir, un copolímero en polvo de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo). En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable se forma sobre el núcleo de la tableta multicapa recubriendo el núcleo con una solución de EUDRAGIT® RL PO (copolímero en polvo de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (1:2:0,2)) y/o EUDRAGIT® RS PO (copolímero de acrilato de etilo, metilmetacrilato y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (1:2:0,1)), un plastificante y talco.

En ciertas modalidades, la membrana incluye un polímero insoluble en agua, un plastificante y al menos un formador de poros que comprende un polímero no iónico soluble en agua. En ciertas modalidades, los formadores de poros y los plastificantes modifican la elasticidad, la permeabilidad y la resistencia a la tracción de la membrana. En ciertas modalidades, la membrana no incluye ningún formador de poros. En ciertas modalidades, los ejemplos de componentes permeables insolubles de la membrana elástica permeable incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonio (por ejemplo, EUDRAGIT® RL 30D o EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT® RS PO, EUDRAGIT® RL PO); ftalato de acetato de celulosa; etilcelulosa; y succinato de acetato de hipromelosa.

En ciertas modalidades, los ejemplos de componentes insolubles de la membrana elástica permeable que proporcionan elasticidad a la membrana incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (por ejemplo, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® NM 30D), una dispersión de pirolidona de polivinilo y acetato de polivinilo (por ejemplo, KOLLICOAT® SR 30D), poliuretanos termoplásticos, acetato de etileno-vinilo y polidimetilsiloxano.

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable es un recubrimiento de una dispersión homogénea de EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D. En ciertas modalidades, la dispersión de recubrimiento no incluye ningún copolímero de polimetacrilato neutro. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable es un recubrimiento de una dispersión homogénea de EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y KOLLICOAT® SR 30D. En ciertas modalidades, la resistencia de la membrana depende de la compatibilidad/homogeneidad de los polímeros insolubles en agua presentes en la dispersión de recubrimiento. En ciertas modalidades, la compatibilidad de los polímeros insolubles en agua presentes en la dispersión de recubrimiento se mejora en presencia de un surfactante. En ciertas modalidades, la compatibilidad de

los polímeros insolubles en agua presentes en la dispersión de recubrimiento se mejora formando la dispersión a un pH de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma mezclando EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y EUDRAGIT NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D, o EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y KOLLICOAT® SR 30D, en presencia de un surfactante y un polímero soluble en agua, por ejemplo, polivinilpirrolidona. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma mezclando EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D y polivinilpirrolidona, o EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D, KOLLICOAT® SR 30D, y polivinilpirrolidona, en un entorno de pH controlado, por ejemplo, a un pH de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma mezclando EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y EUDRAGIT NE 30D/EUDRAGIT® NM 30D, o EUDRAGIT® RL 30D/EUDRAGIT® RS 30D y KOLLICOAT® SR 30D, en ausencia de un surfactante o un polímero soluble en agua, o en ausencia de ambos.

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable es un recubrimiento de una solución de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta se recubre con una solución de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO en un solvente adecuado. En ciertas modalidades, el solvente usado para el recubrimiento comprende acetona, agua, etanol, alcohol isopropílico o sus mezclas. En ciertas modalidades, el solvente es una mezcla de acetona y agua, una mezcla de etanol y alcohol isopropílico, una mezcla de acetona y alcohol isopropílico, una mezcla de alcohol isopropílico y agua, o una mezcla de agua, etanol y alcohol isopropílico. En ciertas modalidades, el solvente es una mezcla de acetona y agua. En ciertas modalidades, la relación de solvente y agua está en un intervalo de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 99:1. En ciertas modalidades, la relación de acetona y agua es de aproximadamente 80:20, de aproximadamente 85:15, de aproximadamente 90:10 o de aproximadamente 95:5.

En ciertas modalidades, la dispersión de recubrimiento incluye al menos uno de los EUDRAGIT® RL PO y EUDRAGIT® RS PO (colectivamente "copolímeros de polimetacrilato de amonio") para mejorar la permeabilidad, y al menos un plastificante para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción). En ciertas modalidades, las formas en polvo de EUDRAGIT®, por ejemplo, EUDRAGIT® RL PO y EUDRAGIT® RS PO, se prefieren por sobre las dispersiones de EUDRAGIT®, por ejemplo, EUDRAGIT® RS 30D y EUDRAGIT® RL 30D. Se observó inesperadamente que una membrana que comprende EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO y un plastificante, proporciona propiedades de membrana superiores, por ejemplo, resistencia, permeabilidad y elasticidad de la membrana, en comparación con una membrana que comprende un polímero para mejorar la permeabilidad (por ejemplo, EUDRAGIT® RL 30D, EUDRAGIT® RS 30D) y un polímero para mejorar la elasticidad (por ejemplo, EUDRAGIT NE 30D, EUDRAGIT NM 30D, KOLLICOAT® SR 30D). En ciertas modalidades, la permeabilidad, la elasticidad y la resistencia a la tracción de la membrana determinan el tiempo de retraso de flotación y el tiempo de flotación (duración de la flotación) del sistema de suministro osmótica gastrorretentiva de la descripción. En ciertas modalidades, la permeabilidad, elasticidad y la resistencia a la tracción de la membrana está determinada por la permeabilidad y la elasticidad de los polímeros presentes en la membrana. En ciertas modalidades, las composiciones de la descripción exhiben un aumento del tiempo de flotación y una disminución del tiempo de retraso de flotación con el aumento de la permeabilidad de la membrana. En ciertas modalidades, la permeabilidad del copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo aumenta con el intercambio del anión cloruro con otros aniones. En ciertas modalidades, el anión cloruro se intercambia con iones nitrato, iones sulfato, iones succinato o iones acetato. En ciertas modalidades, el intercambio de aniones cloruro con aniones con radio de anión hidratado superior mejora la permeabilidad de la membrana.

En ciertas modalidades, la permeabilidad de la membrana elástica permeable se adapta para proporcionar un tiempo de retraso de flotación menor o igual a 30 minutos y un tiempo de flotación de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas (por ejemplo, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 18 horas). En ciertas modalidades, la forma farmacéutica gastrorretentiva flotante, oral, osmótica, de liberación controlada, de la descripción comprende una membrana que contiene un copolímero(s) de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, por ejemplo, EUDRAGIT® RL PO o EUDRAGIT®RS PO, y exhibe un tiempo de retraso de flotación menor o igual a 15 minutos y un tiempo de flotación de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 18 horas. En ciertas modalidades, el copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo está presente en una cantidad de entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 90 % p/p del peso combinado del plastificante y el copolímero para proporcionar la resistencia a la tracción deseada y la elasticidad para una rápida expansión de la membrana. En ciertas modalidades, el plastificante está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 25 % en peso, entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 20 % en peso, entre aproximadamente 10 % en peso y aproximadamente 15 % en peso, y cualquier intervalo intermedio entre los mismos, del copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonio (copolímero de polimetacrilato de amonio) para proporcionar la resistencia a la tracción deseada y la elasticidad para la rápida expansión de la membrana. En ciertas modalidades, el plastificante está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10 % en peso, al menos aproximadamente 11 % en peso, al menos aproximadamente 12 % en peso, al menos aproximadamente 13 % en peso, al menos aproximadamente 14 % en peso, al menos aproximadamente 15 % en peso, al menos aproximadamente 16 % en peso, al menos aproximadamente 17 % en peso, al menos un 18 % en peso, al menos un 19 % en peso, al menos un 20 % en peso, al menos un 21 % en peso, al menos un 22 % en peso, al menos un 23 % en peso, al menos un 24 % en peso y al menos un 25 % en peso del copolímero de polimetacrilato de amonio.

En ciertas modalidades, la membrana incluye además un agente antiadherente, seleccionado del grupo que consiste en talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón y fosfato de calcio tribásico. En ciertas modalidades, el agente antiadherente es el dióxido de silicio coloidal. En ciertas modalidades, el antiadherente está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 30 % en peso del copolímero de polimetacrilato de amonio. En ciertas modalidades, el deslizante está presente en una cantidad de aproximadamente del 5 % en peso, aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 15 % en peso, aproximadamente 20 % en peso, aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, del copolímero de polimetacrilato de amonio.

En ciertas modalidades, las composiciones de la descripción comprenden una membrana que es una membrana elástica semipermeable, insoluble en agua, que rodea el núcleo de la tableta multicapa. En ciertas modalidades, la membrana semipermeable es inerte y mantiene su integridad para proporcionar una presión osmótica constante durante el suministro del fármaco. En ciertas modalidades, la membrana semipermeable comprende uno o más polímeros insolubles en agua independientes del pH que son permeables al agua y sustancialmente impermeables a los solutos, por ejemplo, fármacos y excipientes. Los polímeros adecuados para su inclusión en la membrana semipermeable comprenden, pero no se limitan a, ésteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa y triacetato de celulosa. En ciertas modalidades, la membrana semipermeable comprende acetato de celulosa. En ciertas modalidades, la permeabilidad de la membrana semipermeable se puede mejorar aumentando el contenido de acetilo en el acetato de celulosa.

En ciertas modalidades, la membrana incluye un orificio en comunicación de fluidos con la capa de tracción. En ciertas modalidades, el fármaco se libera a través del orificio, a una velocidad de liberación deseada, basada en el peso molecular promedio del óxido de polietileno en las capas de empuje y tracción. En ciertas modalidades, la velocidad de hinchamiento del óxido de polietileno en la capa de empuje depende de la cantidad de osmógeno y del peso molecular promedio del óxido de polietileno presente en la capa de empuje. En ciertas modalidades, el tamaño del orificio en la membrana y el peso molecular promedio del óxido de polietileno en la capa de tracción controlan la liberación del fármaco de la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa comprende una capa de empuje entre dos capas de tracción, y una membrana semipermeable que rodea el núcleo. En ciertas modalidades, la membrana semipermeable incluye dos orificios, cada uno en comunicación de fluidos con cada una de las dos capas de tracción. En ciertas modalidades, la membrana semipermeable incluye múltiples orificios.

6.2.3. Capa de Liberación Inmediata

En ciertas modalidades, las composiciones osmóticas, autorreguladoras y flotantes gastrorretentivas de la descripción proporcionan una liberación de fármaco bifásica que comprende una liberación inmediata y una liberación prolongada de fármacos iguales o diferentes. En ciertas modalidades, las composiciones de la descripción proporcionan una liberación de fármaco bifásica que comprende una liberación inmediata y una liberación prolongada del mismo fármaco para recubrir el tiempo de retraso asociado con la liberación prolongada del fármaco. En ciertas modalidades, las composiciones que proporcionan una liberación de fármaco bifásica contienen una o más capas de fármaco de liberación inmediata sobre la membrana elástica permeable que contiene un orificio. En ciertas modalidades, la capa de fármaco de liberación inmediata comprende un agente activo/fármaco para liberación inmediata, un polímero formador de película y, opcionalmente, otros excipientes conocidos en la técnica. En ciertas modalidades, la capa de fármaco de liberación inmediata se recubre además con una capa adicional, por ejemplo, una sobrecapa/capa cosmética que comprende un polvo o una película que impide la adherencia de la forma farmacéutica a sí misma durante la fabricación y el almacenamiento. En ciertas modalidades, la capa de fármaco de liberación inmediata está presente inmediatamente más abajo de la capa cosmética. En ciertas modalidades, el agente activo en la capa de fármaco de liberación inmediata y el agente activo en el núcleo son diferentes. En ciertas modalidades, una capa cosmética rodea la membrana permeable o semipermeable o la capa de fármaco de liberación inmediata. En ciertas modalidades, la capa de fármaco de liberación inmediata está rodeada por una capa de sellado, una capa cosmética sobre la capa de sellado y una capa final/capa transparente sobre la capa cosmética, en donde la capa final/capa transparente es la capa más exterior. En ciertas modalidades, la capa de fármaco de liberación inmediata está rodeada por una capa de sellado y una capa cosmética, en donde la capa cosmética es la capa más exterior.

Los ejemplos de polímeros formadores de película solubles que pueden usarse en la capa de fármaco de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa solubles, por ejemplo, metil celulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hipromelosa; varios grados de povidona; copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, por ejemplo, KOLLICOAT® IR; gomas solubles; y otros. Las películas pueden comprender además antioxidantes, agentes surfactantes, plastificantes y humectantes, tales como PEG, varios grados de polisorbatos y lauril sulfato de sodio.

6.2.4. Capa de sellado, sobrecapa/capa cosmética y capa final/capa transparente

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable o semipermeable se recubre con una capa cosmética que comprende OPADRY® II, rosa (mezcla de dióxido de titanio, talco, goma guar, poli (alcohol vinílico) parcialmente

hidrolizado, maltodextrina, HPMC, glicérido de cadena media, óxido de hierro rojo, y óxido de hierro azul), OPADRY® II, verde (mezcla de dióxido de titanio, talco, goma guar, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, maltodextrina, HPMC, glicérido de cadena media, azul FD&C/azul brillante, laca de aluminio y amarillo/tartrazina FD&C Laca de aluminio, Laca de aluminio) u OPADRY® II, Azul (mezcla de dióxido de titanio, talco, goma guar, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, maltodextrina, HPMC, glicérido de cadena media, FD&C Blue/Indigo Carmine Aluminium Lake blue). En ciertas modalidades, la capa cosmética ayuda a tragar fácilmente las tabletas, especialmente en poblaciones pediátricas y geriátricas. En ciertas modalidades, la capa cosmética hace que la tableta sea resbaladiza cuando entra en contacto con la saliva. En ciertas modalidades, la capa cosmética hace que la tableta parezca más pequeña que su tamaño real.

En ciertas modalidades, la capa cosmética está rodeada por una capa transparente. Un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que las capas transparentes son conocidas en la técnica y están disponibles comercialmente. En consecuencia, puede usarse cualquier capa transparente disponible comercialmente en las modalidades de la presente descripción. Un ejemplo no limitativo de una capa transparente es OPADRY® EZ transparente (mezcla de talco, goma guar, maltodextrina, HPMC y glicérido de cadena media).

En ciertas modalidades, la composición comprende una capa de sellado (Capa de Sellado-1) entre el núcleo de la tableta multicapa y la membrana elástica permeable o semipermeable. En ciertas modalidades, la composición incluye una capa de sellado (Capa de Sellado-2) entre la membrana elástica permeable o semipermeable y la capa cosmética. En ciertas modalidades, las composiciones incluyen una capa cosmética sobre la membrana elástica permeable. En ciertas modalidades, la composición incluye un núcleo de tableta multicapa recubierto con una capa de sellado (Capa de Sellado-1), una membrana elástica permeable sobre Capa de Sellado-1, una capa de sellado adicional (Capa de Sellado-2) sobre la membrana elástica permeable, y una capa cosmética sobre la Capa de Sellado-2. En ciertas modalidades, las composiciones con una capa de fármaco IR comprenden una capa de fármaco IR sobre la Capa de Sellado-2, la Capa de Sellado-3 sobre la capa de fármaco IR y una capa cosmética sobre la Capa de Sellado-3.

En ciertas modalidades, la(s) capa(s) de sellado comprenden un polímero soluble en agua, independiente del pH, que contiene un polímero a base de hipromelosa o un polímero a base de acetato de polivinilo. En ciertas modalidades, el o los polímeros basados en hipromelosa comprenden hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) o sus combinaciones. En ciertas modalidades, la(s) capa(s) de sellado comprenden povidona. En ciertas modalidades, la capa de sellado (Capa de Sellado-1, Capa de Sellado-2 y/o Capa de Sellado-3) comprende una mezcla de goma guar, maltodextrina, HPMC y triglicéridos de cadena media (OPADRY® II, transparente). En ciertas modalidades, Las capas de sellado están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del núcleo no recubierto, del núcleo recubierto con membrana o del núcleo con capa de fármaco. En ciertas modalidades, la Capa de Sellado 1 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso, aproximadamente 0,2 % en peso, aproximadamente 0,3 % en peso, aproximadamente 0,4 % en peso, aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 0,6 % en peso, aproximadamente 0,7 % en peso, aproximadamente 0,8 % en peso, aproximadamente 0,9 % en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 2 % en peso, aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 3,5 % en peso, aproximadamente 4 % en peso, aproximadamente 4,5 % en peso, aproximadamente 5 % en peso, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos, del núcleo no recubierto, del núcleo recubierto con membrana o del núcleo con capa de fármaco.

En ciertas modalidades, la composición incluye un núcleo de tableta multicapa recubierta con la Capa de Sellado-1, una membrana elástica semipermeable sobre la Capa de Sellado-1, la Capa de Sellado-2 sobre la membrana elástica semipermeable y una capa cosmética sobre la Capa de Sellado-2. En ciertas modalidades, las composiciones con capa IR comprenden una capa de fármaco IR sobre la Capa de Sellado-2, la Capa de Sellado-3 sobre la capa de fármaco IR y una capa cosmética sobre la Capa de Sellado-3.

6.2.5. Composiciones de Dosificación gastrorretentivas

En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción comprenden un núcleo multicapa recubierta con una membrana permeable que contiene un orificio. En ciertas modalidades, el núcleo multicapa comprende una capa de tracción y una capa de empuje. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender de aproximadamente 100 mg, a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 320 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 315 mg o aproximadamente 320 mg de levodopa. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 65 mg y aproximadamente 85 mg de carbidopa. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 145 mg a aproximadamente 195 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 190 mg, de aproximadamente 155 mg a aproximadamente

185 mg, de aproximadamente 160 mg hasta aproximadamente 180 mg, aproximadamente 141 mg, aproximadamente 148 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 193 mg, aproximadamente 200 mg de POLYOX™ N80. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5 mg de POLYOX™ N303. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 8 mg de hidroxipropilcelulosa. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 125 mg de ácido succínico. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de bicarbonato de sodio. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 75 mg de carbonato de calcio. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,5 mg de α-tocoferol. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 3,5 mg de Cab-O-Sil®. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 55 mg, aproximadamente 44 mg o aproximadamente 52 mg de manitol. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio. En ciertas modalidades, la capa de empuje puede comprender de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 220 mg o aproximadamente 218 mg de POLYOX™ N60. En ciertas modalidades, la capa de empuje puede comprender además de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 25 mg de cloruro de sodio. En ciertas modalidades, la capa de empuje puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio. En ciertas modalidades, la capa de empuje puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 2 mg o aproximadamente 4 mg de pigmento de color. En ciertas modalidades, el sistema de recubrimiento puede comprender de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 35 mg o aproximadamente 40 mg de un polímero basado en hidroxipropilcelulosa (OPADRY® EZ transparente). En ciertas modalidades, el sistema de recubrimiento puede comprender además de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 145 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 112 mg o aproximadamente 148 mg de copolímero de metacrilato de amonio (EUDRAGIT® RL PO). En ciertas modalidades, el sistema de recubrimiento puede comprender además de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 22 mg, de citrato de trietilo. En ciertas modalidades, el sistema de recubrimiento puede comprender además de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 22 mg o unos 29 mg de talco. En ciertas modalidades, las tabletas gastrorretentivas pueden comprender una capa de fármaco de liberación inmediata (IR) que comprende carbidopa, levodopa, hidroxipropilcelulosa, α-tocoferol y ácido succínico. En ciertas modalidades, la capa de fármaco IR puede comprender de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 17,5 mg de carbidopa. En ciertas modalidades, la capa de fármaco IR puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 65 mg de levodopa. En ciertas modalidades, la capa de fármaco IR puede comprender además de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 15 mg de hidroxipropilcelulosa. En ciertas modalidades, la capa de fármaco IR puede comprender además de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,5 mg de α-tocoferol. En ciertas modalidades, la capa de fármaco IR puede comprender además de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, o aproximadamente 3,5 mg de ácido succínico.

6.3. Agentes Activos

Como se indicó anteriormente, las composiciones de suministro de fármacos gastrorretentivas flotantes, osmóticas y autorreguladas de la descripción son particularmente beneficiosas para los fármacos que tienen al menos una de las siguientes características: un tiempo de tránsito variable a través de varias regiones del tracto gastrointestinal, ventanas de absorción estrechas (NAW) en regiones particulares del tracto gastrointestinal, susceptibilidad a la degradación en un ambiente alcalino, un requisito de un ambiente ácido para una solubilidad máxima y una propensión a precipitar en ambientes alcalinos. Los sistemas osmóticos de suministro de fármacos gastrorretentivos de la presente descripción son útiles para proporcionar un suministro de fármacos mejorado, independientemente de la solubilidad del fármaco. Los fármacos que pueden usarse en los sistemas osmóticos de suministro de fármacos gastrorretentivos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos de agentes: preparaciones para el abuso de alcohol, fármacos usados para la enfermedad de Alzheimer, anestésicos, agentes para la acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, anticancerígenos, agentes anticoagulantes y antitrombóticos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, agentes antiglaucoma, antihistamínicos, agentes antiinfecciosos, agentes antiparkinsonianos, agentes antiplaquetarios, agentes antirreumáticos, agentes antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitusivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, tratamiento de trastornos del SNC, estimulantes del SNC, anticonceptivos, manejo de la fibrosis quística, agonistas del receptor de dopamina, manejo de la endometriosis, terapia para la disfunción eréctil, agentes para la fertilidad, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores e inmunosupresores, potenciadores de la memoria, preparaciones para la migraña, relajantes musculares, análogos de nucleósidos adivina, manejo de osteoporosis, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas,

agentes psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, fármacos usados para enfermedades de la piel, esteroides y hormonas.

En ciertas modalidades, el sistema osmótico de suministro de fármacos gastrorretentivos de la descripción puede usarse para todas las clases de fármacos/agentes farmacéuticos activos que pueden aprovechar las formas farmacéuticas gastrorretentivas para un suministro local o sistémica mejorada. Ejemplos de tales fármacos incluyen fármacos que producen un efecto local en el estómago, fármacos débilmente básicos, fármacos con biodisponibilidad reducida, fármacos con mayor estabilidad en la región gástrica, fármacos con NAW y fármacos que interfieren con la flora intestinal normal en el colon.

Los ejemplos de fármacos que producen un efecto local en el estómago incluyen, entre otros, H_1 agonistas de los receptores, antiácidos, agentes para el tratamiento de *Helicobacter pylori (H. pylori),* gastritis, úlceras gástricas/cáncer que incluyen misoprostol, amoxicilina, tetraciclina, metronidazol, rebamipida, sulfasalazina y sus sales. En adición, los agentes farmacéuticos activos que actúan localmente incluyen, entre otros, fármacos para el tratamiento de infecciones locales, fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, Misoprostol para úlceras gástricas) o fármacos para el tratamiento de trastornos metabólicos, para el tratamiento de cánceres locales o para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el cáncer.

Los fármacos débilmente básicos que pueden incluirse en el sistema osmótico de suministro de fármacos gastrorretentivos de la descripción incluyen, entre otros, acetaminofén, forecoxa, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, buprenorfina, prazosina, nifedipina, lercanidipina, besilato de amlodipina, trimazosina, doxazosina, clorhidrato de hidroxizina, lorazepam, clorhidrato de buspirona, pazepam, clordiazepóxido, meprobamato, oxazepam, clorhidrato de trifluoperazina, clorazepato dipotásico, diazepam, abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, clopidogrel, ticlopidina, dicumarol, heparina, warfarina, fenobarbital, metilfenobarbital, clobazam, clonazepam, clorezepato, diazepam, midazolam, lorazepam, felbamato, carbamazepina, oxcarbezepina, vigabatrina, progabida, tiagabina, topiramato, gabapentina, pregabalina, etotoína, fenitoína, mefenitoína, fosfenitoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, beclamida, primidona, brivaracetam, levetiracetam, seletracetam, etosuximida, fensuximida, mesuximida, acetazolamida, sulthiame, metazolamida, zonisamida, lamotrigina, feneturida, fenacemida, valpromida, valnoctamida, repaglinida, nateglinida, metformina, fenformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, miglitol, acarbosa, exanatida, vildagliptina, sitagliptina, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipizida, clorpropamida, pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, mepiramina, antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, bromfeniramina, tripolidina, ciclizina, clorociclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, trimeprazina, ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, dextrometorfano, noscapina, etilmorfina, codeína, clorambucil, lomustina, tubulazol, equinomicina, betametasona, prednisolona, aspirina, piroxicam, valdecoxib, carprofeno, celecoxib, flurbiprofeno, (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea, timolol, nadolol, dextrometorfano, noscapina, etilmorfina, teobromina, codeína, actinomicina, dactinomicina, doxorrubicina, daunorrubicina, epirurubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, alprenolol, carteolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, carvedilol, celiprolol, labetalol, butaxemina, adalimumab, azatioprina, cloroquina, hidroxicloroquina, D-penicilamina, etanercept, aurotiomalato sódico, auranofina, infliximab, leflunomida, minociclina, sulfasalazina, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, aldosterona, paracetamol, amoxiprin, benorilato, diflunisal, faislamina, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, carprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, matamizol, oxifenbutazona, sulfinprazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, numesulida, iloperidona, ziprasidona, olanzepina, clorhidrato de tiotixeno, fluspirileno, risperidona, penfluridole, ampakine, atorvastatin calcium, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, dexadrine, dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, orlistat, acarbosa, rimonabant, citrato de sildenafilo, carbenicilina indanilsódica, clorhidrato de bacampicilina, troleandomicina, hiclato de doxicilina, ampicilina, penicilina G, oxitetraciclina, minociclina, eritromicina, espiramicina, aciclovir, nelfinavir, virazole, cloruro de benzalconio, clorhexidina, econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol, metronidazol, tiabendazol, oxiendazol, morantel, cotrimoxazol, alfaxalone, etomidato, levodopa, bromocriptina, pramipexol, ropinirol, pergolida, selegilina, trihexifenidilo, mesilato de benztropina, prociclidina, biperiden, etopropazina, difenhidramina, dolfenadrina, amantadina, donepezilo, piridostigmina, rivastigmina, galantamina, tacrina, minociclina, rifampicina, eritromicina, nafcilina, cefazolina, imipenem, aztreonam, gentamicina, sulfametoxazol, vancomicina, ciprofloxacina, trimetoprim, metronidazol, clindamicina, telcoplanina, mupirocina, ofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, esparfloxacina, pefloxacina, amifloxacina, enoxacina, fleroxacina, ternafloxacina, tosufloxacina, clinafloxacina, sulbactam, ácido clavulánico, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nistatina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, azidovudina (AZT), didanosina (dideoxinosina, ddI), d4T, zalcitabina (dideoxicitosina, ddC), nevirapina, lamivudina (epivir, 3TC), saquinavir, ritonavir, indinavir delavirdina, [R-(R*S*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1H-indol-2-carboxamida, ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidina-1-il-)-3-oxipropil]amida, [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, [2R,4S]4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

quinolina-1-carboxílico, [2R,4S]4-[(3,5-Bis-trifluorometilbenzil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, cafeína, metilfenidato, cabergolina, pramipexol, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, dimenhidrinato, haloperidol, clorpromezina, prometazina, proclorperizina, metoclopramida, alizaprida, loperamida, cisaprida, clorpromazina, tioridazina, proclorperizina, haloperidol, alprazolam, amitriptilina, bupropión, buspirona, clordiazepóxido, citalopram, clozapina, diazepam, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, hidroxizina, lorezapam, loxapina, mirtazepina, molindona, nefazodona, nortriptilina, olanzepina, paroxetina, fenelzina, quetiapina, risperidona, sertralina, tiotixeno, tranilcipromina, trazodona, venlafaxina, ziprasidona, hidromorfona, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, naltrexona, valproato sódico, nitrazepam, fenitoína, famonizatidina, cimetidina, ranitidina, albuterol, montelukast sódico, nicorandil, iloperidona, clonazepam, diazepam, lorazepam, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, pancuronio, tizanidina, diciclomina, clonidina, gabapentina y salbutamol.

Ejemplos de fármacos adecuados con mayor estabilidad en la región gástrica son liotironina (T_3), levotiroxina (T_4), combinaciones de T_3/T_4, captopril, ranitidina HCl, metformina, tetraciclina y metronidazol.

Ejemplos de fármacos adecuados con NAW son aspirina, levodopa, ácido p-aminobenzoico, metronidazol, amoxicilina, sulfonamidas, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, liotironina (T_3), levotiroxina (T_4), combinaciones de T_3/T_4 y tetraciclinas.

Ejemplos de fármacos adecuados que interfieren con la flora intestinal normal en el colon incluyen antibióticos activos por vía oral tales como ampicilina y amoxicilina.

Debe entenderse que cada fármaco mencionado, aquí y en toda la descripción, incluye la forma neutra del fármaco, así como también sus sales, solvatos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables.

6.4. Métodos de tratamiento

Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos subsecuentes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para tratar afecciones que requieren agentes farmacéuticos activos para producir el máximo beneficio con mínimos efectos secundarios cuando se absorben en el tracto GI superior, en lugar de, por ejemplo, el colon. Por ejemplo, la descripción proporciona formas farmacéuticas gastrorretentivas flotantes, controladas osmóticamente, orales, que contienen antibióticos administrados por vía oral, por ejemplo, tetraciclina, metronidazol, amoxicilina y/o clindamicina, que poseen un potencial para la alteración de la flora normal del tracto GI y, particularmente, la flora del colon, lo que produce la liberación de diversas toxinas que causan náuseas, diarrea y efectos secundarios potencialmente mortales.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para mejorar la biodisponibilidad de fármacos que son susceptibles de degradación por enzimas intestinales, por ejemplo, ranitidina y clorhidrato de metformina. El método comprende impedir la degradación de tales fármacos de las enzimas intestinales mediante la administración de los fármacos en las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción.

En ciertas modalidades, como ejemplo no limitativo, la descripción proporciona métodos para tratar la enfermedad de Parkinson (EP), que comprenden administrar composiciones autorreguladoras, orales, osmóticas, gastrorretentivas flotantes de carbidopa (CD) y levodopa (LD). Las composiciones de CD/LD gastrorretentivas de la descripción proporcionan y mantienen concentraciones plasmáticas estables de CD y LD y son superiores a las composiciones de liberación prolongada comercializadas que contienen CD y LD, por ejemplo, SINEMET®ER y RYTARY®, que han sido aprobadas por la FDA para tratar PD. Los pacientes con EP que toman tales formas farmacéuticas se despiertan por la mañana teniendo poca o ninguna movilidad debido al desgaste de la dosis tomada el día/noche anterior ("tiempo libre"). Una vez que la dosis anterior ha desaparecido, los pacientes generalmente no están dispuestos, o incluso no pueden, esperar el período prolongado de tiempo requerido para que una forma farmacéutica de liberación prolongada suministre los niveles plasmáticos necesarios de LD. Si bien el uso de una formulación de LD de liberación inmediata puede reducir este "tiempo de espera", el uso de una formulación de LD de liberación inmediata requiere una dosificación más frecuente y se asocia con concentraciones plasmáticas de LD más fluctuantes. Las composiciones de CD/LD gastrorretentivas de la descripción proporcionan una liberación prolongada con un tiempo de retraso reducido y concentraciones plasmáticas de LD estables durante un período prolongado, reduciendo así el tiempo de inactividad.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para mejorar el cumplimiento de los pacientes, que comprende, proporcionar composiciones gastrorretentivas orales, osmóticamente controladas y flotantes, adecuadas para ser administradas una o dos veces al día. En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para mejorar el cumplimiento del paciente en pacientes con EP. El método comprende proporcionar una administración una o dos veces al día de composiciones auto-reguladoras, orales, osmóticas, gastrorretentivas flotantes de CD y LD en pacientes con EP. Las composiciones de CD/LD de la descripción proporcionan una liberación prolongada

con concentraciones plasmáticas estables de CD y LD durante al menos aproximadamente 8 horas, por ejemplo, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 14 horas, o entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 14 horas. Las composiciones de CD/LD gastrorretentivas de la descripción reducen el tiempo de inactividad, aumentan el tiempo de activación sin incapacitar la discinesia y reducen la gravedad de la discinesia en comparación con las formulaciones orales de liberación prolongada estándar.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona minimizar el tiempo de retraso y mejorar el cumplimiento del paciente en pacientes con EP. El método comprende administrar, a un paciente con EP, una composición gastrorretentiva flotante, controlada osmótica, oral de la descripción que contiene una capa de fármaco IR que proporciona liberación inmediata de CD/LD para minimizar el tiempo de retraso/tiempo de espera durante el período de tiempo requerido para una forma farmacéutica de liberación prolongada para suministrar los niveles plasmáticos necesarios de LD.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para mejorar el cumplimiento en pacientes con EP mediante la administración de composiciones de CD/LD gastrorretentivas de la descripción que reducen el tiempo de inactividad, aumentan el tiempo de activación sin inhabilitar la discinesia y reducen la gravedad de la discinesia en comparación con formulaciones orales de liberación prolongada estándar.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco débilmente básico. El método comprende administrar al paciente una composición gastrorretentiva flotante controlada osmóticamente que contiene un fármaco débilmente básico para proporcionar una liberación prolongada con atributos farmacocinéticos mejorados del fármaco, por ejemplo, tiempo de retraso reducido, evitar los niveles bajos de depresión, y reducir la relación pico a pico ($C_{máx}/C_{mín}$). La composición mejora la solubilidad del fármaco liberando el fármaco débilmente básico en el microambiente ácido del estómago y mejora la absorción del fármaco liberando el fármaco cerca de su sitio de absorción. La composición mejora la solubilidad del fármaco, proporciona una liberación prolongada del fármaco durante al menos aproximadamente 8 horas, por ejemplo, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 14 horas, o entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 14 horas, sin perder los atributos gastrorretentivos del sistema (atributos GRS) o romperse en fragmentos o colapsar después de la liberación completa del fármaco del sistema.

En ciertas modalidades, la descripción proporciona composiciones gastrorretentivas flotantes, orales, autorreguladoras, osmóticas controladas, que reducen los efectos secundarios y mejoran el cumplimiento del paciente al liberar el fármaco cerca del sitio de absorción, en lugar de en una región distal (por ejemplo, el colon, donde el fármaco potencialmente puede alterar la flora intestinal normal y liberar toxinas peligrosas que causan náuseas, vómitos y otros efectos secundarios potencialmente mortales).

En una modalidad específica, la presente descripción proporciona un método para tratar una afección que requiere la liberación prolongada de un agente farmacéutico activo que se absorbe en el tracto gastrointestinal superior, el método incluye administrar a un sujeto una forma farmacéutica gastrorretentiva flotante autorregulable y osmótica. La forma farmacéutica incluye a) un núcleo multicapa que comprende una capa de tracción que contiene el agente farmacéutico activo, un ácido y un agente generador de gas; y una capa de empuje, y b) una membrana elástica permeable que rodea el núcleo multicapa, en donde la membrana elástica permeable contiene al menos un orificio y al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio.

En una modalidad específica, la presente descripción proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, el método incluye administrar a un paciente con enfermedad de Parkinson una forma farmacéutica gastrorretentiva flotante, osmótica, autorreguladora. La forma farmacéutica incluye a) un núcleo multicapa que comprende una capa de tracción que contiene un agente o agentes farmacéuticos activos adecuados para tratar la enfermedad de Parkinson, un ácido y un agente generador de gas; y una capa de empuje, y b) una membrana elástica permeable que rodea el núcleo multicapa, en donde la membrana elástica permeable contiene al menos un orificio y al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio.

6.5. Métodos de Elaboración

En ciertas modalidades, la descripción proporciona métodos para preparar composiciones gastrorretentivas orales, osmóticamente controladas y flotantes. Los métodos comprenden hacer una mezcla de la capa de tracción y una mezcla de la capa de empuje; presionar horizontalmente la mezcla de la capa de tracción y la mezcla de la capa de empuje en núcleos de tableta bicapa; recubrir los núcleos de las tabletas bicapa con un sistema de recubrimiento que comprende una(s) capa(s) de sellado, una capa/membrana funcional, una capa cosmética/sobrecapa y una capa transparente.

En ciertas modalidades el sistema de recubrimiento puede contener además una capa de fármaco IR. En ciertas modalidades, las composiciones comprenden un núcleo de tableta bicapa, recubierto con un sistema de recubrimiento que contiene varias capas en el siguiente orden: núcleo de tableta bicapa recubierta con la Capa de Sellado-1, Membrana permeable/capa funcional sobre la Capa de Sellado-1, la Capa de Sellado-2 sobre membrana

permeable/capa funcional; capa de fármaco IR sobre la Capa de Sellado-2; la Capa de Sellado-3 sobre la capa de fármaco IR; capa cosmética sobre Capa de Sellado-3, y capa transparente sobre capa cosmética.

En ciertas modalidades, la mezcla de la capa de tracción comprende fármaco, al menos un polietileno, un estabilizador, un aglutinante, un ácido, un agente generador de gas, una carga, un deslizante y al menos un lubricante. En ciertas modalidades, el al menos un óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio de menos de aproximadamente 1 000 000, por ejemplo, un peso molecular promedio de aproximadamente 100 000, aproximadamente 200 000, aproximadamente 300 000, aproximadamente 400 000, aproximadamente 500 000, aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000 o valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, la capa de empuje puede comprender al menos un óxido de polietileno, un osmógeno, un pigmento y un lubricante. En ciertas modalidades, al menos un óxido de polietileno puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 600 000, aproximadamente 700 000, aproximadamente 800 000, aproximadamente 900 000, aproximadamente 1 000 000, aproximadamente 2 000 000, aproximadamente 3 000 000, aproximadamente 4 000 000, aproximadamente 5 000 000, aproximadamente 6 000 000, aproximadamente 7 000 000, o cualquiera de los valores intermedios entre los mismos.

En ciertas modalidades, la(s) capa(s) de sellado pueden comprender OPADRY® II, transparente; la capa funcional puede comprender EUDRAGIT® RL PO; la capa cosmética puede comprender OPADRY® II, Rosa/Verde/Azul; y la capa final puede comprender OPADRY® EZ, transparente.

En ciertas modalidades, la capa de fármaco de IR puede comprender uno o varios fármacos(s) para IR y un aglutinante. En ciertas modalidades, el sistema de recubrimiento puede incluir un orificio. En ciertas modalidades, el orificio se perfora manualmente o se perfora con un láser. En ciertas modalidades, la capa cosmética y la capa transparente no incluyen ningún orificio. En ciertas modalidades, el orificio del sistema de recubrimiento puede estar en comunicación de fluidos con la capa de tracción.

En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un fármaco o fármacos débilmente básicos. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye un fármaco con cualquier nivel de solubilidad, por ejemplo, un(os) fármaco(s) altamente soluble(s), moderadamente soluble(s), escasamente soluble(s) o insoluble(s). En ciertas modalidades, la solubilidad de fármacos moderada o escasamente solubles se mejora mediante extrusión por fusión en caliente, molienda, nanomolienda o secado por pulverización. En ciertas modalidades, la capa de tracción puede incluir fármacos con cualquier forma polimórfica, por ejemplo, forma cristalina o amorfa. En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye gránulos de fármaco intermedios (que contienen fármaco) y excipientes extragranulares, tabletas en una mezcla de la capa de tracción. En ciertas modalidades, los gránulos de fármacos intermedios se elaboran mediante granulación en seco o granulación en húmedo. En ciertas modalidades, el fármaco se mezcla con excipientes mediante extrusión por fusión en caliente o secado por pulverización para obtener una mezcla de la capa de tracción. En ciertas modalidades, los gránulos de fármaco intermedio comprenden un agente activo, un polímero hidrófilo, un ácido, un aglutinante, un estabilizador y (opcionalmente) un desintegrante. En ciertas modalidades, los componentes extragranulares comprenden al menos uno o varios agentes generadores de gas. En ciertas modalidades, el o los agentes generadores de gas están presentes en gránulos de fármaco intermedios y/o una porción extragranular. En ciertas modalidades, los excipientes extragranulares pueden incluir además una carga, un deslizante y/o un lubricante.

En una modalidad específica, la presente descripción incluye un método para preparar una forma farmacéutica gastrorretentiva flotante osmótica, autorreguladora, en donde el método incluye preparar una mezcla de la capa de tracción que contiene un fármaco y una mezcla de la capa de empuje; comprimir horizontalmente la mezcla de la capa de tracción y la mezcla de la capa de empuje en un núcleo de tableta bicapa; recubrir el núcleo de la tableta bicapa con una membrana elástica permeable; y perforar un orificio en la membrana elástica permeable para proporcionar una comunicación de fluidos con la capa de tracción. Específicamente, la preparación de la mezcla de la capa de tracción incluye la fabricación de gránulos de fármaco intermedios que contienen el fármaco y la mezcla de los gránulos de fármaco con excipientes extragranulares en una mezcla de la capa de tracción. Los gránulos de fármaco intermedio incluyen el fármaco, óxido de polietileno y un ácido, y los excipientes extragranulares incluyen un relleno, un deslizante y un lubricante. La preparación de la mezcla de la capa de empuje incluye mezclar un osmógeno, óxido de polietileno, un pigmento de color y un lubricante en una mezcla de la capa de empuje; en donde la membrana elástica permeable contiene al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio y al menos un plastificante.

6.6. Características de las formas farmacéuticas

Los expertos en la técnica reconocerán que las formas farmacéuticas gastrorretentivas deben diseñarse no solo con un control sobre la velocidad de liberación del fármaco (control temporal) sino también con un control sobre la ubicación del suministro del fármaco (control espacial). El control espacial para el suministro de un fármaco implica aumentar el tiempo de retención gástrica mediante el uso de una composición que contiene polímeros hinchables mezclados con un agente o agentes generadores de gas para formar sistemas que son lo suficientemente grandes

en tamaño para impedir su paso a través del esfínter pilórico, así como también capaz de flotar en los fluidos gástricos. Los expertos en la técnica reconocerán que los sistemas que contienen polímeros hinchables y agentes generadores de gas pueden flotar rápidamente sobre los fluidos gástricos porque el gas generado y atrapado dentro de los polímeros hinchables disminuye la densidad del sistema. Una mayor hinchazón del sistema flotante hasta un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico es un factor importante en la retención gástrica del sistema. Los sistemas de suministro de fármacos flotantes que no exhiben suficiente hinchazón (por ejemplo, que tienen un tamaño menor de aproximadamente 5-7 mm) muestran un vaciado gástrico retardado en condiciones de alimentación, pero aún pueden vaciarse del estómago porque su tamaño es más pequeño que el esfínter pilórico; esto puede ser más probable si el paciente está en decúbito supino. Se ha informado que las formas farmacéuticas con un tamaño de manera aproximada de 12-18 mm de diámetro en su estado expandido generalmente están excluidas del paso a través del esfínter pilórico (ver, por ejemplo, Publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2010/0305208). El sistema también debe ser capaz de retener este tamaño en el fluido gástrico durante un período prolongado en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (por ejemplo, efecto de cizallamiento). Así, la combinación de flotación rápida, un rápido aumento de tamaño para impedir el paso a través del esfínter pilórico y la retención del tamaño expandido en condiciones hidrodinámicas del estómago en estados de alimentación y ayuno da como resultado una mayor retención gástrica de un sistema de gastrorretentivo.

Las composiciones osmóticas, autorreguladoras, flotantes y gastrorretentivas de la descripción contienen un ácido o agentes generadores de gas para iniciar una rápida flotación e hinchamiento de las composiciones. En ciertas modalidades, el o los agentes generadores de gas incluyen sales de carbonato y bicarbonato. En ciertas modalidades, el ácido es ácido succínico y los agentes generadores de gas incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Se observó que la cantidad y el peso molecular de polietileno en la capa de empuje son críticos para el tiempo de retención gástrica y la duración de la liberación prolongada de la forma farmacéutica. Las composiciones de la presente descripción proporcionan sistemas gastrorretentivos de liberación prolongada o de liberación inmediata combinada y liberación prolongada que satisfacen los siguientes cuatro atributos importantes de los sistemas gastrorretentivos: flotación rápida, aumento rápido de tamaño para impedir el paso a través del esfínter pilórico, retención del tamaño expandido en condiciones hidrodinámicas del estómago en estados de alimentación y ayuno, y colapso o ruptura de la forma farmacéutica después de que se libera el fármaco, permitiendo de esta manera que el sistema, y cualquier contenido restante, sea expulsado del estómago en un momento apropiado.

La presente descripción aborda varias de las necesidades en la técnica de composiciones orales de liberación controlada que pueden proporcionar liberación prolongada, o liberación combinada inmediata y prolongada de fármacos con NAW en el tracto GI superior, fármacos débilmente básicos con alta solubilidad dependiente del pH, fármacos que actúan localmente en el tracto GI superior y fármacos con cualquiera de las características anteriores que se degradan en el tracto GI inferior y/o alteran los microbios normales del colon. Las composiciones de la descripción pueden mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos con NAW, fármacos que se degradan en el tracto GI inferior y/o son estables en el estómago.

La presente descripción proporciona sistemas gastrorretentivos de liberación prolongada o combinados de liberación inmediata y prolongada, con alta o baja capacidad de carga de fármacos, para proporcionar una liberación prolongada dirigida de fármacos, independientemente de la solubilidad del fármaco, en el tracto gastrointestinal proximal para un beneficio terapéutico máximo.

Las composiciones autorreguladoras, osmóticas, gastrorretentivas flotantes de la descripción proporcionan una liberación prolongada del fármaco, con un perfil de liberación uniforme y una variabilidad farmacocinética mínima.

En ciertas modalidades, las composiciones autorreguladoras gastrorretentivas de la descripción, en condiciones de comida ligera o comida pesada, se hinchan hasta un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico, y la membrana de estas composiciones mantiene la integridad del sistema en un estado de hinchazón durante un período prolongado de tiempo en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (efecto de cizallamiento) y las variaciones de pH. En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción permanecen en el estado hinchado durante al menos aproximadamente 6 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas. Además, a medida que la capa de tracción que contiene el agente farmacéutico activo se libera del orificio y la capa de empuje continúa hinchándose, la forma farmacéutica se vacía lo suficiente (por ejemplo, cuando se libera al menos aproximadamente el 80 % del agente farmacéutico activo), y finalmente colapsa o se rompe, para el vaciado completo del sistema GI y del paciente (es decir, el resto de la composición pasa a través del esfínter pilórico y sale después de pasar por el resto del tracto GI). En ciertas modalidades, la forma farmacéutica se vacía suficientemente después de que se libera al menos aproximadamente 70 % a aproximadamente un 100 %, por ejemplo, al menos aproximadamente un 80 % del fármaco. En ciertas modalidades, las composiciones de retención gástrica flotantes, osmóticas, orales, de liberación controlada de la descripción regulan la hinchazón del núcleo y la elasticidad de la membrana en función del tiempo para permitir el vaciado de la composición gastrorretentiva del tracto GI.

En ciertas modalidades, la liberación del fármaco de las composiciones de retención gastrorretentivas flotantes, osmóticas, de liberación controlada y oral de la descripción es independiente de varios factores fisiológicos dentro del tracto gastrointestinal, y las características de liberación de la composición pueden predecirse a partir de las

propiedades del agente farmacéutico activo y las composiciones. Las composiciones se expanden rápidamente, predominante e independientemente de los factores fisiológicos en el tracto GI, y se pueden retener en el estómago durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, al menos de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas, independientemente del pH del estómago, manteniendo la integridad de la tableta en un estado hinchado, proporcionando así una liberación prolongada del fármaco en diversas condiciones hidrodinámicas y de pH.

En ciertas modalidades, cada una de las capas de tracción y de empuje contienen al menos un polímero hidrófilo soluble en agua hinchable para proporcionar una liberación controlada del fármaco e impedir el vertido de la dosis. En ciertas modalidades, la capa de tracción comprende una capa activa y una capa de placebo. En ciertas modalidades, la capa de tracción comprende dos capas activas o múltiples capas activas. En ciertas modalidades, tanto la capa activa como la capa de placebo incluyen al menos un polímero hidrófilo hinchable soluble en agua (por ejemplo, óxido de polietileno con un peso molecular promedio menor o igual a 1 000 000).

En ciertas modalidades, los polímeros hidrófilos hinchables solubles en agua, por ejemplo, óxido de polietileno, en la capa de empuje y la capa de tracción controlan la liberación del fármaco en condiciones hidrodinámicas y de pH variables. En ciertas modalidades, la liberación controlada de fármaco de la composición depende del grado/peso molecular promedio del óxido de polietileno en la capa de tracción, por ejemplo, un aumento en el peso molecular del óxido de polietileno en la capa de tracción reduce la velocidad de liberación del fármaco. En ciertas modalidades, la capa de empuje comprende al menos un polietileno que tiene un peso molecular promedio superior o igual a 600 000. En ciertas modalidades, el peso molecular promedio del óxido de polietileno en la capa de empuje determina la velocidad de liberación del fármaco. En ciertas modalidades, un aumento en el peso molecular promedio de polietileno en la capa de empuje aumenta el volumen de hinchamiento del polietileno que resulta de la imbibición de fluidos gástricos. En ciertas modalidades, un aumento en el peso molecular promedio del polietileno en la capa de empuje aumenta la recuperación del fármaco desde la forma farmacéutica. En ciertas modalidades, la capa de empuje contiene óxido de polietileno con un peso molecular promedio de aproximadamente 2 000 000 (POLYOX™ N60) y la capa de tracción contiene óxido de polietileno con un peso molecular medio de aproximadamente 200 000 (POLYOX™ N80). En ciertas modalidades, la capa de tracción incluye una mezcla de óxidos de polietileno que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 7 000 000 y aproximadamente 200 000 que están presentes en una relación de aproximadamente 1:99 y 10:90 respectivamente. En ciertas modalidades, los pesos moleculares promedios de los óxidos de polietileno en la capa de empuje y la capa de tracción son suficientemente diferentes para impedir la mezcla de las dos capas y proporcionar un gradiente de viscosidad decreciente desde la capa de empuje a la capa de tracción.

En ciertas modalidades, los polímeros hidrófilos hinchables solubles en agua en la capa de tracción y la capa de empuje del núcleo de la tableta, y una membrana elástica permeable o semipermeable sobre el núcleo de la tableta, que contiene un orificio en comunicación de fluidos con la capa de tracción, controlan la liberación del fármaco durante períodos prolongados de tiempo.

En ciertas modalidades, la composición gastrorretentiva incluye al menos un osmógeno que proporciona un gradiente de concentración para facilitar el flujo osmótico de fluido gástrico en la composición. En ciertas modalidades, el osmógeno está presente en la capa de empuje. En ciertas modalidades, el osmógeno está presente en la capa de tracción y la capa de empuje.

En ciertas modalidades, las composiciones osmóticas, de liberación controlada, gastrorretentivas flotantes orales de la descripción exhiben un tiempo de retraso de flotación de menos de aproximadamente 60 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 25 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, o cualquier período de tiempo intermedio entre los mismos, en 250 ml de medio de disolución que comprende 10 mM de NaCl en 0,001N HCl, a 15 rpm, medido mediante el uso de un método de botella rotatoria.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas flotantes, osmóticas, de liberación controlada, orales, de la descripción exhiben un tiempo de retraso de flotación de menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, o cualquier período de tiempo intermedio entre los mismos, en 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5, tampón, a 15 rpm, medido mediante el uso de un método de botella rotatoria. En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas flotantes, osmóticas, de liberación controlada, orales, de la descripción exhiben un tiempo de retraso de flotación de entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 30 minutos o menos en fluidos gastrointestinales. En ciertas modalidades, el tiempo de retraso de flotación es independiente del pH del medio de disolución.

Las composiciones orales, osmóticas, gastrorretentivas flotante de la descripción mejoran notablemente la absorción y biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos activos y, en particular, mejoran la absorción y biodisponibilidad de los fármacos que tienen un NAW en el tracto gastrointestinal proximal, debido a la capacidad de las composiciones para resistir peristaltismo y contractilidad mecánica del estómago (cizallamiento o efecto de cizallamiento). En consecuencia, las composiciones liberan el fármaco de manera prolongada en los alrededores del sitio o sitios de

absorción, sin un tránsito prematuro a las regiones no absorbentes del tracto GI. A diferencia de otras formulaciones en la técnica que requieren una dieta alta en calorías y/o grasas para mantener la retención gástrica hasta por 8-12 horas, las composiciones gastrorretentivas de la descripción proporcionan retención gástrica de los agentes farmacéuticos activos con NAW, por hasta 24 horas, sin tránsito prematuro en regiones no absorbentes del tracto GI, incluso en condiciones de dieta baja o media en calorías. En ciertas modalidades, la presencia de un orificio en la membrana impide el desgarro de la membrana y mantiene la forma farmacéutica intacta durante períodos prolongados. El orificio libera el exceso de presión acumulado durante el hinchamiento de la forma farmacéutica, por ejemplo, el hinchamiento de la capa de empuje, y permite que la membrana permanezca intacta. En ciertas modalidades, la composición gastrorretentiva de la descripción proporciona retención gástrica de un agente farmacéutico activo durante hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas o cualquier período intermedio entre los mismos. En ciertas modalidades, la composición gastrorretentiva de la descripción proporciona retención gástrica de un agente farmacéutico activo durante entre, por ejemplo, aproximadamente 1-24, aproximadamente 10-20, aproximadamente 12-18 y aproximadamente 14-16 horas. En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción proporcionan retención gástrica de un agente farmacéutico activo durante al menos aproximadamente 10 horas.

En ciertas modalidades, la materia descrita actualmente proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco débilmente básico con una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal superior. Específicamente, el método incluye administrar a un sujeto una forma farmacéutica gastrorretentiva flotante osmótica autorreguladora. Esta forma farmacéutica incluye a) un núcleo multicapa que comprende una capa de tracción que contiene el fármaco débilmente básico, un ácido y un agente generador de gas; y una capa de empuje, y b) una membrana elástica permeable que rodea el núcleo multicapa. La membrana elástica permeable contiene al menos un orificio y al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio; y la forma farmacéutica proporciona una concentración plasmática estable del fármaco débilmente básico durante un período de tiempo prolongado.

En ciertas modalidades, la permeabilidad de la membrana afecta al tiempo de retraso de flotación y al tiempo de flotación de la composición. En ciertas modalidades, la penetración del fluido gástrico en la forma farmacéutica y la generación de CO_2 del agente generador de gas, aumenta con el aumento de la permeabilidad de la membrana. En ciertas modalidades, el tiempo de retraso de flotación disminuye al aumentar la permeabilidad de la membrana. En ciertas modalidades, el tiempo de flotación aumenta al aumentar la permeabilidad de la membrana. En ciertas modalidades, la membrana comprende copolímeros de polimetacrilato de amonio. En ciertas modalidades, la membrana comprende sales de acetato de amonio de copolímeros de polimetacrilato. En ciertas modalidades, los aniones cloruro de las sales de cloruro de amonio de los copolímeros de polimetacrilato se reemplazan por aniones acetato para mejorar la permeabilidad de la membrana.

Sin pretender restringirse a ninguna teoría de funcionamiento particular, se cree que la presencia de un óxido de polietileno soluble en agua hidrófilo, hinchable (por ejemplo, POLYOX™), un agente generador de gas y un ácido en el núcleo de la tableta multicapa, y una membrana elástica permeable insoluble en agua que comprende EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO proporciona una composición gastrorretentiva de liberación prolongada de rápida dilatación con las características deseadas para la liberación del fármaco, el equilibrio hidrodinámico y la resistencia mecánica para resistir las variaciones de pH y el efecto de cizallamiento en el estómago durante condiciones de alimentación y ayuno.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción se expanden dentro de 10-15 minutos, alcanzando un tamaño que impide su paso por el esfínter pilórico en 30 minutos o menos. En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción se expanden hasta un 50 % de aumento de volumen (es decir, aproximadamente un 50 % de ganancia de volumen) durante un período de aproximadamente 30 minutos.

En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas de la descripción comprenden tabletas multicapas que se comprimen horizontalmente en formas ovaladas, ovaladas modificadas o en cápsulas para facilitar la deglución. En ciertas modalidades, las tabletas se comprimen mediante el uso de un óvalo, un óvalo modificado, una cápsula o cualquier otra herramienta de conformación. En ciertas modalidades, las tabletas multicapa comprimidas horizontalmente comprenden un eje largo que tiene una longitud de entre unos 12 mm y unos 22 mm, y un eje corto que tiene una longitud de entre unos 8 mm y unos 11 mm. En ciertas modalidades, las tabletas multicapa tienen un eje largo de aproximadamente 12 mm, aproximadamente 13 mm, aproximadamente 14 mm, aproximadamente 15 mm, aproximadamente 16 mm, aproximadamente 17 mm, aproximadamente 18 mm, aproximadamente 19 mm, aproximadamente 20 mm, aproximadamente 21 mm, aproximadamente 22 mm, o cualquier longitud intermedia entre los mismas. En ciertas modalidades, las tabletas multicapa tienen un eje corto de aproximadamente 8 mm, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 10 mm, aproximadamente 11 mm, o cualquier longitud intermedia entre los mismas. En ciertas modalidades, las tabletas multicapa comprimidas horizontalmente comprenden un eje largo que tiene una longitud de unos 20±2 mm, y un eje corto que tiene una longitud de unos 10±2 mm. En ciertas modalidades, el tamaño inicial de la tableta (10 mm x 19 mm) es razonablemente pequeño para su deglución, y una vez tragado, la tableta está diseñada para la rápida generación de dióxido de carbono (CO_2) dentro del núcleo para aumentar su flotabilidad. En ciertas modalidades, la tableta, durante la disolución *in vitro*, flota dentro de los 30 minutos de entrar en contacto con el medio de disolución y se transforma en una forma alargada con ejes mayor y

menor que tienen longitudes de aproximadamente 26 mm y 18 mm respectivamente, que se mantiene durante más de 12 horas. Una vez que la forma farmacéutica alcanza el tamaño constante, el sistema empuje-tracción se activa y el fármaco se libera a una velocidad constante durante aproximadamente 6-24 horas de duración.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción, cuando están en contacto con fluido gástrico, o con medios que simulan condiciones gástricas, se expanden dentro de aproximadamente 30-60 minutos hasta un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico de un ser humano, y exhiben un tiempo de retraso de flotación de menos de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo, menos de aproximadamente 29 minutos, menos de aproximadamente 28 minutos, menos de aproximadamente 27 minutos, menos de aproximadamente 26 minutos, menos de aproximadamente 25 minutos, menos de aproximadamente 24 minutos, menos de aproximadamente 23 minutos, menos de aproximadamente 22 minutos, menos de aproximadamente 21 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 19 minutos, menos de aproximadamente 18 minutos, menos de aproximadamente 17 minutos, menos de aproximadamente 16 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 14 minutos, menos de aproximadamente 13 minutos, menos de aproximadamente 12 minutos, menos de aproximadamente 11 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos o menos de aproximadamente 9 minutos. En ciertas modalidades, la forma y el tamaño de la tableta, por ejemplo, una tableta comprimida horizontalmente de forma ovalada que comprende un eje largo que tiene una longitud de aproximadamente 20 ± 2 mm, y un eje corto que tiene una longitud de aproximadamente 10 ± 2 mm, impide su paso a través del esfínter pilórico de un ser humano, con solo un aumento del 50 % en el volumen de la tableta en el fluido gástrico.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción exhiben una resistencia a la rotura mayor o igual a 15N.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción exhiben una dureza de aproximadamente 5 kp a aproximadamente 20 kp. En ciertas modalidades, la dureza del núcleo de la tableta bicapa es de aproximadamente 5 kp, aproximadamente 6 kp, aproximadamente 7 kp, aproximadamente 8 kp, aproximadamente 9 kp, aproximadamente 10 kp, aproximadamente 11 kp, aproximadamente 12 kp, aproximadamente 13 kp, aproximadamente 14 kp, aproximadamente 15 kp, aproximadamente 16 kp, aproximadamente 17 kp, aproximadamente 18 kp, aproximadamente 19 kp, aproximadamente 20 kp, o cualquiera de los valores intermedios entre las mismas.

En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción son adecuadas para la administración una o dos veces al día. En ciertas modalidades, las composiciones gastrorretentivas de la descripción proporcionan una liberación prolongada de agentes farmacéuticos activos durante un período de aproximadamente 12-24 horas, en condiciones de alimentación y/o ayuno.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica gastrorretentiva de la descripción incluye una membrana de rápida dilatación con alta resistencia a la tracción y elasticidad que expande la forma farmacéutica en aproximadamente 30 minutos (o menos) a un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico de un ser humano y un núcleo de tableta multicapa, que comprende al menos un polímero hidrófilo soluble en agua, rodeado por la membrana, que se hincha con la imbibición y absorción de fluido y proporciona una liberación sostenida controlada del fármaco.

Como se indicó anteriormente, en ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa comprende agentes generadores de gas, por ejemplo, sales de carbonato y bicarbonato, que generan CO_2en un ambiente ácido, por ejemplo, fluido gástrico. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa comprende además ácidos orgánicos y/o inorgánicos que reaccionan con las sales de carbonato/bicarbonato en un entorno acuoso, por ejemplo, independientemente del pH del estómago, y generan CO_2 gas. En ciertas modalidades, el agente generador de gas genera CO_2independiente del estado de ayuno o de alimentación de un individuo. En ciertas modalidades, la membrana es altamente elástica/flexible, debido a la presencia de al menos un plastificante, y se expande rápidamente con una presión hacia fuera en la membrana del gas CO_2 generado. En ciertas modalidades, la forma farmacéutica de la descripción exhibe al menos aproximadamente 50 % de ganancia de volumen en aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 150 % de ganancia de volumen en aproximadamente 2 horas, y al menos aproximadamente 250 % de ganancia de volumen en aproximadamente 4 horas, en aproximadamente 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5, a 15 rpm, medido mediante el uso de un método de botella rotatoria. En ciertas modalidades, la forma farmacéutica exhibe una ganancia de volumen del 250 % de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 14 horas. En ciertas modalidades, la velocidad de hinchamiento del núcleo de la tableta multicapa está sincronizada con la velocidad de expansión de la membrana, de manera que el núcleo de la tableta multicapa se hincha junto con la membrana en dilatación. En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta se hincha a una velocidad de manera que la capa de tracción del núcleo hinchado se enfrenta al orificio de la membrana expandida y proporciona la liberación de fármaco a través del orificio. En ciertas modalidades, la expansión de la membrana es responsable de una expansión rápida inicial de la forma farmacéutica y el núcleo de la tableta multicapa hinchable dentro de la membrana soporta la membrana expandida.

En ciertas modalidades, la forma farmacéutica expandida se colapsa posterior a aproximadamente el 200 % de ganancia de volumen en aproximadamente 16 horas o menos, y aproximadamente el 150 % de ganancia de

volumen en aproximadamente 18 horas o menos. En ciertas modalidades, la forma farmacéutica puede exprimirse debido a la liberación de fármaco y excipientes del núcleo de la tableta y la efusión de CO_2a través de la membrana hacia el entorno circundante.

En ciertas modalidades, el núcleo de la tableta multicapa se hincha hasta alcanzar un tamaño que pueda soportar la membrana elástica permeable o semipermeable expandida. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable o semipermeable que contiene un orificio mantiene intacto el núcleo de la tableta multicapa en una condición hinchada durante períodos de tiempo prolongados y la dosis proporciona una liberación prolongada del fármaco durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, 10-24 horas. En ciertas modalidades, la tasa de generación de CO_2 y la velocidad de expansión de la membrana se mejora al aumentar la permeabilidad de la membrana. En ciertas modalidades, la expansión de la membrana es más rápida que el hinchamiento del núcleo de la tableta. Tal diferencia de tiempo en el hinchamiento de la membrana y el núcleo de la tableta da como resultado un espacio vacío entre el núcleo de la tableta y la membrana para acomodar el CO_2 generado, que mantiene la forma farmacéutica en un estado hinchado durante largos períodos de tiempo y mejora su tiempo de residencia gástrica.

En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción proporcionan una liberación prolongada de fármacos moderadamente solubles y/o escasamente solubles que exhiben absorción específica de sitio en el tracto GI superior. En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción proporcionan una liberación prolongada de fármacos altamente solubles que exhiben una absorción específica de sitio en el tracto GI superior, por ejemplo, piridostigmina. En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción incluyen fármacos moderadamente solubles que exhiben absorción específica de sitio en el tracto GI, por ejemplo, carbidopa y levodopa. En ciertas modalidades, las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la descripción mejoran la biodisponibilidad de fármacos moderada y escasamente solubles al extender su tiempo de residencia gástrica de manera que los fármacos se liberan durante períodos prolongados de tiempo, a una velocidad controlada, en la proximidad de su sitio de absorción (o acción), sin que la forma farmacéutica llegue a la parte inferior del tracto GI con los fármacos todavía en la forma farmacéutica.

La presente descripción proporciona formulaciones de fármacos de liberación prolongada, o de liberación inmediata combinada y liberación prolongada, flotantes, con capacidad de carga de fármaco alta, media o baja, que contienen fármacos, con cualquier nivel de solubilidad, que requieren una liberación de fármaco dirigida en el tracto gastrointestinal proximal, para obtener el máximo beneficio terapéutico. La presente descripción proporciona formas farmacéuticas gastrorretentivas de rápida dilatación que comprenden una membrana permeable o semipermeable con alta elasticidad y resistencia a la tracción, un núcleo de tableta multicapa rodeado por la membrana permeable o semipermeable, en donde el núcleo de la tableta comprende al menos un agente generador de gas y un polímero hidrófilo hinchable para proporcionar la flotación de la forma farmacéutica con un tiempo de retraso de flotación de menos de aproximadamente 30 minutos, impedir el vertido de la dosis y asegurar el vaciado de la forma farmacéutica después de la recuperación completa del fármaco. La presente descripción proporciona formas farmacéuticas gastrorretentivas flotantes, osmóticas, orales, autorreguladas, de liberación controlada que son adecuadas para proporcionar una liberación controlada de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas.

Las composiciones gastrorretentivas de la descripción pueden liberar convenientemente agentes farmacéuticos activos en un perfil de liberación prolongada, o en un perfil de liberación prolongada e inmediata combinada, durante un período prolongado, sin perder la biodisponibilidad del agente farmacéutico activo durante el período de liberación prolongado. Debido a que la retención gástrica depende principalmente de la hinchazón y los mecanismos de flotación, el comportamiento de la hinchazón se evaluó en términos de hinchazón gravimétrica (absorción de agua) e hinchazón volumétrica (aumento de tamaño). La Figura 3 muestra la cinética de hinchamiento (volumétrica) de las formulaciones de prueba. Como la trampa *in situ*- de dióxido de carbono generado producido por la reacción entre bicarbonato de sodio y/o carbonato de calcio con el ácido incluido y/o el SGF, también se midió el tiempo de retraso de flotación (Figura 2). En adición, también se usaron múltiples pruebas de la capacidad de una tableta para resistir fuerzas de cizallamiento, ofreciendo una mayor discriminación de los efectos de tales fuerzas: un método de canasta personalizado a 100 rpm (Figura 4), un método de botella giratoria a 15 rpm (Figura 5) y un método de cilindro alternativo Biodis a 25 dpm (Figuras 6 y 7).

Los procedimientos de prueba para medir estas propiedades se describen en los ejemplos más abajo. La presente descripción no se limita en su alcance por las modalidades específicas descritas en la presente descripción.

7. Ejemplos

La descripción detallada de la presente descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción.

Ejemplo 1: Preparación de tabletas de levodopa/carbidopa de liberación prolongada

El presente ejemplo proporciona varias formulaciones de tabletas de levodopa/carbidopa de liberación prolongada como se describe en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se prepararon once tabletas diferentes.

Tabla 1: Formulaciones de tabletas de levodopa/carbidopa

Ingredientes	**Tableta 1 mg/dosis**	**Tableta 2 mg/dosis**	**Tableta 3 mg/dosis**	**Tableta 4 mg/dosis**	**Tableta 5 mg/dosis**	**Tableta 6 mg/dosis**
Mezcla de la capa de tracción						
Levodopa	200,0	200,0	240,0	320,0	240,0	320,0
Carbidopa	54,0	54,0	64,80	86,40	64,80	86,40
POLYOX™ N80	200,0	200,0	193,26	141,56	190,7	190,6
POLYOX™ N303	5,00	5,0	5,0	5,014	5,0	5,0
Hidroxipropilcelulosa	8,00	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Ácido succínico	50,0	50,0	50,0	50,0	125,0	125,0
α-tocoferol,	0,50	0,50	0,5	0,5	0,5	0,5
Bicarbonato de sodio	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	50,0
Carbonato de calcio	25,0	25,0	25,0	25,0	75,0	75,0
PARTECK® M200	44,00	44,0	-	-	51,50	0,0
Cab-O-Sil®	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje						
POLYOX™ N60	220,0	220,0	220,0	220,0	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Mezcla de pigmentos rojos (PB1595)	2,0	2,0	2,0	2,0	-	-
Pigmento de Óxido Negro (PB-177003)	-	-	-	-	4,0	4,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	950,0	950,0	950,0	1000,0	1076,0	1126,0
Núcleo de Tableta con Sistema de Recubrimiento						
Ingredientes	**Tableta 1 mg/dosis**	**Tableta 2 mg/dosis**	**Tableta 3 mg/dosis**	**Tableta 4 mg/dosis**	**Tableta 5 mg/dosis**	**Tableta 6 mg/dosis**
OPADRY® II transparente	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,15	148,2	111,2	111,2	111,2	111,2
Citrato de trietilo	16,65	22,50	16,65	16,65	16,65	16,65
Talco	22,20	29,60	22,20	22,20	22,20	22,20
OPADRY® II, Rosa	15,0	15,0	15,0	15,0	-	15,0
OPADRY® II, Verde					-	-
OPADRY® II, Azul					15,0	-
Opadry EZ Transparente	-		10,0	10,0	10,0	10,0
Peso total	1155,0	1205,0	1165,0	1215,0	1291,0	1341,0

Tabla 2: Formulaciones de tabletas de levodopa/carbidopa

Ingredientes	Tableta 7 mg/dosis	Tableta 8 mg/dosis	Tableta 9 mg/dosis	Tableta 10 mg/dosis	Tableta 11 mg/dosis	Tableta 12 mg/dosis
Mezcla de la capa de tracción						
Levodopa	240,0	320,0	240,0	320,0	320,0	315,0
Carbidopa	64,80	86,40	64,80	86,40	86,40	85,0
POLYOX™ N80	190,7	190,6	190,7	190,6	190,6	148,0
POLYOX™ N303	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Hidroxipropilcelulosa	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Ácido succínico	75,0	75,0	100,0	100,0	125,0	50,0
Cloruro de Sodio	--	--	-	--	50	-
α-tocoferol	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Bicarbonato de sodio	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	100,0
Carbonato de calcio	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	25,0
PARTECK® M200	-	-	-	-	-	-
Cab-O-Sil	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje						
POLYOX™ N60	220,0	220,0	220,0	220,0	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Pigmento de Óxido Negro (PB-177003)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	
Óxido de hierro (Mezcla Roja)	-	-	-	-	-	2,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	974,5	1076,0	999,5	1101,0	1176,0	1000,0
Núcleo de Tableta con Sistema de Recubrimiento						
Núcleo de tableta de levodopa/carbidopa	974,5	1076,0	999,5	1101,0	1176,0	1000,0
OPADRY® II transparente	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,2	111,2	111,2	111,2	111,2	111,15
Citrato de trietilo	16,65	16,65	16,65	16,65	16,65	16,65
Talco	22,20	22,20	22,20	22,20	22,20	22,20
OPADRY® II, Rosa	-	15,0	-	15,0	15,0	15,0
OPADRY® II, Azul	15,0		15,0		-	-
Opadry EZ Transparente	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	-
Capa de Fármaco IR						
Carbidopa	-	-	-	-	-	17,55
Levodopa	-	-	-	-	-	65,0
HPC	-	-	-	-	-	15,0
α-tocoferol,	-	-	-	-	-	0,52
Ácido succínico	-	-	-	-	-	3,25
Peso total	1189,55	1291,0	1214,5	1316,0	1391,0	1306,32

Las tabletas 1-4 y la tableta 12 contienen 100 mg de bicarbonato de sodio y 25 mg de carbonato de calcio, y las tabletas 5-11 contienen 50 mg de bicarbonato de sodio y 75 mg de carbonato de calcio. Además, las tabletas 1-4 y la tableta 12 contienen 50 mg de ácido succínico, las tabletas 5, 6 y 11 contienen 125 mg de ácido succínico, las tabletas 7 y 8 contienen 75 mg de ácido succínico y las tabletas 9 y 10 contienen 100 mg de ácido succínico. Las tabletas se elaboraron de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

Levodopa, carbidopa, POLYOX™ N80, POLYOX™ N303, ácido succínico, α-tocoferol e hidroxipropilcelulosa se granularon en húmedo en granulados CD/LD, los gránulos resultantes se secaron, molieron y mezclaron con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, PARTECK® M200, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla de la capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

Se combinaron POLYOX™ N60, cloruro de sodio, mezcla de pigmento rojo y estearato de magnesio para obtener una mezcla de la capa de empuje uniforme.

C. Núcleo de Tableta bicapa:

La mezcla de la capa de tracción de la etapa A y la mezcla de la capa de empuje de la etapa B se presionaron horizontalmente, mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada, en un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de Recubrimiento:

Se recubrieron núcleos de tabletas bicapa de la etapa C, mediante el uso de un recubridor de bandeja perforada, con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente; y una capa funcional que comprende citrato de trietilo, EUDRAGIT® RL PO y talco.

E. Perforación de orificios con láser:

Se taladró un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento de la etapa D (excluyendo la capa cosmética y la capa final, es decir, antes de que se aplicaran esas capas).

F. Capa de fármacos IR:

Las tabletas bicapa perforados con láser de la etapa E se recubrieron, mediante el uso de un recubridor de bandeja perforada, con una capa de fármaco IR que comprendía carbidopa, levodopa, hidroxipropilcelulosa (HPC), α-tocoferol y ácido succínico.

G. Recubrimiento y capa final: Las tabletas perforadas con láser de la etapa E se recubrieron adicionalmente con una capa cosmética que comprendía OPADRY® II, rosa/verde/azul; y una capa final que comprende OPADRY® EZ, transparente. Las tabletas con una capa de fármaco IR de la etapa F se recubrieron adicionalmente con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, capa cosmética transparente que comprende OPADRY® II, Rosa/Verde/Azul; y una capa final que comprende OPADRY® EZ transparente. Todos los recubrimientos se realizaron mediante el uso de un recubridor de bandeja perforada.

Ejemplo 2: Medición de la Hinchazón Volumétrica

Se determinó el volumen de la tableta para calcular la expansión volumétrica. Para calcular el volumen, la tableta hinchada se colocó en una probeta graduada rellenada con un volumen fijo de medio de disolución y se anotó el aumento en el nivel del medio de disolución durante un período de 14 horas. El por ciento de expansión volumétrica se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\textit{Ganancia volumétrica (\%)} = \frac{V_s - V_d}{V_d} \times 100$$

V_s es el volumen de la tableta hinchada (en un momento específico), y V_D es el volumen de la tableta seca (inicial).

La Figura 3 compara el hinchamiento volumétrico de la Tableta 1 y la Tableta 2 en aproximadamente 200 ml de tampón acetato de pH 4,5, mediante el uso del método de disolución de botella rotatoria, a 15 rpm y temperatura de 37 °C. La tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso del recubrimiento (aproximadamente 15 % en peso del núcleo de la tableta sin recubrir) de recubrimiento funcional que la Tableta 1 (aproximadamente el 12 % en peso del núcleo de la tableta sin recubrir). La Figura 3 muestra las ganancias de volumen de tableta de la tableta 1 y la tableta 2 durante un período de 20 horas. La figura demuestra que las tabletas exhibieron una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en menos de 1 hora, por ejemplo, aproximadamente 45 minutos.

La Figura 9 compara el hinchamiento volumétrico de la tableta 5 (240 mg de levodopa) y la tableta 6 (320 mg de levodopa) en un medio de comida ligera que comprende aproximadamente 200 ml de un medio acuoso que comprende cloruro de sodio, cloruro de calcio, sales de fosfato, ácido cítrico y azúcar mediante el uso del método de disolución de botella rotatoria, a 15 rpm y temperatura de 37 °C. La Figura 9 muestra las ganancias de volumen de tableta de la tableta 5 y la tableta 6 durante un período de 8 horas. La figura demuestra que las tabletas exhibieron una ganancia de volumen de aproximadamente el 100 % en aproximadamente 3 horas.

Ejemplo 3: Medición del Tiempo de retraso de flotación

El tiempo necesario para que la tableta flote en un medio gástrico es una medida importante de la retención gástrica, ya que una progresión rápida a la flotación reduce la posibilidad de un vaciado (escape) accidental de la forma farmacéutica del estómago. Las tabletas recubiertas finales del Ejemplo 1 (Tabletas 1 y 2) se colocaron en aproximadamente 250 ml de tampón acetato de pH 4,5 en un aparato de disolución de la USP III-Biodis a 25 dpm. Las tabletas se observaron cuidadosamente hasta que comenzaron a flotar sobre la superficie del medio. El tiempo transcurrido se registró y se informó como tiempo de retraso de flotación.

La Figura 2 compara los tiempos de retraso de flotación de la Tableta 1 y la Tableta 2 en aproximadamente 250 ml de tampón de acetato de pH 4,5, mediante el uso del aparato de disolución USP III-Cilindro alternativo Biodis, a aproximadamente 25 dpm y aproximadamente 37 °C. La Tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso del recubrimiento (aproximadamente 15 % en peso del núcleo de la Tableta no recubierta) en su recubrimiento funcional, en comparación con la Tableta 1 (aproximadamente el 12 % en peso del núcleo de la tableta no recubierta). La Figura 2 demuestra que las tabletas exhibieron un tiempo de retraso de flotación de aproximadamente 15 minutos o menos.

Ejemplo 4: Medición del Perfil de Disolución

La disolución del fármaco de la forma farmacéutica es una medida importante para lograr un suministro controlado y prolongado del fármaco. Los estudios de disolución se realizaron mediante el uso de diferentes condiciones para evaluar el efecto de diferentes condiciones fisiológicas e hidrodinámicas con respecto al pH, el tampón y las fuerzas de cizallamiento. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) ha establecido un aparato de disolución estandarizado para medir el desempeño *in vitro* de un producto farmacéutico con fines de desarrollo y control de calidad. Estos procedimientos estándar usan solubilidad *in vitro* como sustituto de la absorción *in vivo*. Debido a la naturaleza flotante de la tableta, se usó el aparato de disolución USP I, que usa una canasta como soporte de muestra, para evaluar la liberación de fármaco de estas tabletas en función del tiempo. En adición, para simular el efecto de las condiciones de cizallamiento en ayunas y estados de alimentación, también se realizaron estudios de disolución mediante el uso el método de disolución de botella rotatoria y el aparato de disolución de USP III - Método de cilindro alternativo Biodis. Más abajo se describen los diferentes métodos de disolución usados para este propósito.

Aparato de Disolución USP I (Cesta Personalizada):

Se usó un aparato de disolución automática Distek equipado con una cesta de tamaño personalizado. La prueba de disolución se realizó en aproximadamente 900 ml de tampón acetato de pH 4,5 para simular las condiciones de alimentación. Se usó una velocidad de rotación de aproximadamente 100 rpm. En el caso de un producto combinado tal como carbidopa/levodopa, la liberación de fármaco se midió mediante el uso de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se extrajo una muestra de fármaco (5 ml) a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 horas, y se midió el contenido de fármaco mediante HPLC. La Figura 4 muestra los perfiles de disolución de la Tableta 1 y la Tableta 2 mediante el uso del aparato de disolución I USP -cesta personalizada en aproximadamente 900 ml de tampón acetato de pH 4,5, a aproximadamente 100 rpm. La Figura 4 demuestra al menos aproximadamente 10 % de disolución de levodopa, en un medio de disolución que simula el estado alimentado de un individuo, en 2 horas.

Método de Botella Giratoria:

Se usó un método de botella giratoria para simular condiciones de alto cizallamiento en el estómago. La Tableta 1 y la Tableta 2 se colocaron en aproximadamente 200 ml de medio de disolución en una botella de vidrio que contenía aproximadamente 10 g de perlas de vidrio (3 mm). La botella se aseguró en el brazo giratorio de un aparato colocado dentro de un baño de agua a temperatura constante mantenido a aproximadamente 37 °C. La botella se hizo girar a velocidades de aproximadamente 15 rpm o aproximadamente 30 rpm para simular el efecto de diferentes condiciones de cizallamiento en el estómago en estado de alimentación. Se extrajo una muestra de fármaco (aproximadamente 5-10 ml) a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8 y 14 horas, y se midió el contenido de fármaco liberado mediante el uso de HPLC. La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de la Tableta 1 y la Tableta 2 mediante el uso del método de botella giratoria, en aproximadamente 200 ml de tampón acetato de pH 4,5, a aproximadamente 15 rpm. La Figura 5 demuestra al menos aproximadamente un 10 % de disolución de levodopa, en un medio de disolución que simula el estado alimentado de un individuo, en aproximadamente 2 horas.

USP III (Método de Cilindro Alternativo Biodis):

Se usó un método de cilindro alternativo, que asocia la hidrodinámica de un método de botella giratoria con la facilidad para exponer la forma farmacéutica a diferentes medios de disolución y velocidades de agitación, para simular condiciones de alto cizallamiento en el estómago. La unidad de dosificación se insertó en un cilindro interno, que consiste de un tubo de vidrio cerrado en ambos extremos con tapones de plástico que contenían una pantalla. El cilindro interno estaba conectado a una varilla metálica que realizaba movimientos de inmersión y emersión

(acción recíproca) dentro del recipiente de disolución/cilindro externo. Se desplegó un sistema anti evaporación sobre los recipientes para evitar la alteración del volumen del medio de disolución durante el ensayo. La Figura 6 compara los perfiles de disolución de la levodopa de la Tableta 1 y la Tableta 2, en aproximadamente 250 ml de tampón acetato de pH 4,5, mediante el uso de un cilindro alternativo USP III-Biodis, a aproximadamente 5 dpm y aproximadamente 37 °C. Las muestras de fármaco se extrajeron a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8 y 14 horas, y se midió la concentración de fármaco mediante el uso de HPLC. La Tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso del recubrimiento (aproximadamente 15 % en peso del núcleo de la tableta sin recubrir) en su recubrimiento funcional que la Tableta 1 (aproximadamente el 12 % en peso del núcleo de la Tableta sin recubrir). La Figura 6 demuestra al menos aproximadamente 15 % de disolución de levodopa, en un medio de disolución que simula el estado alimentado de un individuo, en aproximadamente 120 minutos.

La Figura 7 muestra los perfiles de disolución cíclica de levodopa de la tableta 1 y la tableta 2 mediante el uso del aparato de disolución de la USP III-Biodis, simulando las condiciones gástricas durante un período de 12 horas, por ejemplo, estado de alimentación, estado de ayuno, seguido de un estado de alimentación posterior (cada estado por cuatro horas). La Figura 7 muestra los perfiles de disolución cíclica con una disolución inicial en 250 ml de tampón acetato pH 4,5, seguido de disolución en 250 ml de HCl 0,01 N y disolución final en 250 ml de tampón acetato pH 4,5 (cada período de disolución de aproximadamente 4 horas). La Tableta 2 contenía una mayor ganancia de peso del recubrimiento (aproximadamente 15 % en peso del núcleo de la tableta sin recubrir) en su recubrimiento funcional que la Tableta 1 (aproximadamente el 12 % en peso del núcleo de la tableta sin recubrir).

Ejemplo 5: Medición del perfil de disolución en un medio de disolución que comprende HCl 0,001 N y NaCl 10 mM

La disolución del fármaco de la forma farmacéutica es una medida importante para lograr un suministro controlado y prolongado del fármaco. Los estudios de disolución se realizaron mediante el uso de un medio de disolución que comprendía HCl 0,001 N con NaCl 10 mM. La Figura 8 compara los perfiles de disolución de levodopa de la Tableta 5 (240 mg de levodopa) y la tableta 6 (320 mg de levodopa), en 900 ml de un medio de disolución que comprende NaCl 10 mM en HCl 0,001 N, mediante el uso de USP I-Canasta personalizada, a aproximadamente 100 rpm y aproximadamente 37 °C. Las muestras para la medición del fármaco se extrajeron a intervalos de tiempo especificados de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 20 horas y las concentraciones del fármaco se midieron mediante HPLC. La Figura 8 muestra aproximadamente un 40 % de disolución de levodopa en aproximadamente 120 minutos.

Ejemplo 6: Biodisponibilidad oral de Carbidopa y Levodopa para la Tableta 1 y tableta 2

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) de dosis única en voluntarios sanos en condiciones de alimentación para evaluar el rendimiento PK de las formas farmacéuticas gastrorretentivas autorreguladoras, osmóticas y flotantes de la descripción mediante el uso de la Tableta 1 y la Tableta 2. Se realizó un estudio comparativo de biodisponibilidad, abierto y de dosis única, en 24 sujetos humanos adultos normales y sanos, bajo la condición de un desayuno alto en grasas y calorías.

La Figura 10 proporciona curvas de concentración plasmática media (n=24) para levodopa. Se observó una liberación prolongada que proporciona una concentración terapéutica, de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, de levodopa durante un período de aproximadamente 9 horas en los 24 voluntarios que recibieron dosis de las Tabletas 1 y 2. Los parámetros farmacocinéticos de carbidopa y levodopa se resumen en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3: Resultados Farmacocinéticos de Carbidopa

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)	**Media ± SD (CV %) (N=24)**	
	Tableta 1	**Tableta 2**
$C_{máx}$ (ng/ml)	43,38 ± 14,89 (34,33)	37,76 ± 17,73 (46,95)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	340,70 ± 87,83 (25,78)	300,21 ± 119,25 (39,72)
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	373,33 ± 85,69 (22,95)	421,03 ± 426,59 (101,32)
$T_{máx}$ (h)*	5,00 (4,00-14,00)	11,53 (5,00-15,00)
K_{el} (h-1)	0,21 ± 0,09 (42,17)	0,20 ± 0,10 (49,58)
$t_{1/2}$ (h)	4,38 ± 3,08 (70,33)	10,47 ± 27,59 (263,60)
AUC extrapolada (%)	8,94 ± 9,22 (103,19)	13,90 ± 21,40 (154,01)

Tabla 4: Resultados Farmacocinéticos de Levodopa

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)	Media ± SD (CV %) (N=24)	
	Tableta 1	Tableta 2
$C_{máx}$ (ng/ml)	730,36 ± 202,07 (27,67)	618,20 ± 201,33 (32,57)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	5164,54 ± 957,55 (18,54)	4505,34 ± 1481,74 (32,89)
AUC0-inf (ng.h/ml)	5372,20 ± 978,34 (18,21)	4987,96 ± 2415,12 (48,42)
$T_{máx}$ (h)*	8,00 (4,00-13,00)	9,00 (5,00-14,00)
K_{el} (h-1)	0,31 ± 0,13 (41,49)	0,29 ± 0,11 (36,09)
$t_{1/2}$ (h)	2,87 ± 1,87 (64,98)	3,65 ± 5,57 (152,39)
AUC extrapolada (%)	3,54 ± 7,64 (215,87)	4,81 ± 13,79 (286,68)

Los datos de este estudio (Tablas 3 y 4/Figura 10) demuestran que las composiciones autorreguladoras, osmóticas, gastrorretentivas flotantes de la descripción (Tabletas 1 y 2) proporcionan una liberación prolongada del fármaco durante un período de aproximadamente 12 horas y son adecuadas para administración una o dos veces al día. Las Tabletas 1 y 2, basadas en un régimen de dosificación de dos veces al día y un perfil de liberación prolongada de más de 12 horas, tendrán ventajas clave sobre otras formulaciones no gastrorretentivas para reducir el porcentaje de tiempo "inactivo" desde el inicio, así como también aumentar el porcentaje de tiempo "encendido" sin discinesia molesta durante la vigilia.

Ejemplo 7: Biodisponibilidad oral de Carbidopa y Levodopa para Tabletas 5 y 6

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) de dosis única en voluntarios sanos en condiciones de alimentación para evaluar el rendimiento PK de las formas farmacéuticas gastrorretentivas orales, osmóticas y de liberación controlada de la descripción mediante el uso de las Tabletas 5 y 6. Se realizó un estudio de biodisponibilidad abierto, no aleatorizado, de dosis única, de dos tratamientos, cruzado en una dirección, en 24 sujetos humanos adultos normales y sanos, en condiciones de desayuno alto en grasas y calorías.

Los parámetros farmacocinéticos de la levodopa se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados Farmacocinéticos de Levodopa

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)	Media ± SD (CV %) (N=24)	
	Tableta 5 (240 mg)	Tableta 6 (320 mg)
$C_{máx}$ (ng/ml)	1566,50 ± 350,75 (22,39)	2068,05 ± 500,17 (24,19)
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	8549,60 ± 981,76 (11,48)	11628,01 ± 2430,91 (20,91)
AUC0-inf (ng.h/ml)	8612,11 ± 981,40 (11,40)	11702,07 ± 2457,26 (21,00)
$T_{máx}$ (h)*	4,41 ± 1,32 (29,91)	4,78 ± 1,53 (39,96)
K_{el} (h-1)	0,28 ± 0,07 (25,33)	0,28 ± 0,07 (25,15)
$t_{1/2}$ (h)	2,63 ± 0,62 (23,68)	2,60 ±0,57 (21,97)
AUC extrapolada (%)	0,73 ± 0,52 (70,78)	0,62 ± 0,38 (60,85)

Los datos de este estudio (Tabla 5/Figura 11) demuestran que las composiciones orales, osmóticas, de liberación controlada y gastrorretentivas flotantes de la descripción (Tabletas 5 y 6) proporcionan aproximadamente un 30 % más de biodisponibilidad en comparación con las Tabletas 1 y 2. La Figura 11 proporciona curvas de concentración plasmática media (n=24) para levodopa. La Figura 11 demuestra que las Tabletas 5 y 6 proporcionan una liberación prolongada de al menos aproximadamente 400 ng/ml de levodopa durante un período de aproximadamente 7 horas y aproximadamente 10 horas, respectivamente. La Tabla 5 demuestra además la proporcionalidad de la dosis entre las concentraciones de las tabletas de 240 mg y 320 mg.

Ejemplo 8: Estudio de resonancia magnética que muestra la autorregulación de las formas farmacéuticas gastrorretentivas

Se realizó un estudio de resonancia magnética (RM) abierto, de un solo tratamiento y un solo período, de la Tableta 5 (CD/LD-tableta de liberación prolongada de 60 mg/240 mg que contiene óxido de hierro negro como agente de contraste de RM) mediante el uso del sistema Siemens Magnetom Symphony de 1,5 Tesla. El estudio se realizó en sujetos adultos sanos en condiciones de alimentación. Se realizaron exploraciones de resonancia magnética abdominal del estómago y el intestino de los sujetos para ver la presencia de la tableta en los sujetos a las 8, 10, 12, 16 y 24 horas (± 30 minutos) del período posterior a la dosis. Las tabletas eran visibles como puntos negros/agujeros en el estómago debido a la presencia de óxido de hierro negro. La Figura 12 muestra exploraciones de resonancia magnética después de la dosis del estómago y el intestino de uno de los sujetos que consume la forma farmacéutica. La Figura 12 muestra que la mancha negra se extiende por todo el estómago a las 24 horas, lo que indica que la tableta se deshace en algún momento entre las 16 horas y las 24 horas posteriores a la dosis.

Ejemplo 9: Preparación de tabletas de liotironina de liberación prolongada, 50 mcg

El presente ejemplo proporciona una formulación de tabletas de liotironina de liberación prolongada como se indica en la Tabla 6.

Tabla 6: Formulación de Tabletas de Liotironina

Ingredientes	**Tableta 13 (mg/dosis)**	**Tableta 14 (mg/dosis)**
Mezcla de la capa de tracción		
Liotironina de sodio*	0,052	0,052
Sulfato de calcio	239,45	239,45
Hidroxipropilcelulosa	5,0	5,0
α-tocoferol,	0,5	0,5
POLYOX™ N80	261,5	261,5
POLYOX™ N303	5,0	5,0
Bicarbonato de sodio	100,0	100,0
Carbonato de calcio	25,0	25,0
Ácido succínico	50,0	50,0
Cab-O-Sil	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje		
POLYOX™ N60	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0
Mezcla de pigmentos rojos (PB1595)	2,0	2,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	950,0	950,0
Núcleo de Tableta con Sistema de Recubrimiento		
OPADRY® II, transparente	40,0	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,15	148,20
Citrato de trietilo	16,65	22,50
Talco	22,20	29,60
OPADRY® II, Rosa	15,0	15,0
Opadry EZ, transparente	10,0	10,0
Peso de la Tableta	1165,0	1215,0
*0,052 mg de liotironina de sodio equivalen a 0,050 mg de liotironina		

La Tableta 13 contiene aproximadamente 15 % de ganancia de peso del recubrimiento de la capa funcional, y la Tableta 14 contiene aproximadamente 20 % de aumento de peso del recubrimiento de la capa funcional. Las tabletas se elaboraron de acuerdo con el siguiente procedimiento de fabricación.

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

La liotironina de sodio, el sulfato de calcio, la hidroxipropilcelulosa y el α-tocoferol se granulan en húmedo y se mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, POLYOX® N80, POLYOX™ N303, ácido succínico, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla de la capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

El POLYOX™ N60, el cloruro de sodio, el pigmento rojo y el estearato de magnesio se mezclan en una mezcla de la capa de empuje uniforme.

C. Núcleo de Tableta bicapa:

Las dos capas de las Etapas A y B se presionan horizontalmente para formar un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de Recubrimiento:

Las tabletas bicapa de la Etapa C se recubren con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente; una capa funcional que comprende citrato de trietilo y EUDRAGIT® RL PO y talco; una capa cosmética que comprende OPADRY® II, Rosa; y una capa final que comprende OPADRY® EZ, transparente.

E. Perforación de orificios con láser:

Se perfora un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento (antes de la aplicación de la capa cosmética y la capa final descrita en la Etapa D, arriba).

Ejemplo 10: Tabletas de metaxalona de liberación prolongada, 400 mg

El presente ejemplo proporciona la formulación de tabletas de metaxalona de liberación prolongada como se indica en la Tabla 7.

Tabla 7

Ingredientes	**Tableta 15 (mg/dosis)**	**Tableta 16 (mg/dosis)**
Mezcla de la capa de tracción		
Metaxalona	400,0	400,0
POLYOX™ N 80	148,0	148,0
POLYOX™ N 303	3,0	3,0
Hidroxipropilcelulosa	8,0	8,0
Ácido succínico	50,0	50,0
Cloruro de sodio	-	-
α-tocoferol,	0,50	0,50
Bicarbonato de sodio	100,0	100,0
Carbonato de calcio	25,0	25,0
Parteck M200	-	-
Cab-O-Sil	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje		
POLYOX™ N 60	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0
Pigmento de Óxido Negro (PB-177003)	2,0	2,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	1000,0	
Núcleo de Tableta con Sistema de Recubrimiento		
OPADRY® II transparente	40,0	
Ingredientes	**Tableta 15 (mg/dosis)**	**Tableta 16 (mg/dosis)**
EUDRAGIT® RL PO	111,2	148,20
Citrato de trietilo	16,65	22,50
Talco	22,20	29,60
OPADRY® II, Rosa	15,0	15,0
Opadry EZ Transparente	10,0	10,0
Total	1215,0	1245,0

La Tableta 15 contiene aproximadamente 15 % de ganancia de peso del recubrimiento de la capa funcional, y la Tableta 16 contiene aproximadamente 18 % de aumento de peso del recubrimiento de la capa funcional. Las tabletas se elaboraron de acuerdo con el siguiente procedimiento de fabricación.

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

La metaxalona, el POLYOX™ N 80, el POLYOX™ N 303, el ácido succínico, el α-tocoferol y la hidroxipropilcelulosa se granulan en húmedo y se mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, Parteck® M200, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla final de capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

El POLYOX™ N 60, el cloruro de sodio, el pigmento rojo y el estearato de magnesio se mezclan en una mezcla uniforme.

C. Núcleo de Tableta bicapa:

La mezcla de la capa de tracción de la Etapa A y la mezcla de la capa de empuje de la Etapa B se presionan horizontalmente, mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada, en un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de recubrimiento:

Los núcleos de las tabletas bicapa de la Etapa C se recubren con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente, una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO, citrato de trietilo y talco, una capa cosmética que comprende OPADRY® II, rosa y una capa final que comprende OPADRY EZ transparente.

E. Perforación de orificios con láser:

Se perfora un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento (antes de la aplicación de la capa cosmética y la capa final descrita en la Etapa D, arriba).

Ejemplo 11: Tabletas de liberación prolongada de tetraciclina/amoxicilina/ampicilina/clindamicina

El presente ejemplo proporciona una formulación de tabletas de tetraciclina/amoxicilina/ampicilina/clindamicina de liberación prolongada como se indica para las tabletas 17-20 en la Tabla 8.

Tabla 8

Ingredientes	**mg/dosis**			
Mezcla de la capa de tracción	**17**	**18**	**19**	**20**
Clorhidrato de Tetraciclina	500,0	0,0	0,0	0,0
Clindamicina	0,0	300	0,0	0,0
Ampicilina	0,0	0,0	500	0,0
Amoxicilina	0,0	0,0	0,0	500
Hidroxipropilcelulosa	8,0	8,0	8,0	8,0
α-tocoferol,	0,5	0,5	0,5	0,5
POLYOX™ N750	148,0	148,0	148,0	148,0
POLYOX™ N60	3,0	3,0	3,0	3,0
Bicarbonato de sodio	50,0	50,0	50,0	50,0
Carbonato de calcio	75,0	75,0	75,0	75,0
Ácido succínico	125,0	125,0	125,0	125,0
Cab-O-Sil®	3,5	3,5	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje	0,0	0,0	0,0	0,0
POLYOX™ N60	220,0	220,0	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0	25,0	25,0
Mezcla de Pigmentos Rojos (PB1595)	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	1173	973	1173	1173
OPADRY® II, transparente	40,0	40,0	40,0	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,15	111,15	111,15	111,15
Citrato de trietilo	16,65	16,65	16,65	16,65
Talco	22,20	22,20	22,20	22,20
OPADRY® II, Rosa	15,0	15,0	15,0	15,0
Opadry EZ, transparente	10,0	10,0	10,0	10,0
Peso de la Tableta	1388	1188	1388	1388

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

El clorhidrato de tetraciclina/clindamicina/ampicilina/amoxicilina, POLYOX™ N 750, POLYOX™ N 60, ácido succínico, α-tocoferol e hidroxipropilcelulosa se granulan en seco mediante el uso de compactación con rodillo; los gránulos resultantes se muelen y se mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, Parteck® M200, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla final de capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

El POLYOX™ N 60, el cloruro de sodio, el pigmento rojo y el estearato de magnesio se mezclan en una mezcla uniforme.

C. Núcleo de Tableta bicapa:

La mezcla de la capa de tracción de la Etapa A y la mezcla de la capa de empuje de la Etapa B se presionan horizontalmente, mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada, en un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de Recubrimiento:

Los núcleos de las tabletas bicapa de la Etapa C se recubren con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente, una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO, citrato de trietilo y talco, una capa cosmética que comprende OPADRY® II, rosa y una capa final que comprende OPADRY EZ transparente.

E. Perforación de Orificios con Láser:

Se perfora un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento (antes de la aplicación de la capa cosmética y la capa final descrita en la Etapa D, arriba).

Ejemplo 12: Tabletas de liberación prolongada de domperidona/odansetrón/clorhidrato de ranitidina/clorhidrato de metformina

El presente ejemplo proporciona una formulación de tabletas de domperidona/odansetrón/clorhidrato de ranitidina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada como se indica para las Tabletas 21-24 en la Tabla 9.

Tabla 9

Ingredientes	**mg/dosis**			
Mezcla de la capa de tracción	**21**	**22**	**23**	**24**
Domperidona	10,0	0,0	0,0	0,0
Odansetrón	0,0	8,0	0,0	0,0
Clorhidrato de ranitidina	0,0	0,0	300	0,0
Clorhidrato de metformina	0,0	0,0	0,0	500
Hidroxipropilcelulosa	8,0	8,0	8,0	8,0
α-tocoferol,	0,5	0,5	0,5	0,5
POLYOX™ N80	148,0	148,0	148,0	148,0
POLYOX™ N303	3,0	3,0	3,0	3,0
Bicarbonato de sodio	50,0	50,0	50,0	50,0
Carbonato de calcio	75,0	75,0	75,0	75,0
Ácido succínico	125,0	125,0	125,0	125,0
Cab-O-Sil®	3,5	3,5	3,5	3,5
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0
Mezcla de la capa de empuje	0,0	0,0	0,0	0,0
POLYOX™ N60	220,0	220,0	220,0	220,0
Cloruro de sodio	25,0	25,0	25,0	25,0
Mezcla de Pigmentos Rojos (PB1595)	2,0	2,0	2,0	2,0
Estearato de magnesio	3,0	3,0	3,0	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	683	681	973	1173
OPADRY® II, transparente	40,0	40,0	40,0	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,15	111,15	111,15	111,15
Citrato de trietilo	16,65	16,65	16,65	16,65
Talco	22,20	22,20	22,20	22,20
OPADRY® II, Rosa	15,0	15,0	15,0	15,0
Opadry EZ, Transparente	10,0	10,0	10,0	10,0
Peso de la Tableta	**898,0**	896,0	1188,0	1388,0

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

Se granulan en húmedo la domperidona/odansetrón/clorhidrato de ranitidina/clorhidrato de metformina, POLYOX™ N 80, POLYOX™ N 303, el ácido succínico, el α-tocoferol y la hidroxipropilcelulosa; los gránulos resultantes se secan, muelen y mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, Parteck® M200, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla final de capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

El POLYOX™ N 60, el cloruro de sodio, el pigmento rojo y el estearato de magnesio se mezclan en una mezcla uniforme.

C. Núcleo de tableta bicapa:

La mezcla de la capa de tracción de la Etapa A y la mezcla de la capa de empuje de la Etapa B se presionan horizontalmente, mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada, en un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de Recubrimiento:

Los núcleos de las tabletas bicapa de la Etapa C se recubren con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente, una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO, citrato de trietilo y talco, una capa cosmética que comprende OPADRY® II, rosa y una capa final que comprende OPADRY EZ transparente.

E. Perforación de orificios con láser:

Se perfora un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento (antes de la aplicación de la capa cosmética y la capa final descrita en la Etapa D, arriba).

Ejemplo 13: Tabletas de metronidazol de Liberación Prolongada

El presente ejemplo proporciona una formulación de tabletas de metronidazol de liberación prolongada como se indica en la Tabla 10.

Tabla 10: Formulación de Tabletas de Metronidazol

Ingredientes	Tableta 25 mg/dosis
Mezcla de la capa de tracción	
Metronidazol	375
Hidroxipropilcelulosa	8,0
Alfa tocoferol (Vit-E)	0,5
POLYOX™ N80	148,0
POLYOX™ N303	3,0
Bicarbonato de sodio	50,0
Carbonato de calcio	75,0
Ácido succínico	125,0
Cab-O-Sil®	3,5
Estearato de magnesio	10,0
Mezcla de la capa de empuje	
POLYOX™ N60	220,0
Cloruro de sodio	25,0
Mezcla de Pigmentos Rojos (PB1595)	2,0
Estearato de magnesio	3,0
Peso del Núcleo de la Tableta	1048,0
OPADRY® II, transparente	40,0
EUDRAGIT® RL PO	111,15
Citrato de trietilo	16,65
Talco	22,20
OPADRY® II, Rosa	15,0
Opadry EZ, transparente	10,0
Peso de la Tableta	1263,0

Procedimiento de Fabricación:

A. Mezcla de la capa de tracción:

El metronidazol, el POLYOX™ N 80, el POLYOX™ N 303, el ácido succínico, el α-tocoferol y la hidroxipropilcelulosa se granulan mediante extrusión por fusión en caliente o granulación húmeda; los gránulos resultantes se secan, muelen y mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, Parteck® M200, Cab-O-Sil® y estearato de magnesio para obtener una mezcla final de capa de tracción uniforme.

B. Mezcla de la capa de empuje:

El POLYOX™ N 60, el cloruro de sodio, el pigmento rojo y el estearato de magnesio se mezclan en una mezcla uniforme.

C. Núcleo de Tableta bicapa:

La mezcla de la capa de tracción de la Etapa A y la mezcla de la capa de empuje de la Etapa B se presionan horizontalmente, mediante el uso de una prensa de tabletas adecuada, en un núcleo de tableta bicapa.

D. Sistema de Recubrimiento:

Los núcleos de las tabletas bicapa de la Etapa C se recubren con una capa de sellado que comprende OPADRY® II, transparente, una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO, citrato de trietilo y talco, una capa cosmética que comprende OPADRY® II, rosa y una capa final que comprende OPADRY EZ transparente.

E. Perforación de Orificios con Láser:

Se perfora un orificio de láser en comunicación de fluidos con la capa de tracción en el sistema de recubrimiento (antes de la aplicación de la capa cosmética y la capa final descrita en la Etapa D, arriba).

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica osmótica, flotante, gastrorretentiva, que comprende:

a) un núcleo multicapa que comprende:

(i) una capa de tracción que contiene un agente farmacéutico activo, un ácido y un agente generador de gas, y
(ii) una capa de empuje; y

b) una membrana elástica permeable que contiene al menos un orificio y rodea el núcleo multicapa,

en donde la membrana elástica permeable comprende al menos un copolímero de polimetacrilato de amonio y un plastificante,
en donde el copolímero de polimetacrilato de amonio es un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, en donde el plastificante está presente en una cantidad de 10 % en peso a 25 % en peso del copolímero, y
en donde el orificio en la membrana elástica permeable está en comunicación de fluidos con la capa de tracción.

2. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el plastificante se selecciona del grupo que consiste en citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, propilenglicol y sebacato de dibutilo.

3. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico y ácido tartárico, ácido bórico y sus mezclas.

4. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente generador de gas está presente en una cantidad de 10 % en peso a 50 % en peso de la capa de tracción.

5. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de tracción y la capa de empuje comprenden cada una al menos un óxido de polietileno.

6. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el óxido de polietileno en la capa de empuje tiene un peso molecular promedio de 600 000 Da, 2 000 000 Da, 3 000 000 Da, 4 000 000 Da, 5 000 000 Da, 6 000 000 Da, 7 000 000 Da o valores intermedios entre los mismos.

7. La forma farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en donde el óxido de polietileno en la capa de tracción tiene un peso molecular promedio de 100 000 Da, 200 000 Da, 300 000 Da, 400 000 Da, 500 000 Da, 600 000 Da, 700 000 Da, 800 000 Da, 900 000 Da o valores intermedios entre los mismos.

8. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el óxido de polietileno en la capa de tracción es una mezcla de dos óxidos de polietileno que tienen pesos moleculares promedios de 7 000 000 Da y 200 000 Da.

9. La forma farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente generador de gas se selecciona del grupo que consiste en $NaHCO_3$, $CaCO_3$ y una sus mezclas.

10. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el polímero hidrófilo soluble en agua en la capa de tracción es un polímero de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio menor o igual a 1 000 000 Da, en donde el polímero hidrófilo soluble en agua en la capa de empuje es un polímero de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio mayor o igual a 600 000 Da, en donde la forma farmacéutica es una tableta bicapa de forma ovalada comprimida horizontalmente que comprende un eje largo y un eje corto, en donde el eje largo es de 12 mm a 22 mm y el eje corto es de 8 mm a 11 mm.

11. Una forma farmacéutica como se define en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en donde el agente farmacéutico activo es adecuado para tratar la enfermedad de Parkinson.

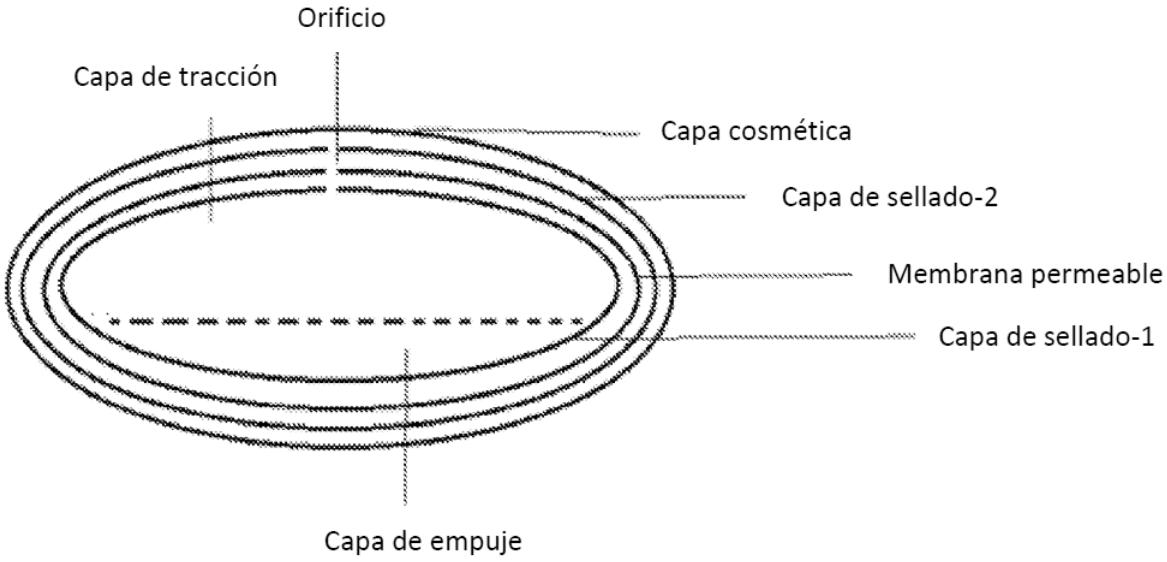

Orificio
Capa de tracción
Capa cosmética
Capa de sellado-2
Membrana permeable
Capa de sellado-1
Capa de empuje

FIGURA 1

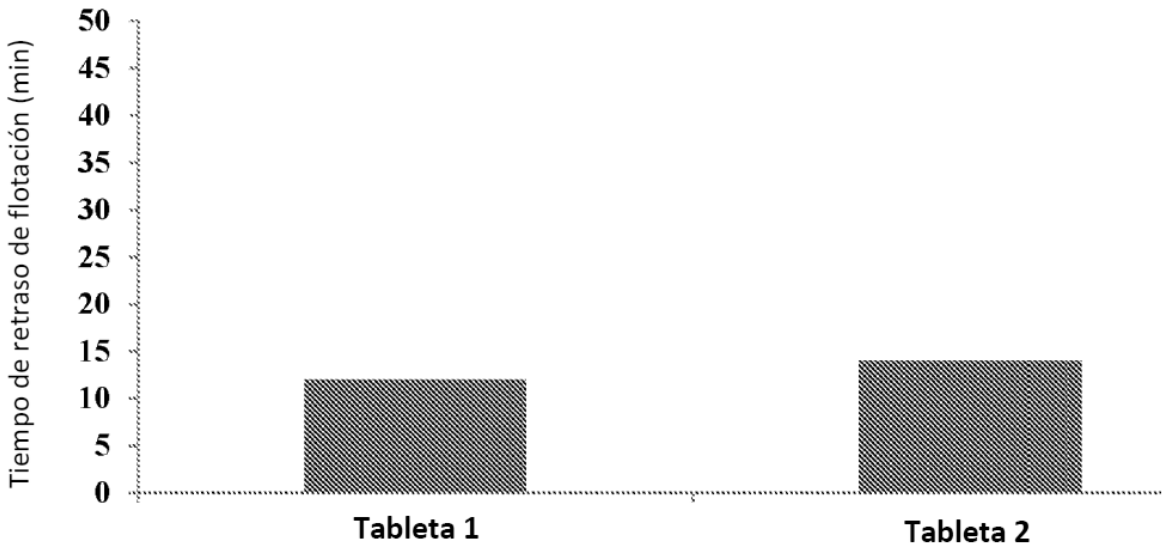

Tiempo de retraso de flotación (min)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 2

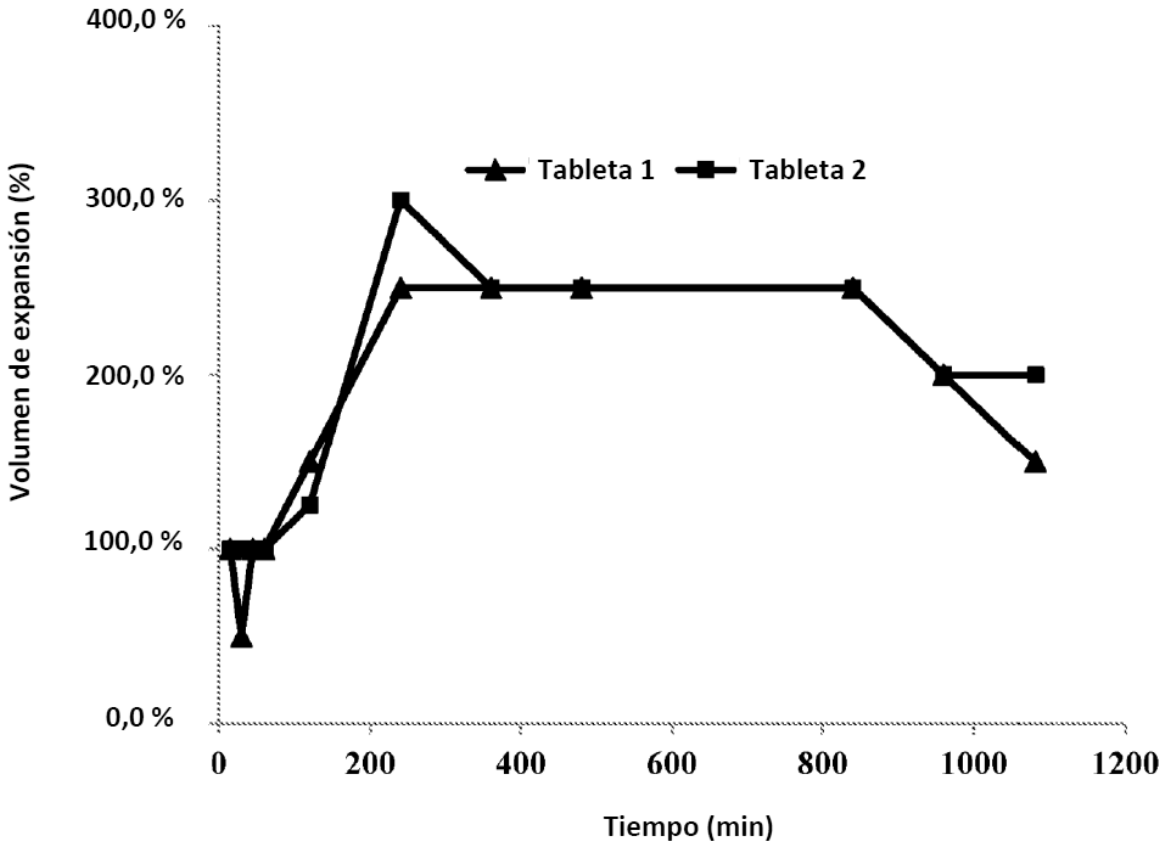

400,0 %
300,0 %
200,0 %
100,0 %
0,0 %
Volumen de expansión (%)
Tableta 1
Tableta 2
0
200
400
600
800
1000
1200
Tiempo (min)

FIGURA 3

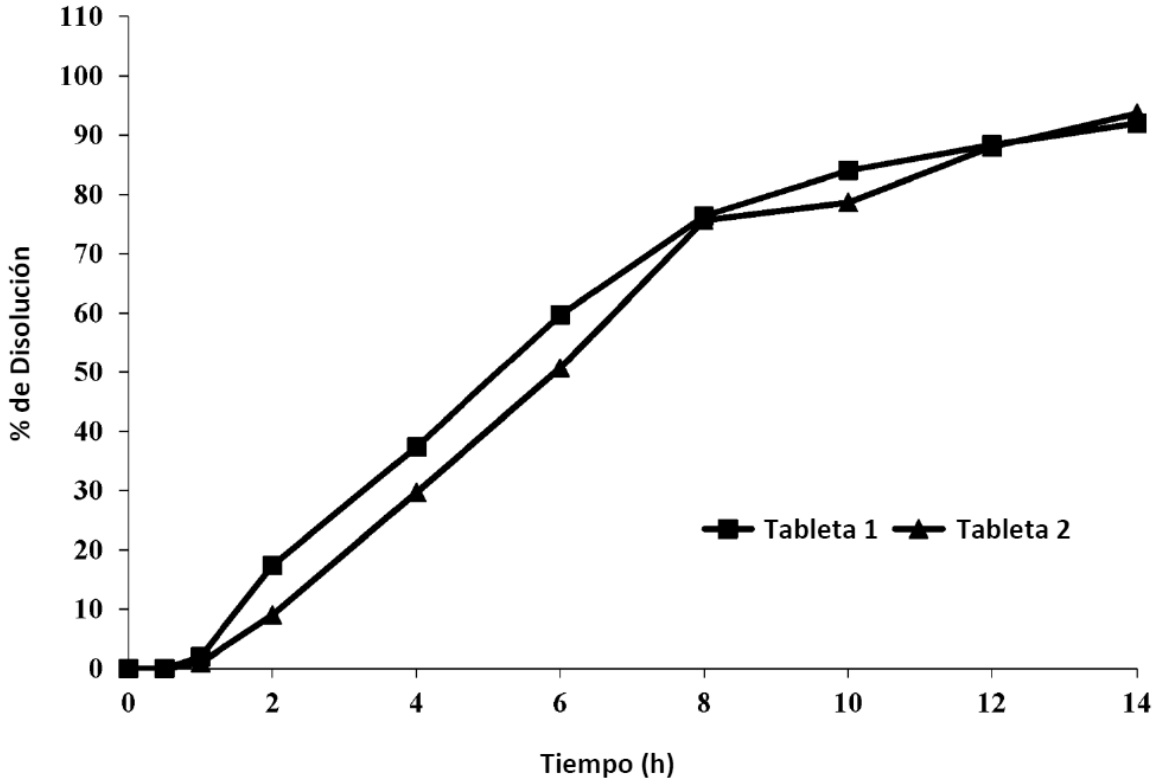

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% de Disolución
0
2
4
6
8
10
12
14
Tiempo (h)
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 4

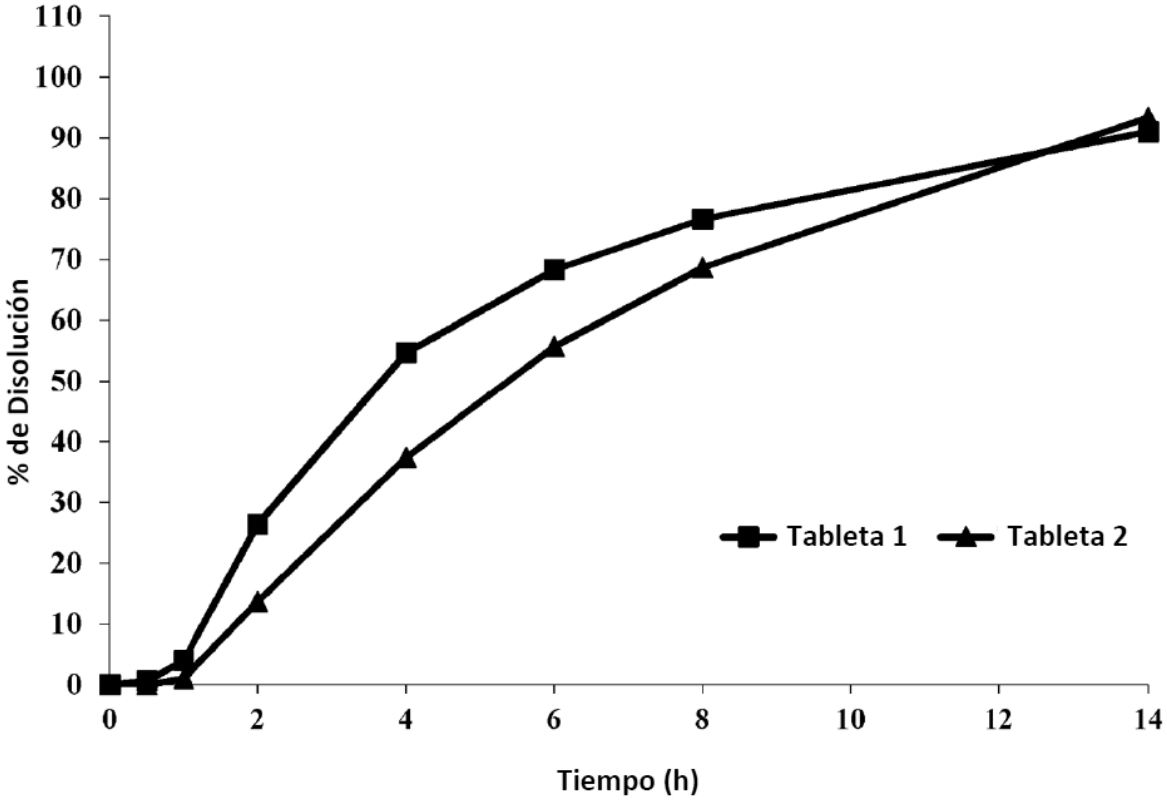

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% de Disolución
0
2
4
6
8
10
12
14
Tiempo (h)
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 5

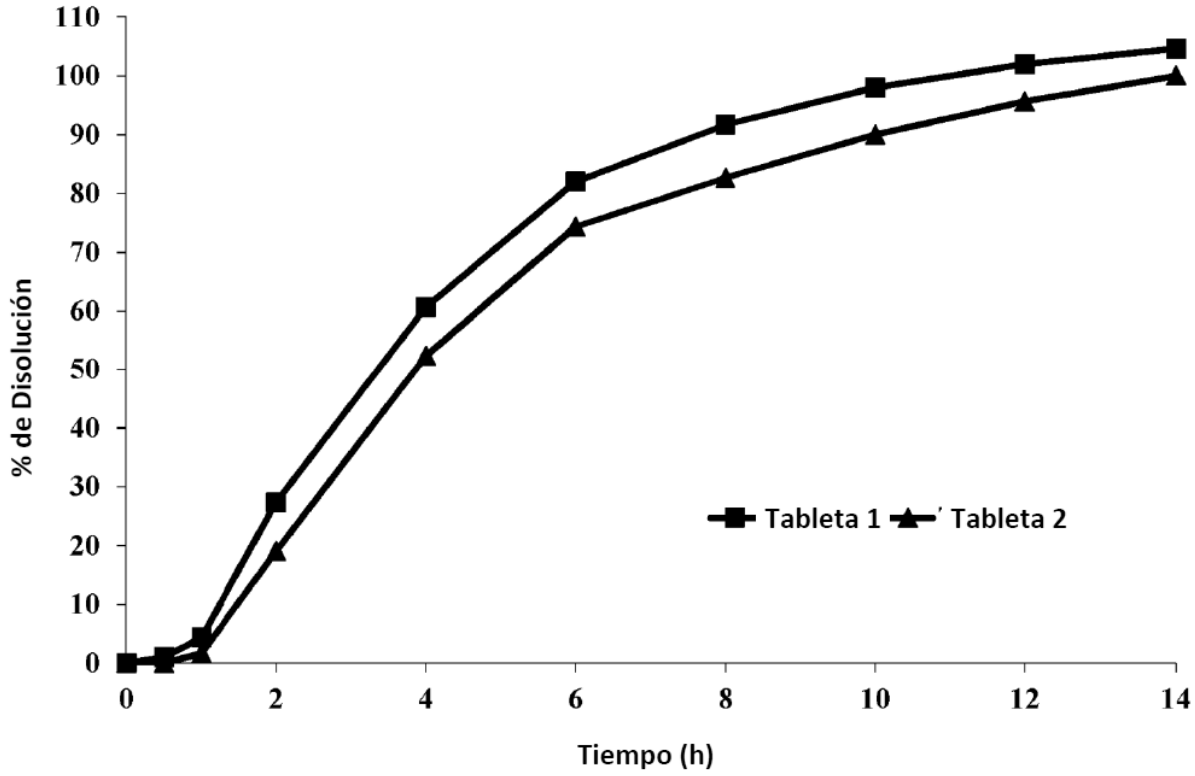

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% de Disolución
0
2
4
6
8
10
12
14
Tiempo (h)
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 6

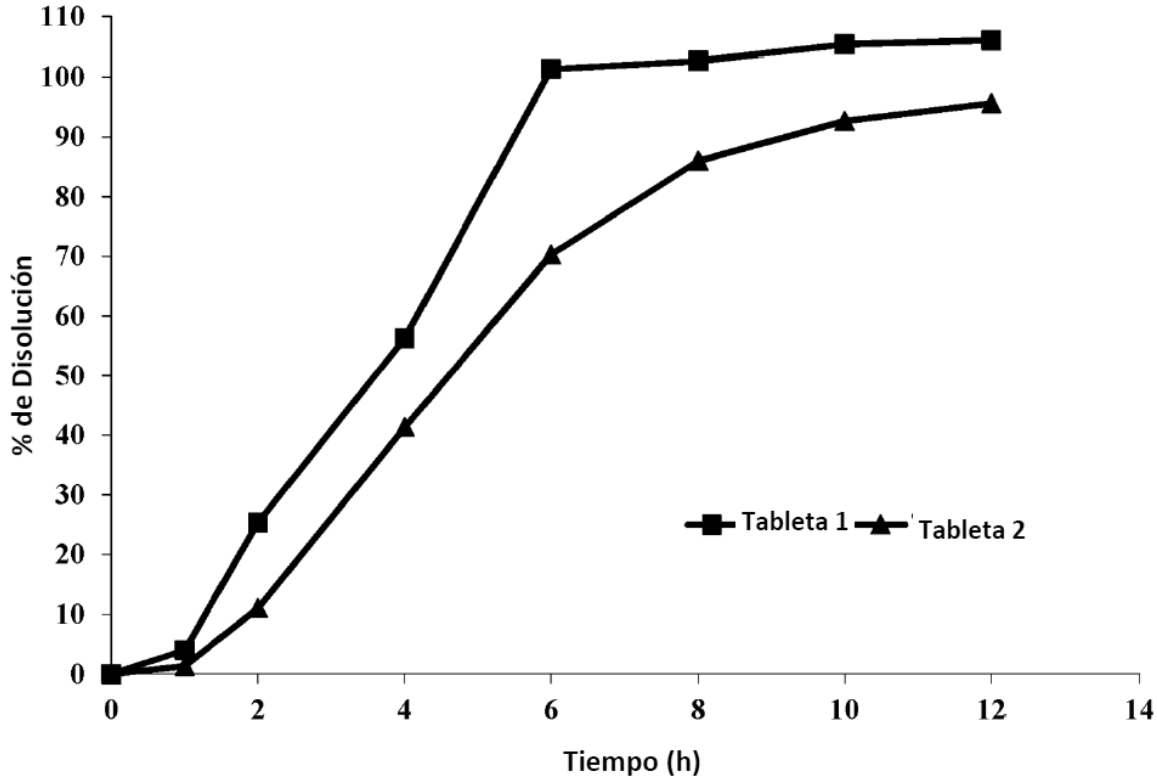

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% de Disolución
0
2
4
6
8
10
12
14
Tiempo (h)
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 7

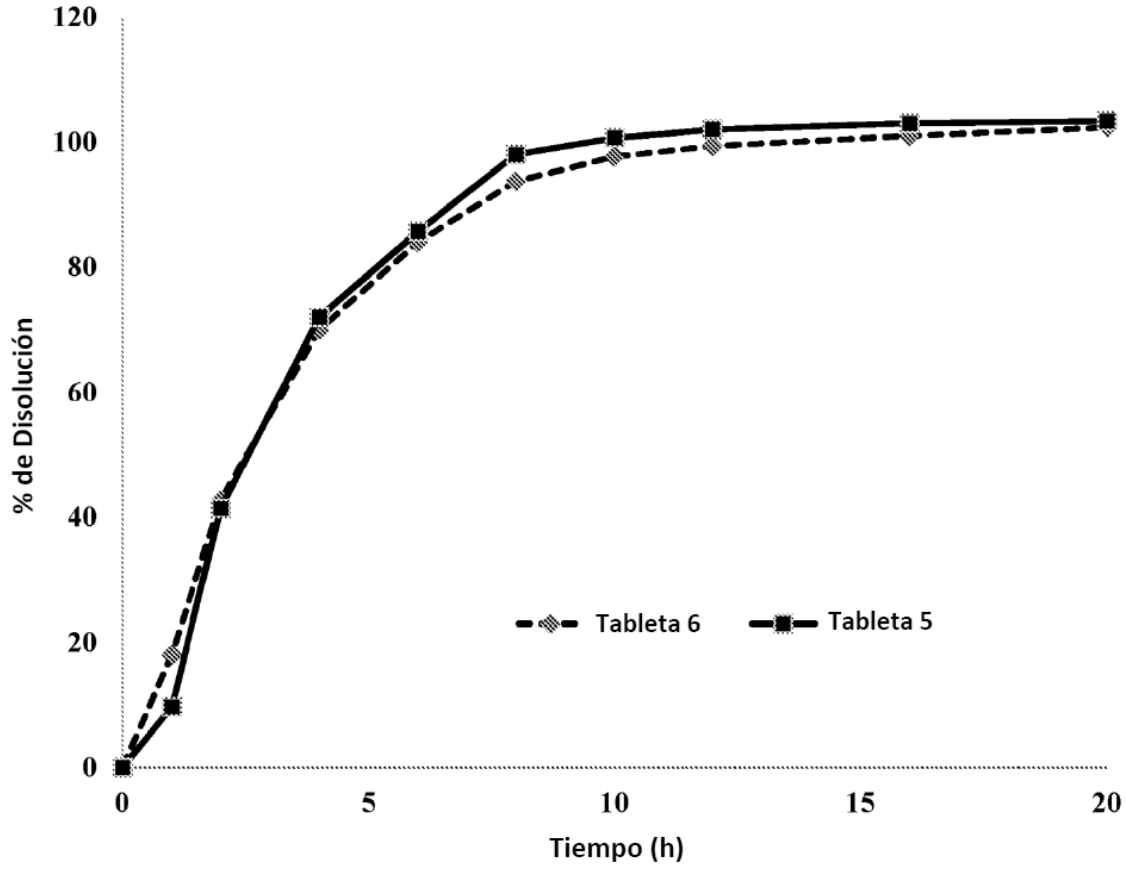

120
100
80
60
40
20
0
% de Disolución
0
5
10
15
20
Tiempo (h)
Tableta 6
Tableta 5

FIGURA 8

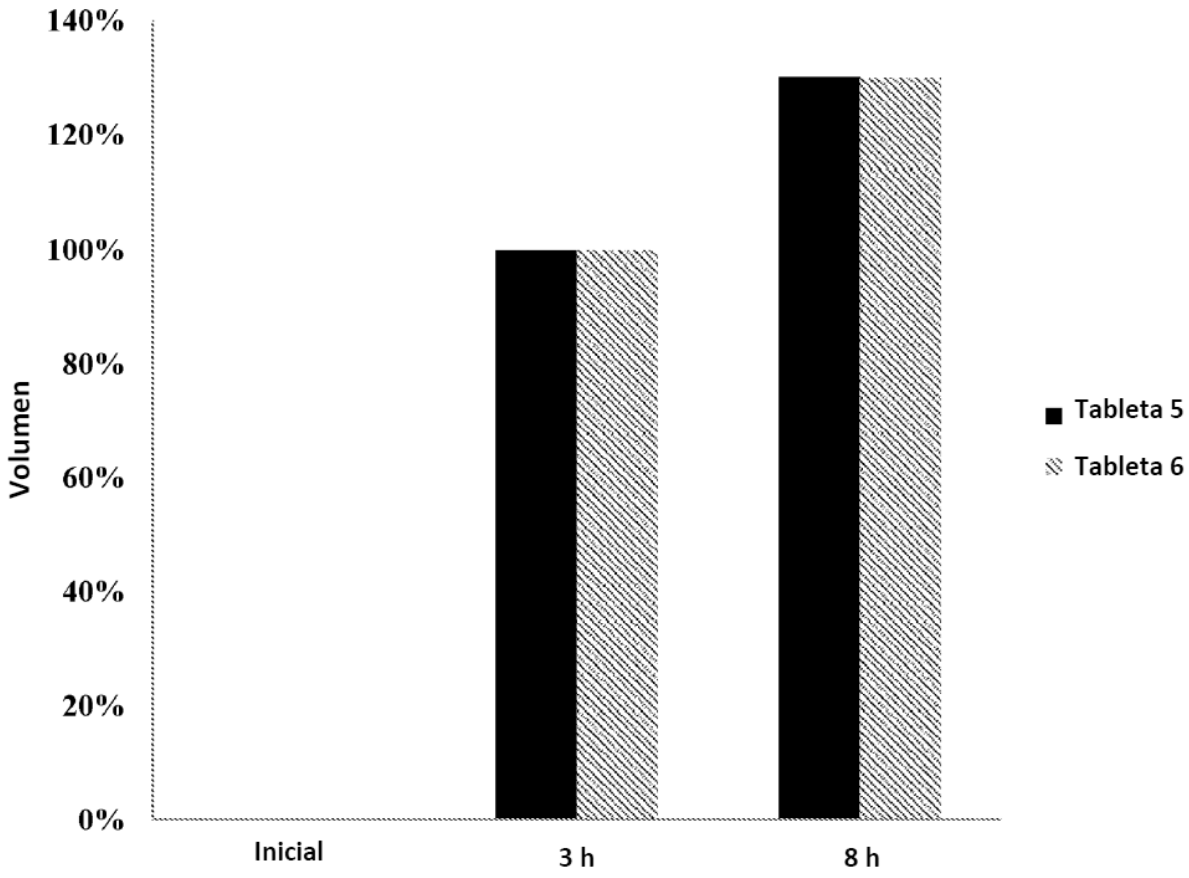

140%
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
Volumen
Inicial
3 h
8 h
Tableta 5
Tableta 6

FIGURA 9

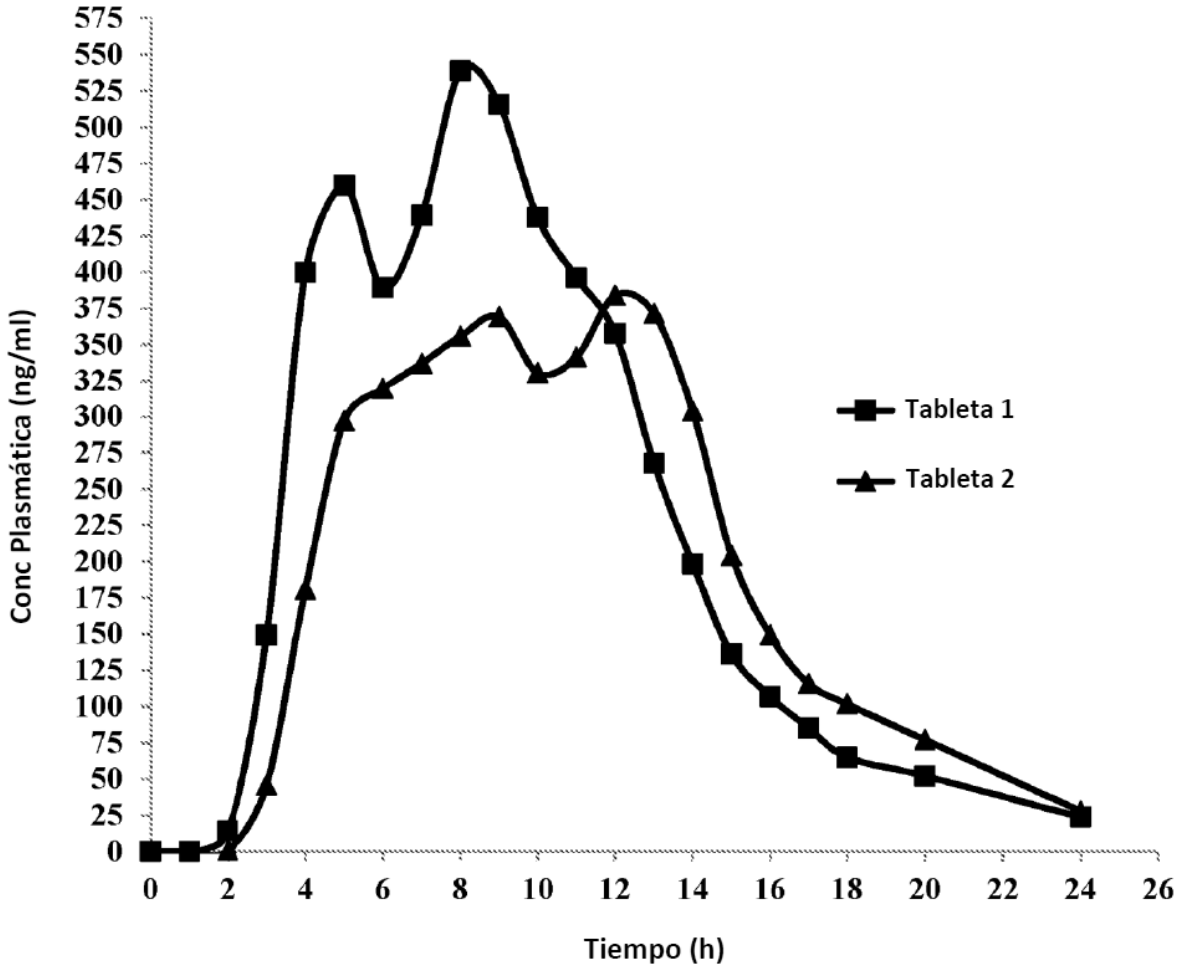

Conc Plasmática (ng/ml)
575
550
525
500
475
450
425
400
375
350
325
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
Tiempo (h)
Tableta 1
Tableta 2

FIGURA 10

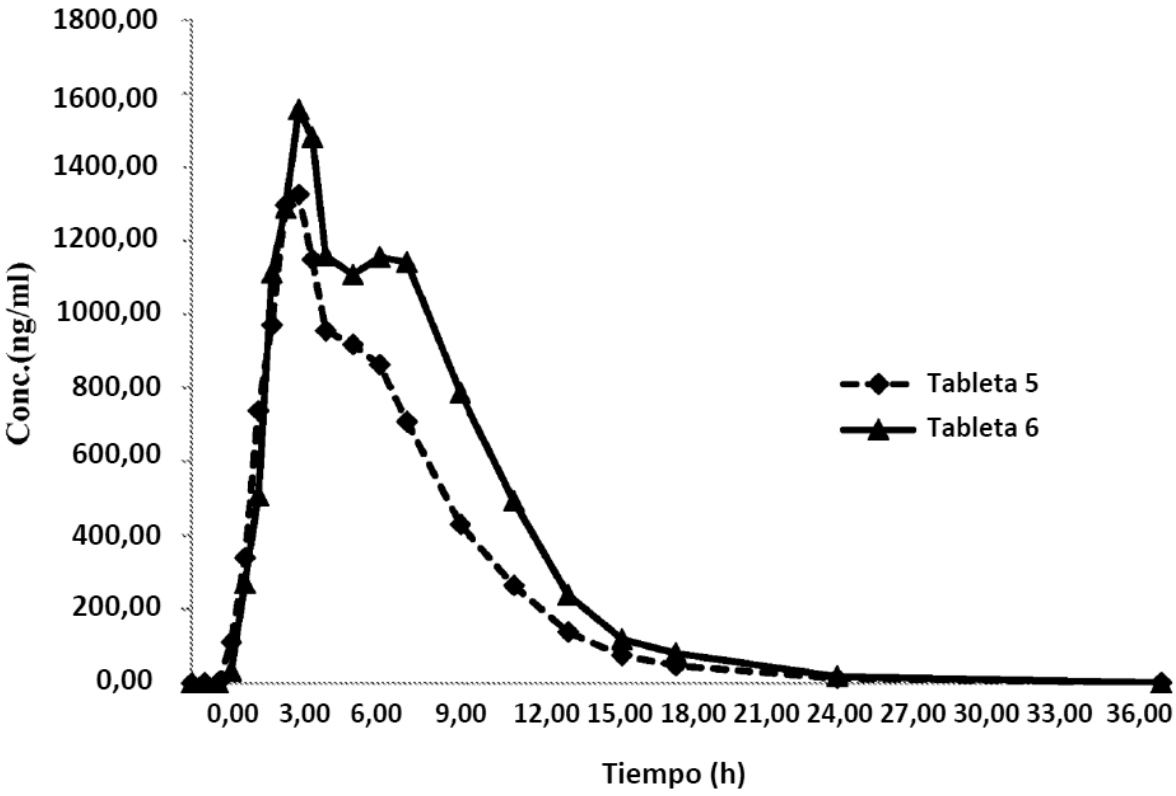
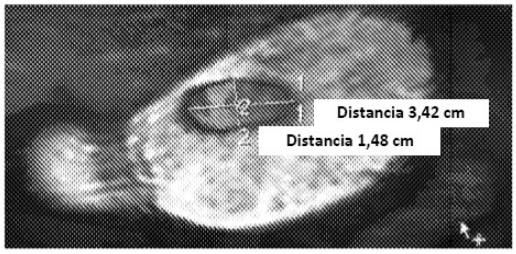
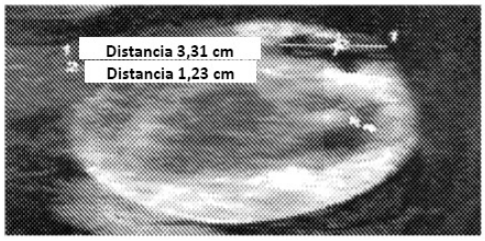

1800,00
1600,00
1400,00
1200,00
1000,00
800,00
600,00
400,00
200,00
0,00
Conc.(ng/ml)
0,00 3,00 6,00 9,00 12,00 15,00 18,00 21,00 24,00 27,00 30,00 33,00 36,00
Tiempo (h)
Tableta 5
Tableta 6

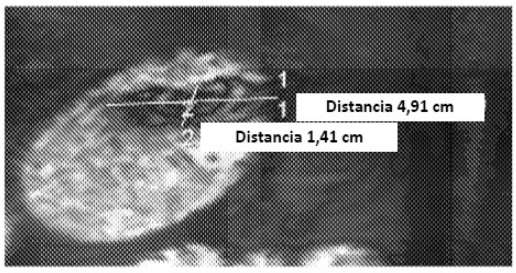
FIGURA 11



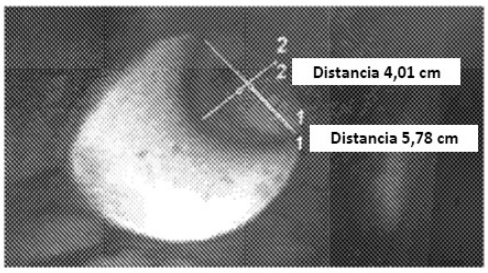
2 horas



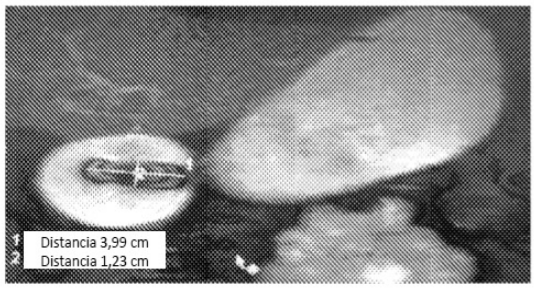
8 horas



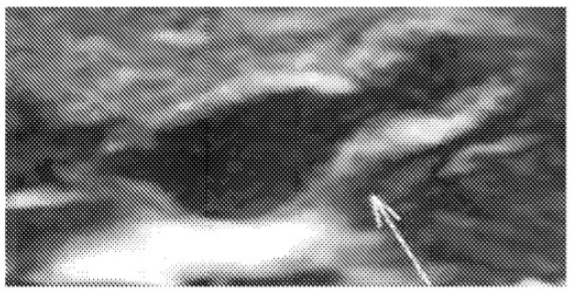
10 horas



12 horas



16 horas



24 horas

FIGURA 12