

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 071**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2018** **PCT/US2018/038118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018** **WO18232413**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2018** **E 18738169 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022** **EP 3648747**

54 Título: **Formas de dosificación gastrorretentiva para el suministro sostenido de fármacos**

30 Prioridad:

16.06.2017 US 201762520796 P

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

15.11.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEGHPARA, KANJI;
SANDHU, HARPREET KAUR;
CHATTERJI, ASHISH;
SHAH, NAVNIT H.;
PHUAPRADIT, WANTANEE;
DESAI, DIPEN y
VAGHASHIYA, JAYDEEP**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 928 071 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación gastrorretentiva para el suministro sostenido de fármacos

5 1. Referencia cruzada con las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 62/520,796, presentada el 16 de junio de 2017.

10 2. Campo de la invención

El objeto de la presente descripción se refiere a formas de dosificación orales gastrorretentivas para la liberación modificada de agentes farmacéuticos activos. Tales formas de dosificación son particularmente beneficiosas para fármacos que tienen una ventana de absorción estrecha (NAW) en el tracto gastrointestinal (GI) superior, fármacos débilmente básicos que tienen una alta solubilidad dependiente del pH, fármacos que actúan localmente en el tracto GI superior, fármacos que se degradan en el colon, o fármacos que alteran los microbios normales del colon.

3. Antecedentes

20 A pesar de los avances en la tecnología de liberación sostenida de fármacos, la liberación sostenida de agentes activos se mantiene como un desafío, incluidos, por ejemplo, fármacos moderadamente solubles que tienen una ventana de absorción relativamente estrecha en el tracto GI (por ejemplo, cimetidina, ranitidina, nizatidina, zolentina, metronidazol, timidazol, amoxicilina, minociclina, tetraciclina, aspirina, ácido p-aminobenzoico, análogos de somatostatina y levodopa/carbidopa). Muchas de las tecnologías de liberación sostenida conocidas utilizan matrices poliméricas hidrófilas que proporcionan niveles de control algo útiles para el suministro de fármacos moderado y altamente solubles. Tales matrices funcionan para retener las drogas en sus formas de dosificación. Sin embargo, para fármacos de cualquier nivel de solubilidad, la retención del fármaco en un comprimido u otra forma de dosificación, más allá de la duración del modo de alimentación/vaciado gástrico, puede reducir la eficacia terapéutica del fármaco.

30 En ausencia de alimentos, una forma de dosificación puede pasar del estómago al intestino delgado y, en un período de 2 a 4 horas, la forma de dosificación pasa a través del intestino delgado y llega al colon con el fármaco todavía en su forma de dosificación. Esto puede ser problemático para los fármacos que normalmente proporcionan el máximo beneficio con efectos secundarios mínimos cuando se absorben en el estómago y el tracto gastrointestinal superior en lugar del colon. Si las condiciones son favorables en el estómago, pueden ser desfavorables en el colon. Por ejemplo, la mayoría de los antibióticos administrados por vía oral tienen el potencial de alterar la flora normal del tracto gastrointestinal y, particularmente, la flora del colon, lo que da como resultado la liberación de toxinas peligrosas que causan náuseas, diarrea y efectos secundarios mortales o potencialmente mortales. Por lo tanto, sería más conveniente formular la forma de dosificación para liberar el fármaco antes de llegar al colon. Ejemplos de antibióticos solubles que plantean este tipo de amenaza son la tetraciclina, el metronidazol, la amoxicilina y la clindamicina.

45 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. Ejemplos de tales fármacos incluyen ranitidina y clorhidrato de metformina.

50 Para ciertos fármacos, el pH ácido en un sitio dado dentro del tracto GI es un determinante esencial de la biodisponibilidad del fármaco, ya que la solubilidad del fármaco se reduce al aumentar el pH. Es posible que dichos fármacos no se absorban por completo antes de llegar al colon porque requieren un entorno ácido para proporcionar una biodisponibilidad efectiva. Los ésteres de ampicilina son ejemplos de fármacos altamente solubles que alcanzan su mayor biodisponibilidad a un pH bajo. Algunas drogas que son solubles en un ambiente ácido pero insolubles en un ambiente alcalino, pierden su eficacia al llegar a las porciones inferiores del tracto GI. Para tales fármacos, las porciones del fármaco que no están disueltas no pueden ser absorbidas, mientras que las porciones que están disueltas, pero aún no absorbidas pueden precipitar en el intestino delgado.

60 Varios sistemas gastrorretentivos conocidos en la técnica se describen en los siguientes documentos: 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) Int. J. Pharmaceutics, 159:255-258 ("Deshpande (1997a)"); y Deshpande y otros, (1997) Pharm. Res., 14(6):815-819 ("Deshpande (1997b)"). US2010112053 se refiere a preparaciones de levodopa de liberación sostenida del tipo de retención gástrica.

65 Deshpande (1997a) evalúa varias membranas con varias relaciones de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D, usadas en el desarrollo de sistemas de liberación controlada para la retención gástrica. La publicación muestra que cantidades crecientes de EUDRAGIT® NE 30D tienen un efecto normalizador sobre la permeabilidad general de la membrana, al tiempo que mejora la elasticidad y la resistencia mecánica de la membrana. La publicación

proporciona una relación óptima de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D de 70:30 en membranas para recubrimiento de comprimidos. A esta relación, la combinación proporcionó suficiente elasticidad para soportar la presión de expansión. Sin embargo, la publicación no aborda la incompatibilidad mutua de los dos polímeros y su efecto sobre la resistencia de la membrana para soportar el pH y las condiciones hidrodinámicas en el estómago. La publicación tampoco aborda los efectos de dichas proporciones óptimas sobre la velocidad de liberación de fármacos con diversas solubilidades. Además, la publicación no analiza ni explica el efecto de otros polímeros EUDRAGIT sobre la resistencia y la elasticidad de la membrana para resistir las condiciones hidrodinámicas, mientras se mantiene la velocidad de liberación deseada del fármaco.

Deshpande (1997b) describe comprimidos gastrorretentivos con un núcleo inflado y un recubrimiento sobre el núcleo de comprimido para proporcionar el soporte que necesita el núcleo para permanecer intacto en el entorno hidrodinámico y de estrés de cizallamiento del tracto GI. El núcleo inflado de los comprimidos gastrorretentivos comprende CARBOPOL®, carbonatos/bicarbonatos y un superdesintegrante, por ejemplo, polivinilpirrolidona XL. Se observó que los comprimidos se inflaban debido a la desintegración asistida por superdesintegrantes de la matriz del comprimido; y la gelificación de CARBOPOL® en presencia de carbonatos/bicarbonatos. Además, la liberación de CO₂ en el pH ácido del fluido GI confiere flotabilidad al comprimido.

A pesar de las mejoras en esta área, solo hay un puñado de productos que pueden aprovechar los sistemas gastrorretentivos conocidos debido a limitaciones inherentes, ya sea por el agente farmacéutico activo o por un diseño subóptimo del producto.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de extender el tiempo de residencia gástrica para ciertos fármacos de manera que el fármaco se libere en la proximidad de su sitio de absorción (o acción) durante un período sostenido o llegue a otros sitios en el tracto GI en una manera uniforme. También existe la necesidad en la técnica de formas de dosificación de liberación modificada de rápida expansión con capacidades de carga de fármaco altas y bajas que proporcionen una liberación sostenida, o una liberación inmediata y sostenida combinada, de fármacos que posean las razones mencionadas anteriormente para la retención gástrica. En particular, existe la necesidad en la técnica de un sistema gastrorretentivo de liberación modificada que se expanda rápidamente (en aproximadamente una hora o menos a un tamaño que impida su paso a través del esfínter pilórico) cuando entra en contacto con fluidos gástricos, y permanezca en un estado expandido durante periodos prolongados, por ejemplo, de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas. El objeto de la presente descripción aborda estas necesidades.

4. Resumen

a) El objeto de la presente descripción proporciona una forma de dosificación gastrorretentiva flotante que comprende a) un núcleo de matriz que es un núcleo de matriz inflable de liberación sostenida que comprende un agente activo, un superdesintegrante, un polímero soluble en agua inflable, un ácido y un agente generador de gas; b) una membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz; y c) un orificio que atraviesa la membrana y el núcleo de matriz, en donde el agente generador de gas es carbonato de calcio y/o bicarbonato de sodio, en donde la membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz comprende un plastificante y un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternarios, y en donde la forma de dosificación proporciona una liberación sostenida del agente activo por un período de al menos 8 horas.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación es un comprimido.

En determinadas modalidades, el agente activo es un fármaco moderadamente soluble o un fármaco altamente soluble. En ciertas modalidades, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en piridostigmina, metaxalona, carvedilol y una combinación de carbidopa y levodopa.

En determinadas modalidades, la forma de dosificación se infla aproximadamente un 400 % dentro de aproximadamente 45 minutos. En determinadas modalidades, la forma de dosificación se infla aproximadamente un 550 % dentro de aproximadamente 60 minutos.

En ciertas modalidades, el superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa sódica; glicolato de almidón de sodio; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; celulosa microcristalina; ácido algínico; una mezcla de manitol al 90 %, crospovidona al 5 % y acetato de polivinilo al 5 %; una mezcla coprocesada de manitol, almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal y sílice. En ciertas modalidades, el superdesintegrante es crospovidona.

En ciertas modalidades, el polímero soluble en agua en el núcleo de matriz se selecciona del grupo que consiste en hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, un polímero de óxido de polietileno, un carbómero y alginato de sodio. En ciertas modalidades, el polímero soluble en agua es hipromelosa.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas es una mezcla de NaHCO₃ y CaCO₃.

En ciertas modalidades, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, propilenglicol y sebacato de dibutilo. En ciertas modalidades, el plastificante es citrato de trietilo.

5 En ciertas modalidades, el copolímero comprende un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, y el copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternarios en una relación entre 5:95 y 95:5. En algunas modalidades, la relación es entre 10:90 y 90:10.

10 En ciertas modalidades, la forma de dosificación comprende además una capa de liberación inmediata que comprende un agente activo de liberación inmediata sobre la membrana.

En ciertas modalidades, el agente activo de liberación inmediata comprende una combinación de levodopa y carbidopa.

15 En determinadas modalidades, la forma de dosificación comprende además una primera capa de sellado entre el núcleo de matriz y la membrana, y una segunda capa de sellado entre la membrana y la capa de liberación inmediata.

20 En ciertas modalidades, la forma de dosificación comprende además una tercera capa de sellado sobre la capa de liberación inmediata y una capa superior sobre la capa de sellado.

En ciertas modalidades, la capa superior es la capa más exterior.

25 En determinadas modalidades, la capa de sellado comprende un polímero soluble en agua independiente del pH que comprende hipromelosa o un polímero basado en acetato de polivinilo. En ciertas modalidades, la capa de sellado comprende un polímero basado en acetato de polivinilo.

En ciertas modalidades, la capa superior comprende un polímero basado en acetato de polivinilo.

30 En ciertas modalidades, la forma de dosificación en un estado inflado se mantiene hasta que se libera al menos aproximadamente el 80% del fármaco.

En ciertas modalidades, el agente generador de gas genera CO₂ independiente del estado de alimentación o ayuno de un individuo.

35 En ciertas modalidades, la forma de dosificación exhibe un tiempo de latencia de flotación de aproximadamente 15 minutos o menos.

5. Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 muestra una representación esquemática de la forma de dosificación gastrorretentiva de acuerdo con ciertas modalidades.

Las Figuras 2A-2B muestran el inflado de formas de dosificación de acuerdo con ciertas modalidades en función del tiempo (Figura 2A) y en función del tipo de agente generador de gas (Figura 2B).

La Figura 3 muestra las cubiertas vacías de los Comprimidos 2, 3 y 4 después de liberado el fármaco.

45 La Figura 4 muestra el tiempo de latencia de flotación de los Comprimidos 2, 3 y 4, medido en una botella giratoria, a 15 rpm, en 200 ml de HCl 0,01 N y tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4 en una botella giratoria, a 15 rpm, en 200 ml de HCl 0,01 N.

50 La Figura 6 muestra los perfiles de disolución de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4 en una botella giratoria, a 15 rpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 7 muestra el perfil de disolución cíclica en la botella giratoria de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4, a 15 rpm, con disolución inicial en 200 ml de HCl 0,01 N durante 4 horas, seguida de disolución en tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas y disolución final en HCl 0,01 N durante 4 horas.

55 La Figura 8 muestra el perfil de disolución cíclica en la botella giratoria de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4, a 15 rpm, con disolución inicial en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas, seguida de disolución en HCl 0,01 N durante 4 horas y disolución final en tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas.

La Figura 9 muestra el inflado gravimétrico de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4 en HCl 0,01N.

La Figura 10 muestra el inflado volumétrico de los Comprimidos de Levodopa 2, 3 y 4 en HCl 0,01N.

60 La Figura 11 muestra los perfiles de disolución de carbidopa del comprimido 6-VI en una botella giratoria a 15 rpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 12 muestra los perfiles de disolución en la botella giratoria de Levodopa del comprimido 6-VI a 15 rpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 13 muestra los perfiles de disolución en el aparato de cilindro alternativo de biodisco de Carbidopa del comprimido 6-VI a 25 dpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

65 La Figura 14 muestra los perfiles de disolución en el aparato de cilindro alternativo de biodisco de Levodopa del comprimido 6-VI a 25 dpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 15 muestra los perfiles de disolución en cesta personalizada (malla 40) de Carbidopa del comprimido 6-VI a 100 rpm, en 900 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 16 muestra los perfiles de disolución en cesta personalizada (malla 40) de Levodopa del comprimido 6-VI a 100 rpm, en 900 ml de tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 17 muestra los perfiles de disolución en aparato de cilindro alternativo de biodisco de Carbidopa del comprimido 6-VI a 25 dpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas, seguido de disolución en HCl 0,01 N durante 4 horas y disolución final en tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas.

La Figura 18 muestra los perfiles de disolución en un aparato de cilindro alternativo de biodisco de Levodopa del comprimido 6-VI a 25 dpm, en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas, seguido de disolución en HCl 0,01 N durante 4 horas y disolución final en tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas.

La Figura 19 muestra el inflado volumétrico en un aparato de botella giratoria de Levodopa/Carbidopa del comprimido 6-VI, medido, a 15 rpm, en tampón de acetato de pH 4,5.

La Figura 20 muestra los perfiles de disolución en cesta personalizada de bromuro de Piridostigmina de los Comprimidos de Piridostigmina 1, 2 y 3.

6. Descripción detallada

El objeto de la presente descripción proporciona formas de dosificación gastrorretentivas que maximizan la biodisponibilidad de varios fármacos que tienen fundamentos para la administración gastrorretentiva. En particular, las formas de dosificación proporcionan la administración gastrorretentiva de fármacos que tienen tiempos de tránsito variables a través de varias regiones del tracto GI, tienen una ventana de absorción estrecha en las regiones del tracto GI, son susceptibles a la degradación en un ambiente alcalino, requieren un ambiente ácido para una solubilidad máxima, y/o precipitan en ambiente alcalino. Las formas de dosificación gastrorretentivas de la descripción proporcionan un perfil farmacocinético mejorado al retener la forma de dosificación en el estómago durante un período de tiempo prolongado. La retención gástrica prolongada mejora la biodisponibilidad, reduce el desecho de fármacos y mejora la solubilidad de los fármacos que son menos solubles en un entorno de pH alto.

Para mayor claridad y no a modo de limitación, esta descripción detallada se divide en las siguientes secciones:

- 6.1. Definiciones;
- 6.2. Formas de dosificación gastrorretentivas;
- 6.3. Características de las Formas de dosificación; y
- 6.4. Agentes Activos.

6.1 Definiciones

Los términos que se usan en esta descripción generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la presente invención y en el contexto específico donde se usa cada término. Ciertos términos se discuten más abajo, o en otro lugar en la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional al profesional al describir las composiciones y métodos de la invención y como se hacen y se usan.

Como se usa en la presente descripción, 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 además con el significado de "uno o más", "al menos uno", y "uno o más de uno". Además, 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.

El término "aproximadamente" o "de manera aproximada" como se usa en la presente significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, conforme a la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, preferiblemente hasta el 10 %, con mayor preferencia hasta el 5 % y aún con mayor preferencia hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, y particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces y con mayor preferencia dentro de 2 veces, de un valor.

Los términos "agente activo" y "fármaco", como se usan indistintamente en la presente descripción, se refieren a un compuesto de ingrediente farmacéutico activo (API), una composición de materia o una mezcla de los mismos que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico en el tratamiento de una enfermedad o condición de anomalía fisiológica. Ejemplos de fármacos altamente solubles a los que se aplica esta descripción son piridostigmina, clorhidrato de metformina, clorhidrato de vancomicina, captopril, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de ranitidina, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de ticlopidina, amoxicilina, cefuroxima axetilo, clindamicina, doxifluridina, tramadol, clorhidrato de fluoxitina, ganciclovir, bupropión, lisinopril y ésteres de ampicilina. Ejemplos de fármacos moderadamente solubles a los que se aplica esta descripción son cefaclor, ciprofloxacina, carbidopa, levodopa, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, ceftazidina, ciclosporina, digoxina, paclitaxel, sales de hierro, topiramato y

ketoconazol. Los fármacos de particular interés son carbidopa, levodopa, piridostigmina y clorhidrato de metformina. Las cargas de fármaco (por ciento en peso del fármaco con relación al total de fármaco y polímero) en la mayoría de estos casos serán de aproximadamente el 80 % o menos.

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

10 El término "difusión", como se usa en la presente descripción, se refiere a "difusión pasiva" que comprende el movimiento de moléculas a favor de su gradiente de concentración.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "tiempo de latencia de la disolución" incluye el tiempo entre la adición de una forma de dosificación a un medio y el tiempo en que el agente activo comienza a disolverse en el medio (por ejemplo, en un entorno *in vitro*), o el tiempo entre el consumo de una forma de dosificación por un usuario y el tiempo en que la forma de dosificación comienza a disolverse en el fluido gástrico (por ejemplo, en un entorno *in vivo*).

20 El término "dosis" pretende abarcar una formulación expresada en términos de $\mu\text{g/kg/día}$, $\mu\text{g/kg/h}$, mg/kg/día o mg/kg/h . La dosificación es la cantidad de un ingrediente administrado de acuerdo con un régimen de dosificación particular. Una "dosis" es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en una unidad de volumen o masa, por ejemplo, una dosis unitaria absoluta expresada en mg o μg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la formulación, por ejemplo, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v) o masa por masa (m/m). Los dos términos están estrechamente relacionados, ya que una dosificación particular resulta del régimen de administración de una dosis o dosis de la formulación. El significado particular en cualquier caso será evidente a partir del contexto.

30 El término "erosión", como se usa en la presente con respecto al núcleo de matriz polimérica, se refiere a una disminución en el tamaño del núcleo de matriz debido a la disolución de los polímeros del núcleo de matriz polimérica más allá de la interfaz gel-solución de polímero. En particular, el término "erosión" se refiere a la disolución del polímero más allá de la interface gel-solución del polímero donde el polímero se diluye lo suficiente como para que pueda transportarse fuera de la matriz polimérica mediante difusión a través de la membrana.

35 Los términos "expandir" y "expansión", como se usan en la presente con respecto a una membrana polimérica, se refieren al estiramiento o distensión de una membrana debido a la presencia de al menos un plastificante y una presión hacia afuera, por ejemplo, presión de gas, sobre la membrana. El término "expansión rápida", tal como se usa en la presente con respecto a una membrana polimérica, se refiere a que la expansión de la membrana es más rápida que el inflado del núcleo de matriz debido a la imbibición de fluido. En ciertas modalidades, el término "expansión rápida" se refiere a la expansión de la membrana para proporcionar al menos una ganancia de volumen del 200 % de la forma de dosificación desde su volumen inicial en aproximadamente 30 minutos.

40 Como se usa en la presente descripción, el término "flotante" se usa junto con una "forma de dosificación gastrorretentiva flotante", que tiene una densidad en masa menor que los fluidos gástricos. Dichas formas de dosificación son "flotantes" en el sentido de que permanecen flotantes en los fluidos gástricos del estómago durante un período de tiempo objetivo. Entonces, la forma de dosificación flotante puede retenerse en el estómago, a la vez que libera un agente activo.

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

55 Las frases "medio gástrico", "fluido gástrico simulado", "fluido intestinal simulado", "medio intestinal" y similares, como se usan en la presente, se refieren a los medios que se encuentran en el estómago y en los intestinos, correspondientemente, o a las soluciones que se usan para imitar su entorno químico *in vitro*. Como se usa en la presente descripción, el término "medio de disolución" se refiere a un medio usado para imitar el pH del fluido gástrico en el estado de alimentación o ayuno de un individuo. En determinadas modalidades, el medio usado para imitar el estado de alimentación de un individuo incluye tampón de acetato de pH 4,5; y el medio usado para imitar el estado de ayuno de un individuo incluye HCl 0,01 N.

60 La frase "forma de dosificación gastrorretentiva", usada en la presente descripción de manera intercambiable con "sistema de suministro de fármacos oral flotante gastrorretentivo", "formulación gastrorretentiva" o similares, se refiere a formas de dosificación de liberación modificada que proporcionan un vaciado gástrico retardado en comparación con los alimentos (por ejemplo, una retención en el estómago más allá de la retención de alimentos).

65 El término "liberación modificada" o "MR" se refiere a formas de dosificación que se formulan para alterar el

momento y/o la velocidad de liberación del fármaco con respecto a la forma de dosificación convencional (por ejemplo, liberación inmediata). Las formas de dosificación de liberación modificada de la descripción pueden incluir formas de dosificación de liberación retardada (DR), liberación prolongada (ER), liberación controlada (CR), liberación diana (TR) y liberación sostenida controlada (CR/SR).

Como se usa en la presente descripción, el término "flotación oral" se refiere a una forma de dosificación gastrorretentiva flotante que se consume por vía oral.

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

El término "permeable", como se usa en la presente descripción, se refiere a una membrana que contiene polímeros escasamente solubles, con o sin un formador de poros, o polímeros insolubles, con un formador de poros, que permitirán un flujo controlado de las partículas/fluidos a través de la membrana por difusión. Como se usa en la presente descripción, los términos capa funcional y membrana permeable se usan indistintamente.

El término "farmacéuticamente aceptable", cuando se usa en relación con las composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a entidades y composiciones moleculares que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. Preferentemente, como se usa en la presente descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" significa, aprobado por una agencia regulatoria del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, agente dispersante o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites. Por ejemplo, agua, soluciones acuosas, soluciones salinas, soluciones de dextrosa y glicerina acuosas, pueden emplearse también como portadores, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de Philip P. Gerbino, 21ª Edición (o ediciones anteriores).

El término "composiciones farmacéuticas" como se usa de acuerdo con la presente invención se refiere a composiciones que pueden formularse de cualquier manera convencional mediante el uso de uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Un portador o excipiente "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente descripción, se refiere a que está aprobado por una agencia regulatoria del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

Los términos "formador de poros" y similares, como se usa en la presente descripción, se refieren a polímeros solubles en agua y/o moléculas pequeñas solubles en agua que formarán poros o canales (es decir, se comportarán como un agente de canalización) en la membrana, lo que crea de esta manera una membrana permeable.

La frase "período prolongado" o similar, tal como se usa en la presente descripción, se refiere a un período de suministro que dura aproximadamente de una hora a varias horas, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o alternativamente de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas, o desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 16 horas. Un período prolongado (o similar) puede incluir cualquier marco de tiempo incremental entre 1 hora y 24 horas, que incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas. En modalidades alternativas, el período prolongado puede ser superior a 24 horas.

Los términos "cizallamiento" y "efecto de cizallamiento", como se usan en la presente descripción de manera intercambiable, se refieren a ondas peristálticas que se mueven desde la mitad del cuerpo del estómago hasta el píloro.

En ciertas modalidades, "solubilidad" se define en términos de la capacidad para disolverse en agua. El término "altamente soluble" incluye fármacos con una solubilidad superior a 100 mg/mL de agua; el término "moderadamente soluble" incluye fármacos con una solubilidad de entre 100 mg/mL y 1 mg/mL de agua; el término "escasamente soluble" incluye fármacos con una solubilidad de entre 1 mg/mL y 0,1 mg/mL de agua; y el término "insoluble" incluye fármacos con una solubilidad inferior a 0,1 mg/mL de agua.

Los términos "inflable" e "inflado", como se usa en la presente descripción con respecto a un polímero en el núcleo de matriz, se refieren a un polímero capaz de absorber fluido e inflarse cuando está en contacto con un entorno fluido.

Los términos "dosis terapéuticamente efectiva", "cantidad efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a una cantidad suficiente para producir el efecto deseado. En algunas modalidades no limitativas, una "dosis terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para reducir al menos un 15 %, preferentemente al menos un 50 %, con mayor preferencia al menos un 90 %, y con la máxima preferencia prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad

terapéuticamente efectiva es suficiente para causar una mejora en una condición clínicamente significativa en el huésped. Estos parámetros dependerán de la gravedad de la afección que se esté tratando, otras acciones que se implementen, como la modificación de la dieta, el peso, la edad y el sexo del sujeto, y otros criterios, que se pueden determinar fácilmente de acuerdo con las buenas prácticas médicas estándar de los expertos en la técnica. En otras modalidades no limitantes, una respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (por ejemplo, un médico) reconozca como una respuesta efectiva a la terapia. Así, una respuesta terapéutica será generalmente una inducción de un efecto deseado.

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratar" y "tratamiento", se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir o prevenir parcialmente una enfermedad, síntoma o condición patológica y/o puede ser terapéutico en términos de un alivio o cura parcial o total de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a una condición patológica. De esta manera, "tratamiento" (y similares), cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye pero no se limita a: (a) prevenir que ocurra una condición patológica en un individuo que puede estar predispuesto a desarrollar la condición pero, por ejemplo, aún no se ha diagnosticado con tal condición (por ejemplo, hacer que los síntomas clínicos de tal condición 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 GI superior", como se usa en la presente descripción, incluye el estómago, el duodeno y el intestino delgado proximal.

6.2 Formas de Dosificación gastrorretentivas

La presente descripción proporciona formas de dosificación gastrorretentivas novedosas y no obvias. Las formas de dosificación descritas incluyen:

- (i). un núcleo de matriz inflable de liberación sostenida, que comprende un agente activo, un superdesintegrante y un polímero soluble en agua, y
- (ii). una membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz, en donde la membrana comprende un plastificante y al menos un copolímero.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación oral flotante gastrorretentiva incluye

- (i) un núcleo de liberación sostenida que comprende un fármaco, un superdesintegrante, un polímero soluble en agua, por ejemplo, hipromelosa, que se infla mediante la imbibición de agua del fluido gástrico para aumentar el tamaño de la forma de dosificación para promover la retención gástrica, y un agente generador de gas para promover la flotación de la forma de dosificación, en donde el núcleo es capaz de inflarse y lograr la flotación rápidamente (por ejemplo, en aproximadamente menos de 15 minutos) mientras mantiene su integridad física en fluidos GI durante períodos prolongados de aproximadamente 8-16 horas;
- (ii) una capa de sellado sobre el núcleo, que comprende un polímero soluble en agua independiente del pH para proporcionar soporte adicional al núcleo para mantener su integridad física; y
- (iii) una membrana elástica permeable insoluble en agua que se expande rápidamente sobre la capa de sellado que proporciona las características deseadas para la liberación del fármaco y la resistencia mecánica. En ciertas modalidades, la forma de dosificación de la descripción proporciona una liberación controlada por la membrana. En ciertas modalidades, la forma de dosificación de la descripción contiene una cantidad adicional del fármaco aplicada como una capa de liberación inmediata de disolución rápida en el exterior de la partícula o comprimido. Esta capa se denomina "dosis de carga" y se incluye para su liberación inmediata en el torrente sanguíneo del paciente tras la ingestión de la forma de dosificación. La "dosis de carga" es lo suficientemente alta como para elevar rápidamente la concentración sanguínea del fármaco, pero no lo suficientemente alta como para producir una sobredosis.

De acuerdo con otra modalidad de la descripción, la forma de dosificación gastrorretentiva oral flotante que se infla y finalmente pierde su integridad después de que se libera una cantidad sustancial de fármaco para permitir el paso de la cubierta/membrana esencialmente vacía desde el estómago comprende: (i) un núcleo de matriz de liberación sostenida que comprende un agente activo, un superdesintegrante, un polímero soluble en agua que se infla mediante la imbibición de agua del fluido gástrico, un ácido y un agente generador de gas, y (ii) una membrana elástica permeable sobre el núcleo de matriz que comprende al menos un copolímero a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, un plastificante y un surfactante. El sistema se infla rápidamente, por ejemplo, en menos de unos 30 minutos, ya sea en estado de alimentación o en ayunas, a un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico, y la membrana, ya sea en condiciones de alimentación o en ayunas, mantiene la integridad del sistema en un estado inflado durante períodos de tiempo prolongados, por ejemplo, aproximadamente de 1-24 horas, por ejemplo, al menos aproximadamente de 8-16 horas, en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (efecto de cizallamiento) y variaciones de pH.

Con fines ilustrativos y no limitativos, la Figura 1 proporciona una representación esquemática de la forma de

dosificación gastrorretentiva de acuerdo con ciertas modalidades que ilustran el núcleo de matriz, la capa de sellado y la membrana permeable.

Núcleo de Matriz Inflable

El núcleo de matriz inflable de la descripción comprende un agente activo, un superdesintegrante y un polímero soluble en agua.

En ciertas modalidades, el núcleo de comprimido comprende un ácido para lograr una rápida flotación y expansión del comprimido, y para proporcionar una liberación modificada del ingrediente activo. En ciertas modalidades, la liberación modificada es una liberación sostenida. En ciertas modalidades, el agente activo del núcleo es el mismo que el agente activo de la capa de liberación inmediata. En ciertas modalidades, el agente activo en la capa de liberación inmediata es diferente del que se encuentra en el núcleo. En ciertas modalidades, una capa superior rodea la membrana permeable/recubrimiento funcional o la capa de liberación inmediata. En determinadas modalidades, la capa de liberación inmediata está rodeada por una capa de sellado y una capa superior, en donde la capa superior es la capa más exterior.

Los desintegrantes son sustancias o mezclas de sustancias añadidas a la formulación del fármaco que facilitan la ruptura o desintegración del contenido del comprimido o cápsula en partículas más pequeñas que se disuelven más rápidamente que en ausencia del desintegrante. Los superdesintegrantes se usan generalmente en un nivel bajo en la forma de dosificación sólida, típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso con relación al peso total de la unidad de dosificación. Ejemplos de superdesintegrantes de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica; glicolato de almidón de sodio; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; una mezcla de manitol al 90 %, crospovidona al 5 % y acetato de polivinilo al 5 % (LUDIFLASH®); una mezcla coprocesada de manitol, almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal y sílice (PHARMABURST®); celulosa microcristalina y ácido alginico. En ciertas modalidades, el superdesintegrante es crospovidona.

El polímero inflable en agua que forma la matriz de acuerdo con esta descripción es cualquier polímero que no sea tóxico, que se infle con la imbibición de agua y que proporcione la liberación sostenida de un fármaco incorporado. Ejemplos de polímeros adecuados para su uso en esta descripción son polímeros de celulosa y sus derivados (por ejemplo, hipromelosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina, polisacáridos y sus derivados, óxidos de polialquileño, polietilenglicoles, alginatos, quitosano, poli(vinil alcohol), goma de xantano, copolímeros de anhídrido maleico, poli(vinilpirrolidona), almidón y polímeros a base de almidón, poli(2-etil-2-oxazolina), poli(etilenimina), hidrogeles de poliuretano y ácidos poliacrílicos reticulados y sus derivados.

En ciertas modalidades, el núcleo de matriz comprende además agentes generadores de gas, por ejemplo, sales de carbonato y bicarbonato, que generan CO₂ en presencia de fluido gástrico ácido. En determinadas modalidades, el núcleo de matriz comprende además ácidos orgánicos y/o inorgánicos que reaccionan con sales de carbonato en un entorno acuoso, por ejemplo, a pH neutro o a un pH débilmente ácido, y generan gas de CO₂. En ciertas modalidades, los ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido bórico y ácido benzoico. En ciertas modalidades, pueden usarse combinaciones de ácidos, incluidas combinaciones de los ácidos enumerados anteriormente.

En ciertas modalidades, los agentes generadores de gas son los agentes que generan CO₂ en la interacción con el ácido. Ejemplos de agentes generadores de gas que pueden usarse en las formulaciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, todas las bases orgánicas e inorgánicas fuertes y débiles, por ejemplo, sales de carbonato y bicarbonato de metales alcalinos y alcalinotérreos, que pueden interactuar con el ácido estomacal 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, el ácido es ácido succínico.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación gastrorretentivas orales flotantes contienen al menos un ácido y un agente generador de gas en el núcleo de comprimido para proporcionar un tiempo de latencia de flotación, independiente del pH del estómago de un individuo, de menos de aproximadamente 15 minutos.

Membrana elástica permeable

Las formas de dosificación descritas comprenden una membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz, en donde la membrana comprende un plastificante y al menos un copolímero basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Los plastificantes proporcionan capacidad de autoajuste a la membrana elástica permeable. Los plastificantes pueden proporcionar elasticidad a la membrana, lo que asegura que la membrana no se rompa al expandirse y que el sistema proporcione las características deseadas para la liberación del fármaco, el equilibrio hidrodinámico y la resistencia mecánica para resistir variaciones en el pH y el cizallamiento en el estómago durante condiciones de alimentación y ayuno. En algunas modalidades, a medida que avanza la disolución del agente activo en la matriz, el

plastificante se filtra fuera de la membrana; esto hace que la membrana se vuelva frágil, lo que conduce a la ruptura de la membrana. Los plastificantes hidrófilos adecuados para la descripción incluyen, pero no se limitan a, glicerina, polietilenglicoles, monometiléter de polietilenglicol, propilenglicol y solución de sorbitol sorbitán. Los plastificantes hidrófobos adecuados para la descripción incluyen, pero no se limitan a, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de triethyl, gelucire 39/01 y gelucire 43/01. En ciertas modalidades de la descripción, los plastificantes incluyen diversos polietilenglicoles, glicerina y citrato de triethyl. En una modalidad preferida de la descripción, el plastificante es citrato de triethyl.

En ciertas modalidades de la descripción, la membrana elástica permeable está formada por una combinación de dos (o más) polímeros: al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, 1:1:0,1) y EUDRAGIT® RS 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, 1:2:0,1) para mejorar la permeabilidad; y al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D (dispersión de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona), EUDRAGIT® NE 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo) y EUDRAGIT® NM 30D (dispersión de copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo), para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción). La membrana puede incluir además un plastificante, polímeros hidrófilos y, opcionalmente, polímeros no iónicos solubles en agua que actúa como formadores de poros, para modificar su elasticidad, permeabilidad y resistencia a la tracción.

En ciertas modalidades de la descripción, una membrana elástica permeable sobre el núcleo de comprimido proporciona las características deseadas para la liberación del fármaco y la resistencia a la tracción para resistir la peristalsis y la contractilidad mecánica del estómago (cizallamiento). La combinación de un polímero soluble en agua, por ejemplo, hipromelosa, en el núcleo de comprimido y la membrana elástica permeable única formada sobre el núcleo de matriz mediante el recubrimiento de una dispersión homogénea de al menos uno de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® RS 30D (colectivamente "dispersiones de sales de amonio de copolímeros") para mejorar la permeabilidad, y al menos uno de KOLLICOAT® SR 30D, EUDRAGIT® NE 30D y EUDRAGIT® NM 30D (colectivamente "dispersiones de copolímero neutral") para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción), proporciona la liberación controlada deseada del fármaco mientras mantiene la integridad del núcleo de comprimido en un estado expandido, lo que prolonga el tiempo de residencia gástrica y evita el vacío de la forma de dosificación 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 y EUDRAGIT® RS 30D está presente en relación con KOLLICOAT® SR 30D, EUDRAGIT® NE 30D y EUDRAGIT® NM 30D (RL/RS:NE) de entre 0:100 y 100:0. En determinadas modalidades, las sales de amonio de los copolímeros y los copolímeros neutros están presentes en una relación (copolímeros de sal de amonio:copolímeros neutros) de entre 0,5:99,5 y 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, 24:26, 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, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, o cualquier valor intermedio entre ellos. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable comprende al menos uno de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO (es decir, soluciones de copolímeros de sales de amonio). En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable se forma sobre el núcleo mediante el recubrimiento del núcleo con una solución de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO, un plastificante y talco.

En ciertas modalidades, los ejemplos de componentes permeables insolubles de la membrana elástica permeable incluyen, pero no se limitan a, polimetacrilatos (por ejemplo, copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido de metacrílico con grupos amonio cuaternarios (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, polimetacrilatos, por ejemplo, copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (por ejemplo, EUDRAGIT® NE 30D, EUDRAGIT® NM 30D), acetatos de polivinilo (por ejemplo, KOLLICOAT® SR 30D), poliuretanos termoplásticos, etilen-acetato de vinilo y polidimetilsiloxano.

En ciertas modalidades, un formador de poros puede ser un polímero soluble en agua que incluye, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, EUDRAGIT® E PO, hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alginato de sodio y polímero de injerto de polivinil alcohol-polietilenglicol. En determinadas modalidades, un formador de poros puede ser una molécula/surfactante orgánico soluble en agua que incluye, pero no se limitan a, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido tartárico, ácido fumárico, manitol, sacarosa, fructosa, lactosa, polietilenglicol 400, propilenglicol, dextrano, glicerina, polisorbato 80, span, vitamina E TPGS, pluronic, gelucire, labrasol y ciclodextrina. En ciertas modalidades, un formador de poros puede ser una molécula inorgánica que incluye, pero no se limita a, dióxido de titanio, cloruro de potasio, acetato de potasio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, amonio sulfuro, cloruro de amonio, fosfato de sodio monobásico y dibásico, talco y sales de metales alcalinos y alcalinotérreos.

En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable comprende una dispersión homogénea de EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable comprende una dispersión homogénea de EUDRAGIT® RL 30D y KOLLICOAT® RS 30D. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable comprende una solución de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma mezclando EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT NE 30D, o EUDRAGIT® RL 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 con la mezcla de EUDRAGIT® RL 30D, EUDRAGIT NE 30D y polivinilpirrolidona o EUDRAGIT® RL 30D, KOLLICOAT® SR 30D y polivinilpirrolidona, en un entorno de pH controlado, por ejemplo, a un pH de entre 2 y 7. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma a un pH de aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, o cualquier valor de pH intermedio de los mismos. En ciertas modalidades, la dispersión homogénea se forma mezclando EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT NE 30D, o EUDRAGIT® RL 30D y KOLLICOAT® SR 30D, en ausencia de un surfactante y/o un polímero soluble en agua, por ejemplo, polivinilpirrolidona. En ciertas modalidades, el núcleo de comprimido se recubre con una solución de EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO.

En determinadas modalidades, la resistencia de la membrana depende de la compatibilidad/homogeneidad de los polímeros insolubles en agua presentes en la solución/dispersión de recubrimiento. En determinadas modalidades, la compatibilidad de los polímeros insolubles en agua presentes en la dispersión de recubrimiento 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 con la formación de la dispersión en un pH ácido de aproximadamente 2. En determinadas modalidades, la dispersión de recubrimiento no incluye ningún polímero neutro para mejorar la resistencia mecánica de la membrana. En ciertas modalidades, la dispersión de recubrimiento incluye al menos uno de EUDRAGIT® RL PO y EUDRAGIT® RS PO (colectivamente "soluciones de copolímeros de sales de amonio") para mejorar la permeabilidad, y al menos un plastificante para mejorar la resistencia mecánica (resistencia a la tracción).

Capas de liberación inmediata

De acuerdo con otra modalidad de la descripción, una forma de dosificación gastrorretentiva degradable para la liberación sostenida de un agente activo se puede combinar con una o más capas de liberación inmediata que cubren la membrana elástica permeable y que comprenden el agente activo y un polímero y, opcionalmente, otros excipientes conocidos en la técnica, que proporcionan la liberación inmediata del agente activo para formar una forma de dosificación gastrorretentiva para la liberación inmediata combinada y la liberación sostenida del agente activo. Opcionalmente, se puede incluir una capa adicional, por ejemplo, una capa superior, que cubre la membrana elástica permeable exterior, que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de las membranas exteriores a sí misma.

Los ejemplos de polímeros formadores de películas solubles que pueden usarse en la capa de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa soluble, por ejemplo, metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hipromelosa; varios grados de povidona; alcohol polivinílico y sus derivados, por ejemplo, KOLLICOAT IR; gomas solubles; y otros. Las películas pueden comprender además antioxidantes, agentes tensioactivos, plastificantes y humectantes, tales como PEG, varios grados de polisorbato y laurilsulfato de sodio.

Capa de sellado y Capa superior

En determinadas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción comprende además una capa de sellado entre el núcleo de matriz y la membrana elástica permeable, y un recubrimiento de sellado adicional entre la membrana elástica permeable y cualquier capa de liberación inmediata. En determinadas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción comprende además una capa de sellado sobre la capa de liberación inmediata y una capa superior sobre la capa de sellado. En ciertas modalidades, la capa superior puede ser la capa más exterior. En determinadas modalidades, la capa de sellado entre el núcleo de matriz y la membrana elástica permeable, entre la membrana elástica permeable y la capa de liberación inmediata, y entre la capa de liberación inmediata y la capa superior comprende un polímero soluble en agua independiente del pH que comprende hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, o un polímero a base de acetato de polivinilo. En ciertas modalidades, la capa de sellado comprende un polímero basado en acetato de polivinilo. En ciertas modalidades, la capa superior comprende un polímero basado en acetato de polivinilo.

Excipientes adicionales

Las formas de dosificación descritas pueden contener uno o más excipientes adicionales.

Se agregan aglutinantes (también llamados a veces adhesivos) para asegurar que los comprimidos se puedan formar con la resistencia mecánica requerida. Ejemplos de aglutinantes que pueden usarse en la formulación incluyen, pero no se limita 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 y alcohol polivinílico pegilado. En ciertas modalidades, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

Se agregan diluyentes o rellenos para aumentar el peso aparente de la mezcla, lo que da como resultado un tamaño práctico adecuado para la compresión. El diluyente o relleno ideal debe cumplir una serie de requisitos, como ser químicamente inerte, no higroscópico y biocompatible; poseer propiedades biofarmacéuticas apropiadas (por ejemplo, hidrosoluble o hidrófilo), propiedades técnicas (por ejemplo, compactibilidad y suficiente capacidad de dilución); tener un sabor aceptable; y preferentemente ser económico. Como es poco probable que una sola sustancia cumpla con todos estos requisitos, diferentes sustancias se usan como diluyentes o rellenos en comprimidos.

Aparte de los azúcares, quizás los rellenos más utilizados sean las celulosas en polvo de diferentes tipos. Las celulosas son biocompatibles, químicamente inertes y tienen buenas propiedades de formación y desintegración de comprimidos. Por lo tanto, también se usan como aglutinantes y disgregantes secos en comprimidos. Son compatibles con muchos fármacos, pero, debido a su higroscopicidad, pueden ser incompatibles con fármacos propensos a hidrolizarse en estado sólido. El tipo más común de polvo de celulosa usado en la formulación de comprimidos es la celulosa microcristalina. Otros ejemplos de diluyentes o rellenos importantes son el fosfato cálcico dibásico y tribásico, que son insolubles en agua y no higroscópicos, pero son hidrófilos, es decir, se humedecen fácilmente con agua.

En determinadas modalidades, los ejemplos de diluyentes/agentes de compresión y de carga usados de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, manitol, ácido alginico, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada. En ciertas modalidades, el agente de carga o diluyente incluye manitol y celulosa microcristalina.

En determinadas modalidades, los ejemplos de aglutinantes que proporcionan estructura a la forma de dosificación y atrapan el gas producido in situ incluyen, pero no se limitan a, almidón, goma xantana, povidona, hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa e hidroxipropilcelulosa.

Formas

Como método adicional para suministrar la liberación inmediata del fármaco, se puede aplicar un recubrimiento a la cápsula que comprende el fármaco. Al entrar en el estómago, el recubrimiento permitirá inmediatamente la liberación del fármaco y mejorará el perfil de liberación del fármaco. Los métodos para aplicar recubrimientos a una cápsula se conocen bien por los expertos en la técnica.

Las formulaciones de esta descripción pueden adoptar la forma de partículas, comprimidos o partículas retenidas en cápsulas. En ciertas modalidades, una formulación puede consistir en partículas consolidadas en una masa empaquetada para la ingestión, aunque la masa empaquetada se separará en partículas individuales después de la ingestión. Pueden usarse métodos convencionales para consolidar las partículas de esta manera. Por ejemplo, las partículas pueden colocarse en cápsulas de gelatina conocidas en la técnica como cápsulas "duras rellenas" y cápsulas "blandas elásticas". Las composiciones de estas cápsulas y los procedimientos para llenarlas se conocen entre los expertos en formulaciones y fabricación de fármacos. El material encapsulante debe ser altamente soluble para que las partículas se liberen y se dispersen rápidamente en el estómago después de ingerir la cápsula. Las partículas también se pueden consolidar en un comprimido.

6.3 Características de la forma de dosificación

Las formas de dosificación gastrorretentivas flotantes descritas en la presente descripción no solo están diseñadas con un control sobre la velocidad de liberación del fármaco (control temporal) sino también con un control sobre la ubicación del suministro de fármacos (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 altamente inflables mezclados con uno o más agentes generadores de gas para formar sistemas que son lo suficientemente grandes para evitar su paso a través del esfínter pilórico, así como también capaz de flotar en los fluidos gástricos. Los sistemas descritos en la presente descripción contienen polímeros inflables que pueden flotar rápidamente en los fluidos gástricos porque el gas generado y atrapado dentro del sistema disminuye la densidad. Un mayor inflado 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 muestran inflado (por ejemplo, que tienen un tamaño inferior a 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 posición supina. Se informó que las formas de dosificación con un tamaño de manera aproximada de 12-18 mm de diámetro en su estado expandido generalmente no pueden pasar a través del esfínter pilórico (ver, por ejemplo, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2010/0305208). Los sistemas descritos en la presente descripción son capaces de retener este tamaño en los fluidos gástricos durante períodos prolongados en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (es decir, efecto de cizallamiento). Por lo tanto, la combinación de flotación, un rápido aumento de tamaño

para evitar su paso a través del esfínter pilórico y la retención del tamaño expandido en condiciones hidrodinámicas del estómago en estados alimentados y en ayunas, da como resultado una mayor retención gástrica de los sistemas descritos en la presente descripción.

Es un objeto de la presente descripción proporcionar formas de dosificación gastrorretentivas flotantes de liberación modificada o liberación inmediata combinada y liberación modificada, con alta o baja capacidad de carga de fármacos, que contienen fármacos solubles en agua, por ejemplo, fármacos altamente solubles y moderadamente solubles, que requieren una liberación dirigida del fármaco en el tracto GI proximal para obtener el máximo beneficio terapéutico. La presente descripción proporciona formas de dosificación gastrorretentivas de rápida expansión que comprenden una membrana elástica permeable con alta elasticidad inicial y resistencia a la tracción para la liberación controlada del fármaco, un polímero hidrófilo que se infla continuamente (por ejemplo, un agente de inflado) en el núcleo de comprimido para soportar la membrana inflada y ayudar a la membrana al proporcionar una liberación modificada del fármaco y un agente generador de gas; estas características aseguran el vaciado de la forma de dosificación del estómago después de que se completa la liberación del fármaco. Es un objeto de la descripción proporcionar una forma de dosificación gastrorretentiva que regula el inflado de la matriz y la fragilidad de la membrana en función del tiempo para permitir que la forma de dosificación gastrorretentiva pierda la integridad de la membrana y/o se desintegre al final de la liberación del fármaco, lo que facilita de esta manera el vaciado de la forma de dosificación gastrorretentiva del estómago. Además, es un objeto de la descripción proporcionar una forma de dosificación gastrorretentiva con un tiempo de latencia de flotación reducido para permitir que la forma de dosificación flote rápidamente.

Con referencia a la Figura 3, con fines ilustrativos y no limitativos, se proporciona una fotografía de cascarones vacíos ilustrativos después de que liberarse el fármaco.

En algunas modalidades, la presente descripción aborda varias de las necesidades en la técnica de formulaciones de liberación modificada que proporcionen una liberación sostenida durante períodos prolongados y/o una combinación de liberación inmediata y liberación sostenida durante períodos prolongados, de fármacos con NAW en el tracto GI, o con otras razones para una administración gastrorretentiva, al proporcionar formas de dosificación gastrorretentivas (de cualquier capacidad de carga de fármaco) que proporcionen una liberación efectiva del fármaco durante períodos prolongados.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación gastrorretentivas se expanden más rápido debido a una rápida expansión asistida por gas inicial de la membrana elástica permeable que rodea el núcleo y el inflado simultáneo del núcleo por imbibición de agua, en donde la velocidad de expansión es más rápida que la velocidad de inflado. En determinadas modalidades, las formas de dosificación de la descripción proporcionan una liberación sostenida controlada debido a la presencia de una abertura/orificio que atraviesa la membrana y el núcleo de comprimido.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación oral gastrorretentiva incluye una membrana que se expande rápidamente con alta resistencia a la tracción y elasticidad que expande la forma de dosificación en aproximadamente 30 minutos (o menos) a un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico, y un núcleo de matriz hidrófilo, rodeado por la membrana, que se infla con la imbibición y absorción de fluido y ayuda a la membrana a proporcionar una liberación sostenida del fármaco. En ciertas modalidades, la membrana proporciona una liberación sostenida del fármaco durante aproximadamente de una a veinticuatro horas, por ejemplo, aproximadamente de ocho a dieciséis horas.

Como se indicó anteriormente, en ciertas modalidades, el núcleo de matriz comprende agentes generadores de gas, por ejemplo, sales de carbonato y bicarbonato, que generan CO₂ en presencia de fluido gástrico ácido. En ciertas modalidades, el núcleo de matriz comprende además ácidos orgánicos y/o inorgánicos que reaccionan con sales de carbonato en un ambiente acuoso, por ejemplo, a pH neutro o a un pH débilmente ácido, y generan gas CO₂. 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 sobre la membrana a partir del gas de CO₂ generado. En ciertas modalidades, la forma de dosificación de la descripción exhibe al menos un 200 % de ganancia de volumen en aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente un 400 % de ganancia de volumen en aproximadamente 45 minutos y al menos aproximadamente un 550 % de ganancia de volumen en aproximadamente 60 minutos. En ciertas modalidades, la velocidad de inflado del núcleo de matriz es menor que la velocidad de expansión de la membrana, de manera que el núcleo de matriz se expande sin restricciones dimensionales. En ciertas modalidades, la expansión de la membrana es responsable de una rápida expansión inicial de la forma de dosificación y la matriz inflable dentro de la membrana soporta la membrana expandida.

Con referencia a la Figura 2A con fines ilustrativos y no limitativos, se proporciona una fotografía del inflado de las formas de dosificación de acuerdo con ciertas modalidades en función del tiempo. La Figura 2A muestra el inflado progresivo de una forma de dosificación ilustrativa en el tiempo 0 y después de 15, 30, 45 y 120 minutos.

Con referencia a la figura 2B con fines ilustrativos y no limitativos, se proporciona una fotografía del inflado de las formas de dosificación de acuerdo con determinadas modalidades en función del tipo de agente generador de gas. La Figura 2B compara formas de dosificación ilustrativas después del inflado de 2 horas para recubrimientos de

150 mg y 200 mg para carbonato de calcio y bicarbonato de sodio.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación expandida se contrae hasta aproximadamente un 200 % de ganancia de volumen en aproximadamente 4 horas o menos, aproximadamente un 150 % de ganancia de volumen en aproximadamente 8 horas o menos y aproximadamente un 100 % de ganancia de volumen en aproximadamente 14 horas o menos. En ciertas modalidades, la forma de dosificación se contrae debido a la difusión de CO₂ a través de la membrana hacia el entorno circundante. En ciertas modalidades, el núcleo de matriz hidrófilo se infla hasta un tamaño que pueda soportar la membrana elástica permeable expandida. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable mantiene el núcleo intacto en un estado inflado durante un período de tiempo suficiente y proporciona las características deseadas de liberación de fármaco.

La forma de dosificación flotante oral gastrorretentiva de la descripción mejora notablemente la absorción y la biodisponibilidad de los agentes activos adecuados y, en particular, mejora la absorción y la biodisponibilidad de los fármacos que tienen NAW en el tracto GI proximal, debido a su capacidad para soportar el peristaltismo y la contractilidad mecánica del estómago (cizallamiento o efecto de cizallamiento) y, en consecuencia, libera el fármaco de manera sostenida en los alrededores de su(s) sitio(s) de absorción y sin un tránsito prematuro hacia las regiones no absorbentes del tracto GI.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción proporciona retención gástrica de un agente activo 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 más. En determinadas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción proporciona retención gástrica de un agente activo entre, por ejemplo, 1-24, 10-20, 12-18 y 14-16 horas. En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción proporciona retención gástrica de un agente activo durante aproximadamente 12 horas. Además, la administración de estas formulaciones a un mamífero puede mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de uno o más agentes activos que tienen NAW. Además, a medida que el fármaco difunde fuera del núcleo de comprimido y los excipientes poliméricos del núcleo continúan inflándose, el plastificante puede filtrarse y la membrana elástica permeable puede perder su integridad y comenzar a romperse, lo que permite de esta manera que los remanentes de la formulación del fármaco y el remanente del contenido se expulsen del estómago en un momento apropiado, por ejemplo, después de un período prolongado de liberación del fármaco.

En ciertas modalidades, la presencia de un polímero de éter de celulosa soluble en agua, un agente generador de gas y un ácido en el núcleo de matriz, y una membrana elástica permeable insoluble en agua (aplicada sobre la capa de sellado) que comprende una dispersión homogénea de EUDRAGIT® RL PO, y al menos un polímero soluble en agua no iónico como formador de poros, formado en un entorno de pH ajustado o en presencia de un surfactante, proporciona una forma de dosificación gastrorretentiva de liberación controlada de rápida expansión 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 las condiciones de alimentación y ayuno.

En determinadas modalidades, 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 las condiciones de alimentación y ayuno se logran en ausencia de un formador de poros. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable insoluble en agua comprende EUDRAGIT® RL 30D y/o EUDRAGIT® NE 30D. En ciertas modalidades, la membrana elástica permeable insoluble en agua comprende EUDRAGIT® RL PO y/o EUDRAGIT® RS PO.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación gastrorretentivas flotantes orales son estables y proporcionan un suministro eficiente de diversos fármacos en el tracto gastrointestinal debido a la presencia de un polímero soluble en agua, por ejemplo, hipromelosa, que se infla mediante la imbibición de agua del fluido gástrico para (1) aumentar el tamaño de la forma de dosificación para promover la retención gástrica, (2) controlar parcialmente la liberación del fármaco al atrapar el fármaco en el polímero inflado, (3) soportar la membrana y mantener la integridad del comprimido en un estado inflado con una capa de sellado y/o al formar una capa (por ejemplo, una capa de hidrogel) que comienza en la periferia del núcleo de matriz, y (4) atrapar el gas generado (por ejemplo, CO₂) para proporcionar flotabilidad. En determinadas modalidades, una rápida expansión inicial de la membrana elástica permeable proporciona espacio para el inflado de la hipromelosa. En determinadas modalidades, el aumento del tamaño de la forma de dosificación se debe a la rápida expansión de la membrana y al inflado gradual del núcleo de matriz.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva comprende: i) un núcleo de matriz de liberación modificada que comprende un agente activo, un superdesintegrante, un polímero soluble en agua que se infla mediante la imbibición de agua del fluido gástrico, un agente generador de gas y, opcionalmente, un ácido, y ii) una membrana elástica permeable, insoluble en agua, de liberación sostenida sobre el núcleo de matriz que comprende al menos un copolímero basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo y, opcionalmente, un polímero de acetato de polivinilo. La forma de dosificación, independientemente del pH del estómago, se infla rápidamente a un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico, y la membrana mantiene la integridad del sistema en un estado

inflado durante un período prolongado de tiempo en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (efecto de cizallamiento) y variaciones de pH.

5 En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción se expande dentro de 10-15 minutos, y alcanza un tamaño que impide su paso a través del esfínter pilórico en 30 minutos o menos. En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción muestra una ganancia de volumen de hasta tres veces (es decir, una ganancia de volumen del 200 %) durante un período de aproximadamente 30 minutos.

10 En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción se expande dentro de 30 minutos a un tamaño que evita su paso a través del esfínter pilórico y exhibe un tiempo de latencia de flotación de menos de 20 minutos, por ejemplo, menos de 19 minutos, menos de 18 minutos, menos de 17 minutos, menos de 16 minutos, menos de 15 minutos, menos de 14 minutos, menos de 13 minutos, menos de 12 minutos, menos de 11 minutos, menos de 10 minutos o menos de 9 minutos.

15 En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción presenta una resistencia a la rotura superior a aproximadamente 15 N.

20 En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción proporciona una liberación sostenida controlada del agente activo durante un período de aproximadamente 8-16 horas, por ejemplo, aproximadamente 12 horas, en condiciones de alimentación y ayuno. En determinadas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva contiene levodopa/carbidopa como agentes activos y proporciona una liberación sostenida de carbidopa/levodopa en HCl 0,1 N/0,01 N (similar a las condiciones en ayunas) y en un tampón de acetato (pH 4,5; similar a condiciones de alimentación), mediante el uso de un aparato de botella giratoria en diferentes condiciones hidrodinámicas (por ejemplo, 15 rpm y 30 rpm) a 37 °C.

25 En ciertas modalidades, la forma de dosificación proporciona una liberación sostenida, durante al menos aproximadamente 12 horas, de carbidopa y levodopa en 200 ml de tampón de acetato de pH 4,5, medida mediante el uso del método de biodisco/cilindro alternativo a 25 dpm.

30 En determinadas modalidades, la forma de dosificación proporciona una liberación sostenida de carbidopa y levodopa, durante al menos 12 horas, en 900 ml de tampón de acetato de pH 4,5, medida mediante el uso del método de cesta personalizada a 100 rpm.

35 En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva contiene bromuro de piridostigmina como agente activo y proporciona una liberación sostenida, durante al menos aproximadamente 12 horas, de bromuro de piridostigmina en tampón de acetato 50 mM, pH 4,5, medido mediante el uso del método de cesta personalizada USP 1 a 100 rpm.

40 La presente descripción proporciona formulaciones de fármacos gastrorretentivos flotantes de liberación sostenida, o de liberación inmediata y liberación sostenida combinada, con capacidad de carga de fármacos alta, media o baja, que contienen fármacos que requieren una liberación dirigida del fármaco en el tracto GI proximal para obtener el máximo beneficio terapéutico. La presente descripción proporciona formas de dosificación gastrorretentivas de rápida expansión que comprenden una membrana permeable con alta elasticidad y resistencia a la tracción para una liberación sostenida del fármaco, y un polímero hidrófilo que se infla continuamente, con un tiempo de latencia de flotación de menos de aproximadamente 15 minutos, en el núcleo de comprimido para proporcionar una rápida flotación de la forma de dosificación, evitar el vertido de dosis y garantizar el vaciado de la forma de dosificación después de que se complete la liberación del fármaco.

50 Las formas de dosificación gastrorretentivas de la descripción pueden liberar convenientemente agentes activos en un perfil de liberación sostenida, o en un perfil combinado de liberación inmediata y sostenida, durante un período prolongado, mientras mantienen una alta biodisponibilidad del fármaco durante un período prolongado. Debido a que la retención gástrica depende principalmente de los mecanismos de inflado y flotación, el comportamiento del inflado se evaluó en términos de inflado gravimétrico (absorción de agua) e inflado volumétrico (aumento de tamaño). Las Figuras 9, 10 y 20 muestran la cinética de inflado (volumétrica y gravimétrica) de las formulaciones de prueba. También se midió el tiempo de latencia de flotación como el atrapamiento de dióxido de carbono generado *in situ* producido por la reacción entre el bicarbonato de sodio y/o el carbonato de calcio con el ácido y/o el medio gástrico ácido (Figura 4). Además, también se utilizó una prueba de la capacidad de un comprimido para soportar fuerzas de cizallamiento, que ofrece una mayor discriminación de los efectos de tales fuerzas: un método de botella giratoria a 15 y 30 rpm (Figuras 5-8, 11 y 12), y un método de biodisco/cilindro alternativo a 25 dpm (Figuras 13, 14, 17 y 18). Los procedimientos de prueba para medir estas propiedades se describen en los Ejemplos más abajo.

6.4 Agentes Activos

65 Las formas de dosificación gastrorretentivas son particularmente beneficiosas para los agentes activos que tienen tiempos de tránsito variables a través de varias regiones del tracto GI, tienen una ventana de absorción estrecha en las regiones del tracto GI, son susceptibles a la degradación en un ambiente alcalino, requieren un ambiente ácido

para una máxima solubilidad, y/o se precipitan en ambiente alcalino. Como se indicó anteriormente, los sistemas de suministro de fármacos sostenidos por retención gástrica de la presente descripción son útiles para proporcionar un suministro de fármacos mejorado. Los agentes que pueden usarse en el sistema de administración controlado de fármacos para la retención gástrica 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 de acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, anticancerosos, anticoagulantes y antitrombóticos, anticonvulsivos, antidiabéticos, antieméticos, antiglaucomatosos, antihistamínicos, antiinfecciosos, antiparkinsonianos, antiagregantes plaquetarios, antirreumáticos, antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitusivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, cardiovasculares inhibidores de la colinesterasa, tratamiento de trastornos del SNC, estimulantes del SNC, anticonceptivos, tratamiento de la fibrosis quística, agonistas de los receptores de dopamina, tratamiento de la endometriosis, terapia de la disfunción eréctil, agentes para la fertilidad, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores e inmunosupresores, potenciadores de la memoria, preparaciones para la migraña, relajantes musculares, nucleósidos análogos, manejo de la osteoporosis, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, fármacos para enfermedades de la piel, esteroides y hormonas.

En ciertas modalidades, la forma de dosificación gastrorretentiva de la descripción puede usarse para todas las clases de fármacos/agentes activos que pueden aprovechar las formas de dosificación gastrorretentivas para mejorar el suministro local o sistémico. Ejemplos de tales fármacos incluyen fármacos para 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 proporcionan un efecto local en el estómago incluyen, pero no se limitan a, agonistas de receptores H₁, antiácidos, agentes para el tratamiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), gastritis, úlceras/cáncer gástricos que incluyen misoprostal, amoxicilina, tetraciclina, metronidazol, rebamipida, sulfasalazina y sus sales. Además, los agentes activos que actúan localmente son, por ejemplo, fármacos para el tratamiento de infecciones locales, o fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, misoprostal 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. Más concretamente, los agentes relevantes en este aspecto son aquellos que deben administrarse en el intestino inflamado, como ocurre durante las enfermedades inflamatorias intestinales, como metronidazol, vancomicina, budesonida, mesalamina, sulfasalazina y otros, cuya eficacia se ve perjudicada por un vaciado inusualmente rápido por el tejido inflamado. Estos materiales pueden absorberse pobremente de forma sistémica, como la vancomicina, o podrían incorporarse en un sistema de suministro dirigido, como la budesonida.

Los fármacos básicos débiles incluyen, pero no se limitan a, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, buprenorfina, prazosina, nifedipina, lercanidipina, besilato de amlodipina, trimazosin, 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, diazepam, midazolam, lorazepam, felbamato, carbamezepina, oxcarbezepina, vigabatrina, progabida, tiagabina, topiramato, gabapentina, pregabalina, etotoína, fenitoína, mefenitoína, fosfenitoína, parametadiona, trimetadiona, etadiona, beclamida, primidona, brivacetam, levetiracetam, seletacetam, etosuximida, fensuximida, mesuximida, acetazolamida, sultiamo, metazolamida, zonisamida, lamotrigina, feneturida, fenacemida, valpromida, valnoctamida, repaglinida, nateglinida, metformina, fenformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, miglitol, acarbose, 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, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, trimeprazina, ciproheptadina, azatadina, cetotifenina, dextrometorfano, noscapina, etilmorfina, codeína, clorambucilo, 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, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, 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 de sodio, auranofina, infliximab, leflunomida, minociclina, sulfasalazina, hidroclortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, aldosterona, paracetamol, amoxiprina, benorilato, diflunisal, faislamina, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetin, carprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, matabutazona, oxifenmizol, sulfonprazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, numesulida, iloperidona, ziprasidona, olancepina, clorhidrato de tiotixeno, fluspirileno, risperidona, penfluridol, ampakina, atorvastatina cálcica, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, dexuvastatina, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, orlistat, acarbose, rimonabant, citrato de sildenafil, carbenicilina indanil sódica, clorhidrato de bacampicilina,

troleandomicina, hidrato de doxiciclina, ampicilina, penicilina G, oxitettraciclina, minociclina, eritromicina, espiramicina, aciclovir, nelfinavir, virazol, benzaclorhexidina, cloruro econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol, metronidazol, tiabendazol, oxiendazol, morantel, cotrimoxazol, alfaxalona, etomidato, levodopa, bromocriptina, pramipexol, ropinirol, pergolida, selegilina, trihexifenidilo, mesilato de benzotropina, prociclidina, biperideno, etopropazina, difenhidramina, dolfenadrina, amantadina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, minociclina, rifampicina, eritromicina, nafcilina, cefazolina, imipenem, aztreonam, gentamicina, sulfametoxazol, vancomicina, ciprofloxacina, trimetoprima, metronidazol, clindamicina, telcoplanina, mupirocina, ofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, esparfloxacina, pefloxacina, amifloxacina, enoxacina, fleroxacina, ternafloracina, tosufloxacina, clinafloxacina, sulbactam, ácido clavulánico, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nistatina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, azidovudina (AZT), didanosina (dideoxiinosina, ddi), d4T, zalcitabina (didesoxicitosina, 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-pirrolidin-1-il)-3-o-xipropil]amida, éster etílico del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R,4S]4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-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, clorprometina, prometazina, proclorperizina, metoclopramida, alizaprida, loperamida, cisaprida, clorprometina, tioridazina, proclorperizina, haloperidol, alprazolam, amitriptilina, bupropión, buspirona, clordiazepóxido, citalopram, clozapina, diazepam, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, hidroxizina, lorezapam, loxapina, mirtazepina, molindona, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paroxetina, fenelzina, quetiapina, risperidona, sertralina, tiotixeno tranilcipromina, trazodona, venlafaxina, ziprasidona, hidromorfona, fentanilo, metadona, morfina, oxycodona, oximorfona, naltrexona, valproato de sodio, nitrazepam, fenitoína, famonizadina, cimetidina, ranitidina, albuterol, montelukast sódico, nicorandil, iloperidona, clonazepam, diazepam, lorazepam, baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, pancuronio, tizanidina, diclomina, clonidina, gabapentina y salbutamol.

Ejemplo de un fármaco con biodisponibilidad reducida es aciclovir.

Ejemplos de fármacos con mayor estabilidad en la región gástrica son la liotironina (T₃), levotiroxina (T₄), combinaciones T₃/T₄, captopril, ranitidina HCL, metformina, tetraciclina y metronidazol.

Ejemplos de fármacos con NAW son aspirina, levodopa, ácido p-aminobenzoico, metronidazol, amoxicilina, sulfonamidas, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, liotironina (T₃), levotiroxina (T₄), combinaciones T₃/T₄ y tetraciclina.

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

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

Ejemplos

La descripción detallada de la presente descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que son solo ilustrativos (por ejemplo, se centran aquí solo en levodopa/carbidopa) y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción.

Ejemplo 1: Núcleo de comprimido de Levodopa/Carbidopa

Los núcleos de los comprimidos se prepararon para su uso en formas de dosificación de 200/53,7 mg y 300/80,6 mg de levodopa/carbidopa.

Tabla 1: Formulación del núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (levodopa 200 mg/carbidopa 53,7 mg)

Ingredientes	A (mg)	B (mg)	C (mg)	D (mg)	E (mg)	F (mg)	G (mg)	H (mg)
Gránulos de Levodopa								
Lepodova	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Celulosa microcristalina	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
Manitol	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7	66,7
Hidroxipropilcelulosa	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Total	303,3	303,3	303,3	303,3	303,3	303,3	303,3	303,3
Gránulos de Carbidopa								
Monohidrato de carbidopa	53,7	53,7	53,7	53,7	53,7	53,7	53,7	53,7

(continuación)

	Celulosa microcristalina	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
	Manitol	53,4	53,4	53,4	53,4	53,4	53,4	53,4
5	Alfa tocoferol				0,5	0,5	0,5	
	Estearato de magnesio	6,7	6,7	6,7	6,7	7,9	7,9	6,7
	Total	127,1	127,1	127,1	127,1	128,8	128,8	127,1
	Total de gránulos de LD/CD	430,4	430,4	430,4	430,4	432,1	432,1	430,4
10	Excipientes extragranulares							
	Bicarbonato de sodio	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Carbonato de calcio	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0	125,0
	Crospovidona, XL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
15	Manitol	184,6	184,6	184,6	184,6	185,4	185,4	184,6
	Celulosa microcristalina	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Methocel, K15M	50,0	-	25,0	-	50	-	-
	Methocel K4M (o CR)	-	50,0	25,0	-	50	-	-
	Carbopol 974p	-	-	-	50	-	-	-
20	Alginato de sodio	-	-	-	-	-	50,0	-
	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	7,5	7,5	10,0
	Peso total	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	950,0

Tabla 2: Formulación del núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (levodopa 300 mg/carbidopa 80,6 mg)

25	Ingredientes	I (mg)	J (mg)	K (mg)	L (mg)	M (mg)	N (mg)	O (mg)	P (mg)
	Gránulos de Levodopa								
	Levodopa	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
	Microcristalina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	25,0	25,0
30	Crospovidona	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	23,0	23,0
	Hidroxipropilo	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	3,0	3,0
	Manitol	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	-	-
	Total	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0	351,0-	351,0
	Gránulos de Carbidopa								
35	Carbidopa	80,6	80,6	80,6	80,6	80,6	80,6	75,0	75,0
	Microcristalina	30,0	30,0	30,0	30,0	29,5	29,5	20,0	20,0
	Alfa tocoferol	-	-	-	-	0,5	0,5		
	Manitol	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	-	-
	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	4,0	4,0
40	Total	151,0	151,0	151,0	151,0	151,0	151,0	99,0	99,0
	Total LD/CD	511,0	511,0	511,0	511,0	511,0	511,0	450,0	450,0
	Extragranular								
	Bicarbonato de sodio	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	-	100,0
	Carbonato de calcio	100,0	100,0	100,0	100,0	125,0	125,0	175,0	-
45	Crospovidona, XL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	175,0	175,0
	Manitol	154,0	154,0	154,0	154,0	154,0	154,0	120,0	195,0
	Microcristalina	25,0	50,0	50,0	50,0	50,0	80,0	50,0	50,0
	Methocel, K15M	25,0	-	-	-	-	-	-	-
	Methocel K4M	-	50,0	25,0	25,0	50,0	50,0	-	-
50	Methocel K100LV	25,0	-	25,0	-	-	-	-	-
	Alginato de sodio	-	-	-	25,0	-	-	-	-
	Medigel						20,0	-	-
	Almidón de maíz	-	-	-	-	-	-	20,0	20,0
55	Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Peso total	1000,0	1025,0	1015,0	1015,0	1050,0	1100,0	1000,0	1000,0

Procedimiento de fabricación:

1. Preparación de gránulos de levodopa: Los gránulos de levodopa se prepararon mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento. Se colocaron levodopa, celulosa microcristalina, manitol e hidroxipropilcelulosa en un granulador de alto cizallamiento y se mezclaron en un preparado de polvo uniforme. La mezcla de polvos se granuló en húmedo mediante el uso de agua como fluido de granulación. Los gránulos húmedos se secaron en un secador de lecho fluido y se molieron mediante el uso de un molino de impacto para preparar gránulos de levodopa de tamaño uniforme.

2. Preparación de gránulos de carbidopa: Los gránulos de carbidopa se prepararon mediante el uso de un

proceso de granulación en seco o granulación etanólica. La carbidopa se mezcló con celulosa microcristalina, manitol y estearato de magnesio en un granulador de alto cizallamiento. La mezcla de polvos se granuló con una solución etanólica de alfa-tocoferol. Se añadió una cantidad adicional de etanol según fuera necesario para lograr una granulación uniforme. Los gránulos se secaron en un horno de aire forzado a 40 °C o en un secador de lecho fluido para eliminar el solvente, y los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla US #30. En algunas modalidades, la combinación de polvos que contenía carbidopa, celulosa microcristalina y manitol se mezcló con estearato de magnesio y se granuló mediante un proceso de granulación en seco, tal como trituración.

3. Mezcla con excipientes extragranulares: Los gránulos de levodopa y carbidopa, obtenidos en las Etapas #1 y #2, se mezclaron con porciones extragranulares de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, manitol, crospovidona XL, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio) y estearato de magnesio. La mezcla final se comprimió en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

En un proceso alternativo, los gránulos de levodopa y carbidopa obtenidos en las Etapas #1 y #2 se pueden mezclar con porciones extragranulares de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, manitol, crospovidona XL, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)) y estearato de magnesio, y granularse mediante un proceso de granulación en seco, tal como trituración seguida de molienda. La mezcla de granulado final se comprime luego en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

Ejemplo 2: Núcleo de comprimido de Levodopa/Carbidopa

Los núcleos de los comprimidos se prepararon para su uso en formas de dosificación de 200/50,0 mg y 175,0/43,75 mg de levodopa/carbidopa.

Tabla 3: Formulación del núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa

Ingredientes	Q (mg)	R (mg)	S (mg)
Intragranular			
Carbidopa*	54,00	47,25	54,00
Levodopa	200,0	175,0	200,0
Manitol	137,5	120,0	137,5
Hidroxipropilcelulosa	8,00	7,00	8,00
dl- α -tocoferol	0,500	0,44	0,500
Ácido succínico	50,00	43,75	50,00
Alcohol etílico grado 200, absoluto	-	-	-
Extragranular			
Bicarbonato de sodio	50,00	43,75	50,00
Carbonato de calcio	125,0	109,4	50,00
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	100,0	87,50	100,0
Manitol	163,0	141,4	238,0
Hipromelosa	50,00	43,75	50,00
Estearato de magnesio	8,00	7,00	8,00
Dióxido de silicio coloidal (CABOSIL)	4,00	3,5	4,00
Total	950,0	830,0	950,0
* 54,0 mg de carbidopa monohidrato/comprimido equivalen a 50,0 mg de carbidopa/comprimido.			
* 47,25 mg de carbidopa monohidrato/comprimido equivalen a 43,75 mg de carbidopa/comprimido.			

Procedimiento de Fabricación:

1. Preparación de cogránulos de Levodopa/Carbidopa: Los cogránulos de levodopa/carbidopa se prepararon mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento. Se colocaron levodopa, carbidopa, manitol, hidroxipropilcelulosa y ácido succínico en un granulador de alto cizallamiento y se mezclaron en una preparación de polvo uniforme. La mezcla de polvo se granuló en húmedo mediante el uso de una mezcla de etanol y vitamina E como fluido de granulación. Los gránulos húmedos resultantes se secaron en un secador de lecho fluido y se molieron mediante el uso de un molino de impacto para preparar gránulos de levodopa/carbidopa de tamaño uniforme.

2. Mezcla con excipientes extragranulares: Los cogránulos de levodopa/carbidopa de la Etapa #1 se mezclaron con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, crospovidona XL, manitol, hipromelosa, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La mezcla final se comprimió en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

En un proceso alternativo, los cogránulos de levodopa y carbidopa obtenidos en la Etapa #1 se pueden mezclar con porciones extragranulares de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, manitol, crospovidona XL, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)), dióxido de

silicio coloidal y estearato de magnesio, y granular mediante un proceso de granulación en seco, tal como la trituración seguida de molienda. La mezcla de granulado final se comprime luego en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

5 Ejemplo 3: Núcleo de comprimido sellado

Los núcleos de comprimidos de levodopa/carbidopa (por ejemplo, núcleos de comprimidos F, Q, R y S) se sellaron con una dispersión acuosa de OPADRY®.

Tabla 4: Formulación de núcleos de comprimidos sellados:

Ingrediente	Núcleo de comprimido sellado 1 (mg)	Núcleo de comprimido sellado 2 (mg)	Núcleo de comprimido sellado 3 (mg)	Núcleo de comprimido sellado 4 (mg)
Núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (F)	1000,0			
Núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (Q)		950,0		
Núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (R)			830,0	
Núcleo de comprimido de levodopa/carbidopa (S)				950,0
Dispersión acuosa OPADRY® II (85F19250)-15 % p/p	30,0	30,0	25,0	30,0
Peso total del comprimido	1030,0	980,0	855,0	980,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añadió OPADRY® II al agua en un contenedor de acero inoxidable y se mezcló para formar una dispersión uniforme.
2. Los comprimidos coganulados (núcleos de comprimidos F, Q, R, y S) se recubrieron mediante el uso de un recubridor de bandeja parcialmente perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 °C - 60 °C a una temperatura del producto de 35 - 45 °C.
3. Los comprimidos recubiertos se secaron en la bandeja de recubrimiento después de la terminación del recubrimiento.

Ejemplo 4A: Comprimido recubierto funcional (con surfactante)

Los núcleos de comprimidos (sellados y no sellados) se recubrieron con una capa funcional que contenía EUDRAGIT® RL 30D y KOLLICOAT® RS 30D; o EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D. La suspensión de recubrimiento se preparó mediante la mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de KOLLICOAT® RS 30D; o una mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de EUDRAGIT® NE 30D. La siguiente metodología aseguró la uniformidad de la dispersión.

Tabla 5: Formulación de comprimidos recubiertos funcionales (con surfactante)

Ingredientes (mg/comp)	A'	B'	C'	D'	E' (NE:RL, 50:50, 20 % TEC)	F' (NE:RL, 30:70, 10 % TEC)	G' (NE:RL, 30:70, 20 % TEC)
Núcleo sellado 1	1030,0	1030,0	1030,0	1030,0	-	-	-
Núcleos sin sellar (A-P)	-	-	-	-	1000,0	1000,0	1000,0
EUDRAGIT® RL 30D	74,7	74,7	80,0	70,0	43,01	57,5	55,3
KOLLICOAT® SR 30D	32,1	-	-	30,0	-	-	-
EUDRAGIT® NE 30D	-	32,1	20,0	-	43,01	24,6	23,7
Polisorbato 80	0,6	0,6	0,6	0,6	1,08	1,4	1,3
Povidona	10,7	10,7	20,0	20,0	-	-	-
Citrato de trietilo	21,4	21,4	20,0	20,0	4,30	4,1	7,9
Talco	10,7	10,7	10,0	10,0	8,60	12,4	11,8
Total	1180,0	1180,0	1180,0	1180,0	1100,0	1100,0	1100,0

Procedimiento de fabricación:

1. En un contenedor adecuado con la cantidad requerida de agua purificada, se añadió una cantidad pesada de polisorbato 80. Se continuó la mezcla durante ~5 minutos para obtener una solución transparente.
2. Se añadió povidona a la solución de la etapa #1 y la solución resultante se agitó durante al menos 10

minutos.

3. Se añadió la dispersión de EUDRAGIT® RL 30D a la solución que contenía povidona de la etapa #2 para formar una dispersión homogénea. La dispersión se mezcló durante 5 minutos.

4. A la dispersión de la etapa #3, se añadió la dispersión de KOLLICOAT® SR 30D o EUDRAGIT® NE 30D y la dispersión resultante se agitó durante al menos 5 minutos.

5. A la dispersión de la etapa #4, se añadieron citrato de trietilo y talco, y la dispersión resultante se mezcló durante ~ 45 minutos para obtener una dispersión homogénea.

6. La dispersión homogénea de la etapa #5 se pulverizó sobre los núcleos de los comprimidos sellados o sin sellar.

7. Los comprimidos recubiertos de la etapa #6 se secaron en una bandeja de recubrimiento.

8. Los comprimidos recubiertos se secaron a 40 °C durante ~2 horas para garantizar la eliminación del agua residual y curar el recubrimiento.

Ejemplo 4B: Comprimido recubierto funcional (sin surfactante)

Los núcleos de los comprimidos (sellados y sin sellar) se recubrieron con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL 30D y KOLLICOAT® SR 30D; o EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D. La suspensión de recubrimiento se preparó con la mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de KOLLICOAT® SR 30D, o mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de EUDRAGIT® NE 30D. La siguiente metodología aseguró la uniformidad de la dispersión.

Tabla 6: Formulación de comprimidos recubiertos funcionales (sin surfactante)

Ingredientes	H' (mg)	I' (mg)	J' (mg)	K' (mg)	L' (mg)	M' (mg)	N' (mg)	O' (mg)
Núcleos sin sellar (A-P)	-	-	-	-	-	-	1000,0	1000,0
Núcleo sellado 1	1030,0	1030,0	1030,0	1030,0	1030,0	1030,0	-	-
EUDRAGIT® RL 30D	75,0	75,0	70,0	80,0	75,0	41,2	60,8	56,4
KOLLICOAT® SR 30D	32,2	-	-	-	-	-	18,2	16,9
EUDRAGIT® NE 30D	-	32,2	30,0	20,0	18,75	17,6	-	-
Ácido clorhídrico diluido / agua purificada	qs a pH 2,0 (eliminado durante el proceso de recubrimiento)							
Povidona	10,7	10,7	20,0	20,0	28,1	23,5	-	-
Citrato de trietilo	21,4	21,4	20,0	20,0	18,75	11,8	7,9	14,7
Talco	10,7	10,7	10,0	10,0	9,4	5,9	13,1	12,0
Total	1180,0	1180,0	1180,0	1180,0	1180,0	1130,0	1100,0	1100,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se pesó la cantidad requerida de agua purificada en un contenedor adecuado. El pH del agua se ajustó a aproximadamente 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La solución resultante se mezcló durante aproximadamente 5 minutos.

2. Se añadió povidona a la solución de la etapa #1 y la solución resultante se agitó durante al menos 10 minutos.

3. Se añadió la dispersión de EUDRAGIT® RL 30D al agua purificada que contenía povidona de la etapa #2 para formar una dispersión homogénea con un contenido de sólidos del 15,34 %. La dispersión resultante se mezcló durante ~ 5 minutos.

4. A esta dispersión de la etapa #3, se añadió KOLLICOAT® SR 30D o EUDRAGIT® NE 30D y la dispersión resultante se agitó durante al menos 5 minutos.

5. A la dispersión de la etapa #4, se añadieron citrato de trietilo y talco, y la dispersión resultante se mezcló durante ~ 45 minutos para obtener una dispersión homogénea. Se obtuvo una dispersión uniforme de 21 % de contenido sólido.

6. La dispersión homogénea de la etapa #5 se pulverizó sobre los núcleos de los comprimidos sellados o sin sellar.

7. Los comprimidos recubiertos de la etapa #6 se secaron en una bandeja de recubrimiento.

8. Los comprimidos recubiertos se secaron a 40 °C durante ~ 2 horas para asegurar la eliminación del agua residual y curar el recubrimiento.

Ejemplo 5: Comprimido recubierto funcional (sin surfactante)

Los núcleos de los comprimidos sellados (Ejemplo 3) se recubrieron con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL 30D y EUDRAGIT® NE 30D. La suspensión de recubrimiento se preparó con la mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de KOLLICOAT® SR 30D, o mezcla de una dispersión de EUDRAGIT® RL 30D con una dispersión de EUDRAGIT® NE 30D. La siguiente metodología aseguró la uniformidad de la dispersión.

Tabla 7: Comprimidos recubiertas funcionales

Ingredientes	Comprimido recubierto funcional 2 (mg)	Comprimido recubierto funcional 3 (mg)	Comprimido recubierto funcional 4 (mg)
Núcleo sellado (Núcleos 2, 3 y 4)	980,0	855,0	980,0
EUDRAGIT® RL 30D	103,8	89,95	79,58
EUDRAGIT® NE 30D	11,60	10,05	8,890
Citrato de trietilo	23,0	19,93	17,63
Talco	11,60	10,05	8,890
Ácido clorhídrico diluido, NF (HCl 10 %)*	12,20	10,57	9,350
Agua purificada, USP	-	-	-
Total	1130,0	985,0	1095,0

*Los totales no incluyen la cantidad indicada de ácido.

Procedimiento de fabricación:

1. Se pesó la cantidad requerida de agua purificada en un contenedor adecuado. El pH del agua se ajustó a aproximadamente 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La solución resultante se mezcló durante ~ 5 minutos.
2. Se añadió la dispersión de EUDRAGIT® RL 30D a la solución de la etapa #1 para formar una dispersión homogénea. La dispersión resultante se mezcló durante ~ 5 minutos.
3. A la dispersión de la etapa #2, se añadió EUDRAGIT® NE 30D y la dispersión resultante se agitó durante al menos 5 minutos.
4. A la dispersión de la etapa #3, se añadió citrato de trietilo y se mezcló durante al menos 5 minutos seguido de la adición de talco y se mezcló durante al menos 60 minutos.
5. La dispersión homogénea de la etapa #4 se pulverizó sobre los núcleos de los comprimidos sellados o sin sellar.
6. Los comprimidos recubiertos de la etapa #5 se secaron en una bandeja de recubrimiento.

Ejemplo 6: Comprimido recubierto funcional

El núcleo Q del comprimido sellado se recubrió con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO.

Tabla 8: Comprimidos recubiertas funcionales

Ingredientes	Comprimido recubierto funcional 5 (mg)
Núcleo sellado (Q)	980,0
EUDRAGIT® RL PO	51,85
Citrato de trietilo	7,78
Talco	10,37
Acetona:agua (95:5)	-
Total	1050,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añadió EUDRAGIT® RL PO a una mezcla de acetona:agua (95:5) y se mezcló durante al menos 30 minutos.
2. A la solución de la etapa #1, se añadió citrato de trietilo y se mezcló durante al menos 30 minutos.
3. A la solución de la etapa #2, se le añadió talco y se mezcló durante al menos 30 minutos para obtener una dispersión homogénea.
4. La dispersión homogénea de la etapa #3 se pulverizó sobre el núcleo de comprimido sellado.
5. Los comprimidos recubiertos de la etapa #4 se secaron en una bandeja de recubrimiento.

Ejemplo 7: Capa de Liberación Inmediata / Capa Superior

Los comprimidos recubiertos funcionales del Ejemplo 4B (por ejemplo, K' y L') y del Ejemplo 6 (Comprimido 5) se recubrieron adicionalmente con una capa superior (6-1 y 6-VI respectivamente). La capa superior puede comprender opcionalmente una porción IR de levodopa y carbidopa (6-II-6-V).

Tabla 9: Formulación de comprimidos recubiertos

	6-I	6-II	6-III	6-IV	6-V	6-VI
Ingredientes	(mg)					
Comprimido recubierto funcional	1180,0	1180,0	1180,0	1180,0	1180,0	1050,0
Levodopa	-	50,0	50,0	50,0	50,0	-
Carbidopa	-	12,5	12,5	12,5	12,5	-
Alfa-tocoferol	-	-	5,0	-	-	-
Ácido tartárico	-	-	-	5,0	-	-
Ácido clorhídrico 0,1 N	-	-	-	-	5,0	-
Hipromelosa	-	5,0	5,0	5,0	5,0	-
Alcohol etílico	-	-	100,0*	-	-	-
Agua Purificada*	-	270,0*	170,0*	270,0*	270,0*	-
Sistema de Recubrimiento Completo OPADRY® II	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	25,0
Agua purificada	80,0*	80,0*	80,0*	80,0*	80,0*	80,0
Peso total	1200,0	1267,5	1272,5	1272,5	1272,5	1075,0
* Eliminado durante el procesamiento.						

Proceso de fabricación (6-I & 6 VI):

1. Se añadió una cantidad pesada de OPADRY® II a la cantidad requerida de agua purificada. La suspensión se mezcló hasta que se formó una dispersión uniforme.
2. Los comprimidos recubiertos funcionales (es decir, los comprimidos K' y L' y la Comprimido 5) se recubrieron adicionalmente con la dispersión anterior en una bandeja de recubrimiento perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 ° - 45 °C.
3. Los comprimidos se secaron en una bandeja hasta un contenido de humedad por debajo de 1,5 %, medido por la pérdida al secado a 105 °C.

Proceso de fabricación (6-II):

1. Se dispersó la cantidad pesada de hipromelosa en agua purificada y se agitó hasta obtener una solución transparente.
2. La levodopa y la carbidopa se dispersaron en la solución de la etapa #1.
3. La suspensión que contenía el fármaco se revistió sobre los comprimidos revestidos funcionalmente del Ejemplo 4B.
4. Los comprimidos recubiertos con fármaco de la etapa #3 se secaron en el recubridor de película a 40-45 °C durante ~ 30 min antes de proceder a aplicar la capa superior mediante el uso del mismo procedimiento como se describió en 6-1 (anterior).

Proceso de fabricación (6-III):

1. Se dispersó una cantidad pesada de hipromelosa en agua purificada y se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente.
2. Se disolvió una cantidad pesada de alfa-tocoferol en la cantidad requerida de alcohol etílico. La solución de alfa-tocoferol se añadió a la solución de hipromelosa de la etapa #1.
3. La levodopa y la carbidopa se dispersaron en la solución de la etapa #2.
4. La suspensión que contenía el fármaco se revistió sobre los comprimidos recubiertos funcionalmente del Ejemplo 4B.
5. Los comprimidos recubiertos con fármaco de la etapa #4 se secaron en el recubridor de película a 40-45 °C durante ~ 30 min antes de proceder a aplicar la capa superior mediante el uso del mismo procedimiento como se describió en 6-1.

Proceso de fabricación (6-IV y 6-V):

1. Se añadió una cantidad pesada de ácido tartárico o ácido clorhídrico 0,1N al agua purificada.
2. Se disolvió una cantidad pesada de hipromelosa en la solución de agua acidificada de la etapa #1.
3. La levodopa y la carbidopa se dispersaron en la solución de la etapa #2.
4. La suspensión que contenía el fármaco se revistió sobre los comprimidos recubiertos funcionalmente del Ejemplo 3B.
5. Los comprimidos recubiertos con fármaco se secaron en el recubridor de película a 40-45 °C durante ~

30 min antes de proceder a aplicar la capa superior mediante el uso del mismo procedimiento como se describió en 6-1.

Ejemplo 8: Capa superior

Los comprimidos recubiertos funcionales del Ejemplo 5 (Comprimidos 2 y 4) se recubrieron adicionalmente con una capa superior.

Tabla 10: Formulación de comprimidos recubiertos

Ingredientes	Comprimido 2 con capa superior (mg)	Comprimido 4 con capa superior (mg)
Comprimido recubierto funcional	1130,0	1095,0
OPADRY® II, Rosa	25,00	25,00
Total	1155,0	1120,0

Proceso de fabricación:

1. Se añadió una cantidad pesada de Opadry II a la cantidad requerida de agua purificada. La suspensión se mezcló hasta que se formó una dispersión uniforme.
2. Los comprimidos recubiertos con una capa funcional (Comprimidos 2 y 4) se recubrieron adicionalmente con la dispersión anterior en una bandeja de recubrimiento perforada con una temperatura del aire de entrada de 40°-60 °C y una temperatura del aire de salida de 35 °C - 45 °C.

Ejemplo 9: Capa de liberación inmediata (IR)

Los comprimidos recubiertos funcionales del Ejemplo 5 (Comprimido 3) se recubrieron adicionalmente con una capa de sellado y una capa de liberación inmediata que comprendía una porción IR de levodopa y carbidopa.

Tabla 11: Formulación de comprimido con capa de sellado

Ingredientes	Comprimido 3 con Capa Funcional y Capa de Sellado (mg)
Comprimido recubierto Funcional 3	985,0
OPADRY II Claro	30,0
Agua purificada, USP	-
Total	1015,0

Tabla 12: Formulación de comprimido con capa de liberación inmediata (IR)

Ingredientes	Comprimido 3 con Capa IR (mg)
Comprimidos recubiertas funcionales recubiertas adicionalmente con Capa de Sellado (Comprimido 3-Tabla 11)	1015,0
Carbidopa, USP	6,75
Levodopa, USP	25,00
Hidroxipropilcelulosa	5,80
dl- α -tocoferol	0,20
Ácido succínico, NF (Cristal)	1,250
Etanol (grado 200, absoluto)	-
Total	1054,0

Tabla 13: Formulación de comprimido con capa de sellado sobre capa IR

Ingredientes	Comprimido 3 con Capa de Sellado sobre la Capa IR (mg)
Comprimido con capa IR (Comprimido 3-Tabla 12)	1054
OPADRY II Claro	16,00
Agua purificada, USP	-
Total	1070,0

Tabla 14: Formulación de comprimido con capa superior sobre capa IR/capa de sellado

Ingredientes	Comprimido 3 con capa IR, capa de sellado y capa superior (mg)
Comprimido con capa de sellado sobre capa IR (Comprimido 3-Tabla 13)	1070,0
OPADRY II, Rosa	25,00
Agua purificada, USP	-
Total	1095,0

1. El comprimido 3 con recubrimiento funcional se recubrió con una capa de sellado como se describió en el Ejemplo 3 para obtener una capa de sellado sobre el comprimido 3 con recubrimiento funcional.
2. Una cantidad pesada de ácido succínico se dispersó en etanol y se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente.
3. Se añadió lentamente hidroxipropilmetilcelulosa a la solución de la etapa #2 y se mezcló hasta obtener una solución transparente.
4. Se añadió una cantidad pesada de dl- α -tocoferol a la solución de la etapa #3 y se mezcló hasta obtener una solución transparente.
5. Se dispersaron levodopa y carbidopa en la solución de la etapa #4 y se mezcló la dispersión resultante.
6. La dispersión de la etapa #5 se tamizó a través de una malla #45 para obtener una suspensión de recubrimiento de fármaco uniforme.
7. La suspensión de recubrimiento de fármaco de la etapa #6 se revistió sobre la capa de sellado sobre los comprimidos recubiertos funcionales de la etapa #1.
8. Los comprimidos recubiertos de la etapa #7 se secaron en una bandeja de recubrimiento antes de proceder a aplicar una capa de sellado y una capa superior sobre la capa IR mediante el uso del mismo procedimiento como se describió anteriormente en los Ejemplos 3 y 7 respectivamente.

Ejemplo 10: Medición del inflado Gravimétrico

El comprimido recubierto, por ejemplo, los comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8), el comprimido 3 (Ejemplo 9), se colocó en 200 ml de ácido clorhídrico 0,01 N en un aparato de botella giratoria a 15 rpm y a una temperatura de 37 °C.

El peso del comprimido de la etapa #1 se midió en intervalos de tiempo específicos, es decir, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 horas, y el por ciento de ganancia gravimétrica se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{Ganancia Gravimétrica (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

en donde W_s es el peso del comprimido inflada (en un momento específico), W_d es el peso del comprimido seca (inicial).

La Figura 9 demuestra la ganancia de peso de los comprimidos 2, 3 y 4 durante un período de 14 horas.

Ejemplo 11: Medición del inflado Volumétrico

Se determinó el volumen del comprimido para calcular la expansión volumétrica. Para calcular el volumen, el comprimido inflada se colocó en una probeta graduada rellena con un volumen fijo de HCl 0,01 N y se observó el aumento del nivel de HCl durante un período de 14 horas. El por ciento de expansión volumétrica se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{Ganancia Volumétrica (\%)} = \frac{V_s - V_d}{V_d} \times 100$$

V_s es el volumen del comprimido inflada (en un momento específico), y V_d es el volumen de comprimido seca (inicial).

La Figura 10 demuestra la ganancia de volumen de comprimido de los Comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8), y la Comprimido 3 (Ejemplo 9) durante un período de 14 horas. La Figura 10 muestra que los comprimidos exhiben una ganancia de volumen de más del 300 % en menos de 1 hora.

Con referencia a la Figura 19 con fines ilustrativos y no limitativos, se proporciona un perfil de inflado volumétrico que demuestra una ganancia de volumen de comprimido para Levodopa/Carbidopa Comprimido 6-VI (Ejemplo 7) durante un período de aproximadamente 1100 minutos (18 horas). La Figura 19 muestra una ganancia de volumen de comprimidos del 425 % en aproximadamente 60 minutos.

Ejemplo 12: Medición del tiempo de latencia de flotación

El tiempo requerido para que el comprimido flote en el medio gástrico es una medida importante de la retención gástrica, ya que una progresión rápida a la flotación reduce la posibilidad de que se escape accidentalmente el vaciado de la forma de dosificación del estómago. El tiempo de flotación se midió en el mismo experimento ilustrado anteriormente con el inflado volumétrico y gravimétrico.

La Figura 4 muestra el tiempo de latencia de flotación para los Comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8), y la Comprimido 3 (Ejemplo 9) en HCl 0,01 N y tampón de acetato a pH 4,5, medido con método de aparato de botella rotatoria. Los comprimidos muestran un tiempo de latencia de flotación de aproximadamente 12 minutos o menos.

El tiempo de latencia de flotación de Levodopa/Carbidopa Tablet 6-VI, medido mediante el uso de un aparato de cilindro alternativo de biodisco, a 15 rpm, 25 dpm, en 250 ml de tampón de acetato a pH 4,5 es de aproximadamente 6 minutos.

Ejemplo 13: Medición del Perfil de Disolución

La disolución del fármaco de la forma de dosificación es una medida importante para lograr un suministro controlado y sostenido 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, las especies de tampón y las fuerzas de cizallamiento. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) estableció un aparato de disolución estandarizado para medir el rendimiento *in vitro* de un producto farmacéutico con fines de desarrollo y de control de calidad. Estos procedimientos estándar usan la solubilidad *in vitro* como sustituto de la absorción *in vivo*. Debido a la naturaleza flotante del comprimido, se usó el aparato I de la USP, que usa una cesta como portamuestras, para evaluar la liberación de fármaco de estos comprimidos en función del tiempo. Además, para simular el efecto de diferentes condiciones de cizallamiento en ayunas y con alimentación, también se realizaron estudios de disolución en un aparato de botella giratoria y un método de cilindro alternativo de biodisco a diferentes velocidades. Más abajo se describen los diferentes métodos de disolución usados para este propósito:

Aparato USP I (Método de Cesta): Se usó un Aparato de Disolución Automática Distek equipado con medición UV en línea. La prueba de disolución se realizó en 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 N con pH 1,5 para simular las condiciones de ayuno a 37 °C, y tampón de acetato con pH 4,5 para simular las condiciones de alimentación. Se usó una velocidad de rotación de 100 rpm. En el caso de un producto combinado como carbidopa/levodopa, la liberación del 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, 14, 16, 20 y 24 horas, y se midió el contenido de fármaco por HPLC. Para productos farmacéuticos únicos (no combinados), el comprimido se coloca en la cesta giratoria y la liberación del fármaco se mide mediante el uso de espectroscopía UV en línea. Las Figuras 15 y 16 muestran los perfiles de disolución en cesta personalizados de carbidopa y levodopa respectivamente del comprimido 6-VI en 900 ml de tampón de acetato a pH 4,5. Las cifras demuestran una disolución de al menos aproximadamente el 10 % de levodopa y carbidopa en un medio de disolución que simula el estado de alimentación de un individuo, en menos de aproximadamente 120 minutos.

La Figura 20 muestra un perfil de disolución de cesta personalizado de bromuro de piridostigmina de los Comprimidos de piridostigmina 1, 2 y 3 en 900 ml de tampón de acetato a pH 4,5. La figura demuestra una disolución de al menos un 20 % de bromuro de piridostigmina en aproximadamente 2 horas.

Método de Botella Giratoria: Se usó un método de botella giratoria para simular condiciones de alto cizallamiento en el estómago. El comprimido (núcleo F, capa de sellado, capa funcional K, capa superior 6-I) se colocó en 200 ml de medio de disolución en una botella de vidrio que contiene 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 37 °C. La botella se hizo girar a velocidades de 15 rpm o 30 rpm para simular el efecto de diferentes condiciones de cizallamiento en el estómago en estado alimentado. Se extrajo una muestra del fármaco (5-10 ml) a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8, 14 y 16 horas, y se midió el contenido de fármaco liberado mediante el uso de HPLC. Las pruebas de disolución se realizaron en ácido clorhídrico 0,1 N y en tampón de acetato a pH 4,5.

Las Figuras 5 y 6 muestran los perfiles de disolución en botella giratoria de levodopa de los Comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8) y la Comprimido 3 (Ejemplo 9) en 200 ml de HCl 0,01 N y en tampón de acetato a pH 4,5, respectivamente. De manera similar, las Figuras 11 y 12 muestran los perfiles de disolución en botella giratoria de carbidopa y levodopa, respectivamente, del comprimido 6-VI en 200 ml, tampón de acetato a pH 4,5. La muestra del fármaco se extrajo a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 horas, y el contenido de fármaco liberado se midió mediante HPLC.

La Figura 7 muestra perfiles de disolución cíclica de levodopa, al simular las condiciones gástricas durante un período de 12 horas, por ejemplo, estado en ayunas, estado alimentado, seguido por estado en ayunas, realizado para los Comprimidos 2, 3 y 4. La Figura 7 muestra el perfil de disolución de los Comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8), y la Comprimido 3 (Ejemplo 9) en HCl 0,01 N durante 4 horas, seguido de disolución en tampón de acetato a pH 4,5 durante 4 horas y disolución final en HCl 0,01 N durante 4 horas.

La Figura 8 muestra el perfil de disolución cíclica de levodopa, al simular las condiciones gástricas durante un período de 12 horas, por ejemplo, estado alimentado, estado en ayunas, seguido del estado alimentado, realizado para los Comprimidos 2, 3 y 4. La Figura 8 muestra el perfil de disolución de los Comprimidos 2 y 4 (Ejemplo 8) y la Comprimido 3 (Ejemplo 9) en tampón de acetato de pH 4,5 durante 4 horas, seguido de disolución en HCl 0,01 N durante 4 horas y disolución final en tampón acetato a pH 4,5 durante 4 horas.

Las Figuras 5-8 demuestran una disolución de levodopa de aproximadamente el 15 %, en un medio de disolución que simula un estado alimentado o de ayuno de un individuo, en menos de aproximadamente 2 horas. La Figura 11 demuestra una disolución de carbidopa de aproximadamente un 8%, en un medio de disolución que simula un estado alimentado o de ayuno de un individuo, en aproximadamente 1 hora. La Figura 12 demuestra una disolución de levodopa de aproximadamente un 8%, en un medio de disolución que simula un estado alimentado o de ayuno de un individuo, en aproximadamente 1 hora.

Aparato USP III - Método de Cilindro Alternativo de Biodisco: Se usó un método de cilindro alternativo, que asocia la hidrodinámica del método de botella giratoria con la facilidad para exponer la forma de dosificación 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 tapas de plástico que contiene una rejilla. El cilindro interno se conectó a una varilla metálica que realizaba movimientos de inmersión y emersión (acción recíproca) dentro del recipiente de disolución/cilindro externo. En algunas modalidades, se despliega un sistema antievaporación sobre los recipientes para evitar la alteración del volumen del medio de disolución durante el ensayo. Las Figuras 13 y 14 muestran los perfiles de disolución de carbidopa y levodopa respectivamente del comprimido 6-VI (Ejemplo 7) en tampón de acetato a pH 4,5. Las muestras de fármaco se extrajeron a intervalos de tiempo especificados de 2, 4, 6, 8 y 14 horas y la concentración de fármaco se midió mediante el uso de HPLC. Las Figuras 13 y 14 demuestran una disolución de al menos un 10 % de carbidopa y levodopa en un medio de disolución que simula el estado alimentado de un individuo, en menos de unas 2 horas.

Las Figuras 17 y 18 muestran perfiles de disolución cíclica que simulan condiciones gástricas durante un período de 12 horas, por ejemplo, estado alimentado, estado de ayuno, seguido por estado alimentado, para la Comprimido 6-VI (Ejemplo 7). Las figuras proporcionan perfiles de disolución cíclica en tampón de acetato a pH 4,5, seguido de disolución en HCl 0,01 N y disolución final en tampón de acetato a pH 4,5 de carbidopa y levodopa, respectivamente, del comprimido 6-VI (Ejemplo 7).

Ejemplo 14: Núcleo de comprimido de piridostigmina

Se prepararon núcleos de comprimidos para su uso en formas de dosificación de piridostigmina de 180 mg.

Tabla 15: Formulación del núcleo de comprimido de piridostigmina

Ingredientes	Núcleo de comprimido 1 (mg)	Núcleo de comprimido 2 (mg)	Núcleo de comprimido 3 (mg)
Piridostigmina	180,0	180,0	180,0
Ácido succínico	50,0	50,0	50,0
Bicarbonato de sodio	50,00	50,0	50,0
Carbonato de calcio	125,0	125,0	125,0
Crospovidona	100,0	100,0	100,0
Partek 200	233,0	233,0	233,0
Benecel, K4M-DC	200,0	300,0	200,0
Benecel, K200M	NA	NA	25,0
Cab-O-Sil	4,00	4,00	4,00
Estearato de magnesio	8,00	8,00	8,00
Peso total	950,0	1050,0	975,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se tamizaron piridostigmina, ácido succínico, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, crospovidona, Partek 200, Benecel K4M-Dca, Benecel K200M y Cab-O-Sil, de acuerdo con los Comprimidos 1-5, mediante un filtro #20 y se mezclaron para obtener una mezcla uniforme.
2. Se tamizó el estearato de magnesio mediante un tamiz #30 y se mezcló con la mezcla uniforme de la etapa #1.
3. La mezcla resultante de la etapa #2 se comprimió para obtener el núcleo de comprimido de piridostigmina.

Ejemplo 15: Núcleo de comprimido de piridostigmina sellado

Los núcleos de comprimido de piridostigmina del Ejemplo 14 se sellaron con una dispersión de hidroxipropilcelulosa, citrato de trietilo y talco.

Tabla 16: Formulación de núcleos de comprimidos sellados:

Ingrediente	Núcleo de comprimido 1 (mg)	Núcleo de comprimido 2 (mg)	Núcleo de comprimido 3 (mg)
Núcleo de comprimido de piridostigmina	950,0	1050,0	975,0
Hidroxipropilcelulosa	33,33	33,33	33,33
Talco	3,33	3,33	3,33
Citrato de trietilo	3,33	3,33	3,33
Acetona & agua (95:5)	-	-	-
Peso total del comprimido	989,99	1089,99	1014,99

Procedimiento de fabricación:

1. Se añadieron hidroxipropilcelulosa, citrato de trietilo y talco a una mezcla de acetona y agua (relación 95:5 v/v) en un contenedor de acero inoxidable y se mezclaron para formar una dispersión uniforme.
2. Los núcleos de los Comprimidos del Ejemplo 14 se sellaron mediante el uso de un recubridor de bandeja perforada parcialmente con una temperatura del aire de entrada de 40 °C - 60 °C a una temperatura del producto de 35 - 45 °C.
3. Los núcleos de comprimidos recubiertos se secaron en la bandeja de recubrimiento.

Ejemplo 16: Núcleo de comprimido de piridostigmina recubierto funcional con una cubierta superior

Los núcleos de comprimidos sellados se recubrieron con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO y una capa superior.

Tabla 17: Formulación de Núcleos de Comprimidos Recubiertas Funcionales con 200 mg de Ganancia de Peso de Recubrimiento:

Ingrediente	Comprimido 1 (mg)	Comprimido 2 (mg)	Comprimido 3 (mg)
Núcleo de comprimido de piridostigmina sellado	989,99	1089,99	1014,99
EUDRAGIT® RL PO	148,15	148,15	148,15
Citrato de trietilo	22,22	22,22	22,22
Talco	29,63	29,63	29,63
Acetona:agua (95:5)	-	-	-
Agua purificada qs	-	-	-
Capa superior			
Opadry blanco	15,00	15,00	15,00
Peso total del comprimido	1205,0	1305	1230,00

Procedimiento de fabricación:

1. Se añadió EUDRAGIT® RL PO a una mezcla de acetona y agua (95:5) y se mezcló para obtener una solución transparente.
2. A la solución de la etapa #1, se añadió citrato de trietilo y se mezcló durante al menos 5 minutos.
3. A la solución de la etapa #2, se le añadió talco y se mezcló durante al menos 60 minutos para obtener una dispersión homogénea.
4. La dispersión homogénea de la etapa #3 se pulverizó sobre los núcleos de comprimidos sellados.
5. Los comprimidos recubiertos de la etapa #4 se secaron en una bandeja de recubrimiento.
6. Se perforó con láser un orificio en los comprimidos recubiertos de la etapa #5, de manera que el orificio pasara a través de diversas capas de recubrimiento y el núcleo de comprimido.
7. Se añadió una cantidad pesada de Opadry II a la cantidad requerida de agua purificada. La suspensión se mezcló hasta que se formó una dispersión uniforme.
8. Los comprimidos recubiertos funcionales de la etapa #6 se recubrieron adicionalmente con la dispersión de la etapa #7 en una bandeja de recubrimiento perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 °-45 °C.
9. Los comprimidos recubiertos de la etapa #8 se secaron en una bandeja hasta un contenido de humedad por

debajo de 1,5 %, medido por la pérdida al secado a 105 °C.
Ejemplo 17: Núcleo de comprimido de metaxalona

Los núcleos de los comprimidos se preparan para su uso en formas de dosificación de metaxalona de 200 mg y 400 mg.

Tabla 18: Formulación del núcleo de comprimido de metaxalona

Ingredientes	Núcleo de comprimido 1 (mg)	Núcleo de comprimido 2 (mg)
Intragranular		
Metaxalona	200,0	400,0
Manitol	120,0	120,0
Hidroxipropilcelulosa	8,00	8,00
dl- α -tocoferol	0,500	0,500
Ácido succínico	50,00	50,00
Alcohol etílico grado 200, absoluto	-	-
Extragranular		
Bicarbonato de sodio	50,00	50,00
Carbonato de calcio	125,0	125,0
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	100,0	100,0
Manitol	134,5	134,5
Hipromelosa	50,00	50,00
Estearato de magnesio	8,00	8,00
Dióxido de silicio coloidal (CABOSIL)	4,00	4,00
Total	850,0	1050,0

Procedimiento de fabricación:

1. Preparación de gránulos de metaxalona: Los gránulos de metaxalona se fabrican mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento. Metaxalona, manitol, hidroxipropilcelulosa y ácido succínico se colocan en un granulador de alto cizallamiento y se mezclan en una mezcla de polvo uniforme. La mezcla de polvo se granula en húmedo mediante el uso de una mezcla de etanol y vitamina E como fluido de granulación. Los gránulos húmedos resultantes se secan en un secador de lecho fluido y se muelen mediante el uso de un molino de impacto para preparar gránulos de metaxalona de tamaño uniforme.

2. Mezcla con excipientes extragranulares: Los gránulos de metaxalona de la etapa #1 se mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, crospovidona XL, manitol, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La mezcla final se comprime en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

En un proceso alternativo, los gránulos de metaxalona obtenidos en etapa #1 se pueden mezclar con porciones extragranulares de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, manitol, crospovidona XL, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y granular mediante un proceso de granulación en seco, como trituración seguida de molienda. La mezcla de granulado final luego se comprime en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

Ejemplo 18: Núcleo de comprimido sellado

Los núcleos de comprimidos de metaxalona del Ejemplo 17 se sellan con una dispersión acuosa de Opadry®.

Tabla 19: Formulación de núcleos de comprimidos sellados:

Ingredientes	Núcleo de Comprimido Sellado 1 (mg)	Núcleo de Comprimido Sellado 2 (mg)
Núcleo de comprimido de metaxalona 1	850	
Núcleo de comprimido de metaxalona 2		1050,0
Dispersión acuosa Opadry II (85F19250) - 15 % p/p	30,0	30,0
Peso total del comprimido	880,0	1080,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añade Opadry II al agua en un contenedor de acero inoxidable y se mezcla para formar una dispersión

uniforme.

2. Los núcleos de comprimidos de metaxalona (núcleos de Comprimidos 1, 2) se recubren mediante el uso de un recubridor de bandeja parcialmente perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 °C - 60 °C a una temperatura del producto de 35 - 45 °C. Los comprimidos recubiertos se secan en la bandeja de recubrimiento después de la terminación del recubrimiento.

Ejemplo 19:

Los núcleos de comprimidos sellados están recubiertos con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO.

Tabla 20: Comprimidos recubiertas funcionales

Ingredientes	Comprimido recubierto Funcional 1 (mg)	Comprimido recubierto Funcional 2 (mg)
Núcleo sellado (1)	880,0	-
Núcleo sellado (2)	-	1080
EUDRAGIT® RL PO	51,85	51,85
Citrato de trietilo	7,78	7,78
Talco	10,37	10,37
Acetona:agua (95:5)	-	-
Total	950,0	1150,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añade EUDRAGIT® RL PO a la mezcla de acetona:agua (95:5) y se mezcla durante al menos 30 minutos.
2. A la solución de la etapa #1, se añade citrato de trietilo y se mezcla durante al menos 30 minutos.
3. A la solución de la etapa #2, se le añade talco y se mezcla durante al menos 30 minutos para obtener una dispersión homogénea.
4. La dispersión homogénea de la etapa #3 se pulveriza sobre el núcleo de comprimido sellado.
5. Los comprimidos recubiertos de la etapa #4 se secan en una bandeja de recubrimiento.

Ejemplo 20: Capa Superior

Los comprimidos recubiertos funcionales se recubren adicionalmente con una capa superior

Tabla 21: Formulación de comprimidos recubiertos

	Comprimido recubierto 1 (mg)	Comprimido recubierto 2 (mg)
Ingredientes		
Comprimido recubierto funcional	950,0	1150,0
Sistema de Recubrimiento Completo Opadry II	20,0	20,0
Agua purificada	80,0*	80,0*
Peso total	970,0	1170,0
* Eliminado durante el procesamiento.		

Proceso de fabricación (5 & 6):

1. Se añade una cantidad pesada de Opadry II a la cantidad requerida de agua purificada. La suspensión se mezcla hasta que se forma una dispersión uniforme.
2. Los comprimidos recubiertos funcionales se recubren adicionalmente con la dispersión anterior en una bandeja de recubrimiento perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 °-45 °C.
3. Los comprimidos se secan en una bandeja hasta un contenido de humedad por debajo de 1,5 %, medido por la pérdida al secado a 105 °C.

Ejemplo 21: Núcleo de comprimido de carvedilol

Los núcleos de comprimidos se preparan para su uso en formas de dosificación de carvedilol de 40 mg y 80 mg.

Tabla 22: Formulación del núcleo de comprimido de carvedilol

Ingredientes	Núcleo de comprimido 1 (mg)	Núcleo de comprimido 2 (mg)
Intragranular		
Carvedilol	40,0	80,0
Manitol	130,0	140,0
Hidroxipropilcelulosa	8,00	8,00
dl- α -tocoferol	0,500	0,500
Ácido succínico	50,00	50,00
Alcohol etílico grado 200, absoluto	-	-
Extragranular		
Bicarbonato de sodio	50,00	50,00
Carbonato de calcio	125,0	125,0
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	100,0	100,0
Manitol	134,5	134,5
Hipromelosa	50,00	50,00
Estearato de magnesio	8,00	8,00
Dióxido de silicio coloidal (CABOSIL)	4,00	4,00
Total	700,0	750,0

Procedimiento de fabricación:

1. Preparación de gránulos de carvedilol: los gránulos de carvedilol se fabrican mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento. Se colocan carvedilol, manitol, hidroxipropilcelulosa y ácido succínico en un granulador de alto cizallamiento y se mezclan en una preparación de polvo uniforme. La mezcla de polvo se granula en húmedo mediante el uso de una mezcla de etanol y vitamina E como fluido de granulación. Los gránulos húmedos resultantes se secan en un secador de lecho fluido y se muelen mediante el uso de un molino de impacto para preparar gránulos de carvedilol de tamaño uniforme.

2. Mezcla con excipientes extragranulares: Los gránulos de carvedilol de la etapa #1 se mezclan con bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, crospovidona XL, manitol, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La mezcla final se comprime en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

En un proceso alternativo, los gránulos de carvedilol obtenidos en la etapa #1 se pueden mezclar con porciones extragranulares de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, manitol, crospovidona XL, hipromelosa (o alginato de sodio, o una mezcla de hipromelosa y alginato de sodio, o un carbómero (CARBOPOL)), dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y granular mediante un proceso de granulación en seco, como trituración seguida de molienda. La mezcla de granulado final luego se comprime en un núcleo de comprimido mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada.

Ejemplo 22: Núcleo de comprimido sellado

Los núcleos de comprimidos de carvedilol del Ejemplo 21 se sellan con una dispersión acuosa de Opadry®.

Tabla 23: Formulación de núcleos de comprimidos sellados:

Ingredientes	Núcleo de Comprimido Sellado 1 (mg)	Núcleo de Comprimido Sellado 2 (mg)
Núcleo de comprimido de carvedilol 1	700	
Núcleo de comprimido de carvedilol 2		750,0
Dispersión acuosa Opadry II (85F19250) - 15 % p/p	30,0	30,0
Peso total del comprimido	730,0	780,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añade Opadry II al agua en un contenedor de acero inoxidable y se mezcla para formar una dispersión uniforme.

2. Los núcleos de comprimidos de carvedilol (núcleos de Comprimidos 1, 2) se recubren mediante el uso de un recubridor de bandeja parcialmente perforada con una temperatura del aire de entrada de 40 °C - 60°C a una temperatura del producto de 35 - 45 °C.

3. Los comprimidos recubiertos se secan en la bandeja de recubrimiento después de la terminación del recubrimiento.

Ejemplo 23:

Los núcleos de comprimidos sellados están recubiertos con una capa funcional que comprende EUDRAGIT® RL PO.

Tabla 24: Comprimidos Recubiertas Funcionales

Ingredientes	Comprimido recubierto Funcional 1 (mg)	Comprimido recubierto Funcional 2 (mg)
Núcleo sellado (1)	880,0	--
Núcleo sellado (2)	--	1080
EUDRAGIT® RL PO	51,85	51,85
Citrato de trietilo	7,78	7,78
Talco	10,37	10,37
Acetona:agua (95:5)	-	-
Total	950,0	1150,0

Procedimiento de fabricación:

1. Se añade EUDRAGIT® RL PO a la mezcla de acetona:agua (95:5) y se mezcla durante al menos 30 minutos.
2. A la solución de la etapa #1, se añade citrato de trietilo y se mezcla durante al menos 30 minutos.
3. A la solución de la etapa #2, se le añade talco y se mezcla durante al menos 30 minutos para obtener una dispersión homogénea.
4. La dispersión homogénea de la etapa #3 se pulveriza sobre el núcleo de comprimido sellado.
5. Los comprimidos recubiertos de la etapa #4 se secan en una bandeja de recubrimiento.

Ejemplo 24: Capa Superior

Los comprimidos recubiertos funcionales se recubrieron adicionalmente con una capa superior.

Tabla 25: Formulación de comprimidos recubiertos

	Comprimido recubierto 1 (mg)	Comprimido recubierto 2 (mg)
Ingredientes		
Comprimido recubierto funcional	800,0	850,0
Sistema de Recubrimiento Completo Opadry II (85F 140066)	20,0	20,0
Agua purificada	80,0*	80,0*
Peso total	820,0	870,0
* Eliminado durante el procesamiento.		

Proceso de fabricación:

1. Se añade una cantidad pesada de Opadry II a la cantidad requerida de agua purificada. La suspensión se mezcla hasta que se forma una dispersión uniforme.
2. Los comprimidos recubiertos funcionales se recubren adicionalmente con la dispersión anterior en una bandeja de recubrimiento perforada con una temperatura del aire de entrada de 40°- 45 °C.
3. Los comprimidos se secan en una bandeja hasta un contenido de humedad por debajo de 1,5 %, medido por la pérdida al secado a 105 °C.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación gastrorretentiva flotante que comprende:

- 5 a) un núcleo de matriz que es un núcleo de matriz inflable de liberación sostenida que comprende un agente activo, un superdesintegrante, un polímero soluble en agua inflable, un ácido y un agente generador de gas;
 b) una membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz; y
 c) un orificio que atraviesa la membrana y el núcleo de matriz,
 10 en donde el agente generador de gas es carbonato de calcio y/o bicarbonato de sodio,
 en donde la membrana elástica permeable insoluble en agua que rodea el núcleo de matriz comprende un plastificante y un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario, y
 en donde la forma de dosificación proporciona una liberación sostenida del agente activo durante un período de al menos 8 horas.
- 15 2. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente activo es un fármaco moderadamente soluble o un fármaco altamente soluble.
- 20 3. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación exhibe al menos un 200 % de ganancia de volumen dentro de aproximadamente 30 minutos, y al menos un 550 % de ganancia de volumen dentro de aproximadamente 60 minutos, desde su volumen inicial, en fluido gástrico simulado.
- 25 4. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el superdesintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa sódica; glicolato de almidón de sodio; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; celulosa microcristalina; ácido algínico; una mezcla de manitol al 90 %, crospovidona al 5 % y acetato de polivinilo al 5 %; una mezcla coprocesada de manitol, almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal y sílice.
- 30 5. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero soluble en agua inflable en el núcleo de matriz se selecciona del grupo que consiste en hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, un polímero de óxido de polietileno, un carbómero y alginato de sodio.
- 35 6. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde 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 mezclas de los mismos.
- 40 7. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de 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.
- 45 8. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además una capa de liberación inmediata que comprende un agente activo para la liberación inmediata por la membrana polimérica permeable.
- 50 9. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación exhibe un tiempo de latencia de flotación de 20 minutos o menos.
- 55 10. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la membrana mantiene la integridad de la forma de dosificación en un estado inflado durante un período de al menos 8-24 horas en condiciones hidrodinámicas creadas por la motilidad gástrica (efecto de cizallamiento) y variaciones de pH.
11. La forma de dosificación gastrorretentiva flotante de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación proporciona una liberación sostenida del agente activo durante un período de 8-16 horas.

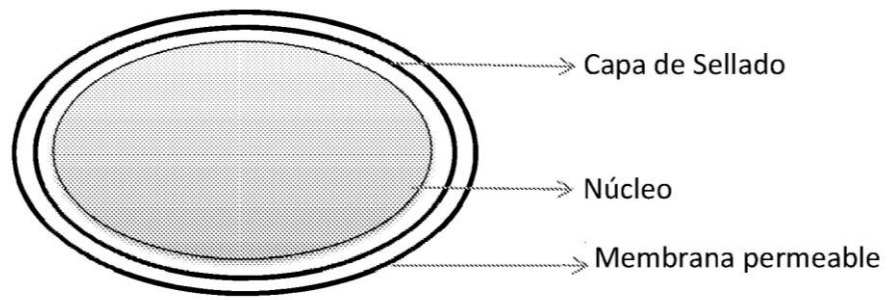


Figura 1

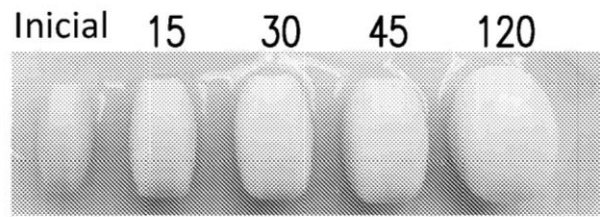
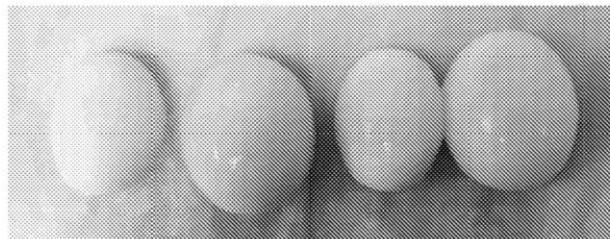


Figura 2A



2h CaCO_3 NaHCO_3 CaCO_3 NaHCO_3
Recubrimiento 150 mg Recubrimiento 200 mg

Figura 2B

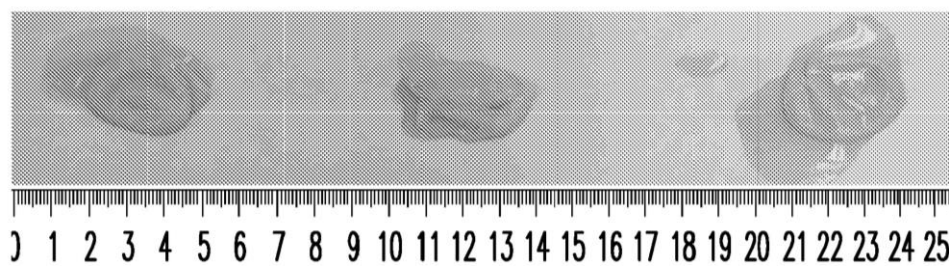


Figura 3

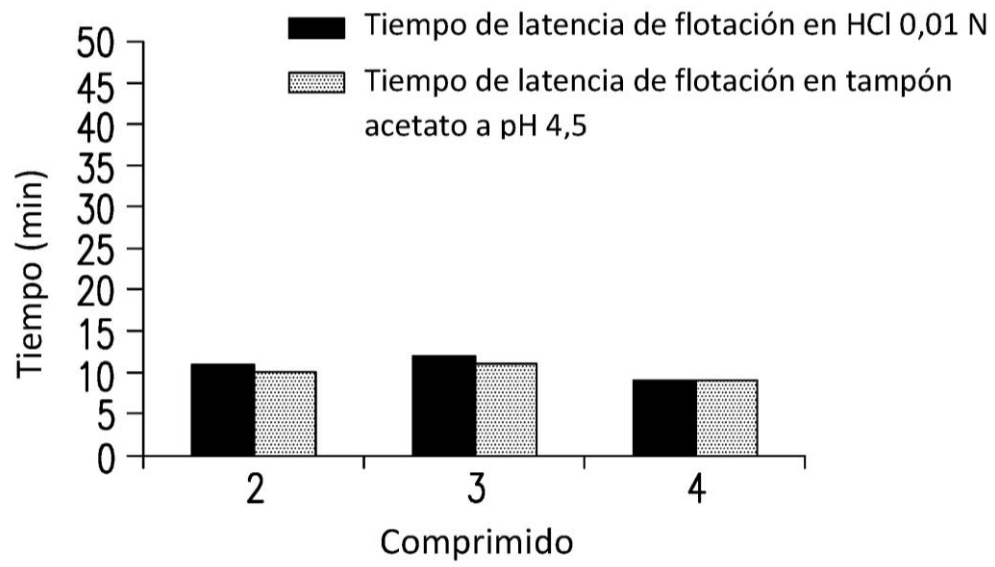


Figura 4

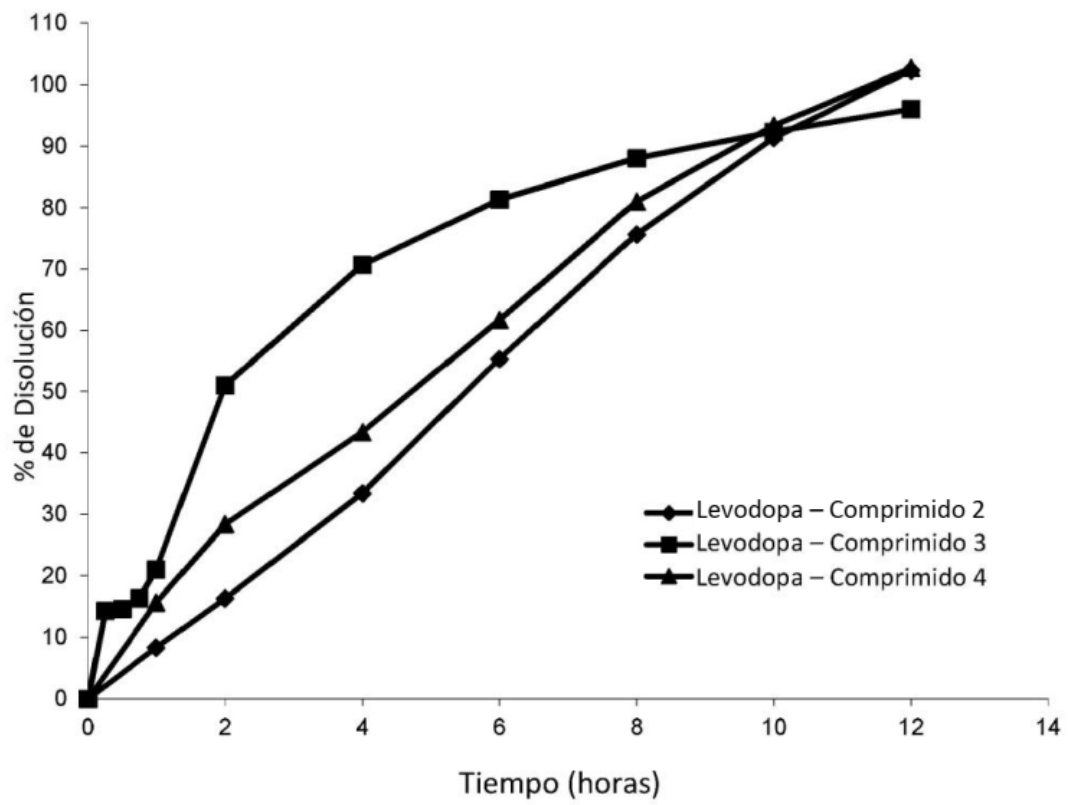


Figura 5

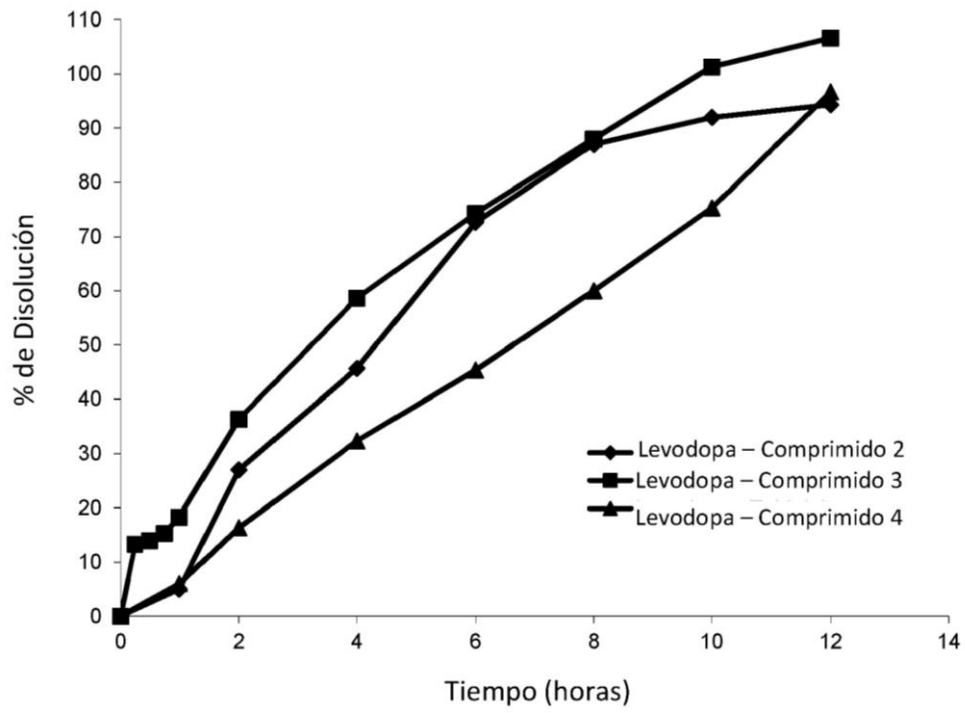


Figura 6

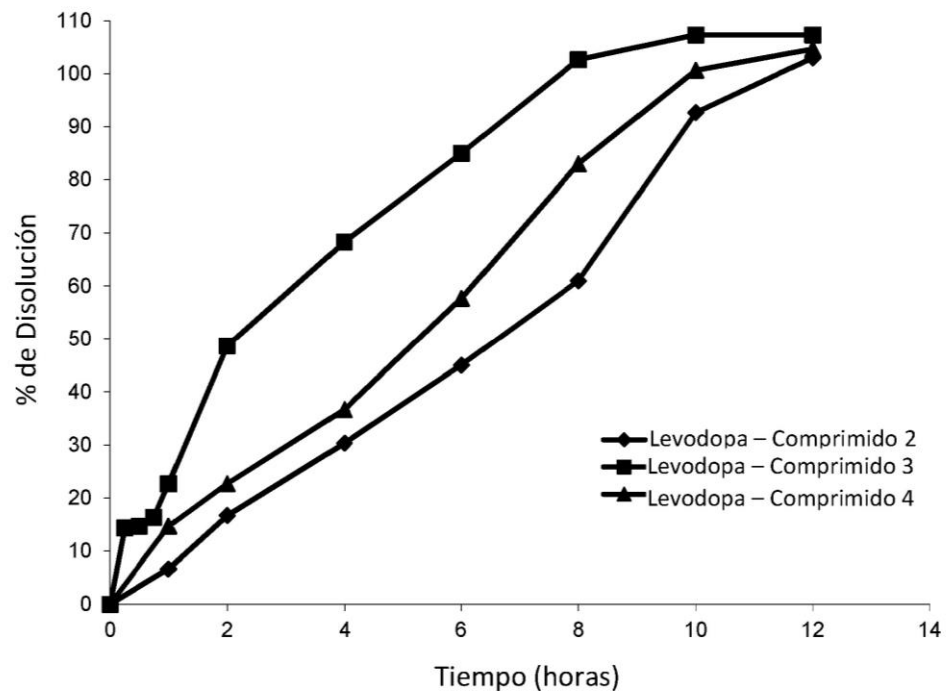


Figura 7

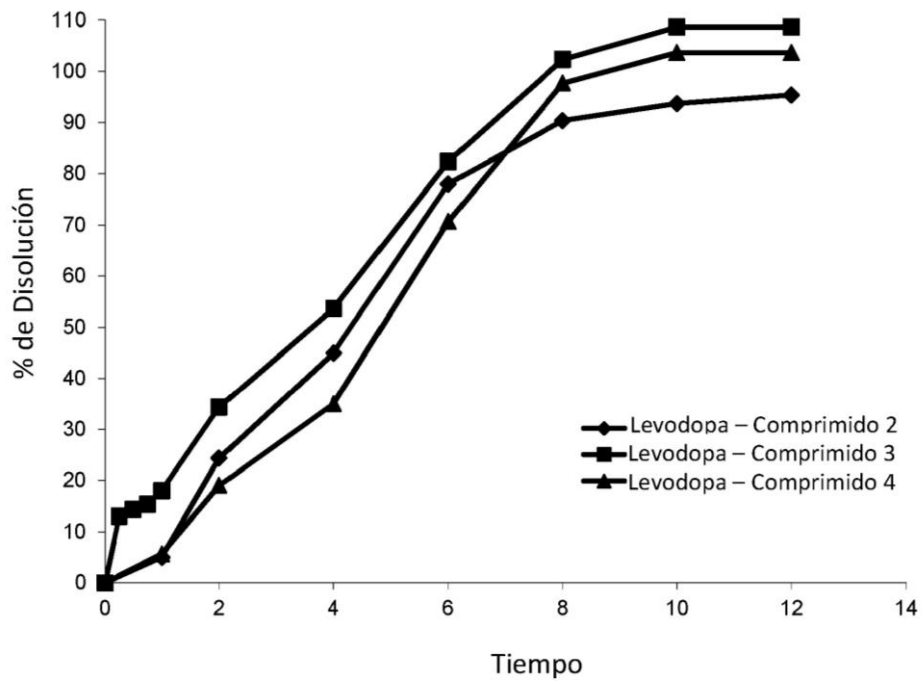


Figura 8

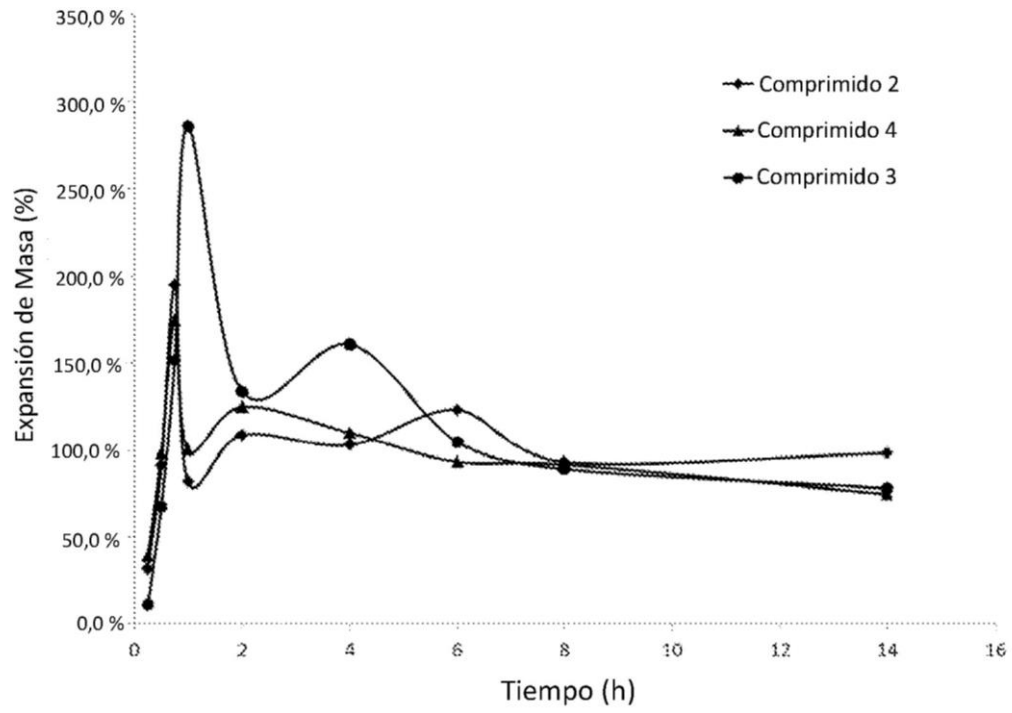


Figura 9

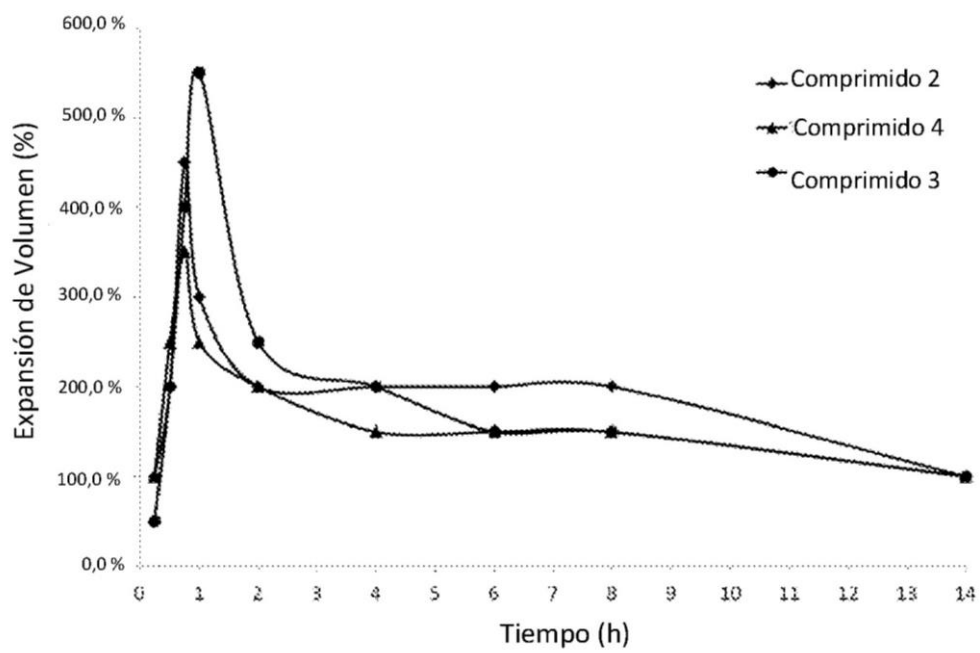


Figura 10

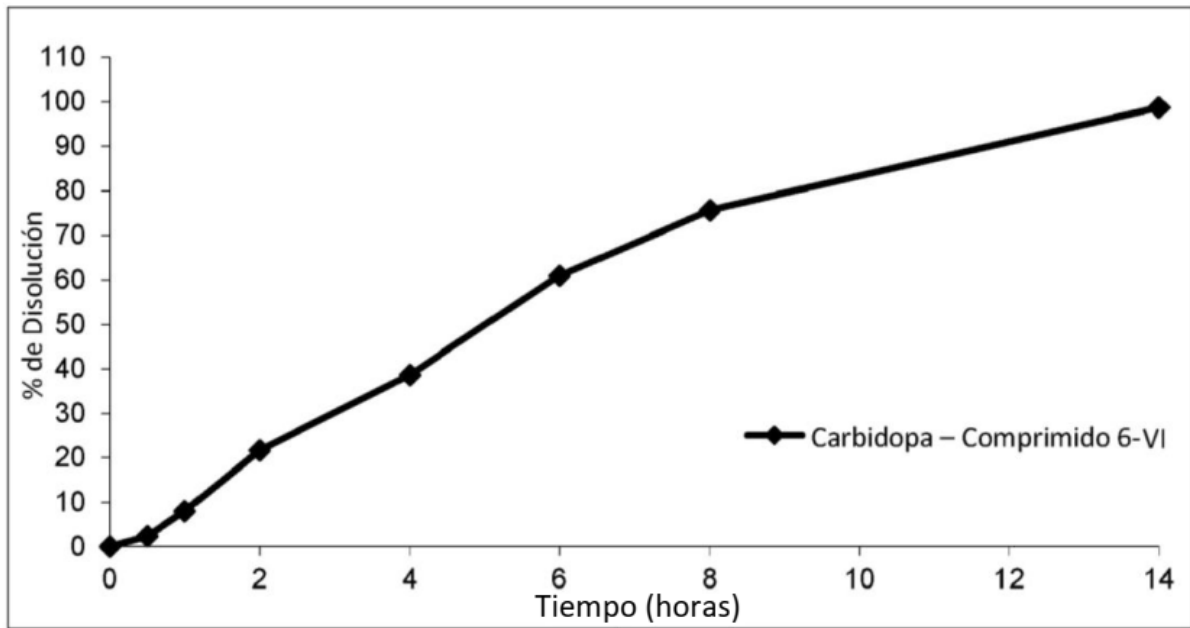


Figura 11

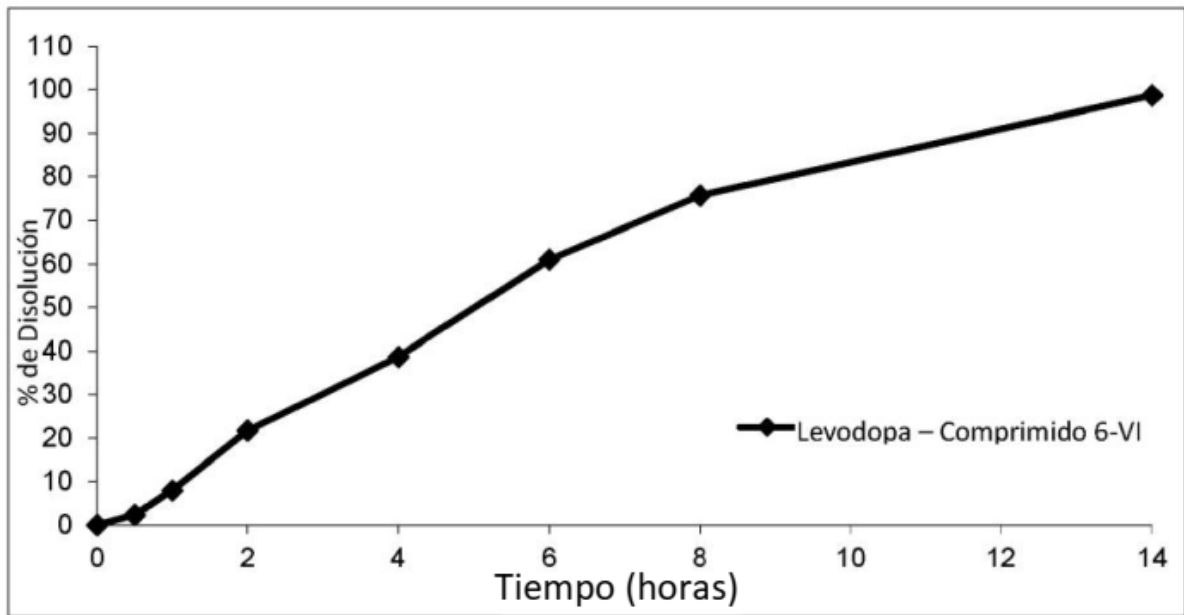


Figura 12

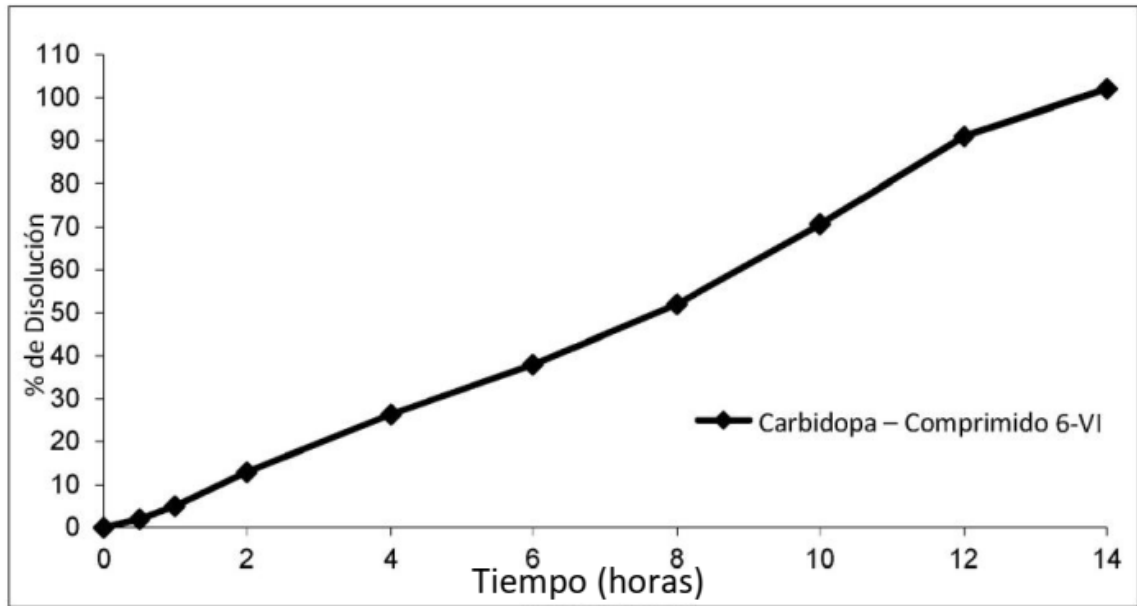


Figura 13

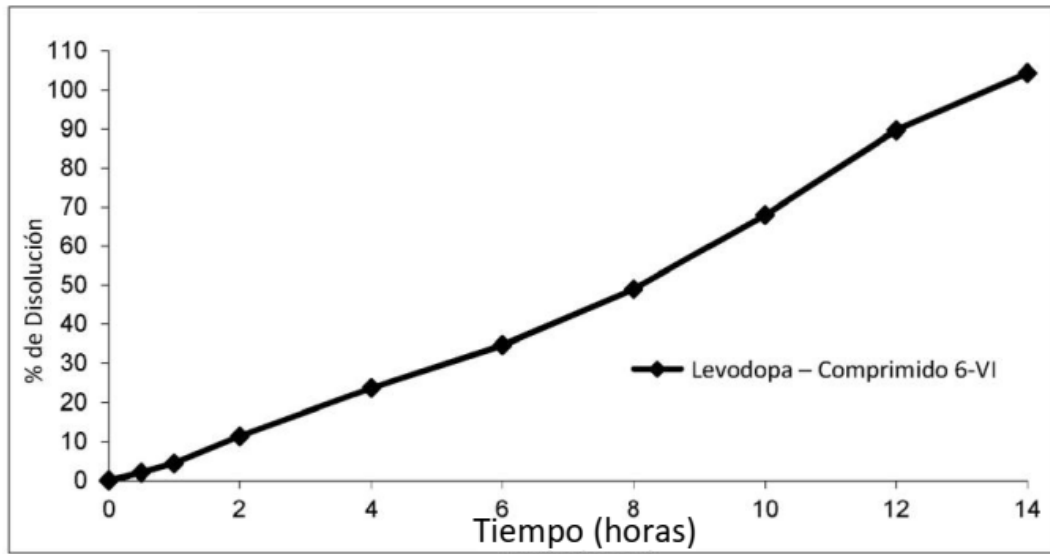


Figura 14

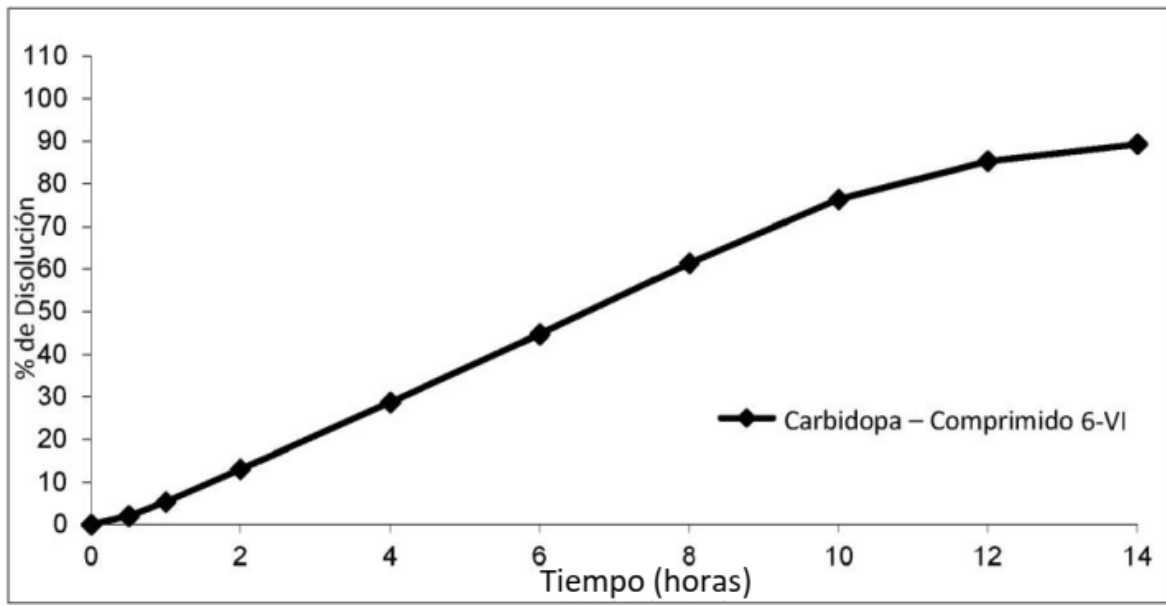


Figura 15

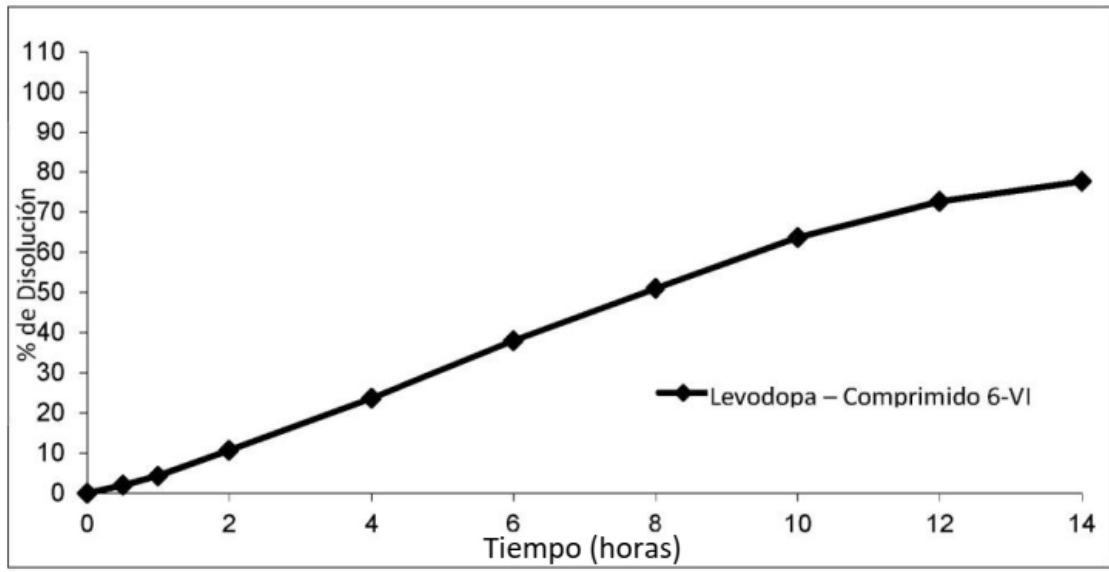


Figura 16

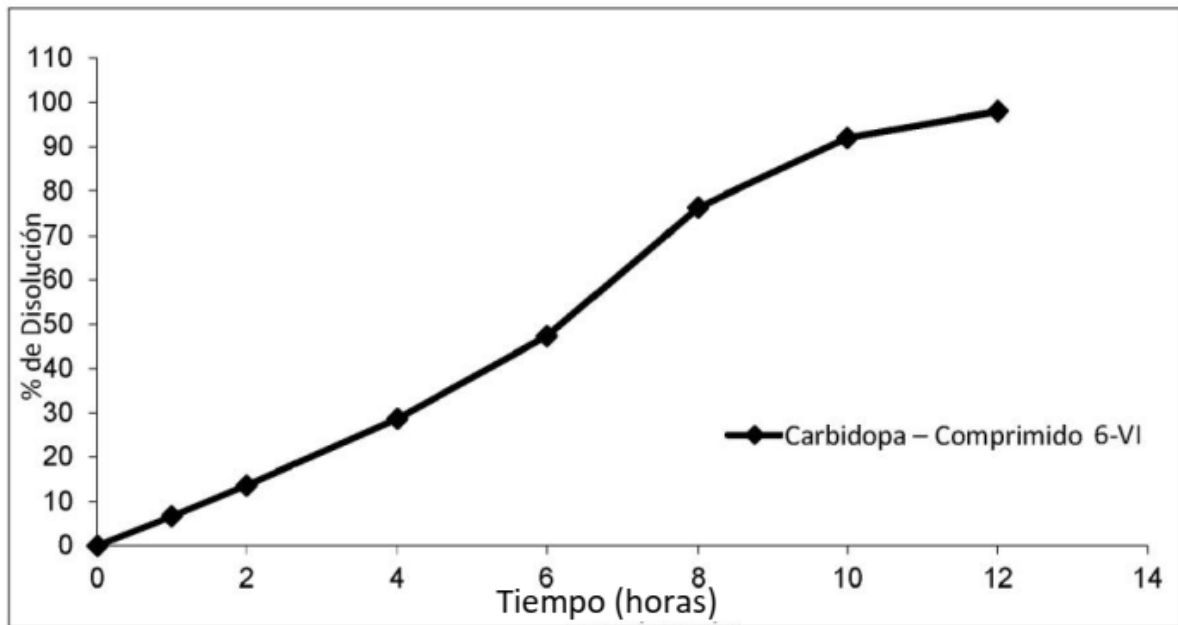


Figura 17

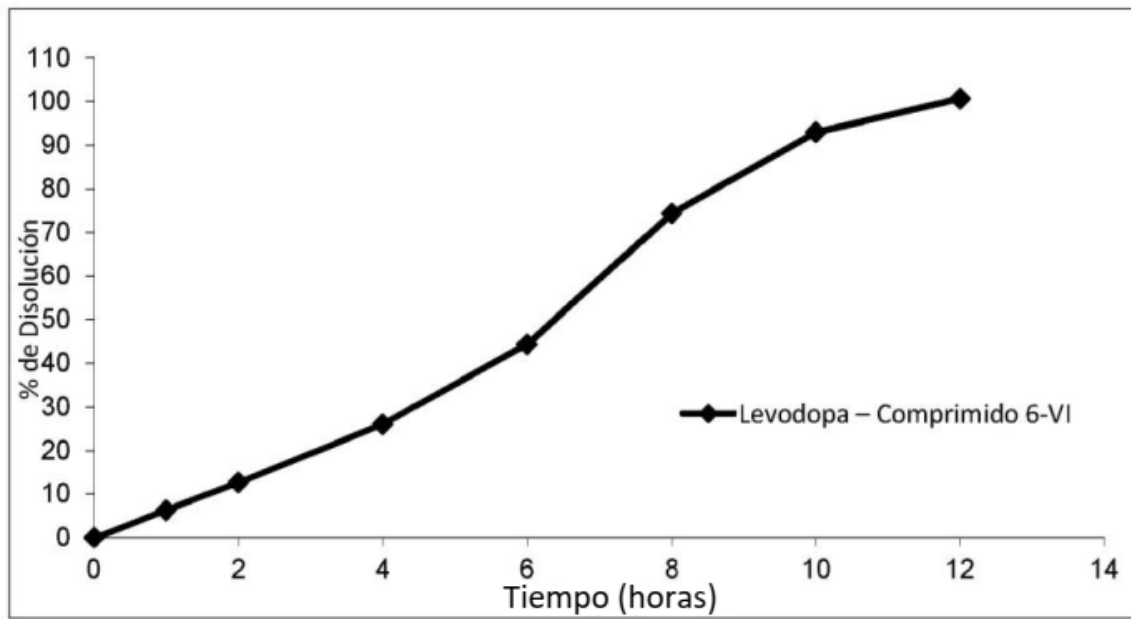


Figura 18

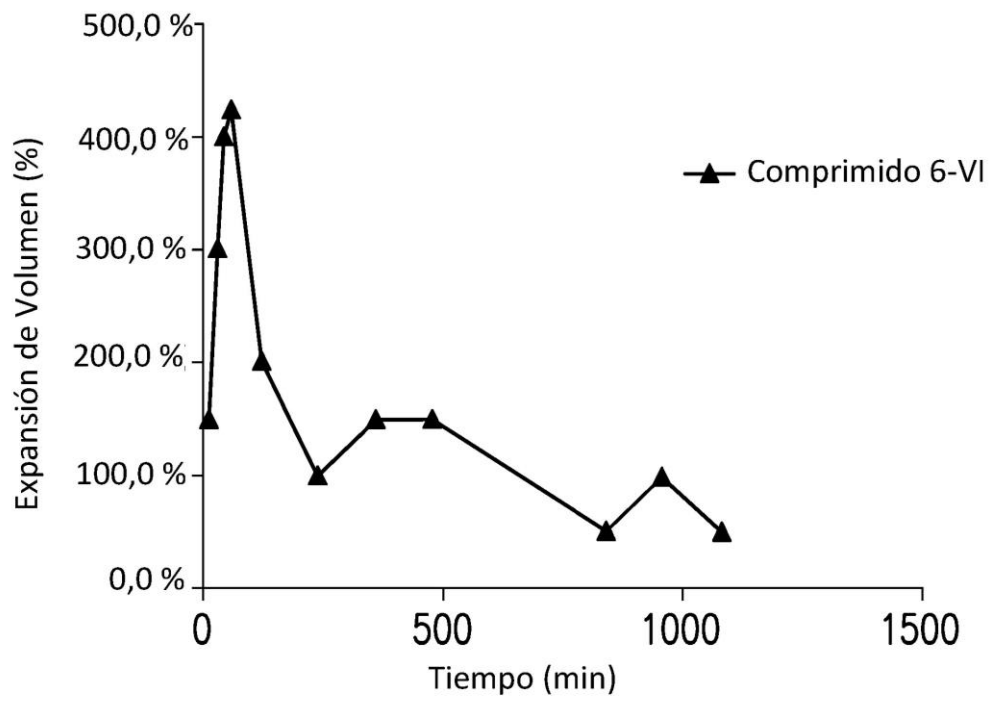


Figura 19

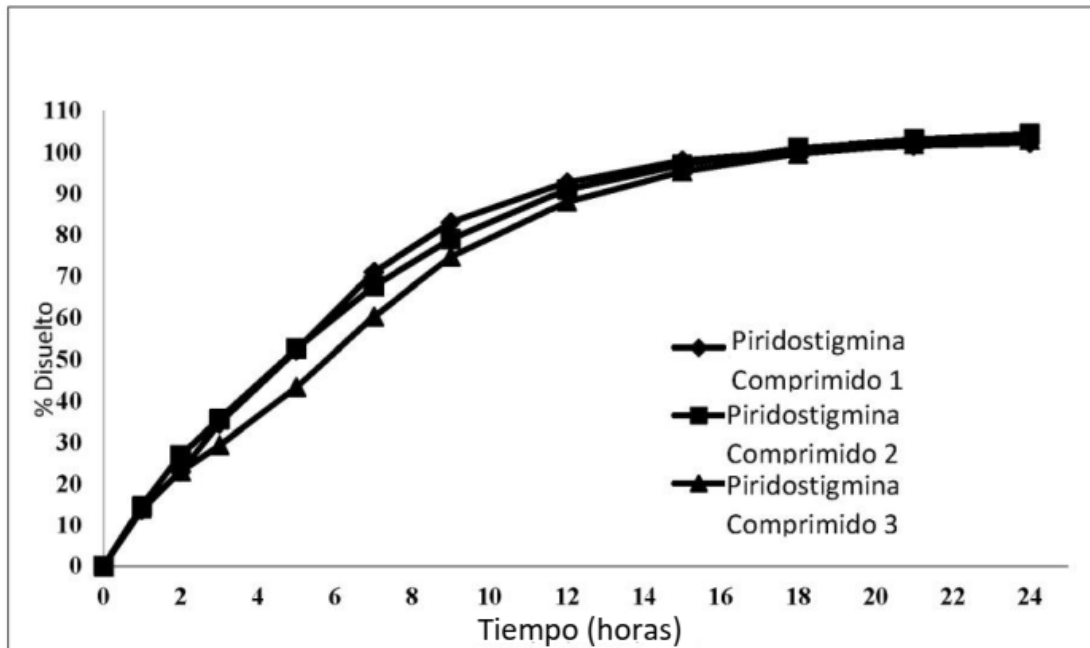


Figura 20