



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 378 573**

⑯ Int. Cl.:

A61K 9/58	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 47/48	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)



TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07753217 .4**

⑯ Fecha de presentación: **15.03.2007**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2018160**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

⑮ Título: **Formulaciones de liberación modificada que contienen complejos de fármaco-resina de intercambio iónico**

⑯ Prioridad:
16.03.2006 US 783181 P

⑯ Titular/es:
**TRIS PHARMA, INC.
2033 ROUTE 130, SUITE D.
MONMOUTH JUNCTION, NJ 08852, US**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

⑯ Inventor/es:
**MEHTA, Ketan y
TU, Yu-hsing**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

⑯ Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 378 573 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación modificada que contienen complejos de fármaco-resina de intercambio iónico

5 **Antecedentes de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que tienen un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico que está tratado para proporcionar características de liberación programable en el tracto gastrointestinal.

10

[0002] Un aspecto importante de la terapia con fármacos es el efecto de un fármaco durante un tiempo prolongado y, en muchos casos, cuanto mayor es el tiempo, más sustancial es el beneficio.

15

[0003] El uso de resinas de intercambio iónico para formar un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico se conoce bien y se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 2.990.332. En esta patente, se describe el uso de una resina de intercambio iónico para formar un complejo con fármacos iónicos y, de esta manera, retrasar la liberación de fármaco de dichos complejos. Dicho retraso en la liberación del fármaco se consideraba de una duración relativamente corta. Puesto que ha habido publicaciones y patentes adicionales (por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nº 3.138.525; 3.499.960; 3.594.470; patente Belga 729.827; patente Alemana 2.246.037) que describen el uso de dichos complejos de resina de intercambio iónico con recubrimientos de barrera para la difusión, permeables al agua, del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto para alterar la liberación de fármacos del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.

20

[0004] Las formas de dosificación de liberación sostenida o prolongada de diversos fármacos se conocen y están disponibles en el mercado. Sin embargo, solo hay unos pocos productos disponibles que proporcionen liberación sostenida del fármaco a partir de partículas muy finas de complejos de fármaco-intercambio iónico recubiertos. Una solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos reciente, el documento US 2005/0181050 A1, publicado el 18 de agosto de 2005, menciona que unos pocos líquidos de liberación modificada, que contienen partículas de resina de intercambio iónico cargadas con fármaco, están disponibles en el mercado. Indica adicionalmente que dichos productos requieren diversas etapas que consumen tiempo y requieren el uso de una etapa potencialmente peligrosa de recubrimiento a partir de una solución basada en disolvente. Las autoridades reguladoras requieren que dichos disolventes se eliminen minuciosamente de los productos farmacéuticos antes de su ingestión.

25

[0005] El documento WO 2004/060357 enseña una composición y método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que contiene un fármaco inestable al ácido, unido a una resina de intercambio iónico. La composición puede estar recubierta con un recubrimiento entérico de bajo contenido de ácido. La unión del fármaco inestable al ácido a la resina de intercambio estabiliza, presuntamente, el fármaco contra la degradación por ácido, mientras que el recubrimiento entérico de bajo contenido de ácido controla la permeabilidad del recubrimiento entérico.

30

[0006] El documento WO 00/40224 desvela una forma de dosificación oral que contiene un fármaco que está adsorbido de forma reversible en una resina de intercambio iónico y, posteriormente, recubierto con un material polimérico. Estas composiciones son presuntamente ventajosas para formular compuestos de fármaco inestables al ácido y/o compuestos farmacéuticos que tienen sabores u olores particularmente fuertes y desagradables. Se proporcionan también métodos de fabricación de las formas de dosificación oral convenientes y formas de dosificación finales que incluyen las formas de dosificación oral.

35

[0007] El documento EP 0 367 746 se refiere a preparaciones farmacéuticas orales que comprenden un fármaco farmacológicamente activo, unido a pequeñas partículas de una resina de intercambio iónico, para proporcionar un complejo fármaco-resina que tenga un contenido de fármaco por encima de un valor especificado. El complejo fármaco-resina posteriormente se recubre con un recubrimiento de barrera para la difusión, permeable al agua, que es insoluble en los fluidos gastrointestinales, proporcionando de esta manera una liberación sostenida en las condiciones encontradas en el tracto gastrointestinal.

40

[0008] El documento EP 0 294 103 se refiere a una preparación de microcápsulas de liberación sostenida, que comprende una resina de intercambio iónico con un 6 a un 16% de reticulación, que contiene un fármaco adsorbido a no menos de un 80% de su cantidad de adsorción de iones teórica, y recubierto con un polímero permeable al agua.

45

[0009] El documento WO 98/27961 se refiere a una mezcla de resinas de intercambio de cationes de ácido sulfónico, recubiertas y no recubiertas (Amberlite IR69) reticulada con aproximadamente un 8% de divinilbenceno, sobre la que se ha cargado dextrometorfano. Aproximadamente un 30% de los complejos de fármaco/resina están recubiertos con una mezcla de etilcelulosa o látex de etilcelulosa con plastificantes y polímeros dispersables en agua, tales como SURELEASE. El nivel de recubrimiento es de aproximadamente un 50% p/p de fármaco. Los complejos de fármaco/resina recubiertos y no recubiertos se cargan con fármaco a aproximadamente un 45% en peso del complejo de fármaco/resina. La proporción de complejos de fármaco/resina recubiertos y no recubiertos es

de aproximadamente 55/45. Los tamaños de partícula de los complejos de fármaco/resina recubiertos y no recubiertos es de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 y de aproximadamente 250 micrómetros, respectivamente.

5 [0010] El documento EP 0 565 301 proporciona una preparación farmacéutica de liberación prolongada, de tipo líquido, preparada recubriendo un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico farmacéuticamente activa, que se había tratado previamente con un agente de impregnación, con un material de barrera para la difusión, permeable al agua, seguido de suspensión del complejo recubierto en una solución que contiene conservantes.

10 [0011] El documento WO2006101536 enseña comprimidos de fusión rápida, que contienen partículas de un ingrediente activo y un complejo de intercambio iónico para emascarar el sabor desagradable asociado con el ingrediente activo. Las partículas de complejo de resina pueden estar recubiertas o no recubiertas, para conferir propiedades de liberación sostenida al ingrediente activo. Un comprimido de fusión rápida comprende también un aglutinante seco y un diluyente voluminoso, para formar gránulos altamente plásticos que posteriormente se 15 comprimen en comprimidos.

[0012] Raghunathan en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.221.778; 4.847.077 y Raghunathan et al. en *J. Pharm. Sci.*, Vol 70, pág. 379-384, abril 1981, describe el tratamiento de los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico con agentes de impregnación hidrófilos, solubles en agua (solvatación), tales como polietilenglicol 20 y otros, para permitir que el recubrimiento de los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico con una barrera para la difusión, permeable al agua. Estas publicaciones indican que el fármaco-resina de intercambio iónico tenía a hincharse cuando estaba en contacto con agua, provocando que la capa de recubrimiento se fracturara y liberara prematuramente el fármaco, afectando de esta manera negativamente al objetivo del recubrimiento (es decir, control de la liberación). Los intentos de minimizar dicha ruptura de la capa de recubrimiento se realizaron usando agentes 25 de impregnación (solvatación), para controlar el hincharse del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico. Otras patentes que describen diversas variaciones de este tipo de producto se referencian en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos 2003/009971 A1, sección 0006.

[0013] Adicionalmente, Kelleher et al., en la Patente de Estados Unidos Nº 4.996.047 describen el uso de un 30 contenido de fármaco por encima de un valor especificado en el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, para evitar el hincharse del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico y, de esta manera, minimizar la ruptura del revestimiento. *Umemoto et al.*, describen, en la Patente de Estados Unidos Nº 5.368.852 que, a pesar del uso de los agentes de impregnación, ciertos conservantes usados en la preparación líquida tienden a provocar la 35 ruptura del recubrimiento de barrera para la difusión del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico. *Umemoto et al.*, informaron de que la ruptura de la membrana de recubrimiento se superaba mediante el uso de un conservante que no provocaba la ruptura.

[0014] Otra patente, la Patente de Estados Unidos Nº 6.001.392, otorgada el 14 de diciembre de 1999, describe ciertos polímeros basados en acrilato (por ejemplo, el sistema polimérico EUDRAGIT) y etilcelulosa (por ejemplo, 40 SURELEASE, AQUACOAT) para recubrir un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico usando cualquiera de un disolvente o un recubrimiento de base acuosa para conseguir liberación sostenida del fármaco a partir del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico. No se desvelan datos significativos respecto a la integridad de la película de recubrimiento. Adicionalmente, no se informa de datos y evidencias de liberación prolongada del fármaco a partir del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto, más allá de aproximadamente 12 horas. 45 Una solicitud de patente publicada más recientemente, el documento US 2003/0099711 A1, describe el uso de un polímero de etil celulosa en un sistema de recubrimiento de base acuosa. Esta publicación describe adicionalmente el uso de un recubrimiento entérico como un recubrimiento añadido opcional para retrasar la liberación de fármaco. Ha habido inconvenientes presentados en la bibliografía del uso de dispersiones acuosas basadas en etil celulosa 50 como recubrimientos para complejos de fármaco-resina de intercambio iónico.

55 [0015] Análogamente, ha habido inconvenientes asociados con los polímeros usados previamente de sistemas de recubrimiento de dispersión acuosa basados en acrilato y metacrilato, para recubrimiento de un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico. Entre estos inconvenientes observados está una adherencia significativa tras la aplicación del recubrimiento y durante el curado, que complica el procedimiento de recubrimiento de los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico y/o requiere la adición de componentes adicionales, tales como un material antiadherente para contrarrestar esta propiedad indeseable.

Sumario de la invención

60 [0016] La invención proporciona preparaciones farmacéuticas que comprenden un fármaco o fármacos unidos a una resina de intercambio iónico para proporcionar un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, mezclando dicho componente con un polímero insoluble en agua retardante de la liberación, y recubriendo dicha mezcla con una membrana de difusión permeable al agua, insoluble en agua, no iónica, sustancialmente no adherente y altamente flexible que, preferentemente, es de base acuosa, y proporciona una membrana de recubrimiento que 65 mantiene su integridad de película y que proporciona adicionalmente una liberación modificada controlable del producto o productos farmacéuticos activos en el tracto gastrointestinal para una liberación de aproximadamente 24

horas.

[0017] En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas ingeribles que comprenden recubrimientos de barrera para la difusión, permeables en agua, no iónicos y sustancialmente no adherentes, para 5 complejos de fármaco-resina de intercambio iónico que no necesitan estar basados en el uso de disolventes orgánicos para disolver la composición de recubrimiento, no usan composiciones de polímeros basados ni en etil celulosa o ni en acrilato, u otros recubrimientos convencionales usados hasta ahora para recubrir complejos de 10 resina de fármaco de intercambio iónico, no requieren el uso de agentes de impregnación (solvatación), proporcionan excelentes recubrimientos de película integrales, y pueden proporcionar liberación prolongada y programable de los fármacos a partir de los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico hasta 15 aproximadamente 24 horas.

[0018] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden recubrimientos de barrera para la difusión, permeables en agua, para un complejo de fármaco-resina de intercambio 15 iónico que están basados en agua, proporcionan recubrimientos altamente flexibles que se aplican en una forma sustancialmente no adherente, que facilitan el procesamiento de dichos recubrimientos, en presencia de niveles de plastificante aceptables, y mantienen la integridad de la película de recubrimiento y minimizan la fractura de la capa de recubrimiento incluso después de someterse a una tensión física severa, incluyendo la etapa de compresión de 20 una operación de formación de comprimidos.

[0019] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un recubrimiento altamente flexible, que tiene el 25 beneficio potencial de reducir el abuso de drogas narcóticas o sustancias farmacéuticas controladas. El recubrimiento flexible puede reducir la capacidad de los sujetos a sentirse bien instantáneamente, haciendo más difícil romper el recubrimiento de barrera por masticado u otros medios mecánicos, debido al aumento de resistencia de dicho recubrimiento flexible, que evita una ruptura fácil.

[0020] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas orales que comprenden un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico que no necesita un recubrimiento entérico para 30 proporcionar liberación prolongada hasta aproximadamente 24 horas.

[0021] En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas orales que comprenden un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico que puede formularse para la liberación adaptable y programable de uno o más fármacos a partir de dichos complejos, combinando la aplicación de un retardante de la liberación en combinación con un recubrimiento de barrera para la difusión, permeable en agua, que tenga base 35 acuosa y que crea que hasta ahora no se ha usado para películas de recubrimiento para complejos de fármaco-resina de intercambio iónico.

[0022] Una ventaja deseable adicional, de la que se ha informado previamente cuando se usan resinas de intercambio iónico, es proporcionar una reducción de los sabores indeseables asociados en ocasiones con una 40 formulación ingerible por vía oral, donde un sabor insoportable o malo del fármaco activo puede ser un inconveniente al régimen de ingestión de fármaco recomendado.

[0023] Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de complejos de fármaco-resina de intercambio iónico que proporcione flexibilidad, mayor eficacia de unión al fármaco y una carga de fármaco 45 y beneficios de procesamiento para producir dichos complejos.

[0024] Los inventores han observado que el uso hasta ahora de recubrimientos de película conocidos de un sistema polimérico EUDRAGIT, basado en acrilato, puede conducir a la aglomeración de las partículas durante la aplicación y/o curado, particularmente curado a alta temperatura. Adicionalmente, los inventores han observado que 50 dichos sistemas de polímero basado en acrilato provocan la aglomeración y migración de color en presencia de colorantes en una suspensión líquida ingerible por vía oral, después del almacenamiento de la misma durante aproximadamente un mes. Adicionalmente, los inventores han observado que los sistemas de recubrimiento basados en metilcelulosa provocan floculación cuando están en suspensión líquida, creando de esta manera un sistema de recubrimiento defectuoso.

[0025] De esta manera, la presente invención aborda tanto lo reconocido en la técnica como lo que los inventores creían previamente que eran problemas de los que no se había informado, asociados con los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico de la técnica anterior. Estas y otras ventajas de la presente invención resultarán 55 evidentes a partir de la presente descripción detallada de la invención.

60 Descripción detallada de la invención

[0026] La presente invención proporciona una composición de fármaco-resina de intercambio iónico recubierta para uso adicional en la formulación con componentes farmacéuticamente aceptables convencionales para 65 proporcionar composiciones ingeribles. Las composiciones de dosis acabadas pueden tomar la forma de preparaciones líquidas, tales como suspensiones, o preparaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas,

liquigeles, polvos, obleas, tiras, etc. En una realización preferida, el recubrimiento es un recubrimiento de base acuosa. Sin embargo, la invención puede utilizar un sistema basado en disolvente no acuoso en solitario (siempre y cuando se elimine el exceso de disolvente) o junto con un recubrimiento de base acuosa.

5 **[0027]** Pueden fabricarse partículas de liberación controlada que contienen un fármaco farmacéuticamente activo, que están recubiertas con un sistema de base acuosa y proporcionan productos seguros. Se desvelan el uso de recubrimientos basados en agua, el uso de un retardante de la liberación y los métodos de fabricación.

10 **[0028]** Los inventores han descubierto que usando un fármaco-resina de intercambio iónico que tenga un recubrimiento de barrera para la difusión, permeable en agua, como se describe en la presente memoria, se obtiene una liberación prolongada del fármaco a partir del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico sin que sea necesario el uso de agentes de impregnación solubles en agua (solvatación), y estos términos se definen en la Patente de Estados Unidos N° 4.221.778.

15 **[0029]** El patrón de liberación del fármaco a partir de las composiciones de la presente invención puede controlarse o modificarse opcionalmente, combinando el fármaco y la resina para formar un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico en una matriz antes de la aplicación del recubrimiento de barrera para la difusión, permeable al agua. Los polímeros insolubles en agua útiles en el recubrimiento de barrera incluyen un solo polímero, o mezclas de los mismos, que pueden seleccionarse entre polímeros de etil celulosa, acetato de polivinilo, acetato 20 de celulosa, polímeros tales como ftalato de celulosa, polímeros basados en acrílico (tales como, por ejemplo, aquellos disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT), o cualquier combinación de dichos polímeros insolubles o sistemas poliméricos definidos en la presente memoria como "retardante de la liberación". El sistema de barrera para la difusión permeable en agua con o sin "retardante de la liberación" puede formularse para conseguir la duración temporal deseada de la velocidad de liberación de fármaco a partir de dichos complejos de fármaco-resina 25 de intercambio iónico. Dichos sistemas de recubrimiento podrían adaptarse, adicionalmente, mediante la incorporación de plastificantes hidrófilos o lipófilos individuales, o una combinación de los mismos, con una dispersión o suspensión que contiene el polímero de recubrimiento de barrera. Dichos plastificantes incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, aceite vegetal, lípidos, etc.

30 **[0030]** El acetato de polivinilo, debido a su alta resistencia a tracción en presencia de un plastificante, proporciona una película de recubrimiento flexible para su uso como el recubrimiento de barrera para la difusión, permeable en agua, que mantiene su integridad de película incluso cuando se somete a una fuerza física y tensión severas, tal como durante una etapa de compresión en una máquina de formación de comprimidos, o la acción de molienda de un molino, un molinillo de granos de café etc. Estos recubrimientos, incluso con la adición de un plastificante, 35 permanecen sustancialmente no pegajosos y aceptables para el procedimiento durante la operación de recubrimiento en un lecho fluido Wurster u otra operación de recubrimiento y no provocan aglomeración durante el recubrimiento de partículas muy finas de fármaco-resina de intercambio iónico. La aglomeración (en ocasiones denominada "tamponamiento" o "formación de ladrillos") durante una operación de recubrimiento puede impedir, de otra manera, que el flujo de aire destruya el patrón de flujo y/o ataque la boquilla de pulverización, aumentando de 40 esa manera la posibilidad de un recubrimiento imperfecto y no uniforme de las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico.

[0031] Se ha encontrado que, empleando las composiciones descritas anteriormente, es posible obtener 45 composiciones de liberación controlada que son altamente flexibles y usan un sistema de recubrimiento sustancialmente no adherente durante la aplicación y curado del recubrimiento. Adicionalmente, las composiciones de la invención no requieren el uso de un agente de impregnación (solvatación) para controlar el hinchamiento, o impedir de otra manera, la ruptura de la membrana de recubrimiento. De esta manera, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar liberación programable y prolongada de los fármacos desde los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico, usando los sistemas de recubrimiento de barrera para la difusión basados 50 en agua descritos en la presente memoria.

[0032] La expresión "liberación programable" se usa para describir un perfil de liberación predeterminado de fármaco a partir del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico durante aproximadamente 24 horas.

55 **[0033]** Debido a la prolongación de la liberación de fármaco de hasta aproximadamente 24 horas, las composiciones de la presente invención tienen ventajas concomitantes: en lugar de tomar dos o tres dosificaciones por día, puede tomarse una dosis una vez al día, que proporcionaría un suministro más consistente (liberación) del fármaco que si, de lo contrario, se tomara múltiples veces al día. Esto es especialmente beneficioso en el caso de niños pequeños, personas ancianas u otros, que tienen dificultades para tragar formas de dosificaciones sólidas más 60 grandes, tales como comprimidos o cápsulas.

[0034] Los fármaco-resinas de intercambio iónico recubiertos en la presente invención se formulan en formas de dosificación ingeribles acabadas, tales como una suspensión líquida o un comprimido de disgregación rápida que no es necesario tragar. Se ha observado también que, para el uso en composiciones líquidas, el recubrimiento formador 65 de película de la presente invención para el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, cuando se formula en una suspensión líquida, no produce aglomeraciones indeseables ni migración de color de las partículas suspendidas

en el líquido, en presencia de un colorante que se usa deseablemente en medicinas que tiene que tomar los niños. Por lo tanto, dichas composiciones de liberación prolongada pueden potenciar la comodidad.

[0035] Como se usa en la presente memoria, la expresión "liberación modificada" se refiere a composiciones de la invención que están caracterizadas por tener una liberación de fármaco a partir de un complejo de fármaco-intercambio iónico de la invención durante un periodo de al menos aproximadamente 8 horas y, preferentemente, hasta aproximadamente 24 horas. Para un producto de liberación de 24 horas, en un aspecto, menos del 50% del fármaco se libera del complejo de resina de intercambio iónico de la invención aproximadamente a las 12 horas de la administración. En otro aspecto, menos del 60% del fármaco se libera del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico de la invención aproximadamente a las 12 horas de la administración. En otro aspecto más, menos del 70% del fármaco se libera del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico aproximadamente a las 12 horas. En otras realizaciones más, al menos de aproximadamente el 80% o más del fármaco se libera del fármaco-resina de intercambio iónico aproximadamente a las 12 horas. La expresión "liberación modificada" puede incluir, por ejemplo, composiciones que son formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación retrasada.

[0036] Como se usa en la presente memoria en referencia a los valores numéricos proporcionados en la presente memoria, el término "aproximadamente" puede indicar una variabilidad tan grande como un 10%. La expresión "que comprende" y sus variantes son inclusivas de otros componentes, enteros y etapas. La expresión "que consiste en" y sus variantes son exclusivos de otros componentes, enteros y etapas.

[0037] A continuación se da una descripción detallada de los componentes de las composiciones de la presente invención:

25 Resina de intercambio iónico

[0038] Dentro del alcance de la invención se contemplan compuestos farmacéuticamente activos seguros para su ingestión, que forman un complejo con una resina de intercambio iónico, y se fabrican de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para compuestos farmacéuticos a granel. Típicamente, estos compuestos están 30 diseñados para administración oral y administración a través de un tubo nasogástrico.

[0039] Las resinas de intercambio iónico adecuadas para su uso en estas preparaciones son insolubles en agua, y comprenden una matriz orgánica y/o inorgánica preferentemente farmacológicamente inerte, que contiene grupos funcionales que son iónicos o capaces de ser ionizados en las condiciones de pH apropiadas. La matriz orgánica 35 puede ser sintética (por ejemplo, polímeros o copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfatado, divinilbenceno sulfatado) o parcialmente sintética (por ejemplo, celulosa modificada y dextrans). La matriz inorgánica, preferentemente, comprende gel de sílice modificado por la acción de grupos iónicos. Los grupos iónicos unidos covalentemente pueden ser fuertemente ácidos (por ejemplo, ácido sulfónico o ácido fosfórico), débilmente ácidos (por ejemplo, ácido carboxílico), fuertemente básicos (por ejemplo, amina primaria), débilmente básicos (por 40 ejemplo, amonio cuaternario) o una combinación de grupos ácidos y básicos. En general, los tipos de intercambiadores de iones adecuados para su uso en cromatografía de intercambio iónico y para aplicaciones tales como desionización de agua son adecuados para su uso en la liberación controlada de preparaciones de fármaco. Dichos intercambiadores de iones se describen en H. F. Walton en "Principles of Ion Exchange" (págs: 312-343) y "Techniques and Applications of Ion-Exchange Chromatography" (págs: 344-361) en Chromatography. (E. Heftmann, 45 editor), van Nostrand Reinhold Company, Nueva York (1975). Las resinas de intercambio iónico que pueden usarse en la presente invención tienen capacidades de intercambio de aproximadamente 6 miliequivalentes (meq)/gramo y, preferentemente, de aproximadamente 5,5 meq/gramo o menores.

[0040] Típicamente, el tamaño de las partículas de intercambio iónico es de aproximadamente 5 micrómetros a 50 aproximadamente 750 micrómetros, preferentemente el tamaño de partícula está dentro del intervalo de aproximadamente 40 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros para formas de dosificación líquidas, aunque pueden usarse partículas de hasta aproximadamente 1.000 micrómetros para formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos y cápsulas. Los tamaños de partícula sustancialmente por debajo del límite inferior generalmente son difíciles de manipular en todas las etapas de procesamiento. Generalmente, las partículas 55 de fármaco-resina de intercambio iónico no recubiertas de la invención tenderán a estar en el extremo superior de este intervalo. Sin embargo, las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico tanto recubiertas como no recubiertas pueden estar diseñadas dentro de este intervalo de tamaño.

[0041] Las resinas de intercambio iónico disponibles en el mercado que tienen una forma esférica y diámetros de 60 hasta aproximadamente 1.000 micrómetros son arenosas en las formas de dosificación líquidas, y tienen mayor tendencia a fracturarse cuando se someten a ciclos de secado-hidratación. Además, se cree que al aumentar la distancia que un ión que se desplaza debe viajar en su difusión fuera de estas grandes partículas, y aumentar la distancia que el fármaco desplazado debe viajar en su difusión fuera de estas grandes partículas provoca una prolongación medible, aunque no fácilmente controlada, de la liberación, incluso cuando los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico están no recubiertos. La liberación de fármaco de los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico no recubiertos, con tamaño de partícula en el intervalo aproximado de 40 micrómetros a 250

micrómetros, es relativamente rápida. El control satisfactorio de la liberación de fármaco de dichos complejos se consigue mediante el recubrimiento de barrera para la difusión aplicado, y puede modificarse mediante la inclusión de un retardante de la liberación, como se describe en la presente memoria.

- 5 **[0042]** Las partículas con formas tanto regulares como irregulares pueden usarse como resinas. Las partículas con formas regulares son aquellas partículas que sustancialmente se adaptan a formar geométricas tales como esféricas, elípticas, cilíndricas y similares, que se ejemplifican por Dow XYS-40010.00 y Dow XYS-40013.00 (The Dow Chemical Company). Las partículas con forma irregular son todas las partículas que se considera que no tienen una forma regular, tales como partículas con formas amorphas y partículas con áreas superficiales aumentadas debido a canales superficiales o distorsiones. Las resinas de intercambio iónico con formas irregulares de este tipo se ejemplifican por Amberlite IRP-69 (Rohm y Haas). Dos de las resinas preferidas de esta invención son Amberlite IRP-69 y Dow XYS-40010.00. Ambos son polímeros sulfatados compuestos por poliestireno reticulado, con aproximadamente un 8% de divinil-benceno, con una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq/g de resina seca (forma H⁺). Su diferencia básica es la forma física. Amberlite IRP-69 consiste en partículas 10 con forma irregular, con un intervalo de tamaño de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 149 micrómetros, producidas por molienda de las esferas precursoras de tamaño más grande de Amberlite IRP-120. El producto Dow XYS-40010.00 consiste en partículas esféricas con un intervalo de tamaño de 45 micrómetros a 150 micrómetros.
- 15 20 **[0043]** Otras resinas de intercambio iónico adecuadas incluyen resinas de intercambio de aniones tales como las descritas en la técnica y que están disponibles en el mercado. Estas resinas son particularmente adecuadas para su uso con fármacos ácidos incluyendo, por ejemplo, ácido nicotínico, ácido mefanímico, indometacina, diclofenaco, repaglinida, ketoprofeno, ibuprofeno, ácido valproico, lansoprazol, ambroxol, omeprazol, acetominofeno, topiramato, y carbemazepina, pentobarbital, warfarina, triametreno y prednisolona, así como profármacos tales como isómeros, 25 polimorfos y solvatos de los mismos, así como otros fármacos identificados en la presente memoria y/o conocidos en la técnica.
- 25 **[0044]** Un ejemplo de una resina de intercambio de aniones es una resina de colestiramina, una resina de intercambio de aniones en polvo de tipo base fuerte 1, con una matriz de poliestireno y grupos funcionales amonio 30 cuaternario. El anión intercambiable generalmente es cloruro, que puede intercambiarse por o reemplazarse prácticamente por cualquier especie aniónica. Una resina de colestiramina disponible en el mercado es la resina PUROLITE™ A430MR. Como describe su fabricante, esta resina tiene un intervalo de tamaño de partícula medio de menos de 150 micrómetros, a un pH en el intervalo de 4-6 y una capacidad de intercambio de 1,8 - 2,2 eq/gramo seco. Otra resina de colestiramina de calidad farmacéutica está disponible como DUOLITE™ AP143/1094 [Rohm 35 and Haas], descrita por el fabricante, que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 95%, menor de 10 micrómetros y 40% menor de 50 micrómetros. La bibliografía comercial de los suministradores de estas y otras resinas se incorpora en la presente memoria por referencia (PUROLITE A-430 MR; DOW Cholestryramine USP, Form No. 177-01877-204, Dow Chemical Company; DUOLITE AP143/1083, Rohm and Haas Company, IE-566EDS - Feb 06).
- 40 45 **[0045]** Las resinas de intercambio de cationes, por ejemplo, AMBERLITE IRP-69, son particularmente adecuadas para su uso con fármacos de otras moléculas que tienen funcionalidad catiónica incluyendo, por ejemplo, acicloguanosina, tinitazol, deferiprona, cimetidina, oxicodona, remacemida, nicotina, morfina, hidrocodona, rivastigmina, dextrometorfano, propanolol, betaxolol, 4-aminopiridina, clofenviramina, paroxetina, duloxetina HCl, atomoxetina HCl, risperidona, atovacuona, esmolol, naloxona, fenilpropranolamina, gemifloxacina, oximorfona, hidromorfona, nalbuferina y O-desmetilvenlafaxina, así como profármacos, sales, isómeros, polimorfos y solvatos de los mismos, así como otros fármacos identificados en la presente memoria y/o conocidos en la técnica. Las resinas de intercambio catiónico se seleccionan fácilmente para el uso de estos fármacos básicos u otros fármacos, identificados en la presente memoria, y/o son aquellas que conocen los expertos en la materia.
- 50 55 **[0046]** Las resinas de intercambio de aniones seleccionadas pueden ser tratadas adicionalmente por el fabricante o el comprador para maximizar la seguridad para su uso farmacéutico, o para un rendimiento mejorado de las composiciones. Las impurezas presentes en las resinas pueden eliminarse o neutralizarse mediante el uso de agentes quelantes comunes, antioxidantes, conservantes tales como edetato disódico, bisulfito sódico y similares, incorporándolos en cualquier fase de la preparación, antes de la complejación, durante la complejación, o posteriormente. Estas impurezas, junto con su agente quelante al que se han unido, pueden eliminarse antes del tratamiento adicional de la resina de intercambio iónico con el retardante de la liberación y el recubrimiento de barrera para la difusión.

60 Fármacos

- [0047]** Los fármacos que son adecuados para su uso en estas preparaciones en términos de naturaleza química son moléculas ácidas, básicas, anfóteras o zwiteriónicas. Dichos fármacos incluyen moléculas pequeñas y moléculas más grandes seleccionadas también, incluyendo restos químicos y biológicos tales como, por ejemplo, 65 una proteína o un fragmento de las mismas (por ejemplo, un péptido, polipéptido, etc.) enzima, anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

[0048] Los fármacos que son adecuados para su uso en estas preparaciones incluyen fármacos para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio tales como, por ejemplo, expectorantes antitusivos, tales como fosfato de dihidrocodeína, fosfato de codeína, hidrocloruro de noscapina, hidrocloruro de fenilpropanolamina, 5 guaiacosulfonato de potasio, fendizoato de cloperastina, hidrocloruro de dextrometorfano e hidrocloruro de cloperastina; broncodilatadores, tales como hidrocloruro de dl-metilefedrina y sacarínato de dl-metilefedrina; y antihistaminas, tales como fexofenadina HCl o maleato de dl-clorfeniramina. Otros fármacos útiles para la invención incluyen fármacos para el tratamiento de trastornos del tracto digestivo tales como, por ejemplo, antiespasmódicos del tracto digestivo, incluyendo hidrocloruro de escopolamina, hidrocloruro de metixeno e hidrocloruro de 10 diclromina, fármacos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, fármacos antipsicóticos, incluyendo derivados de fenotiazina (hidrocloruro de clopromacina, etc.) y compuestos de tipo fenotiazina (hidrocloruro de clorprotexeno, etc.), fármacos antiansiedad, tales como derivados de benzodiazepina (hidrocloruro de clordiazepóxido, diazepam, etc.), alprazolam, etc., antidepresivos, tales como compuestos de imipramina (hidrocloruro de imipramina, etc.), respiradona, SSRI como sertralina HCl, paroxiteno 15 HCl, venlafaxina HCl, etc., analgésicos antipiréticos, tales como salicilato sódico, e hipnóticos tales como fenobarbital sódico; fármacos analgésicos opioides, tales como alfentanil, aliprodina, alfadodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desmorfina, dextromoramida, dexocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimexoadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etozeptazina, etilmorfina, etonitaceno fentanilo, heroína, 20 hidrocodona, hidromorfona, hidroxpetidina, isometadona, ketobermidona, levalorfán, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol metazocina, metadona, metopon, morfina, sulfato de morfina, mirofina, nalbufina, narceína, cicomorfina, norlevorfanol, nometadonel nalorfina, normofina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fentorfán, fenazocina, fenoperidina, iminodina, piritamida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, proposifeno, sufenanilo, tramadol, tilina, sales de los mismos, mezclas de 25 cualquiera de los anteriores, agonistas-mu/antagonistas mixtos, combinaciones de antagonista-mu, y similares; y fármacos para el tratamiento de trastornos del sistema respiratorio tales como, por ejemplo, dilatadores coronarios incluineod hidrocloruro de etafenono, antagonistas de calcio, tales como hidrocloruro de verapamil, fármacos hipotensivos, tales como hidrocloruro de hidrazina, hidrocloruro de propranolol e hidrocloruro de clonidina, vasodilatadores/vasoconstrictores periféricos, tales como hidrocloruro de tolazolina, respiradona, otros agentes 30 respiratorios, tales como prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, albuterol, sulfato de albuterol, terbutalina, etc. Los antibióticos pueden ser útiles también, incluyendo macrólidos tales como, fosfato de oleandomicina, tetraciclinas, tales como hidrocloruro de tetraciclina, estreptomicinas, tales como fradiomicina, sulfato, y fármacos de penicilina, tales como amoxicilina, dicloxacilina sódica, hidrocloruro de pivmecilinam y carbenicilinaindano sódico. pueden usarse también fármacos quimioterapéuticos, incluyendo fármacos sulfa, tales como sulfisomidina sódica, 35 fármacos antituberculosis, tales como sulfato de kanamicina, y fármacos antiprotozoarios, tales como hidrocloruro de amodiaquina. Se obtiene un efecto de liberación sostenida excelente en fármacos básicos para el tracto respiratorio, tales como fosfato de dihidrocodeína, hidrocloruro de dl-metilefedrina e hidrocloruro de fenilpropanolamina. Los fármacos ácidos que pueden usarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido deshidrocólico, diflunisal, ácido etacrínico, fenoprofeno, furosemida, gemfibrozilo, ibuprofeno, naproxeno, fenitoína, progencid, sulindac, 40 teofilina, ácido salicílico y ácido acetilsalicílico. Los fármacos básicos que pueden usarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, acetofenazina, amitriptilina, amfetamina, benzotropina, biperiden, bromodifenhidramina, bromfeniramina, carboxinamina, cloperastina, clorciclidina, clorfeniramina, clorfenoxamina, clorpromazina, clemastina, clomifeno, clonidina, codeína, ciclizina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, desipramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dextroanfetamina, dextrometorfano, diclromina, difemafilo, difenhidramina, 45 doxepina, doxilamina, ergotamina, flufenazina, haloperidol, hidrocodona, hidroxicloroquina, hidroxizina, hiosciamina, imipramina, levopropoxifeno, maprotilina, meclizina, mepenzolato, meperidina, mefentermina, mesoridazina, metformina, metadona, metileferdina, metilazina, metescopolamina, metisergida, metoprolol, nortriptileno, noscapina, nilindrina, oxibutinina, oxicodona, oximorfona, ofenadrina, papaverina, pentazocina, fendimetrazina, fentermina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina, promazina, propoxifeno, propanolol, 50 pseudoefedrina, pirilamina, quinidina, escopolamina, dextrometorfano, clorfeniramina y codeína. Los fármacos anfóteros que pueden usarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido aminocaproico, ácido aminosalicílico, hidromorfona, isoxurprina, levorfanol, melfalan, morfina, ácido nalidíxico, y ácido paraaminosalicílico.

[0049] Otros fármacos que se contemplan incluyen metilfenidato, dexmetilfenidato, oximorfona, codeína, 55 hidrocodona, clorfeniramina, niacina, aspirina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos. Las sales incluyen, aunque sin limitación, metilfenidato HCl, dexmetilfenidato HCl, oximorfona HCl, fosfato de codeína, bitartrato de hidrocodona, sulfato de albuterol, fosfato de albuterol, maleato de clorfeniramina, maleato de dexclorfeniramina, metformina HCl, oxibutina HCl, sulfato de albuterol, hidrocloruro de saligenina, hidrocloruro de cetrizina, ranitidina HCl, todos individualmente o en combinaciones.

[0050] Los representantes de otras clases adecuadas de fármacos y fármacos específicos que no se han mencionado aquí pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos 5.900.882 (columnas 7 a 11), cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia. Adicionalmente, los profármacos, sales, isómeros, polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los fármacos identificados anteriormente son útiles en la 65 presente invención. Además, la base libre de las sales indicadas específicamente puede estar sustituida con otras sales farmacéuticamente aceptables, o usarse como base libre o una forma de profármaco.

Complejos de fármaco-resina de intercambio iónico

[0051] La unión del fármaco seleccionado, o combinación de fármacos, a la resina de intercambio iónico puede conseguirse usando métodos conocidos en la técnica. Un experto en la materia, con poca o ninguna experimentación, puede determinar fácilmente el método apropiado dependiendo del fármaco. Típicamente, se usan cuatro reacciones generales para la unión de un fármaco básico, siendo éstas: (a) resina (forma Na^+) más fármaco (forma de sal); (b) resina (forma Na^+) más fármaco (como base libre); (c) resina (forma H^+) más fármaco (forma de sal); y (d) resina (forma H^+) más fármaco (como base libre). Todas estas reacciones excepto (d) tienen subproductos catiónicos, y estos subproductos, al competir con el fármaco catiónico por los sitios de unión en la resina, reducen la cantidad de fármaco unido en el equilibrio. Para fármacos básicos, la unión estequiométrica del fármaco a la resina se consigue solo a través de la reacción (d).

[0052] Puede realizarse cuatro reacciones de unión análogas para la unión de un fármaco ácido a una resina de intercambio de aniones. Estas son: (a) resina (forma Cl^-) más fármaco (forma de sal); (b) resina (forma Cl^-) más fármaco (como ácido libre); (c) resina (forma OH^-) más fármaco (forma de sal); (d) resina (forma OH^-) más fármaco (como ácido libre). Todas estas reacciones excepto (d) tienen subproductos iónicos, y los aniones generados cuando ocurren las reacciones, compiten con el fármaco aniónico por los sitios de unión en la resina, con el resultado de se unen niveles reducidos de fármaco en el equilibrio. Para fármacos ácidos, la unión estequiométrica del fármaco a la resina se consigue solo a través de la reacción (d). La unión puede realizarse, por ejemplo, como un procedimiento discontinuo o en columna, como se sabe en la técnica.

[0053] Típicamente, el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico formado de esta manera se recoge por filtración y se lava con los disolventes apropiados para eliminar cualquier fármaco o subproducto no unido. Los complejos pueden secarse al aire en bandejas, en un secador de lecho fluido, o cualquier otro secador, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

[0054] Para preparar los complejos, el equilibrado discontinuo es una práctica preferida cuando se carga un fármaco en una resina de intercambio iónico en polvo finamente dividida. Debido a este tamaño de partícula fino, la resina de intercambio iónico no se presta por sí misma a operaciones columnares convencionales usadas con las resinas de intercambio iónico. La capacidad de intercambio iónico total representa la capacidad máxima que puede conseguirse para intercambiar cationes o aniones, medida en condiciones de laboratorio ideales. La capacidad que se alcanzará cuando se carga un fármaco en la resina de intercambio iónico estará influida por factores tales como la selectividad inherente de la resina de intercambio iónico por el fármaco, la concentración de fármaco en la solución de carga y la concentración de iones competitivos también presentes en la solución de carga. La tasa de carga estará afectada por la actividad del fármaco y sus dimensiones moleculares, así como por la extensión a la que la fase del polímero se hincha durante la carga.

[0055] Cuando se utiliza un procedimiento discontinuo o en equilibrio para cargar un fármaco en una resina de intercambio iónico, normalmente es deseable cargar tanto como sea posible de la sustancia de valor en la resina de intercambio iónico. La transferencia completa de fármaco desde la solución de carga no es probable en una sola fase de equilibrio. Por consiguiente, puede requerirse más de un equilibrado para conseguir la carga deseada en la resina de intercambio iónico. El uso de dos o más fases de carga, separando la resina de la fase líquida entre las fases, es un medio para conseguir la carga máxima de fármaco sobre la resina de intercambio iónico, aunque ocurre pérdida de fármaco desde la fase líquida en la fase final.

[0056] Aunque se requieren experimentos de laboratorio controlados cuidadosamente para establecer las condiciones precisas de carga y elución, pueden usarse unos pocos principios generales. La alta capacidad de carga estará favorecida por una alta densidad de carga en el fármaco. Una alta tasa de carga se ve favorecida por un menor peso molecular. Las mayores concentraciones de fármaco en la solución de carga, con un mínimo de iones de competición, favorecerá también una capacidad de adsorción mayor.

[0057] La cantidad de fármaco que puede cargarse en una resina típicamente variará de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 75% en peso de las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico. Un experto, con experimentación limitada, puede determinar la carga óptima para cualquier complejo de fármaco-resina. En una realización, puede emplearse una carga de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% en peso, más deseablemente de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% en peso de las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico. Pueden emplearse ventajosamente cargas típicas de aproximadamente un 25% en peso de partículas de fármaco-resina de intercambio iónico.

[0058] De esta manera, en un aspecto, la invención proporciona complejos de fármaco-resina de intercambio iónico que comprenden un fármaco cargado en una resina de intercambio iónico como se describe en la presente memoria. Los fármacos y las resinas de intercambio iónico pueden seleccionarse fácilmente entre aquellos fármacos y resinas descritos en la presente memoria. La invención proporciona adicionalmente matrices de fármaco-resina de intercambio iónico definidas como sigue.

Retardantes de la liberación

[0059] La velocidad de liberación de fármaco desde las composiciones de la presente invención puede prolongarse o modificarse adicionalmente tratando el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico antes de la aplicación del recubrimiento de barrera para la difusión, permeable en agua, descrito en la presente memoria, con un retardante de la liberación, que es un polímero insoluble en agua o una combinación de polímeros insolubles en agua.

[0060] Ventajosamente, el retardante de la liberación no forma una capa separada sobre el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, pero forma una matriz entre ellos. Los ejemplos de retardantes de la liberación adecuados incluyen, por ejemplo, un polímero de acetato de polivinilo o una mezcla de polímeros que contienen los mismos (por ejemplo, KOLlicoat SR 30D), acetatos de celulosa, polímeros de etilcelulosa (por ejemplo, AQUACOAT™ ECD-30 o SURELEASE™), polímeros o copolímeros basados en acrílico (por ejemplo, el representado por la familia EUDRAGIT de resinas acrílicas), ftalato de celulosa o cualquier combinación de dichos polímeros o sistemas poliméricos insolubles en agua, todos definidos en la presente memoria como "retardantes de la liberación". Estos retardantes, cuando se usan, pueden prolongar adicionalmente o alterar la liberación del fármaco del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto, y maximizar la obtención del perfil de liberación deseado. Adicionalmente, el uso de un retardante de la liberación permite, en algunos casos, reducir la cantidad de espesor de recubrimiento necesario para alcanzar una liberación de fármaco prolongada de hasta 24 horas. Estos retardantes pueden usarse en cualquier forma sustancialmente pura, o como una preparación convencional obtenida de un vendedor. El retardante de la liberación preferido es un polímero de acetato de polivinilo como se describe en la presente memoria, o un polímero acrílico de la familia EUDRAGIT. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados de la familia EUDRAGIT pueden incluir, por ejemplo, un copolímero que comprende acrilato de etilo y metacrilato de etilo (por ejemplo, EUDRAGIT NE-30D), o EUDRAGIT RS, RL30D, RL100, o NE, que son polímeros muy independientes del pH; aunque menos deseable, pueden seleccionarse ciertos miembros dependientes del pH de la familia de polímeros EUDRAGIT, por ejemplo, polímeros L, S y E.

[0061] La cantidad de polímero que se añade como un retardante de la liberación típicamente variará de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 30% o mayor en peso de las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico recubiertas. Más preferentemente, el retardante de la liberación, si se usa, estará en un intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% y, más preferentemente, en el intervalo de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 15% en peso de las partículas de fármaco-resina de intercambio iónico no recubiertas, dependiendo de la naturaleza del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico y del perfil de liberación deseado del agente o agentes medicinales.

[0062] Estos retardantes de la liberación pueden añadirse durante la formación del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico en el comienzo, a la mitad o después de que una cantidad sustancial de formación de complejo haya tenido lugar. En la realización más preferida, el retardante se añade después de la formación del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico. Tras mezclar las partículas del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico con el retardante de la liberación, la mezcla se seca y se muele apropiadamente. En algunos casos, la molienda puede realizarse antes del secado completo del complejo y, después, secado de nuevo adicionalmente seguido de molienda, para obtener las características deseadas del complejo.

[0063] Otra realización es el uso de un agente de impregnación (solvatación) como un retardante de la liberación incorporado en el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable, antes de la adición del recubrimiento de base acuosa. Este agente de impregnación (solvatación) es un agente hidrófilo (soluble en agua) ejemplificado por aquellos materiales descritos, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 4.221.778 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada Nº US 2003/009971 A1, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en la presente memoria. Los ejemplos específicos de agentes de impregnación adecuados incluyen propilenglicol, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona (por ejemplo, KOLLIDON™ K30), manitol, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa y sorbitol.

Sistema de recubrimiento

[0064] El sistema de recubrimiento de la presente invención proporciona varias ventajas en la preparación del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto. Más particularmente, los polímeros usados en el recubrimiento de la invención son insolubles en agua y, generalmente, de naturaleza no iónica. Los polímeros de recubrimiento evitan problemas asociados con la adhesividad relativamente alta que se encuentra con la aplicación y curado de los sistemas de recubrimiento de la técnica anterior (incluyendo, por ejemplo, polímeros iónicos y aquellos del sistema de polímero de marca EUDRAGIT™). Los presentes inventores han encontrado estos problemas con la adhesividad de los sistemas de la técnica anterior, que dan como resultado una aglomeración indeseable de las partículas recubiertas, y requieren un procesamiento adicional para separar las partículas recubiertas con estos polímeros. Anteriormente en la técnica se han realizado intentos por resolver este problema incluyendo, por ejemplo, la adición de agentes antiadherentes a los sistemas de recubrimiento de la técnica anterior. Sin embargo, dichos agentes no resuelven satisfactoriamente estos problemas. Adicionalmente, los presentes inventores han encontrado que los sistemas de recubrimiento de la técnica anterior bien conocidos, basados en el uso de muchos de los

polímeros de marca EUDRAGIT™ (y polímeros iónicos), tienen inconvenientes adicionales por otras razones, puesto que provocan problemas de estabilidad física, incluyendo aglomeración y migración de color cuando se usa un colorante para formulaciones en suspensión líquida.

5 **[0065]** El sistema de recubrimiento de la presente invención puede aplicarse como una dispersión sustancialmente no adherente, sin problemas de aglomeración asociados con ciertos sistemas de recubrimiento de la técnica anterior durante el procedimiento de recubrimiento y durante el curado a alta temperatura. Adicionalmente, el sistema de recubrimiento de la invención proporciona un recubrimiento de barrera de alta resistencia a tracción.

10 **[0066]** En una realización, la capa de recubrimiento de barrera es de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 200% en peso del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto. En otra realización, la capa de recubrimiento de barrera es de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50% en peso del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 45% en peso del complejo no recubierto o de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 40% en peso del complejo 15 de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto.

[0067] Adecuadamente, la presente invención proporciona un recubrimiento de barrera que comprende un polímero insoluble en agua, que comprende un polímero acetato de polivinilo, o una mezcla de polímeros que comprende un polímero acetato de polivinilo. En una realización, el recubrimiento de barrera contiene, 20 adicionalmente, un plastificante que puede facilitar el recubrimiento uniforme del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, y potencia la resistencia a tracción de la capa de recubrimiento de barrera.

[0068] Las dispersiones de recubrimiento de base acuosa de la presente invención, que se usan para proporcionar un recubrimiento de barrera para la difusión, están caracterizadas por tener una adherencia relativamente baja en 25 ausencia o presencia de plastificantes, y proporcionan un alto porcentaje de alargamiento de la película de polímero (elasticidad) a rotura, en presencia o ausencia de plastificantes. Más específicamente, el recubrimiento de película de polímero está caracterizado por presentar una adhesividad, según se mide por el método de Hössel descrito por P. Hössel, Cosmetics and Toiletries, 111 (8) 73 (1996) a 20 °C/80% HR y 30 °C/75% HR, de aproximadamente 2 o menor, en presencia o ausencia de un plastificante y, preferentemente, de aproximadamente 0,5 o menor.

30 **[0069]** El uso de una barrera de película relativamente poco adhesiva de la presente invención, que usa un polímero de acetato de polivinilo (PVA), facilita un procesamiento más rápido y fácil de la composición de recubrimiento, y permite el uso de menores cantidades de plastificante. Esto proporciona un alargamiento potenciado (elasticidad) y flexibilidad del recubrimiento de película, una propiedad deseable de la película de 35 polímero, sin aumentar significativamente el espesor de la película a niveles indeseables debido al uso de un plastificante.

[0070] Un sistema de recubrimiento útil en la invención, que preferentemente contiene un polímero de acetato de polivinilo, está caracterizado por tener una capacidad de formación de película a una temperatura relativamente 40 baja, es decir, de aproximadamente 20 °C o menor, sin un plastificante. La combinación de un plastificante con un sistema de polímero de acetato de polivinilo reduce adicionalmente la temperatura de formación de película del sistema de acetato de polivinilo.

[0071] De esta manera, los criterios de selección para el plastificante incorporado en la composición de dispersión 45 de polímero de base acuosa es potenciar una alta flexibilidad o alargamiento (elasticidad) del recubrimiento de película a rotura, medido mediante el analizador de textura TA-XT2 HiR (Stable Microsystems), y mediante el método presentado por el fabricante en su bibliografía [es decir, Jan-Peter Mittwollen, Evaluation of the Mechanical Behavior of Different Sustained Release Polymers, Business Briefing: Pharmagenerics, 2003, págs. 1-3, BASF], de al menos aproximadamente un 100%, al menos aproximadamente un 125% y, preferentemente, en un intervalo 50 entre aproximadamente un 150% y aproximadamente un 400%, sin que aumente sustancialmente la adhesividad de la película de polímero más de aproximadamente 2 (midiéndose la película mediante el método de Hössel referenciado anteriormente, independientemente de cualquier composición en la que se haya depositado). Los mayores intervalos de elasticidad normalmente se consiguen con recubrimientos de la presente invención mediante el uso de una cantidad relativamente pequeña de plastificante. Mediante el uso de una cantidad relativamente 55 pequeña de plastificante, el plastificante no consigue niveles suficientemente altos para afectar negativamente a las propiedades del recubrimiento. Se ha descubierto que estos objetivos se consiguen mediante el uso de un porcentaje en peso relativamente menor del plastificante o plastificantes seleccionados, basado en el porcentaje en peso de los sólidos en la película de base acuosa que forma la composición de polímero.

60 **[0072]** Generalmente, se usa un plastificante en el intervalo de porcentaje, o una se combinan mezcla de plastificantes para hacer un total de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 50% en peso de la capa de recubrimiento, más preferentemente de aproximadamente un 2,5% a aproximadamente un 20% en peso de la capa de recubrimiento sobre el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto. Preferentemente, un plastificante en el intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% en peso de la capa de 65 recubrimiento, basado en el complejo recubierto, proporciona las propiedades más deseables.

[0073] Los plastificantes adecuados son solubles en agua e insolubles en agua. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, sebacato de dibutilo, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol polivinílico, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de tributilo, triacetina y Solufor® P (2-pirrolidona) y mezclas de los mismos. Otros plastificantes se describen en la publicación de solicitud de patente US 2003/0099711 5 A1, 29 de mayo de 2003, página 4 (0041), cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia.

[0074] La composición de recubrimiento de la presente invención, preferentemente, se aplica en forma de una dispersión de recubrimiento acuosa basada en polímero de acetato de polivinilo (PVA). El PVA es insoluble en agua a temperatura ambiente. El PVA puede usarse en forma sustancialmente pura o como una mezcla. Una mezcla 10 comercial contiene principalmente un polímero de acetato de polivinilo, un estabilizador, y cantidades minoritarias de un tensioactivo, tal como lauril sulfato sódico. Más específicamente, la solución de recubrimiento de base acuosa preferida es KOLlicoat SR 30 D (BASF Corporation), y cuya composición es aproximadamente 27% de polímero de PVA, aproximadamente 2,7% de polivinilpirrolidona (PVP), aproximadamente 0,3% de lauril sulfato sódico (contenido de sólidos del 30% p/p). Véase también la Patente de Estados Unidos 6.066.334, que se incorpora por 15 referencia en la presente memoria. El PVP y el tensioactivo ayudan a estabilizar la dispersión acuosa del PVA. Generalmente, dichos componentes de estabilización están presentes en una cantidad que hace un total menor de aproximadamente el 10% p/p y, preferentemente, menor de aproximadamente el 5% p/p. En una realización, si se usa una forma sustancialmente pura de PVA, puede disolverse en un disolvente no acuoso adecuado para proporcionar una solución de recubrimiento para el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.

20 **[0075]** En una realización particularmente deseable, los inventores han descubierto que la liberación modificada óptima se obtiene cuando la dispersión acuosa KOLlicoat™ SR-30D se cura. Preferentemente, el recubrimiento se cura durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En realizaciones alternativas, el recubrimiento se cura durante aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas y, preferentemente, aproximadamente 5 horas a una 25 alta temperatura, por ejemplo, aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C y, preferentemente, aproximadamente 60 °C.

30 **[0076]** Cuando el recubrimiento de barrera comprende un polímero de PVA, el polímero de PVA está presente en una cantidad de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 90% p/p de la capa de recubrimiento de barrera 35 final, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85% p/p de la capa de recubrimiento de barrera final.

[0077] Cuando el recubrimiento de barrera comprende también PVP como un componente estabilizador (por ejemplo, está presente en KOLlicoat™ SR 30D), la capa de recubrimiento de barrera final generalmente contiene 35 de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% p/p de polivinil pirrolidona.

[0078] La velocidad de liberación de los presentes recubrimientos de polímero de base acuosa de la invención, que están diseñados para proporcionar una dosificación acabada ingerible por vía oral de las composiciones farmacéuticas, tales como suspensión líquida, comprimidos, etc., está adaptada para proporcionar el perfil de 40 liberación de fármaco deseado durante un periodo de aproximadamente 8 a 24 horas y, preferentemente, de 12 a 24 horas. Esta velocidad de liberación programable puede controlarse principalmente mediante dos variables, es decir, el espesor del recubrimiento de la barrera para la difusión del recubrimiento de película polimérica y, opcionalmente, aunque preferido, el uso de un componente "retardante de la liberación" como se ha descrito anteriormente, añadido al complejo de fármaco-resina de intercambio iónico para formar una matriz de partículas fina antes de la etapa de 45 recubrimiento con película de polímero. El retardante de la liberación es preferentemente un polímero insoluble en agua, como se ha descrito anteriormente, tal como una dispersión de PVA, que tiene la misma o una composición similar de sólidos que la dispersión de polímero de recubrimiento formador de película de base acuosa preferido, descrito en la presente memoria, usado en la etapa de recubrimiento, o un polímero basado en acrílico disponible en el mercado con el nombre comercial EUDRAGIT™, fabricado por Rohm Pharma Polymers. Las propiedades de las 50 diferentes composiciones de EUDRAGIT™ disponibles en el mercado se describen en la bibliografía de Rohm Pharma y se describen también en la Patente de Estados Unidos 6.419.960 (columnas 10-11), cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia. Otros polímeros insolubles en agua incluyen aquellos mostrados en la columna 10, líneas 41-53 de la Patente de Estados Unidos 6.419.960, cuya descripción se incorpora en la 55 presente memoria por referencia.

55 FORMULACIONES DE DOSIS ACABADAS

[0079] Los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico de la presente invención pueden formularse fácilmente sin excipientes farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos 60 en la materia. En una realización, estas formulaciones contienen un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico sustancialmente recubierta de la invención, opcionalmente con un retardante de la liberación. En otra realización, dichas formulaciones pueden contener también una cantidad seleccionada de un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto, opcionalmente con un retardante de la liberación, como se describe en la 65 presente memoria. En ciertas formulaciones, están presentes mezclas de complejos de fármaco-resina de intercambio iónico recubiertos y complejos de fármaco-resina de intercambio iónico no recubiertos. Estas formulaciones pueden contener cualquier proporción adecuada de producto recubierto a no recubierto.

- [0080]** Por ejemplo, una formulación de la invención que contiene el componente activo dextrometorfano, deseablemente contiene una mezcla del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de la invención y un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto de la invención, para conseguir el perfil de liberación óptimo. El complejo de dextrometorfano-resina de intercambio iónico no recubierto y el complejo de dextrometorfano-resina de intercambio iónico recubierto puede estar presente en una proporción de 100:1 a 1: 100 en peso. En ciertas realizaciones, la proporción puede ser de aproximadamente 30:70, a aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, en peso.
- 10 **[0081]** En otra realización más, las formulaciones de la invención pueden contener más de un componente activo, por ejemplo, la formulación puede contener más de un fármaco cargado en una resina de intercambio iónico para formar el complejo de la invención. Como otro ejemplo, la formulación puede contener un primer complejo de fármaco-resina de intercambio iónico de la invención, en combinación con otro componente activo (fármaco), que puede estar en un segundo complejo de fármaco-resina de intercambio iónico de la invención. En otro ejemplo más, 15 la formulación puede contener un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico de la invención en combinación con uno o más componentes activos, que no están en un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.
- [0082]** El complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de la invención puede formularse para suministrarlo por cualquier vía adecuada incluyendo, por ejemplo, oral, tópica, intraperitoneal, transdérmica, 20 sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local (por ejemplo, mediante un catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Preferentemente, el complejo se formula para administración oral.
- [0083]** La composición de fármaco-resina de intercambio iónico preparada de esta manera puede almacenarse 25 para un uso futuro, o formularse inmediatamente con vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales, para preparar composiciones ingeribles acabadas para su suministro por vía oral, a través de un tubo nasogástrico o por otros medios. Las composiciones de acuerdo con esta invención, por ejemplo, pueden tomar la forma de preparaciones líquidas, tales como suspensiones, o preparaciones sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos encapsulados, sublinguales, polvos, obleas, tiras, geles incluyendo liquigels, etc. En una realización, 30 un comprimido de la invención se formula como un comprimido de disgregación oral. Dichos comprimidos de disolución oral pueden disgregarse en la boca en menos de aproximadamente 60 segundos.
- [0084]** Las composiciones de fármaco-resina de intercambio iónico recubiertas pueden formularse usando 35 vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales, y técnicas bien establecidas. Sin limitarse a esto, dichos vehículos o excipientes convencionales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos (es decir, derivados de celulosa y derivados acrílicos), lubricantes (es decir, estearato de magnesio o de calcio, o aceites vegetales, polietilenglicoles, tales como lauril sulfato sódico o polimonoestearato de polioxieteno), espesantes, solubilizadores, humectantes, disgregantes, colorantes, aromatizantes, agentes estabilizadores, edulcorantes y materiales varios, tales como tampones y adsorbentes para preparar una composición farmacéutica particular. Los 40 agentes de estabilización pueden incluir conservantes y antioxidantes, entre otros componentes que resultarán fácilmente evidentes para un experto en la materia.
- [0085]** Los espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, tragacanto; goma de xantano; bentonita; almidón; goma arábiga y alquiléteres inferiores de celulosa (incluyendo los derivados hidroxi y carboxi de éteres de celulosa). Los 45 ejemplos de celulosa incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetylcelulosa sódica, celulosa microcristalina (MCC) y MCC con carboxi metil celulosa sódica. En una realización, se usa tragacanto y se incorpora en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1,0% en peso por volumen (p/v) de la composición y, más preferentemente, aproximadamente un 0,5% p/v de la composición. La goma de xantano se usa la cantidad de aproximadamente un 0,025% p/v a aproximadamente un 0,5% p/v y, 50 preferentemente, de aproximadamente un 0,25% p/v.
- [0086]** Las composiciones de resina de intercambio iónico de liberación sostenida pueden incluir una composición humectante para dar al líquido mayor viscosidad y estabilidad. Los humectantes adecuados útiles en las formulaciones acabadas incluyen glicerina, polietilenglicol, propilenglicol y mezclas de los mismos.
- 55 **[0087]** Las composiciones líquidas orales de la presente invención pueden comprender también uno o más tensioactivos en cantidades de hasta aproximadamente un 5,0% p/v y, preferentemente, de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 3,0% p/v de la formulación total. Los tensioactivos útiles en la preparación de las composiciones acabadas de la presente invención generalmente son materiales orgánicos que ayudan en la 60 estabilización y dispersión de los ingredientes en sistemas acuosos para una composición homogénea adecuada. Preferentemente, los tensioactivos de elección son tensioactivos no iónicos, tales como monooleato de polí(oxietileno)(20) sorbitano, y monooleato de sorbitano. Estos se conocen en el mercado como TWEENS y SPANS, y se producen en una amplia variedad de estructuras y pesos moleculares.
- 65 **[0088]** Aunque puede usarse uno cualquiera de un número de tensioactivos, preferentemente se emplea un compuesto de un grupo que comprende copolímeros de polisorbato de (sorbitan-mono-9-octadecenoato-poli(oxi-1,2-

etanidiilo)). Este compuesto también tiene funciones añadidas para mantener cualquier aroma y edulcorante disueltos y dispersados homogéneamente en la solución.

5 **[0089]** Los polisorbatos adecuados incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 80 y mezclas de los mismos. Más preferentemente, se emplea polisorbato 80. El componente tensoactivo comprenderá de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2,0% p/v de la composición total y, preferentemente, comprenderá aproximadamente un 0,1% p/v del peso total de la composición.

10 **[0090]** Un segundo emulsionante/tensioactivo útil, en combinación con polisorbatos, que puede emplearse es preferentemente un poloxámero, tal como Poloxámero 407. El Poloxámero 407 tiene un HLB (balance hidrófilo/lipófilo) de aproximadamente 22 y se comercializa con el nombre comercial Pluronics-127 (BASF - NJ). Los dos tensioactivos pueden emplearse en cantidades sustancialmente equivalentes. Por ejemplo, cada uno de Poloxámero 407 y polisorbato 80 pueden emplearse juntos a niveles de aproximadamente un 0,02% a 15 aproximadamente un 4,0% p/v del peso total de la formulación.

[0091] La suspensiones acuosas pueden obtenerse dispersando las composiciones de fármaco-resina de intercambio iónico en un vehículo adecuado, opcionalmente con la adición de un agente o agentes potenciadores de la viscosidad adecuados (por ejemplo, derivados de celulosa, goma de xantano, etc.). Las suspensiones no acuosas pueden obtenerse dispersando las composiciones anteriores en un vehículo de base no acuosa adecuado, 20 opcionalmente con la adición de un agente o agentes potenciadores de la viscosidad adecuados (por ejemplo, grasas comestibles hidrogenadas, estearato de aluminio, etc.). Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja o aceite de semilla de soja o aceites vegetales fraccionados, tales como aceite de coco fraccionado.

25 **[0092]** Los conservantes útiles incluyen, aunque sin limitación, benzoato sódico, ácido benzoico, sorbato potásico, sales de edetato (conocidas también como sales de ácido etilendiaminatetracético o EDTA, tales como EDTA disódico), parabenos (por ejemplo, metil, etil, propil o butil-hidroxibenzoatos, etc.) y ácido sóblico. Entre los conservantes útiles se incluyen agentes quelantes, algunos de los cuales se han indicado anteriormente y otros agentes quelantes por ejemplo, ácido nitrilotriacético (NTA); ácido etilendiamineacetracético (EDTA), ácido 30 hidroxietilelendiaminatriacético (HEDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DPTA), ácido 1,2-diaminopropanotetraacético (1,2-PDTA); ácido 1,3-diaminopropanotetraacético (1,3-PDTA); ácido 2,2-etylendioxibis [etiliminodiacético] (EGTA); 1,10-bis(2-piridilmethyl)-1,4,7,10-tetraazadecano (BPTETA); etilendiamina (EDAMINA); ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético (CDTA); etilendiamina-N,N'-diacetato (EDDA); metosulfato de fenacina (PMS); 2,6-dicloro-indofenol (DCPIP); bis(carboximetil)diaza-18-corona-6 (CORONA); porfina; clorofilina; 35 dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol); ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico; ácido mágico y sales de los mismos. Los conservantes indicados anteriormente son ejemplares, pero cada conservante debe evaluarse en cada formulación para asegurar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los métodos para evaluar la eficacia de los conservantes en formulaciones farmacéuticas los conocen los expertos en la materia. Los conservantes preferidos son los conservantes de parabeno, que incluyen metil, etil, propil, y butil parabeno. El metil y propil parabeno son los 40 más preferibles. Preferentemente, tanto metil como propil parabeno están presentes en la formulación en una proporción de metil parabeno a propil parabeno de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 16:1, preferentemente 9:1.

45 **[0093]** En el caso de que se utilicen edulcorantes auxiliares, la presente invención contempla la inclusión de estos edulcorantes bien conocidos en la técnica, incluyendo edulcorantes tanto naturales como artificiales. De esta manera, los edulcorantes adicionales pueden elegirse entre la siguiente lista no limitante: agentes edulcorantes solubles en agua, tales como monosacáridos y polisacáridos, tales como xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, maltosa, almidón parcialmente hidrogenado o sólidos de jarabe de almidón y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol y mezclas de 50 los mismos;

55 **[0094]** En general, la cantidad de edulcorante variará con la cantidad deseada de edulcorantes seleccionados para una formulación líquida particular. Esta cantidad normalmente será de un 0,001 a aproximadamente un 90% en peso, por volumen de la composición líquida final, cuando se usa un edulcorante fácilmente extraíble. Los edulcorantes solubles en agua descritos anteriormente se usan preferentemente en cantidades de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 70% en peso por volumen y, más preferentemente, de aproximadamente un 10 a 60 aproximadamente un 50% en peso por volumen de la composición líquida final. En contraste, los edulcorantes artificiales [por ejemplo, sacralosa, acesulfamo K y edulcorantes basados en dipéptido] se usan en cantidades de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 5,0% y, más preferentemente, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,5% en peso por volumen de la composición líquida final. Estas cantidades son ordinariamente necesarias para conseguir un nivel deseado de edulcorantes independiente del nivel de aroma conseguido a partir de los aceites aromáticos.

65 **[0095]** Los aromatizantes adecuados incluyen aromas tanto naturales como artificiales, y se contemplan mentas tales como hierbabuena, mentol, vainilla artificial, canela y diversos aromas vegetales, tanto individuales como mezclados, aceites esenciales (es decir, timol, eucalipto, mentol y salicilato de metilo) y similares. La cantidad de

aromatizante empleado normalmente es una cuestión de preferencia sujeta a factores tales como tipo de aroma, aroma individual y potencia deseada. De esta manera, la cantidad puede variarse para obtener el resultado deseado en el producto final. Dichas variaciones están dentro de las capacidades de los expertos en la materia, sin necesidad de experimentación excesiva. Los aromatizantes generalmente se utilizan en cantidades que variarán dependiendo 5 del aroma individual y, por ejemplo, pueden variar en cantidades de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 3% en peso por volumen del peso de la composición final.

[0096] Los colorantes útiles en la presente invención incluyen los pigmentos tales como dióxido de titanio, que pueden incorporarse en cantidades de hasta aproximadamente un 1% en peso por volumen y, preferentemente, 10 hasta aproximadamente un 0,6% en peso por volumen. También, los colorantes pueden incluir tintes adecuados para alimentos, fármacos y aplicaciones cosméticas y conocidos como colorantes D&C y F.D. & C., y similares. Los materiales aceptables para el espectro de uso anterior son preferentemente solubles en agua. Los ejemplos ilustrativos incluyen tinte indigoide conocido como Azul F.D. & C. Nº 2, que es la sal disódica del ácido 5,5'indigoestañodisulfónico. Análogamente, el colorante conocido como Verde F.D. & C. Nº 1 comprende un 15 colorante de trifenilmetano, y es la sal monosódica de 4-[4-N-etil p-sulfobencilamino)difenilmetilen]-[1-(N-etil-N-p-sulfoniobencil)-2,5-ciclohexadienimina]. Una cita completa de todos los colorantes F.D. & C. y D. & C., y sus estructuras químicas correspondientes, puede encontrarse en Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, en el Volumen 5, páginas 857-884, texto que por consiguiente se incorpora en la presente memoria por referencia.

20 **[0097]** Los aceites y grasas adecuados que son utilizables incluirían grasas vegetales o animales parcialmente hidrogenadas, tales como aceite de coco, aceite de almendra de palma, sebo de ternera, manteca de cerdo y similares. Estos ingredientes se utilizan generalmente en cantidades con respecto al producto comestible de hasta aproximadamente un 7,0% en peso y, preferentemente, hasta aproximadamente un 3,5% en peso del producto final.

25 **[0098]** Los agentes humectantes pueden emplearse también en las composiciones de la invención para facilitar la dispersión de cualquier ingrediente hidrófobo. La concentración de los agentes humectantes en la composición debería seleccionarse para conseguir una dispersión óptima del ingrediente dentro de la composición con la menor concentración factible de agente humectante. Debe apreciarse que una concentración en exceso de agente humectante puede provocar que la composición, en forma de una suspensión, flocule. Los expertos en la materia 30 son conocedores de métodos empíricos adecuados para determinar los agentes humectantes y concentraciones apropiadas para conseguir la dispersión óptima, y evitar la floculación. Los agentes humectantes adecuados se muestran en la Farmacopea US 29.

[0099] En otro aspecto, la invención proporciona un producto que contiene un complejo de fármaco-resina de 35 intercambio iónico recubierto de la invención.

[0100] En algunas realizaciones, los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico recubiertos de la invención están en envases en una forma lista para administración, por ejemplo, un envase tipo blíster, un frasco, jeringas, envases de lámina metálica, estuches u otro recipiente adecuado. En otras realizaciones, las composiciones de la 40 invención están en forma concentrada en envases, opcionalmente con el diluyente requerido para crear una solución final para administración. En otras realizaciones más, el producto contiene un compuesto útil en la invención en forma sólida y, opcionalmente, un recipiente diferente con una base de suspensión adecuada u otro vehículo para el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico útil en la invención.

45 **[0101]** En otras realizaciones más, los envases/kits anteriores incluyen otros componentes, por ejemplo, un aparato/dispositivo dosificador, instrucciones para dilución, mezcla y/o administración del producto, otros recipientes, tubos nasogástricos, etc. Otros de estos componentes de envase/kit resultarán fácilmente evidentes para un experto en la materia.

50 **[0102]** Los dispositivos se han descrito, y muchos están disponibles en el mercado, lo que proporciona una administración de fármaco medida, incluyendo dispositivos de infusión controlada (por ejemplo, analgesia controlada por el paciente), inhaladores de dosis medida y bombas implantables. Por ejemplo, se han descrito diversos dispositivos de medición de líquido para frascos estrujables [Patente de Estados Unidos Nº 6.997.358, Patente de Estados Unidos Nº 3.146.919, presentada en 1960, Patente de Estados Unidos Nº 3.567.079, presentada en 1968 y 55 documento GB 2201395, presentado en 1986]. Un dispositivo para dispensar múltiples composiciones se proporciona en la de Patente de Estados Unidos Nº 6.997.219.

[0103] Los métodos y aparatos para suministrar fármacos a través de tubos nasogástricos los conocen bien los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, E. Bryson, "Drug Administration via Nasogastric Tube", Nurs Times, 19-60 25 de abril de 2001, 97(16): 51. La presente invención puede suministrarse fácilmente usando dichos dispositivos. Los tubos nasogástricos adecuados están disponibles en el mercado y/o se han descrito. Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.334.166; Patente de Estados Unidos Nº 5.322.073; Patente de Estados Unidos Nº 4.619.673; Patente de Estados Unidos Nº 4.363.323.

65 **[0104]** Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más específicamente las composiciones de liberación modificadas de la presente invención, y no pretenden ser limitantes. Son para fines ilustrativos únicamente y se

piensa que los cambios y variaciones pueden hacerse sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

[0105] Los ejemplos 1 a 17 son ilustrativos de la preparación de complejos de fármaco-resina de intercambio iónico recubiertos típicos de la presente invención. Algunas muestras de las composiciones descritas en estos 5 ejemplos se procesaron adicionalmente en formas de dosificación acabadas, y otras se almacenaron para una formulación futura, y el ensayo de estabilidad se realizó en condiciones aceleradas y de temperatura ambiente.

[0106] El Ejemplo 18 ilustra las composiciones de un comprimido disgregable por vía oral, usando las 10 composiciones de la presente invención.

[0107] El Ejemplo 19 y 20 proporcionan las composiciones que contienen EUDRAGIT y AQUACOAT como 15 composiciones de recubrimiento que daban como resultado la migración de color y provocaban floculación/aglomeración.

[0108] El Ejemplo 21 y 22 ilustran formulaciones de la invención que reducen el abuso potencial de los fármacos usando el fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de la presente invención.

Preparación de los complejos de fármaco-resina recubiertos

20 Ejemplo 1

Preparación del Complejo de Morfina Resina Recubierto

[0109]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Morfina Resina	
Sulfato de Morfina	450 g
Agua Purificada	5 l
RESINA AMBERLITE IRP-69	807 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	501 g
Complejo de Morfina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Agua purificada	533 g
Complejo de Morfina Resina	600 g

25

[0110] El complejo de morfina resina se preparó disolviendo en primer lugar 450 g de sulfato de morfina en 5 litros de agua purificada, y añadiendo después lentamente 807 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua 30 purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente el 25%. Despues se añadieron lentamente 501 g de KOLlicoat™ SR-30D al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente un 20%. Los gránulos semi-secados se molieron después a través 35 de un tamiz de malla 40, usando un molino de marca CO-MIL™, y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™ [QUADRO].

[0111] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 952 g de KOLlicoat™ SR-30D, 14 g de triacetina en 40 533 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 por aplicación de 1.350 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Morfina Resina usando el procedimiento WURSTER, que dio como resultado una ganancia de peso del 45%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 77-82 °C, temperatura de producto de 26-33 °C, flujo de aire de 17-18 cfm, presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el 45 acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 5-8 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Morfina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 2**Preparación del Complejo de Oxicodona Resina Recubierto**

5 [0112]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Oxicodona Resina	
Oxicodona HCl	450 g
Agua Purificada	8 l
resina AMBERLITE IRP-69	1.427 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	500 g
Complejo de Oxicodona Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Agua Purificada	462 g
Complejo de Oxicodona Resina	600 g

[0113] El Complejo de Oxicodona Resina se preparó disolviendo en primer lugar 450 g de oxicodona HCl en 8 litros de agua purificada y añadiendo después lentamente 1.427 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de 10 decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente un 15%. Después se añadieron lentamente 500 g de KOLlicoat™ SR-30D al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ 15 hasta un contenido de humedad de aproximadamente un 12%. Los gránulos semi-secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™.

20 [0114] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 825 g de KOLlicoat™ SR-30D, 12 g de triacetina en 462 g de agua purificada y se mezcló durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.200 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Oxicodona Resina usando el procedimiento WURSTER, que dio como resultado una ganancia de peso del 40%. Las 25 condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 70-80 °C, temperatura de producto de 25-31 °C, flujo de aire de 16-17 cfm, presión en la boquilla de 2,5-3,0 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 3-5 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Oxicodona Resina Recubierto se puso entonces a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 3

30

Preparación del Complejo de Albuterol Resina Recubierto

[0115]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Albuterol Resina	
Sulfato de Albuterol	286 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1837 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	640 g
Complejo de Albuterol Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Agua Purificada	533 g
Complejo de Albuterol Resina	600 g

35 [0116] El Complejo de Albuterol Resina se preparó disolviendo en primer lugar 286 g de sulfato de albuterol en 8 litros de agua purificada y después se añadiendo lentamente 1837 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ 40 mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente un 30%. Después se añadieron

lentamente 640 g de KOLlicoat™ SR-30D al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta un contenido de humedad de aproximadamente un 25%. Los gránulos semi-secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™, y se continuó el secado a 50 °C hasta que el 5 contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

[0117] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 952 g de KOLlicoat™ SR-30D, 14 g de triacetina en 533 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un 10 procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.350 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Albuterol Resina usando el procedimiento WURSTER, que dio como resultado una ganancia de peso del 45%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 60 °C, temperatura de producto de 31-34 °C, flujo de aire de 18-19 cfm, presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 3-6 g/min, de manera que se consiguió un 15 recubrimiento uniforme. El Complejo de Albuterol Resina Recubierto se puso a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 4

20 Preparación del Complejo de Metilfenidato Resina Recubierto

[0118]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Metilfenidato Resina	
Metilfenidato HCl	500 g
Agua Purificada	8 l
resina AMBERLITE IRP-69	1.306 g
sistema de polímero EUDRAGIT NE-30D	467 g
Complejo de Metilfenidato Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Agua Purificada	356 g
Complejo de Metilfenidato Resina	600 g

[0119] El Complejo de Metilfenidato Resina se preparó disolviendo en primer lugar 500 g de metilfenidato HCl en 8 25 litros de agua purificada y añadiendo después lentamente 1.306 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue de 20-30%. Después se añadieron lentamente 467 g de 30 EUDRAGIT™ NE-30D del complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid), para formar una masa uniforme. La masa húmeda se hizo pasar después a través de un tamiz de malla 10, y se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta un contenido de humedad de aproximadamente 4-6%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™.

[0120] La solución resultante se preparó dispersando 635 g de KOLlicoat™ SR-30D, 9,5 g de triacetina en 356 g 35 de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 900 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Metilfenidato Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 30%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 55-62 °C, temperatura de producto de 29-31 °C, flujo de aire de 20-24 cfm, presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Metilfenidato Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 5**Preparación del Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto**

5 [0121]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina	
Dextrometorfano HBr	954 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1.758 g
Polímero KOLLIDON K-30	116 g
Agua Purificada	1.150 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLLIQUAT SR-30D	762 g
Triacetina	11 g
Agua Purificada	427 g
Complejo de Dextrometorfano Resina	600 g

[0122] El Complejo de Dextrometorfano Resina se preparó disolviendo en primer lugar 954 g de dextrometorfano HBr en 8 litros de agua purificada, calentada a 75-80 °C, y añadiendo después lentamente 1.758 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua, mientras se enfriaba a temperatura ambiente. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 20-25%. En un recipiente diferente, el polímero KOLLIDON K-30 (116 g) se disolvió en 1.150 g de agua purificada y se aplicó lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó entonces a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™.

[0123] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 762 g del polímero KOLLIQUAT™ SR-30D, 11 g de triacetina en 427 g de agua purificada y se mezcló durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.050 g de la solución de recubrimiento a 600 g de Complejo de Dextrometorfano Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 64-71 °C, una temperatura de producto de 27-35 °C, un flujo de aire de 15-20 cfm, una presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y una velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto se puso entonces a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 6

30

Preparación del Complejo de Codeína Resina Recubierto

[0124]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Codeína Resina	
Fosfato de Codeína	500 g
Agua Purificada	5 kg
Resina AMBERLITE IRP-69	1.856 g
Sistema de polímero EUDRAGIT NE-30D	668 g
Agua Purificada	1.150 g
Complejo de Codeína Resina Recubierto	
Polímero KOLLIQUAT SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Agua Purificada	356 g
Complejo de Codeína Resina	600 g

[0125] El Complejo de Codeína Resina se preparó disolviendo en primer lugar 500 g de fosfato de codeína en 5 kg de agua purificada y añadiendo después lentamente 1.856 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. Un procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™

mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 20-30%. Se mezclaron 668 g del sistema de polímero EUDRAGIT™ NE-30D con 1.150 g de agua purificada, y después se añadieron lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó entonces a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta un contenido de humedad de 5 aproximadamente 3-7%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™.

[0126] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 635 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 9,5 g de triacetina en 356 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 900 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Codeína Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 30%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 54-68 °C, temperatura de producto de 30-35 °C, flujo de aire de 19-23 cfm, presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Codeína Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 4 horas para su curado.

Ejemplo 7

Preparación del Complejo Tramadol Resina Recubierto

20

[0127]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Tramadol Resina	
Tramadol HCl	500 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1.345 g
Polímero KOLlicoat SR-30D	467 g
Complejo de Tramadol Resina Recubierto	
Polímero KOLlicoat SR-30D	762 g
Triacetina	11 g
Agua Purificada	427 g
Complejo de Tramadol Resina	600 g

[0128] El Complejo de Tramadol Resina se preparó disolviendo en primer lugar 500 g de tramadol HCl en 8 litros de agua purificada, y después se añadieron lentamente 1.345 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 25%. El polímero KOLlicoat™ SR-30D (467 g) se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo en un horno de convección VWR™ a 50 °C hasta un contenido de humedad de aproximadamente 20%. Los gránulos semi-secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

35

[0129] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 762 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 11 g de triacetina en 427 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Tramadol Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 60-66 °C, una temperatura de producto de 25-33 °C, un flujo de aire de 16-19 cfm, presión en la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-5 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Tramadol Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

45

Ejemplo 8**Preparación del Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto**

5 [0130]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Pseudoefedrina Resina	
Pseudoefedrina HCl	857 g
Agua Purificada	5 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1.589 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	668 g
Ingrediente	Cantidad
Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Agua Purificada	462 g
Complejo de Pseudoefedrina Resina	600 g

[0131] El Complejo de Pseudoefedrina Resina se preparó disolviendo en primer lugar 857 g de psudoefedrina HCl en 5 litros de agua purificada, y añadiendo después lentamente 1.585 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de 10 decantar el sobrenadante. La suspensión se filtró y se enjuagó tres veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 25%. El polímero KOLlicoat™ SR-30D (668 g) se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ hasta que el 15 contenido de humedad fue de aproximadamente 30%. Los gránulos semi-secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

20 [0132] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 825 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 12 g de triacetina en 462 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.200 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Pseudoefedrina Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 40%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 25 68-72 °C, una temperatura de producto de 26-32 °C, flujo de aire de 16-19 cfm, presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

30 **Ejemplo 9****Preparación del Complejo de Fenilefrina Resina Recubierto**

[0133]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Fenilefrina Resina	
Fenilefrina HCl	400 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1.165 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	467 g
Complejo de Fenilefrina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Agua Purificada	462 g
Complejo de Fenilefrina Resina	600 g

35

[0134] El Complejo de Fenilefrina Resina se preparó disolviendo en primer lugar 400 g de la fenilefrina HCl en 8 litros de agua purificada, y añadiendo después lentamente 1.165 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces, con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™

mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 25%. El sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D (467 g) se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo a 50 °C en un horno de convección VWR™ a un contenido de humedad de aproximadamente 30%. Los gránulos semi-secados se molieron 5 después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

[0135] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 825 g del sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D, 10 12 g de triacetina en 462 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.200 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Fenilefrina Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 40%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 60-72 °C, temperatura de producto de 25-34 °C, flujo de aire de 16-19 cfm, presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de 15 aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Fenilefrina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 10

20 Preparación del Complejo de Hidrocodona Resina Recubierto

[0136]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Hidrocodona Resina	
Bitartrato de Hidrocodona	450 g
Agua Purificada	8 kg
Resina AMBERLITE IRP-69	1.407 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	500 g
Complejo de Hidrocodona Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Agua Purificada	533 g
Complejo de Hidrocodona Resina	600 g

25 [0137] El Complejo de Hidrocodona Resina se preparó disolviendo en primer lugar 450 g de bitartrato de hidrocodona en 8 kg de agua purificada, y añadiendo después lentamente 1.407 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 20-25%. El polímero KOLlicoat™ SR-30D (500 g) se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo en un horno de convección VWR™ hasta un contenido de humedad de aproximadamente 15-20%. Los gránulos semi-secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y se 30 continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

35 continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron entonces a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

[0138] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 952 g del sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D, 14 g de triacetina en 533 g de agua purificada y se mezcló durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se 40 realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo Hidrocodona Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 55-66 °C, temperatura de producto de 26-32 °C, flujo de aire de 16-20 cfm, una presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-5 g/min, de manera que se 45 consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Hidrocodona Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 11**Preparación del Complejo de Venlafaxina Resina Recubierto**

5 [0139]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Venlafaxina Resina	
Venlafaxina HCl	500 g
Agua Purificada	5 l
Resina AMBERLITE IRP-69	1.000 g
Sistema de polímero EUDRAGIT NE-30D	467 g
Complejo de Venlafaxina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Agua Purificada	356 g
Complejo de Venlafaxina Resina	600 g

[0140] El Complejo de Venlafaxina Resina se preparó disolviendo en primer lugar 500 g de venlafaxina HCl en 5 l de agua purificada, y añadiendo después lentamente 1.000 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de 10 decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó entonces en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 25%. Se añadieron después lentamente 467 g del polímero EUDRAGIT™ NE-30D al complejo de resina húmeda en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó en un horno de convección VWR™ a 50 °C, 15 hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 4-6%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

[0141] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 635 g del sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D, 9,5 g de triacetina en 356 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se 20 realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 900 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo Venlafaxina Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 30%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 40-45 °C, temperatura de producto de 29-33 °C, flujo de aire de 40 cfm y presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-7 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento 25 uniforme. El Complejo de Venlafaxina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Ejemplo 12**Preparación del Complejo de Oxibutinina Resina Recubierto**

30

[0142]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Oxibutinina Resina	
Clorhidrato de Oxibutinina	300 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	1586 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	540 g
Complejo de Oxibutinina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	761,9 g
Triacetina	11,4 g
Agua Purificada	426,7 g
Complejo de Oxibutinina Resina	600 g

[0143] El Complejo de Oxibutinina Resina se preparó disolviendo en primer lugar 300 g de hidrocloruro de oxibutinina en 8 l de agua purificada, y añadiendo después lentamente 1.586 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 35 con agitación continua. El pH se ajustó a 3,9. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 25%. El sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D (540 g) se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda 40 en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo en

un horno de convección VWR™ a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue del 25%. Los gránulos semi-secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un CO-MIL™ y se continuó el secado a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un CO-MIL™.

5

[0144] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 761,9 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 11,4 g de triacetina en 426,7 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Oxibutinina Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 10 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 58-72 °C, una temperatura de producto de 26-32 °C, un flujo de aire de 16-20 cfm, una presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², una presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y una velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Oxibutinina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

15

Ejemplo 13

Preparación del Complejo de Metformina Resina Recubierto

20 [0145]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Metformina Resina	
Metformina HCl	225 g
Agua Purificada	4 l
Resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	735 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	250 g
Agua Purificada	150 g
Ingrediente	Cantidad
Complejo de Metformina Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	761,9 g
Triacetina	11,4 g
Agua Purificada	426,7 g
Complejo de Metformina Resina	600 g

[0146] El Complejo de Metformina Resina se preparó disolviendo en primer lugar 225 g de metformina HCl en 4 l de agua purificada, y añadiendo después lentamente 735 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el 25 sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina húmeda se secó después en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente del 25%. El KOLlicoat™ SR-30D (250 g) se mezcló en primer lugar con 150 g de agua purificada, y la mezcla se añadió después lentamente al complejo de resina húmeda en una mezcladora de tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó 30 de nuevo en un horno de convección VWR™ a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue del 20%. Los gránulos semi-secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de marca CO-MIL™ y el secado continuó a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

35 [0147] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 761,9 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 11,4 g de triacetina en 426,7 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo Metformina Resina usando el procedimiento WURSTER, dando como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 98-72 °C, 40 una temperatura de producto de 28-38 °C, flujo de aire de 16-24 cfm, presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y una velocidad de pulverización de 5-7 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Metformina Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

45

Ejemplo 14**Preparación del Complejo de Ibuprofeno Resina Recubierto**

5 [0148]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Ibuprofeno Resina	
Ibuprofeno	400 g
Agua Purificada	8 l
Resina PUROLITE A430MR	800 g
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	250 g
Complejo de Ibuprofeno Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	761,9 g
Triacetina	11,4 g
Agua Purificada	426,7 g
Complejo de Ibuprofeno Resina	600 g

[0149] El Complejo de Ibuprofeno Resina se preparó disolviendo en primer lugar 400 g de Ibuprofeno en 8 l de agua purificada (ajustado a pH > 8 con NaOH 10 N), y después se añadió lentamente 800 g de la resina PUROLITE™ A430MR con mezcla continua. La dispersión se mezcló durante 4 horas y, tras completarse, se permitió que sedimentara antes de decantar el sobrenadante. El procedimiento de suspensión/decantación se repitió dos veces con cantidades suficientes de agua purificada. El complejo de resina se secó después en un horno de convección VWR™ mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente el 25%. Despues se añadió lentamente KOLlicoat™ SR-30D (250 g) al complejo de resina húmeda en una mezcladora de tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme. La masa húmeda se secó de nuevo en un horno de convección VWR™ a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 20%. Los gránulos semi-secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™ y el secado continuó a 50 °C hasta que el contenido de humedad fue entre 4-6%. Los gránulos secados se molieron de nuevo a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

20 [0150] La solución de recubrimiento se preparó dispersando 761,9 g del polímero KOLlicoat™ SR-30D, 11,4 g de triacetina en 426,7 g de agua purificada y mezclando durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Ibuprofeno Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de aproximadamente 55-70 °C, 25 temperatura de producto de 28-38 °C, flujo de aire de 16-21 cfm, presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-7 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Ibuprofeno Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

30 Preparación de una Suspensión**Ejemplo 15****Preparación de una Suspensión de Albuterol**

35 [0151]

Ingrediente	Cantidad
Base de Suspensión de Placebo	
Agua Purificada	500 g
Ácido Cítrico, anhídrido	4 g
Amarillo FD&C Nº 6	0,032 g
Rojo FD&C Nº 40	0,072 g
Jarabe de Maíz de Alto Contenido de Fructosa 42	600 g
Metilparabeno	3,6 g
Propilparabeno	0,4 g
Glicerina	200 g
Sacarosa	300 g
Almidón	50,13 g
Goma de Xantano	4,35 g
Aroma de Fresa/Plátano	22,44 g
Agua Purificada CS	1.742,45 g
Ingrediente	Cantidad
Suspensión de Albuterol ER	

Ingrediente	Cantidad
Agua Purificada	100 g
Polisorbato 80	0,55 g
Complejo de Albuterol Resina Recubierto (del Ejemplo 3)	5,54 g
Base de Suspensión de Placebo	435,6 g
Agua Purificada	CS 500 ml

- [0152] La Base de Suspensión de Placebo se preparó disolviendo en primer lugar 4 g de ácido cítrico en 500 de agua purificada en el recipiente principal, seguido de adición de 600 g de jarabe de almidón de alto contenido de fructosa y 300 g de sacarosa para conseguir una solución completa. En un recipiente diferente, 0,032 g de Amarillo 5 FD&C Nº 6 y 0,072 g de Rojo FD&C Nº 40 se disolvieron en una cantidad suficiente de agua purificada, y después se transfirieron al recipiente principal. El almidón (50,13 g) se introdujo después lentamente en el recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una dispersión uniforme. En otro recipiente, se añadieron 200 g de glicerina y se calentaron a 45-50 °C antes de las adiciones de 3,6 g de metilparabeno y 0,4 g de propilparabeno. Después de que ambos parabenos se disolvieran, la solución se enfrió después a temperatura 10 ambiente y se introdujeron lentamente 4,35 g de goma de xantano a la solución para formar una dispersión uniforme. La dispersión de goma se transfirió después al recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una suspensión uniforme. Se añadieron los 22,44 g de aroma de fresa/plátano y la base de suspensión de placebo se consiguió ajustando a un peso final de 1.742,45 g con agua purificada y se mezcló hasta que se hizo uniforme. Para preparar la suspensión final, se disolvieron 0,55 g de polisorbato 80 en 100 15 g de agua purificada, seguido de adición de 435,6 g de Base de Suspensión de Placebo. El complejo de Albuterol Resina Recubierto preparado como se ha descrito en el Ejemplo 3 (5,54 g) se introdujo después lentamente a la dispersión anterior, en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 500 ml con la cantidad apropiada de agua purificada, y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

20 Ejemplo 16

Preparación de una Suspensión de Morfina

[0153]

Ingrediente	Cantidad
Base de Suspensión de Placebo	
Ácido Tartárico	8 g
Rojo FD&C Nº 40	0,144 g
Aroma de Cereza	2,06 g
Jarabe de Maíz de Alto Contenido de Fructosa 42	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Sacarosa	600 g
Celulosa microcristalina AVICEL RC-591	48 g
Goma de Xantano	7,68 g
Agua Purificada	CS 3.484,91 g
Ingrediente	Cantidad
Suspensión de Morfina ER	
Agua Purificada	20 g
Metabisulfito Sódico	0,1 g
Tensioactivo polisorbato 80	0,11 g
Complejo de Morfina Resina Recubierto (del Ejemplo 1)	3,2 g
Base de Suspensión de Placebo	87,12 g
Agua Purificada	CS 100 ml

25

- [0154] La Base de Suspensión de Placebo se preparó disolviendo en primer lugar 8 g de ácido tartárico en una cantidad apropiada de agua purificada en el recipiente principal, seguido de adición de 1.200 g de jarabe de maíz de alto contenido de fructosa y 600 g de sacarosa, para conseguir una solución completa. En un recipiente diferente, se disolvieron 0,144 g de Rojo FD&C Nº 40 en una cantidad suficiente de agua purificada, y después se transfirieron al recipiente principal. La celulosa microcristalina AVICEL RC-591 (48 g) se introdujo después lentamente en el recipiente principal en condiciones de mezcla de alta cizalla, para conseguir una dispersión uniforme. En otro recipiente, se añadieron 400 g de glicerina y se calentaron a 45-50 °C antes de las adiciones de 7,2 g de metilparabeno y 8,0 g de propilparabeno. Después de que ambos parabenos se hubieran disuelto, la solución se enfrió después a temperatura ambiente y se introdujeron lentamente 7,68 g de goma de xantano a la solución para 30 formar una dispersión uniforme. La dispersión de goma se transfirió después al recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una suspensión uniforme. Se añadieron los 2,06 g de aroma de cereza y la base de suspensión de placebo se consiguió ajustando a un peso final de 3.484,91 g con agua 35

purificada, y se mezcló hasta que se hizo uniforme. Para preparar la suspensión final, 0,1 g de metabisulfito sódico y 0,11 g del tensoactivo polisorbato 80 se disolvieron en 20 g de agua purificada, seguido de la adición de 87,126 g de Base de Suspensión de Placebo. El complejo de Morfina Resina Recubierto preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 de 3,2 g se introdujo después lentamente a la dispersión anterior en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 100 ml con la cantidad apropiada de agua purificada y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

Ejemplo 17

10 Preparación de la Suspensión de Oxicodona

[0155]

Ingrediente	Cantidad
Base de Suspensión de Placebo	
Ácido Tartárico	8 g
Rojo FD&C Nº 40	0,144 g
Aroma de Fresa	2,06 g
Jarabe de Maíz de Alto Contenido de Fructosa 42	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Sacarosa	600 g
Celulosa Microcristalina Avicel RC-591	48 g
Goma de Xantano	7,68 g
Agua Purificada	CS 3.484,91 g
Suspensión de Oxicodona ER	
Agua Purificada	100 g
Metabisulfito Sódico	0,5 g
Tensoactivo Polisorbato 80	0,55 g
Complejo de Oxicodona Resina Recubierto (del Ejemplo 2)	5,66 g
Base de Suspensión de Placebo	435,6 g
Agua Purificada	CS 500 ml

[0156] La Base de Suspensión de Placebo se preparó disolviendo en primer lugar 8 g de ácido tartárico en la cantidad apropiada de agua purificada en el recipiente principal, seguido de la adición de 1.200 g de jarabe de maíz de alto contenido de fructosa y 600 g de sacarosa para conseguir la solución completa. En un recipiente diferente, se disolvieron 0,144 g de Rojo FD&C Nº 40 en una cantidad suficiente de agua purificada, y después se transfirieron al recipiente principal. La celulosa microcristalina AVICEL RC-591 (48 g) se añadió después lentamente y se introdujo en el recipiente principal en condiciones de mezcla de alta cizalla para conseguir una dispersión uniforme. En otro recipiente, se añadieron 400 g de glicerina y se calentaron a 45-50 °C antes de las adiciones de 7,2 g de metilparabeno y 8,0 g de propilparabeno. Después de que ambos parabenos se disolvieran, la solución se enfrió después a temperatura ambiente y se introdujeron lentamente 7,68 g de goma de xantano a la solución para formar una dispersión uniforme. La dispersión de goma se transfirió después al recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una suspensión uniforme. Se añadieron los 2,06 g del aroma de fresa y la base de suspensión de placebo se consiguió ajustando a un peso final de 3.484,91 g con agua purificada y se mezcló hasta que se hizo uniforme. Para preparar la suspensión final, 0,5 g de metabisulfito sódico y 0,55 g de tensoactivo polisorbato 80 se disolvieron en 100 g de agua purificada seguido de adición de 435,6 g de la Base de Suspensión de Placebo. El complejo de Oxicodona Resina Recubierto preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (5,66 g) se introdujo después lentamente en la dispersión anterior en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 500 ml con la cantidad apropiada de agua purificada y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

Ejemplo 18**Formulación de un Comprimido para Disgregación Oral****5 Preparación del Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto****[0157]**

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	1.758 g
PVP marca KOLLIDON K-30	116 g
Agua Purificada	1.151 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR 30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Agua Purificada	356 g
Complejo de Dextrometorfano Resina	600 g

[0158] El Complejo de Dextrometorfano Resina se preparó disolviendo en primer lugar 954 g de dextrometorfano HBr en 8 litros de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 1.758 g de la resina AMBERLITE IRP-69 con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, se permitió que la suspensión sedimentara, se decantó y se enjuagó con agua purificada dos veces y se secó en un horno mantenido a 50 °C hasta que la humedad fue de aproximadamente 5%. La solución de PVP se preparó disolviendo 116 g de PVP marca KOLLIDON K-30 en 1.151 g de agua purificada, y la solución se añadió lentamente al complejo de resina de dextrometorfano en una mezcladora de tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme y se secó a 50 °C hasta que la humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL™.

[0159] La solución de recubrimiento se preparó mezclando en primer lugar moderadamente 635 g del sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D, 9,5 g de triacetina y 356 g de agua purificada durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en el procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 900 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Dextrometorfano Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 30%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 62-76 °C, una temperatura de producto de 28-35 °C, flujo de aire de 16-20 cfm, una presión de la boquilla de 2,5 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y una velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Resina de Dextrometorfano Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Preparación del Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto

30 [0160] Un Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto se preparó como sigue.

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto	
Dextrometorfano HBr USP	119,28 g
Agua Purificada	1 l
RESINA AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	223,01 g

[0161] El Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto se preparó disolviendo en primer lugar 119,28 g de dextrometorfano HBr en 1 l de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 223,01 g de la resina AMBERLITE IRP-69 con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, la suspensión se dejó sedimentar y después se decantó y aclaró con agua purificada dos veces, y se secó en un horno mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente 5%. El complejo de resina secado se tamizó a mano a través de un tamiz de malla 40.

40
Preparación de Comprimidos

[0162] Los complejos de Dextrometorfano Resina Recubierto y Dextrometorfano Resina No Recubierto de este Ejemplo se utilizaron en la preparación de comprimidos como sigue.

Ingrediente	Cantidad por comprimido	Cantidad
Dextrometorfano Resina No Recubierto	23,78 mg	4,76 g
Dextrometorfano Resina Recubierto	72,70 mg	14,54 g
Silicato de Calcio	49 mg	9,8 g
Zeopharm	3,5 mg	0,7 g
Dióxido de Silicio	5,0 mg	1,0 g
Celulosa Microcristalina	24 mg	4,8 g
Sustituto de azúcar Acesulfamo K	2 mg	0,4 g
Aspartamo	5 mg	1,0 g
Menta	2,5 mg	0,5 g
Crospovidona	15 mg	3,0 g
Manitol	124 mg	24,8 g
Esterato de Mg	5 mg	1,0 g
Total	331,48 mg	66,30 g

[0163] Se preparó un pequeño lote de comprimidos añadiendo en primer lugar cantidades del complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y Recubierto, silicato de calcio, zeopharm, dióxido de silicio, celulosa 5 microcristalina, crospovidona, sustituto de azúcar acesulfamo-K, aspartamo y manitol en las cantidades específicas en la formulación anterior a una mezcladora, y se mezcló durante 10 minutos. El estearato de magnesio (1,0 g) se añadió a la mezcla en polvo y se mezcló durante 3 minutos más. La mezcla final se descargó en una prensa para comprimidos RIMEK™ equipada con una herramienta cóncava convencional de 3/8" y se comprimieron comprimidos de dureza moderada (3-6 Kp, ensayados mediante un equipo de ensayo de dureza de 10 comprimidos VANDERKAMP™).

[0164] La velocidad de liberación de disolución de los comprimidos de dextrometorfano de disgregación oral, de liberación prolongada, de la invención se realizó en 900 ml de KH_2PO_4 0,4 M a una velocidad de paleta de 50 rpm, y los resultados de los comprimidos mostraron resultados comparables con la suspensión ER.

15

Ejemplo 19

Migración de Color de los Tintes Solubles en Agua en Formulaciones Acabadas que Tienen Complejos de Fármaco-Resina de Intercambio iónico Recubiertos con un Recubrimiento de Polímero de Marca EUDRAGIT
20 **- Ejemplo Comparativo**

[0165] La suspensión de dextrometorfano preparada con Complejo de Resina de Dextrometorfano No Recubierto y Recubierto con EUDRAGIT se observó que tenía migración de color; esta migración de color era más pronunciada a 40 °C/75% HR en comparación con 25 °C/60% HR.

25

Preparación del Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y Recubierto

[0166]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto	
Dextrometorfano HBr USP	119,28 g
Agua Purificada	1 l
RESINA AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	223,01 g

[0167] El Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto se preparó disolviendo en primer lugar 119,28 g de dextrometorfano HBr en 1 l de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 223,01 g de la resina AMBERLITE IRP-69, con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, la suspensión se permitió que sedimentara y después se decantó y se enjuagó con agua purificada dos veces y se secó en un horno mantenido a 50 °C, hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente el 5%. El complejo de resina secado se tamizó 35 a mano a través de un tamiz de malla 40.

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954,2 g
Agua Purificada	8 l
RESINA AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	1784,0 g
Polivinil pirrolidona KOLLIDON K-30	116 g
Agua Purificada	528,4 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	
Sistema de polímero Eudragit RS-30D	334,89 g
Citrato de Trietilo	20,25 g
Talco	50,19 g
Tensioactivo Polisorbato 80	0,29 g
Agua Purificada	292,2 g
Complejo de Dextrometorfano Resina	600 g

[0168] El Complejo de Dextrometorfano Resina se preparó disolviendo en primer lugar 954,2 g de dextrometorfano HBr en 8 litros de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 1.784 g de la resina AMBERLITE™ IRP-69 con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, la suspensión se permitió que sedimentara, se decantó y enjuagó con agua purificada dos veces y se secó en un horno mantenido a 50 °C hasta que la humedad fue de aproximadamente 5%. La solución de PVP preparada disolviendo 116 g de KOLLIDON K-30 en 528,4 g de agua purificada se añadió lentamente al complejo de dextrometorfano resina en una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme, y se secó a 50 °C hasta que la humedad era entre 3-7%. Los gránulos secados 10 se molieron después a través de un tamiz de malla 40 usando un Co-Mil.

[0169] La solución de recubrimiento se preparó por mezcla moderada de 334,89 g de sistema de polímero Eudragit RS-30D, 0,29 g del tensioactivo polisorbato 80, 20,25 g de citrato de trietilo y 292,2 g de agua purificada durante 45 minutos, seguido de adición de 50,19 g de talco, y la mezcla continuó durante 1 hora. El procedimiento 15 de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido Glatt GPCG-1 aplicando 698 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Dextrometorfano Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 28,5%. El Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto se puso a 60 °C durante 5 horas para su curado.

20 Preparación de una Suspensión de Dextrometorfano

[0170]

Ingrediente	Cantidad
Base de Suspensión de Placebo	
Ácido Cítrico	6 g
Amarillo FD&C Nº 6	0,03278 g
Aroma de Naranja	2,01 g
Jarabe de Almidón de Alto Contenido de Fructosa 42	600 g
Metilparabeno	3,6 g
Propilparabeno	0,6 g
Propilenglicol	100 g
Sacarosa	300 g
Goma de Tragacanto	10,51 g
Goma de Xantano	3,59 g
Agua Purificada	1.015 g
Suspensión de Dextrometorfano	
Agua Purificada	10 g
Tensioactivo Polisorbato 80	0,22 g
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto	2,68 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	1,00 g
Base de Suspensión de Placebo	203,15 g
Agua Purificada	CS 200 ml

[0171] La Base de Suspensión de Placebo se preparó disolviendo en primer lugar 6 g de ácido cítrico en una 25 cantidad apropiada de agua purificada, de un total de 1.015 g en el recipiente principal, seguido de la adición de 300 g de sacarosa y 600 g de jarabe de almidón de alto contenido de fructosa para conseguir una solución completa. En un recipiente diferente, se disolvieron 0,03278 g de Amarillo FD&C Nº 6 en una cantidad suficiente de agua purificada, y después se transfirieron al recipiente principal. En otro recipiente, se añadieron 100 g de propilenglicol y se calentaron a 45-50 °C antes de las adiciones de 3,6 g de metilparabeno y 0,6 g de propilparabeno. Después de

que ambos parabenos se disolvieran, la solución se enfrió después a temperatura ambiente y se introdujeron lentamente 10,51 g de goma de tragacanto y 3,59 g de goma de xantano a la solución, para formar una dispersión uniforme. La dispersión de goma se transfirió después al recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una suspensión uniforme. Se añadieron los 2,01 g del aroma de naranja y la base 5 de suspensión de placebo se consiguió por adición del agua purificada restante, y se mezcló hasta que se hizo uniforme. Para preparar la suspensión final, se disolvieron 0,22 g de tensioactivo polisorbato 80 en 10 g de agua purificada seguido de adición de 203,15 g de la Base de Suspensión de Placebo. 2,68 g del complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y 1 g del Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto de se introdujeron 10 después lentamente a la dispersión anterior, en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 200 ml con la cantidad apropiada de agua purificada, y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

[0172] Cuando los complejos de fármaco-resina de intercambio iónico preparados de acuerdo con la invención y copolímeros de ácido metacrílico recubiertos, tales como el recubrimiento de polímero marca EUDRAGIT, se mezclaron con un tinte en la suspensión líquida, el tinte tendía a migrar sobre la superficie del polímero y daba como resultado una distribución no uniforme en el líquido. El uso de un polímero de marca EUDRAGIT en la suspensión de líquido acabada que contenía tintes solubles en agua crea cuestiones de distribución de color no uniforme debido a la migración de color. Adicionalmente de la naturaleza del polímero de marca EUDRAGIT, el polímero también provocaba la floculación de la resina, dando como resultado aglomerados en copos en la suspensión líquida.

20

Ejemplo 20

Fármaco-Resina de Intercambio iónico Recubierto con Etilcelulosa en una Formulación de Suspensión Líquida - Ejemplo Comparativo

25

[0173] Se observó que la suspensión de dextrometorfano, preparada con un complejo de dextrometorfano-resina no recubierto y recubierto con AQUACOAT™ tenía copos sueltos y gruesos en la suspensión. Esto era más pronunciado a 40 °C/75% HR que a 25 °C/60% HR.

30 Preparación del Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto

[0174]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	
Sistema de polímero AQUACOAT ECD-30	460,08 g
Sebacato de Dibutilo	33,56 g
Agua Purificada	115,97 g
Complejo de Dextrometorfano Resina (del Ejemplo 18)	600 g

[0175] La solución de recubrimiento se preparó mezclando en primer lugar moderadamente 460,08 g de AQUACOAT ECD-30 y 33,56 g de sebacato de dibutilo durante 45 minutos, seguido de adición de 115,97 g de agua purificada y la mezcla continuó durante 30 minutos. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido Glatt GPCG-1 aplicando 615 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Dextrometorfano Resina usando el procedimiento WURSTER, que dio como resultado una ganancia de peso del 28,9%. El Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto se puso a 60 °C durante 5 horas para su curado.

40

Preparación de una Suspensión de Dextrometorfano

[0176]

Ingrediente	Cantidad
Suspensión de Dextrometorfano ER	
Agua Purificada	10 g
Tensioactivo Polisorbato 80	0,22 g
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto (del Ejemplo 18)	1,50 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	2,68 g
Base de Suspensión de Placebo (del Ejemplo 18)	203,14 g
Agua Purificada	CS 200 ml

[0177] Para preparar una suspensión final, se disolvieron 0,22 g del Polisorbato 80 en 10 g de agua purificada seguido de adición de 203,14 g de Base de Suspensión de Placebo. Después, se introdujeron lentamente 1,50 g del complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y 2,68 g del Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto en la dispersión anterior, en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 200 ml con una cantidad apropiada de agua purificada, y se mezclaron hasta que se hicieron uniformes.

50

[0178] Cuando las partículas recubiertas con etilcelulosa se prepararon en una suspensión líquida, las partículas

recubiertas se mostraron como copos hinchados y gruesos, una indicación de adhesión floja del recubrimiento de etilcelulosa a la superficie de la partícula. Estas partículas recubiertas con etilcelulosa presentaban poca o ninguna reducción en la velocidad de liberación del fármaco.

5 Características Resistentes a Abuso de los Productos de la Invención

Ejemplo 21 - Preparación de un Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y Recubierto

[0179]

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto	
Dextrometorfano HBr USP	95,42 g
Agua Purificada	0,8 l
Resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	175,82 g

10

[0180] El Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto se preparó disolviendo en primer lugar 95,42 g de dextrometorfano HBr en 0,8 l de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 175,82 g de la resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra) con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, se permitió que la suspensión sedimentara, se decantó y se aclaró con agua purificada dos veces y se secó en un horno mantenido a 15 50 °C hasta que la humedad fue de aproximadamente 5%. El complejo de resina secado se tamizó a mano a través de un tamiz de malla 40.

Ingrediente	Cantidad
Complejo de Dextrometorfano Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954 g
Agua Purificada	8 l
Resina AMBERLITE IRP-69 (anhidra)	1.758 g
KOLLIDON K-30 polivinilpirrolidona Agua Purificada	1.151 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	
Sistema de polímero KOLlicoat SR-30D	761 g
Triacetina	11,4 g
Agua Purificada	427 g
Complejo de Dextrometorfano Resina	1.200 g

[0181] El Complejo de Dextrometorfano Resina se preparó disolviendo en primer lugar 954 g de dextrometorfano HBr en 8 litros de agua purificada calentada a 75-80 °C, seguido de la adición de 1.758 g de la resina AMBERLITE IRP-69 con mezcla moderada durante 4 horas. Tras completarse, la suspensión se permitió que sedimentara, se decantó y aclaró con agua purificada dos veces, y se secó en un horno mantenido a 50 °C hasta que la humedad fue de aproximadamente 5%. La solución de polivinilpirrolidona (PVP) se preparó disolviendo 116 g de KOLLIDON K-30 PVP en 1.151 g de agua purificada y la solución se añadió lentamente al Complejo de Dextrometorfano Resina en 25 una mezcladora tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar una masa uniforme y se secó a 50 °C hasta que la humedad fue entre 3-7%. Los gránulos secados se molieron después de través de un tamiz de malla 40 usando un molino de la marca CO-MIL.

[0182] La solución de recubrimiento se preparó mezclando en primer lugar moderadamente 761 g del sistema de polímero KOLlicoat™ SR-30D, 11,4 g de triacetina y 427 g de agua purificada durante 1 hora. El procedimiento de recubrimiento se realizó en un procesador de lecho fluido VECTOR™ FLM-1 aplicando 1.050 g de la solución de recubrimiento a 600 g del Complejo de Dextrometorfano Resina usando el procedimiento Wurster, que dio como resultado una ganancia de peso del 35%. Las condiciones de recubrimiento se controlaron a una temperatura de entrada de 59-75 °C, temperatura de producto de 27-35 °C, flujo de aire de 15-20 cfm, presión de la boquilla de 2,5 35 kg/cm², presión de aire en el acelerador de 1,0 kg/cm² y velocidad de pulverización de 4-6 g/min, de manera que se consiguió un recubrimiento uniforme. El Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto se puso después a 60 °C durante 5 horas para su curado.

Preparación de una Suspensión de Dextrometorfano ER**[0183]**

Ingrediente	Cantidad
Suspensión de Dextrometorfano ER	
Agua Purificada	20 g
Polisorbato 80	0,11 g
Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto	0,476 g
Complejo de Dextrometorfano Resina Recubierto	1,596 g
Metabisulfito Sódico	0,1 g
Base de Suspensión de Placebo (del Ejemplo 18)	87,12 g
Agua Purificada	CS 100 ml

- 5 **[0184]** Para preparar la Suspensión de Dextrometorfano ER, la mezcla de resina se preparó mezclando 0,476 g de dextrometorfano resina no recubierto y 1,596 g de dextrometorfano resina recubierto. La mezcla se hizo pasar posteriormente a través de un molino de marca CO-MIL™ equipado con un tamiz de malla 40. La suspensión de dextrometorfano se preparó disolviendo 0,11 g del tensioactivo Polisorbato 80 y 0,1 g de metabisulfito sódico en 20 g de agua purificada seguido de adición de 87,12 g de la base de suspensión de placebo. La mezcla de resina del
- 10 Complejo de Dextrometorfano Resina No Recubierto y Recubierto se introdujo después lentamente en la dispersión anterior, en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 100 ml con la cantidad apropiada de agua purificada, y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

- [0185]** Se preparó otra suspensión con los mismos ingredientes y procedimientos, con la excepción de que la mezcla de resina no se molió a través del molino de marca CO-MIL™.

- [0186]** La disolución de ambas suspensiones en 500 ml de HCl 0,1 N durante 1 hora, seguido de 900 ml de tampón a pH 6,8 hasta 24, con una velocidad de paleta de 50 rpm se comparó, y los resultados indicaban que no había diferencias estadísticamente significativas. Las fuerzas de molienda externas fuertes aplicadas al complejo no de resina recubierto y recubierto no cambiaron el comportamiento de disolución de su suspensión cuando se comparó con la suspensión preparada con la mezcla de resina no molida, lo que indicaba que la película flexible no se alteró.

- [0187]** El complejo de fármaco resina recubierto con la película de polímero mostró una mejor resistencia al abuso potencial. Para las partículas recubiertas sometidas a fuerzas mecánicas de molienda, como se ha descrito anteriormente, no cambiaba su comportamiento de disolución, indicando que la complejación combinada con la película altamente flexible, hacen extremadamente difícil eliminar el fármaco de las partículas recubiertas con medios mecánicos ordinarios.

30 Ejemplo 22Preparación de una Suspensión de Pseudoefedrina**[0188]**

35

Ingrediente	Cantidad
Base de Suspensión de Placebo	
Ácido Cítrico	8 g
Amarillo FD&C Nº 6	0,064 g
Rojo FD&C Nº 40	0,144 g
Aroma de Fresa/Plátano	44,88 g
Jarabe de Maíz de Alto Contenido de Fructosa 42	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Sacarosa	600 g
Almidón	100,26 g
Goma Xantano	8,7 g
Agua Purificada	CS 3484,91 g
Suspensión de Pseudoefedrina ER	
Agua Purificada	20 g
Tensioactivo Polisorbato 80	0,11 g
Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto (del Ejemplo 8)	3,11 g
Base de Suspensión de Placebo	87,12 g
Agua Purificada	CS 100 ml

[0189] La Base de Suspensión de Placebo se preparó disolviendo en primer lugar 8 g de ácido cítrico en una cantidad apropiada de agua purificada, seguido de adición de 600 g de sacarosa y 1.200 g de un jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, para conseguir la solución completa. En un recipiente diferente, se disolvieron 0,064 g de 5 Amarillo FD&C Nº 6 y 0,144 g de Rojo FD&C Nº 40 en una cantidad suficiente de agua purificada, y después se transfirieron al recipiente principal. El almidón (100,26 g) se introdujo después lentamente en el recipiente principal en condiciones de mezcla de alta cizalla, para conseguir una dispersión uniforme. En otro recipiente, se añadieron 10 400 g de glicerina y se calentaron a 45-50 °C antes de las adiciones de 7,2 g de metilparabeno y 0,8 g de propilparabeno. Después de que ambos parabenos se disolvieran, la solución se enfrió después a temperatura ambiente y se introdujeron lentamente 8,7 g de goma de xantano en la solución para formar una dispersión uniforme. La dispersión de goma se transfirió después al recipiente principal en condiciones de mezcla de alta velocidad/cizalla, para conseguir una suspensión uniforme. Se añadieron los 44,88 g de aroma de fresa/plátano y la base de suspensión de placebo se consiguió por adición del agua purificada restante y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

15

[0190] Para preparar la suspensión de Pseudoefedrina ER, 3,11 g del Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto se hicieron pasar a través de un CO-MIL™ equipado con tamiz de malla 40. La suspensión de pseudoefedrina se preparó disolviendo 0,11 g del tensioactivo Polisorbato 80 en 20 g de agua purificada, seguido de adición de 87,12 g de la base de Suspensión de Placebo. El Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto se 20 introdujo después lentamente en la dispersión anterior en condiciones de mezcla moderada. La suspensión final se obtuvo ajustando el volumen a 100 ml con la cantidad apropiada de agua purificada, y se mezcló hasta que se hizo uniforme.

[0191] Se preparó otra suspensión con los mismos ingredientes y procedimientos, con la excepción de que el 25 Complejo de Pseudoefedrina Resina Recubierto no se molió a través de un CO-MIL™.

[0192] La disolución de ambas suspensiones en 500 ml de HCl 0,1 N durante 1 hora, seguido de 900 ml de tampón a pH 6,8 hasta 24 horas, con una velocidad de paleta de 50 rpm se comparó, y los resultados indicaban que no había diferencias significativas. Las fuertes fuerzas de molienda externas aplicadas al complejo de resina 30 recubierto molida no cambiaron el comportamiento de disolución de su suspensión cuando se comparó con la suspensión preparada con la resina recubierta no molida.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación administrable por vía oral que tiene características de liberación modificada, que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables
- 5 2. al menos un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto, que comprende un fármaco farmacéuticamente activo unido a una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable, y que tiene un recubrimiento de barrera polimérico, no iónico, insoluble en agua, permeable al agua y de alta resistencia a tracción, estando **caracterizado** adicionalmente dicho recubrimiento de barrera polimérico por ser sustancialmente no adherente cuando se aplica al complejo en ausencia de un agente antiadherente, donde el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto comprende adicionalmente un retardante de la liberación en una matriz con el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.
- 10 2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, donde el recubrimiento de barrera comprende un polímero de acetato de polivinilo.
- 15 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto comprende adicionalmente un retardante de la liberación en una matriz con el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.
- 20 4. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho retardante de la liberación se selecciona entre al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en un polímero de acetato de polivinilo, un acetato de celulosa, polímeros de etilcelulosa, ftalato de celulosa y polivinilpirrolidona.
- 25 5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el recubrimiento de barrera tiene una adhesividad de aproximadamente 2 o menor cuando se mide por el método Hössel a 20 °C/80% de humedad relativa y 30 °C/75% de humedad relativa.
- 30 6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, donde el recubrimiento de barrera tiene una adhesividad de aproximadamente 0,5 o menor.
7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el recubrimiento de barrera tiene un factor de alargamiento de al menos aproximadamente el 100%, o en el intervalo de aproximadamente 150% a 400%.
- 35 8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el recubrimiento de barrera comprende de un 5% a un 200% en peso del complejo no recubierto, de un 25% a un 50% en peso del complejo no recubierto o de un 30% a un 45% en peso del complejo no recubierto.
- 40 9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el recubrimiento de barrera es un recubrimiento curado.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde el polímero de acetato de polivinilo comprende de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 95% p/p de la capa de recubrimiento.
- 45 11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, donde el recubrimiento de barrera comprende un polímero acetato de polivinilo que comprende adicionalmente un estabilizador, un tensioactivo y un plastificante.
- 50 12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 11, donde el estabilizador es una polivinilpirrolidona y el tensioactivo es lauril sulfato sódico.
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, donde la polivinilpirrolidona comprende de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 10% p/p del recubrimiento y el plastificante comprende de 55 aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 25% p/p de sólidos en el recubrimiento.
- 60 14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en sebacato de dibutilo, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol polivinílico, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de tributilo, triacetina, Solufor P y mezclas de los mismos.
15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la formulación comprende dos o más fármacos farmacéuticamente activos.
- 65 16. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que, en su forma acabada administrable por vía oral, es una suspensión líquida que comprende una base de suspensión farmacéuticamente aceptable.

17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que, en su forma acabada, es una formulación sólida administrable como un comprimido de disgregación oral.
- 5 18. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en morfina, oxicodona, albuterol, metilfenidato, dexmetilfenidato, dextrometorfano, codeína, tramadol, dicloclamina, pseudoefedrina, fenilefrina, hidrocodona, venlafaxina, ibuprofeno, oxibutinina, clonidina, dexclorfeniramina, fexofenadina, difenhidramina, clorfeniramina, anfetamina, naproxeno, diclofenaco, carbemazepina, oximorfona, carboxinoxamina, paroxetina, amoxicilina, y sales farmacéuticamente aceptables de los 10 mismos.
- 15 19. Un complejo matriz de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto útil en la preparación de formulaciones de liberación modificada, comprendiendo dicho complejo un fármaco farmacéuticamente activo unido a una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento de barrera polimérico no iónico, insoluble en agua, permeable al agua, de alta resistencia a tracción, curado, y que tiene un retardante de la liberación en una matriz con el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico.
- 20 20. El complejo o matriz de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de acuerdo con la reivindicación 19, donde el recubrimiento de barrera polimérico no iónico comprende acetato de polivinilo, un estabilizador, un tensioactivo y un plastificante.
- 25 21. El complejo o matriz de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 20, donde el retardante de la liberación se selecciona entre el grupo que consiste en un polímero de acetato de polivinilo, etilcelulosa, acetato de celulosa, polímeros o copolímeros basados en acrílico, ftalato de celulosa, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos.
- 30 22. El complejo o matriz de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21, donde el plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en sebacato de dibutilo, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol polivinílico, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, citrato de tributilo, triacetina, Solufor P y mezclas de los mismos.
- 35 23. El complejo o matriz de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de acuerdo con la reivindicación 22, donde el plastificante es triacetina.
- 40 24. Un producto para liberación modificada de un fármaco, comprendiendo dicho producto un embalaje que comprende el complejo fármaco-resina o una matriz del complejo fármaco-resina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23.
- 45 25. Una suspensión líquida administrable por vía oral que comprende una base de suspensión farmacéuticamente aceptable y al menos un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto de barrera, comprendiendo dicho complejo de fármaco-resina de intercambio iónico un fármaco farmacéuticamente activo unido a una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable y un retardante de la liberación en una matriz con el complejo de fármaco-resina de intercambio iónico, donde dicho recubrimiento de barrera está curado y comprende un polímero de acetato de polivinilo, un estabilizador que comprende polivinilpirrolidona, un tensioactivo y un plastificante.
- 50 26. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 25, donde el fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en clonidina, carboxinoxamina, hidrocodona, pseudoefedrina, metilfenidato, dexmetilfenidato, difenhidramina, carbemazepina, oximorfona, ibuprofeno y morfina.
- 55 27. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, donde el recubrimiento de barrera es de un 30% a un 45% en peso del complejo no recubierto.
28. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, donde el polímero retardante de la liberación comprende de un 5% a un 20% en peso del complejo de fármaco-resina de intercambio iónico no recubierto.
- 60 29. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, donde el retardante de la liberación comprende un polímero seleccionado entre acetato de polivinilo, polímeros o copolímeros basados en acrílico, polivinilpirrolidona y mezclas de los mismos.
30. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, donde dicho recubrimiento de barrera está curado y comprende al menos aproximadamente un 75% p/p del polímero de acetato de polivinilo, de un 5% a un 10% p/p de polivinilpirrolidona, un tensioactivo y de un 2,5% a un 20% p/p de un plastificante basado en el peso de la capa de recubrimiento de barrera curado.
- 65 31. La suspensión líquida administrable por vía oral de acuerdo con la reivindicación 30, donde el plastificante es

triacetina.

32. Un método para preparar un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto útil en la preparación de formulaciones de liberación modificada, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5 formar un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico compuesto por un fármaco farmacéuticamente aceptable y una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable;
- 10 mezclar un retardante de la liberación insoluble en agua;
- aplicar al complejo de fármaco-resina de intercambio iónico una capa de recubrimiento que comprende un recubrimiento de barrera permeable al agua, de alta resistencia a tracción, sustancialmente no adherente; y
- curar dicha capa de recubrimiento.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 2990332 A [0003]
- US 3138525 A [0003]
- US 3499960 A [0003]
- US 3594470 A [0003]
- BE 729827 [0003]
- DE 2246037 [0003]
- US 20050181050 A1 [0004]
- WO 2004060357 A [0005]
- WO 0040224 A [0006]
- EP 0367746 A [0007]
- EP 0294103 A [0008]
- WO 9827961 A [0009]
- EP 0565301 A [0010]
- WO 2006101536 A [0011]
- US 4221778 A [0012] [0028] [0063]
- US 4847077 A [0012]
- US 2003009971 A1 [0012] [0063]
- US 4996047 A, Kelleher [0013]
- US 5368852 A [0013]
- US 6001392 A [0014]
- US 20030099711 A1 [0014] [0073]
- US 5900882 A [0050]
- US 6066334 A [0074]
- US 6419960 B [0078]
- US 6997358 B [0102]
- US 3146919 A [0102]
- US 3567079 A [0102]
- GB 2201395 A [0102]
- US 6997219 B [0102]
- US 5334166 A [0103]
- US 5322073 A [0103]
- US 4619673 A [0103]
- US 4363323 A [0103]

10 Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **Raghunathan et al.** *J. Pharm. Sci.*, April 1981, vol. 70, 379-384 [0012]
- **Kirk-Othmer**. Encyclopedia of Chemical Technology, vol. 5, 857-884 [0096]
- **E. Bryson**. Drug Administration via Nasogastric Tube. *Nurs Times*, 19 April 2001, vol. 97 (16), 51 [0103]