

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 589**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 09156199 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2074992**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas orales que comprenden sales de ácido fenofibrico**

30 Prioridad:

08.04.2005 US 669699 P

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

14.09.2015

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**JU, TZUCHI R.;
DAVILA, CLAUDIA M.;
ENGH, KEVIN R.;
GAO, YI;
GUSTAVSON, LINDA E.;
JAYARAMAN, SHYAMALA C.;
LEBLOND, DAVID y
LEE, DENNIS Y.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 589 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 farmacéuticas orales que comprenden sales de ácido fenofibrato

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas que comprenden al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico, las sales del ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico o el ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado.

10

Antecedentes de la Invención

El 1-metiletiléster del ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico, también conocido como "fenofibrato", de la familia de los fibratos, es un agente regulador de lípidos. El fenofibrato se describe, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N° 3.907.792, 4.895.726, 6.074.670 y 6.277.405. El fenofibrato está disponible comercialmente en una variedad de formulaciones diferentes y se utiliza en el tratamiento de hiperlipidemias endógenas en adultos, hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias. El metabolito activo del fenofibrato es el ácido 2-[4-(4-clorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico, que también se conoce como ácido fenofibrato.

15

20

Una de las dificultades asociadas a los fibratos, tales como el fenofibrato, es que estos compuestos son hidrofóbicos y poco solubles en agua. Así, la biodisponibilidad de estos compuestos (es decir, su absorción en el tracto digestivo) puede ser baja. Debido a la naturaleza hidrofóbica y a la poca solubilidad del fenofibrato en agua, la absorción del fenofibrato en el tracto digestivo de un sujeto se incrementa después de la ingestión de alimento por el sujeto (en comparación con cuando el sujeto ingiere el fenofibrato en condiciones de ayuno). Este efecto del alimento no es deseable cuando se compara la biodisponibilidad del fenofibrato en condiciones de alimentación frente a condiciones de ayuno. Adicionalmente, el cumplimiento del sujeto es un problema con fármacos que sufren el efecto del alimento, debido a que el paciente debe coordinar la administración del fármaco con la ingestión de alimento. Recientemente, se han utilizado tecnologías complejas para resolver los problemas del efecto del alimento asociados al fenofibrato.

25

30

En contraste al fenofibrato, el ácido fenofibrato tiene una mayor solubilidad en la región del intestino delgado. Sin embargo, esta solubilidad mejorada podría causar problemas en relación con el control de la administración del ácido fenofibrato, las sales del ácido fenofibrato o el ácido fenofibrato tamponado (tales como, la posibilidad de que la $C_{máx}$ supere los límites aceptados (aprobados) de una composición farmacéutica de referencia que contenga fenofibrato). Por ejemplo, las formas de dosificación de liberación inmediata que comprenden ácido fenofibrato amorfo se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente de los EE.UU. N° 2005/0148594. Como se describe en el documento, las formulaciones que comprenden ácido fenofibrato amorfo, cuando se administran a un sujeto, muestran una biodisponibilidad que es dos veces mayor que la de una formulación en cápsula que contiene fenofibrato, descrita en el ejemplo 6 de dicha solicitud publicada. Por tanto, en vista de la diferencia de solubilidad descrita anteriormente, el principio activo; es decir, fenofibrato, simplemente no puede reemplazarse por ácido fenofibrato en dichas formas de dosificación. El documento WO 2004/054568 desvela una formulación que comprende ácido fenofibrato o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y opcionalmente otros principios activos, un componente aglutinante que comprende al menos un aglutinante entérico y opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables.

35

40

45

Existe una necesidad en la técnica de formas de dosificación sólidas que contengan ácido fenofibrato, sales de ácido fenofibrato y/o ácido fenofibrato tamponado, donde la liberación del ácido fenofibrato, las sales del ácido fenofibrato y/o el ácido fenofibrato tamponado, se controle de tal manera que cuando la forma de dosificación sólida se administre a un paciente, la $C_{máx}$ de dicha forma de dosificación sólida no supere el 125 % de la $C_{máx}$ de una composición farmacéutica de referencia que contenga fenofibrato. Cuando la $C_{máx}$ de dichas formas de dosificación sólidas no supera el 125 % de la $C_{máx}$ de una composición farmacéutica de referencia, entonces se espera que dichas formas de dosificación sólidas proporcionen un perfil de seguridad comparable al de la composición farmacéutica de referencia. Por razones de eficacia, también existe la necesidad en la técnica de formas de dosificación sólidas de ácido fenofibrato, sales de ácido fenofibrato y/o ácido fenofibrato tamponado, que muestren una AUC similar a la AUC de dichas composiciones farmacéuticas de referencia.

50

55

Además, existe la necesidad en la técnica de formas de dosificación sólidas de ácido fenofibrato, sales de ácido fenofibrato y/o ácido fenofibrato tamponado que muestren una falta de efecto del alimento significativo cuando se administran a un paciente en condiciones de alimentación o de ayuno. Dichas formas de dosificación sólidas mejorarían el cumplimiento del paciente al dar al paciente la flexibilidad de tomar dicha forma de dosificación sólida ya sea en condiciones de alimentación o de ayuno. No obstante, el tiempo y los recursos necesarios para desarrollar estas formas de dosificación son significativos. Las formas de dosificación sólidas requieren hacer pruebas en un modelo animal apropiado y/o en sujetos humanos. En caso de que una forma de dosificación sólida falle en conseguir unas $C_{máx}$ y/o AUC apropiadas, podría ser necesaria una ronda ulterior de pruebas *in vitro* y pruebas *in vivo*. Por tanto, sería útil para los expertos en la materia si se pudieran desarrollar uno o más modelos para describir la relación y proporcionar una correlación entre una propiedad *in vitro* de una forma de dosificación sólida y una respuesta *in vivo* (tal como, por ejemplo, el efecto del alimento, la bioequivalencia y la $C_{máx}$). Dichos modelos reducirían la cantidad de tiempo y recursos necesarios para desarrollar dichas formas de dosificación sólidas.

60

65

Además, dichas modelos podrían proporcionar a un formulador una guía para el desarrollo y cribado de las formas de dosificación sólidas.

Sumario de la Invención

5

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde un porcentaje de la forma de dosificación disuelta en una disolución *in vitro* a un pH único es: (a) menor o igual al 70 % a los treinta (30) minutos; (b) al menos del 0,9 % a los treinta (30) minutos y menor o igual al 70 % a los treinta (30) minutos; (c) menor o igual al 80 % a los sesenta (60) minutos; (d) al menos del 7,0 % a los sesenta (60) minutos y menor o igual al 80 % a los sesenta (60) minutos; (e) al menos del 0,9 % y menor o igual al 70 % a los treinta (30) minutos y es al menos del 7,0 % y menor o igual al 80 % a los sesenta (60) minutos; (f) menor o igual al 90 % a los noventa (90) minutos o (g) al menos del 0,9 % y menor o igual al 70 % a los treinta (30) minutos, al menos del 7,0 % y menor o igual al 80 % a los sesenta (60) minutos y menor o igual al 90 % a los noventa (90) minutos.

La forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(g)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de una $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

Además, el AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(g)) después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia, (4) al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde un porcentaje de la forma de dosificación disuelta en una disolución *in vitro*, a un pH único (a) a las 0,5 horas es al menos del 15,0 % y menor o igual al 57,0 %; (b) en una (1) hora es al menos del 40,0 % y menor o igual al 70 % o (c) a las 0,5 horas es al menos del 15,0 % y menor o igual al 57,0 % y en una (1) hora es de al menos del 40,0 % y menor o igual al 70,0 % y en donde además el perfil de disolución de dicha forma de dosificación sólida sigue un patrón de raíz cuadrada del tiempo.

La forma de dosificación descrita anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

Además, el AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del

AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde un porcentaje de la forma de dosificación disuelta en una disolución *in vitro* a un pH único es: (a) al menos del 0,9 % y menor o igual al 62 % a las 0,5 horas (treinta (30) minutos); (b) al menos del 7,0 % y menor o igual al 71,0 % en una (1) hora o (c) al menos del 0,9 % y menor o igual al 62 % a las 0,5 horas (treinta (30) minutos) y al menos del 7,0 % y menor o igual al 71,0 % en una (1) hora.

La forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(c)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

Además, el AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(c)) después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde un porcentaje de la forma de dosificación disuelta en una disolución *in vitro* a un pH único: (a) en una (1) hora es al menos del 7,0 %; (b) a las dos (2) horas es al menos del 16,0 %; (c) a las tres (3) horas es al menos del 24,0 %; (d) a las tres horas y media (3,5) es al menos del 28,0 %; (e) a las cuatro (4) horas es al menos del 29,0 %; (f) en una (1) hora es al menos del 7,0 % y a las dos (2) horas es al menos del 16,0 %; (g) en una (1) hora es al menos del 7,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 16,0 % y a las tres (3) horas es al menos del 24,0 %; (h) en una (1) hora es al menos del 7,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 16,0 %, a las tres (3) horas es al menos del 24,0 % y a las tres horas y media (3,5) es al menos del 28,0 %; (i) en una (1) hora es al menos del 7,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 16,0 %, a las tres (3) horas es al menos del 24,0 %, a las tres horas y media (3,5) es al menos del 28,0 % y a las cuatro (4) horas es al menos del 29,0 %; (j) en una (1) hora es menor o igual al 41,0 %; (k) a las dos (2) horas es menor o igual al 79,0 %; (l) en una (1) hora es menor o igual al 41,0 % y a las dos (2) horas es menor o igual al 79,0 %; (m) en una (1) hora es del 7,0 al 41,0 %; (n) a las dos (2) horas es del 16,0 al 79,0 % u (o) en una (1) hora es del 7,0 al 41,0 % y a las dos (2) horas es del 16,0 al 79,0 %.

La forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)) después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

Además, el AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)) después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 80 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde un porcentaje de la forma de dosificación disuelta en una disolución *in vitro* a un pH único: (a) en una (1) hora es al menos del 9,0 %; (b) a las dos (2) horas es al menos del 21,0 %; (c) a las 3 (tres) horas es al menos del 34,0 %; (d) a las tres horas y media (3,5) es al menos del 39,0 %; (e) a las cuatro (4) horas es al menos del 44,0 %; (f) en una (1) hora es al menos del 7,0 % y a las dos (2) horas es al menos del 21,0 %; (g) en una (1) hora es al menos del 9,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 21,0 % y las tres (3) horas es al menos del 34,0 %; (h) en una (1) hora es al menos del 9,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 21,0 %, a las tres (3) horas es al menos del 34,0 % y a las tres horas y media (3,5) es al menos del 39,0 %; (i) en una (1) hora es al menos del 9,0 %, a las dos (2) horas es al menos del 21,0 %, a las tres (3) horas es al menos del 34,0 %, a las tres horas y media (3,5) es al menos del 39,0 % y a las cuatro (4) horas es al menos del 44,0 %; (j) en una (1) hora es del 9,0 % al 41,0 %; (k) a las dos (2) horas es del 21,0 al 79,0 % o (l) en una (1) hora es del 9,0 al 41,0 % y a las dos (2) horas es del 21,0 al 79,0 %.

La forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(l)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(o)), después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

Además, el AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente (es decir, (a)-(l)) después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) al menos el 65 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 70 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 75 % del AUC de una composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (11) al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; (12) al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o (13) al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En todavía otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde dicha forma de dosificación sólida muestra una diferencia entre una disolución *in vitro* a un pH dual y una disolución *in vitro* a un pH único de (a) -10,0 a 17,0; (b) -10,0 a 9,0 o (c) -10,0 a 2,0 y en donde además dicha disolución al pH dual y al pH único se determina cada una a las dos (2) horas. El AUC de la forma de dosificación descrita anteriormente, después de su administración oral a un sujeto humano en estado de alimentación, no difiere sustancialmente, cuando se compara con el AUC de dicha forma de dosificación después de su administración a un sujeto humano en estado de ayuno. Además, el AUC de dicha forma de dosificación en condiciones de alimentación dividido entre el AUC de dicha forma de dosificación en condiciones de ayuno está entre (a) 0,7 y 1,43 o (b) 0,80 y 1,25.

Adicionalmente, la forma de dosificación descrita anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de

referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

En todavía otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende un principio activo, en donde el principio activo es al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico o un ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, en donde dicha forma de dosificación sólida tiene una $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista de desde (a) -0,2 hasta +0,8 o (b) desde -0,2 hasta +0,2. El AUC de la forma de dosificación sólida descrita anteriormente, después de su administración oral a un sujeto humano en estado de alimentación, no difiere sustancialmente, cuando se compara con la AUC de dicha forma de dosificación después de su administración oral a un sujeto humano en estado de ayuno. Además, el AUC de dicha forma de dosificación en condiciones de alimentación dividida entre el AUC de dicha forma de dosificación en condiciones de ayuno está entre (a) 0,7 y 1,43 o (b) 0,80 y 1,25. Adicionalmente, la forma de dosificación descrita anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestra una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Específicamente, la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación descrita anteriormente después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, es (1) menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia; (2) al menos el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (3) al menos el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (4) al menos el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (5) al menos el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (6) al menos el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (7) al menos el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (8) al menos el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (9) al menos el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia; (10) al menos el 85 % de la composición farmacéutica de referencia u (11) al menos el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales nuevas que comprenden al menos un principio activo, en donde el principio activo es una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico con colina.

Las formulaciones farmacéuticas orales de la invención comprenden además al menos un recubrimiento entérico.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales como se han definido anteriormente que son formulaciones farmacéuticas orales de liberación modificada nuevas. Opcionalmente, dichas formulaciones pueden comprender al menos un mecanismo de control de la velocidad.

En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas orales de liberación modificada de la presente invención pueden comprender al menos un núcleo. El núcleo de la formulación de la presente invención puede contener al menos un principio activo. Por ejemplo, el núcleo puede comprender al menos una sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico. Opcionalmente, el núcleo también puede comprender un mecanismo de control de la velocidad.

El núcleo descrito anteriormente puede estar rodeado o recubierto con al menos una capa que no controla la velocidad, al menos un mecanismo de control de la velocidad, al menos un recubrimiento entérico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el núcleo puede estar rodeado por un recubrimiento entérico. Como alternativa, el núcleo puede estar rodeado o recubierto con una capa que no controla la velocidad. Opcionalmente, esta capa que no controla la velocidad puede estar rodeada o recubierta con un mecanismo de control de la velocidad, un recubrimiento entérico o una combinación de un mecanismo de control de la velocidad y un recubrimiento entérico. Como alternativa, el núcleo puede estar rodeado o recubierto con un mecanismo de control de la velocidad. Este mecanismo de control de la velocidad puede estar rodeado o recubierto con una capa que no controla la velocidad, un recubrimiento entérico o una combinación de un mecanismo de control de la velocidad y un recubrimiento entérico.

En otro aspecto, el núcleo puede comprender un sustrato inerte. Este sustrato inerte puede estar recubierto con una sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico. Este sustrato recubierto puede estar rodeado o recubierto con al menos una capa que no controla la velocidad, al menos un mecanismo de control de la velocidad, al menos un recubrimiento entérico o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el núcleo puede estar rodeado por un recubrimiento entérico. Como alternativa, el sustrato puede estar rodeado o recubierto con una capa que no controla la velocidad. Opcionalmente, esta capa que no controla la velocidad puede estar rodeada o recubierta con un mecanismo de control de la velocidad, un recubrimiento entérico o una combinación de un mecanismo de control de la velocidad y un recubrimiento entérico. Como alternativa, el sustrato puede estar rodeado o recubierto con un mecanismo de control de la velocidad. Este mecanismo de control de la velocidad puede estar rodeado o recubierto con una capa que no controla la velocidad, un recubrimiento entérico o una combinación de un

mecanismo que no controla la velocidad y un recubrimiento entérico.

Las formulaciones de liberación modificada descritas en el presente documento pueden contener al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse o incluirse cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que sea apropiado para su uso en la formulación de la presente invención, tal como, pero sin limitación, cargas, aglutinantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes mejoradores de la solubilidad, agentes suspensores, agentes edulcorantes y/o aromatizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes efervescentes, agentes tensioactivos, humectantes, retardantes de la disolución y combinaciones de los mismos.

El al menos un mecanismo de control de la velocidad descrito en el presente documento puede utilizarse en una mezcla que contiene los principios activos o un recubrimiento (membrana) que rodea los principios activos. Cuando se utiliza como una mezcla que contiene los principios activos, el mecanismo de control de la velocidad utilizado en la formulación de la presente invención puede ser agentes hidrofílicos, agentes hidrofóbicos o combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el mecanismo de control de la velocidad de la presente invención puede incluir opcionalmente cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que pueda ayudar a modular la hidrofilia y/o hidrofobia de los agentes hidrofílicos y/o hidrofóbicos. Los ejemplos de agentes hidrofílicos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, celulosas (tales como hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosas), óxidos de polietileno, polietilenglicoles, gomas xantana, alginatos, polivinilpirrolidonas, almidones, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados y combinaciones de los mismos. Los agentes hidrofóbicos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, ceras o agentes insolubles en agua. Los ejemplos de ceras que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, ceras naturales y sintéticas, tales como, cera de carnauba, cera de abejas, cera de candelilla, ceras de parafina y combinaciones de las mismas. Los agentes insolubles en agua que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, copolímeros de metacrilato de amonio (tales como Eudragit® RL100 y RS100), celulosa, etilcelulosa, acetatos de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímeros de éster metacrílico (tales como Eudragit® NE30D), celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico y combinaciones de los mismos. Cuando se utiliza como un recubrimiento (membrana) que rodea al principio o principios activos, el mecanismo de control de la velocidad incluye, pero sin limitación, etilcelulosa (tal como Surelease® y Aquacoat® ECD), copolímeros de metacrilato de amonio (tales como Eudragit® RL30D y RS30D) y copolímeros de éster metacrílico (tal como Eudragit® NE30D).

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, la formulación de la presente invención puede contener una o más capas, membranas o recubrimientos que no controla la velocidad. La localización de la capa que no controla la velocidad en la formulación no es crítica. Por ejemplo, la capa que no controla la velocidad puede estar presente entre el al menos un núcleo y un recubrimiento entérico o un mecanismo de control de la velocidad. Como alternativa, la capa que no controla la velocidad puede rodear o recubrir un recubrimiento entérico o un mecanismo de control de la velocidad. La capa que no controla la velocidad puede estar hecha de uno o más polímeros, así como otros ingredientes conocidos en la técnica, tales como, pero sin limitación, agentes plastificantes, pigmentos/opacificantes, etc. Los ejemplos de polímeros que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico y polietilenglicol. Los ejemplos de agentes plastificantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol o polietilenglicoles, glicerina, triacetina, citrato de trietilo, ftalato de dietilo y aceites minerales. Los ejemplos de pigmentos/opacificantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, colorantes hidrosolubles, pigmentos y productos naturales.

Como también se ha explicado previamente en el presente documento, las formulaciones de la presente invención también incluyen al menos un recubrimiento entérico. En la presente invención puede utilizarse cualquier recubrimiento entérico, incluyendo, pero sin limitación, soluciones o dispersiones de ácido metacrílico y copolímeros de éster metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros de acrilato de etilo/ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el recubrimiento entérico utilizado en las formulaciones de la presente invención puede formarse como una sola capa o como múltiples capas. El espesor del recubrimiento puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, pero deberá ser suficiente para proteger la formulación en el ambiente ácido del estómago.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener además principios activos diferentes de la sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)fenoxi]-2-metilpropanoico. La localización de estos otros agentes en la formulación no es crítica. Como alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden coadministrarse con una o más formas de dosificación independientes, que contengan uno o más agentes distintos a la sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)fenoxi]-2-metilpropanoico. Los ejemplos de otros agentes que pueden utilizarse, incluyen, pero sin limitación, agentes reguladores de lípidos (tales como, pero sin limitación, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido clofíbrico, niacina/ácido nicotínico, torcetrapib, colestipol, etilésteres del ácido omega-3, colesevelam, colestiramina, ezetimiba, MD-0727, gemfibrozilo o probucol); agentes antihipertensivos (tales como, pero sin limitación, amlodipino, benazeprilo, benidipino, candesartán, captopril, carvedilol, darodipino, diltazem, diazóxido, doxazosina, enalapril, eplerenona, eprosartán, felodipino, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartán, isradipino, lercanidipino, lisinopril, losartán, minoxidil, nebivolol, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, omapatrilat, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentán, terazosina, telmisartán, labetalol, valsartán, triamtereno, metoprolol,

metildopa, ramipril olmesartán, timolol, verapamilo, clonidina, nadolol, bendrometiazida, torasemida, hidrocortiazida, espironolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosemida, penbutolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolazona o valsartán); agentes antidiabéticos (tales como, pero sin limitación, acarbosa, insulina oral, acetohexamida, clorpropamida, ciglitazona, farglitazar, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glucagón, gliburida, glimiperida, miglitol, pioglitazona, nateglinida, pimagedina, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina o troglitazona); agentes para perder peso (tales como, pero sin limitación, fentermina, fendimetrazina, benzofetamina, dietilpropión, sibutramina, orlistat o rimonabant); agentes antiretrovirales (tales como, pero sin limitación, amprenavir, tipranavir, lamivudina, indinavir, emtricitabina, abacavir, enfuvirtida, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, mesilato de delavirdina, zidovudina, atazanavir, efavirenz, tenofovir, emtricitabina, didanosina, nelfinavir, nevirapina o estavudina); agentes antiplaquetarios (tales como, pero sin limitación, aspirina, cilostazol o pentoxifilina) o vitaminas, minerales o combinaciones de vitaminas y minerales (tales como, pero sin limitación, ácido fólico, calcio o hierro).

15 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la previsión del efecto de los alimentos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ *in vivo* a partir de las diferencias de la disolución *in vitro* en los puntos de tiempo 0,5, 1,0 y 2,0 horas.

La figura 2 muestra la previsión del efecto de los alimentos sobre la $C_{m\acute{a}x}$ *in vivo* a partir de las diferencias de la disolución *in vitro* a las 2,0 horas.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución de las Formulaciones 1-13 utilizando un método de pH único.

La figura 4 muestra los perfiles de disolución de las Formulaciones 1-13 utilizando un método de pH dual.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un principio activo" incluye un único principio activo así como dos o más principios activos diferentes en combinación, la referencia a "un excipiente" incluye mezclas de dos o más excipientes así como un único excipiente, y similares.

En la descripción y la reivindicación de la presente invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones que a continuación se exponen.

Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se utiliza como sinónimo de la expresión "alrededor de". De manera ejemplificativa, el uso del término "aproximadamente" indica los valores ligeramente fuera de los valores citados; es decir, más/menos el 10 %. Dichas dosificaciones están por tanto abarcadas en el alcance de las reivindicaciones que citan las expresiones "aproximadamente" y "alrededor de".

Como se utiliza en el presente documento, el término "AUC" se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del principio activo que se calcula utilizando la regla trapezoidal. El término "AUC_t" significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 120 horas después de la administración en unidades de ng·h/ml como se determina al utilizar la regla trapezoidal. El término "AUC_∞" significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, desde el punto 0 hasta el tiempo infinito. El AUC_∞ se calcula como AUC_t + LMT/(-β), en donde "LMT" es la última concentración plasmática medible y β es la constante de la velocidad de eliminación de la fase terminal. A menos que se indique otra cosa en el presente documento, el valor descrito para el AUC es el valor central del AUC.

Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "principio activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco", se utilizan de manera intercambiable para referirse al ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico. Las expresiones también abarcan las sales y el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado. Cuando se utilizan las expresiones "principio activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco", debe entenderse que los solicitantes pretenden incluir el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico *per se*, así como las sales y el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado. Las sales del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico incluyen, pero sin limitación, colina, etanolamina, dietanolamina, dicitclohexilamina, trometamina, lisina, piperazina, calcio y trometamina. Los ejemplos de contraiones que pueden utilizarse para obtener ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado, incluyen pero sin limitación, hidróxido de calcio, hidróxido de colina, dietiletanolamina, dietanolamina, etilendiamina, guanidina, hidróxido de magnesio, meglumina, etanolamina, piperazina, piperidina, hidróxido de sodio, trietilamina, trometamina, benzatina, bencenoetanamina, adenina, hidróxido de aluminio, hidróxido de amonio, citosina, dietilamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, hidrabamina, tributilamina, deanol, epolamina, hidróxido de litio, procaína, piridoxina, trietanolamina, ornitina, glicina, lisina, arginina, valina, serina, prolina, ácido aspártico, alanina, isoleucina, leucina, metionina o treonina. La forma de estado sólido del principio activo utilizada en la fabricación de las formas de dosificación sólidas de la presente invención no es crítica. Por ejemplo, el principio activo utilizado en la fabricación de la forma de dosificación sólida puede ser amorfo o cristalino. La forma de dosificación final contiene al menos una cantidad detectable del principio activo cristalino. La naturaleza cristalina del

principio activo puede detectarse utilizando el análisis de difracción de rayos X de polvo, mediante calorimetría diferencial de barrido o cualquier otra técnica conocida en la técnica.

5 Como se describen en el presente documento, dos productos, formas de dosificación sólidas o métodos se consideran como "bioequivalentes" si el intervalo de confianza ("CI") del 90 % para comparar las AUC entre dos formulaciones, está entre 0,70 y 1,43, más preferentemente, el IC está entre 0,80 y 1,25.

10 Como se utiliza en el presente documento, el término "CL/F" se refiere al aclaramiento oral aparente y se calcula dividiendo la dosis entre el AUC.

Como se utiliza en el presente documento, el término " $C_{m\acute{a}x}$ " se refiere a la concentración plasmática máxima observada de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico. A menos que se indique otra cosa en el presente documento, el valor descrito de la $C_{m\acute{a}x}$ es el valor central de la $C_{m\acute{a}x}$.

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "liberación retardada" se refiere a un tipo de liberación modificada en donde una forma de dosificación de fármaco muestra un retraso entre la administración oral de la forma de dosificación de fármaco y la liberación del fármaco de dicha forma de dosificación. Los sistemas de liberación pulsada (también conocida como "liberación pulsátil del fármaco") y el uso de recubrimientos entéricos, que son bien conocidos para aquellos expertos en la materia, son ejemplos de mecanismos de liberación retardada.

20 Como se utiliza en el presente documento, la frase "tiempo de disolución delta" o " Δdis_t " se refiere a la siguiente fórmula:

25 $\Delta dis_t =$ disolución al tiempo t (utilizando el método del pH dual) - disolución al tiempo t (utilizando el método del pH único).

Por ejemplo, el tiempo ("t") puede ser de 0,5 horas (30 minutos), 1,0 hora, 2,0 horas, etc.

30 Como se utiliza en el presente documento, " $\Delta dis_{0,5 h}$ " se refiere al valor o número obtenido de la diferencia de la liberación medida utilizando una prueba de disolución *in vitro* a un pH dual a las 0,5 horas (30 minutos) para una forma de dosificación y una disolución *in vitro* a un pH único a las 0,5 horas (30 minutos) para la dicha misma forma de dosificación.

35 Como se utiliza en el presente documento, el término " $\Delta dis_{1,0 h}$ " se refiere al valor o número obtenido de la diferencia de la liberación medida utilizando una prueba de disolución *in vitro* a un pH dual en una (1) hora para una forma de dosificación y una disolución *in vitro* a un pH único en una (1) hora para la dicha misma forma de dosificación.

40 Como se utiliza en el presente documento, el término " $\Delta dis_{2,0 h}$ " se refiere al valor o número obtenido de la diferencia de la liberación medida utilizando una prueba de disolución *in vitro* a un pH dual a las dos (2) horas para una forma de dosificación y una disolución *in vitro* a un pH único a las dos (2) horas para la dicha misma forma de dosificación.

45 Como se utiliza en el presente documento, la frase "disolución a un pH dual", "un pH dual" o "sistema de pH dual" como se utilizan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren al método descrito en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Parámetro	Condiciones
Aparato	USP Aparato 2 (USP 29 NF 24)
Agitación	50 rpm \pm 4 %
Medio	Dos etapas: <u>Etapa de ácido:</u> 500 ml de tampón fosfato de sodio 0,05 M + NaCl 0,2 M, 500 ml, pH 3,5 \pm 0,05, mantenido a 37 \pm 0,5 °C durante 2 horas <u>Etapa de tampón</u> Seguido de 400 ml de tampón fosfato de sodio 0,05 M (pH de alrededor de 11,5), agregado al medio de la etapa en ácido para un volumen total de 900 ml y un pH final de 6,8, mantenido a 37 \pm 0,5 °C
Tiempos de Muestreo	2,25-12 horas (los tiempos de muestreo comienzan desde que se deja caer la forma de dosificación en tampón fosfato de sodio 0,05 M + NaCl 0,2 M (pH 3,5))
Análisis por Espectrofotometría de UV	A 300 nm

Para evitar dudas, en un sistema de pH dual, la medición del porcentaje (%) de un principio activo disuelto en dicho sistema comienza después de que una forma de dosificación o composición se ha expuesto durante dos (2) horas en el medio de la etapa de ácido, pH 3,5. Por ejemplo, la cantidad de principio activo X disuelta a los 30 minutos en

un sistema de pH dual se mide dos (2) horas y treinta (30) minutos después de que se haya añadido el medio de la etapa de ácido. La forma de dosificación o composición que contiene el principio activo X pasa un periodo inicial de dos (2) horas en la etapa de ácido. Después de que la forma de dosificación se ha expuesto a dos (2) horas en la etapa de ácido, pH 3,5., se añaden 400 ml de fosfato de sodio 0,05 M (pH de alrededor de 11,5) a los 500 ml de mezcla de tampón fosfato de sodio 0,05 M + NaCl 0,2 M (pH 3,5) obteniéndose el tampón fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,8 ± 0,05. La cantidad de principio activo disuelta (es decir el porcentaje (%) de disolución) se mide treinta (30) minutos después de que se haya añadido el medio de la etapa de tampón. El porcentaje (%) de disolución medido con este método de pH dual se estandarizó a la potencia de la forma de dosificación.

10 Como se utiliza en el presente documento, la frase "disolución a un pH único", "un pH único" o un "sistema de pH único", como se utilizan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren al método que se describe en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Parámetro	Condiciones
Aparato	USP Aparato 2 (USP 29 NF 24)
Agitación	50 rpm ± 4 %
Medio	900 ml de tampón fosfato de sodio 0,05 M, pH 6,8 ± 0,05, mantenida a 37 ± 0,5 °C
Tiempos de Muestreo	30 minutos a 10 horas
Análisis por Espectrofotometría de UV	A 300 nm

15 El porcentaje (%) de disolución medido con este método de pH dual se estandarizó a la potencia de la forma de dosificación.

Por una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un principio activo se entiende una cantidad suficiente pero no tóxica del principio activo para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de principio activo que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el principio o principios activos particulares, y similares. Así, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una "cantidad eficaz" idónea para cualquier caso individual podrá determinarse por uno de los expertos habituales en la materia utilizando experimentación rutinaria.

25 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "liberación extendida" o "liberación sostenida", se refiere a una formulación farmacéutica que proporciona la liberación gradual de un fármaco a lo largo de un periodo de tiempo extenso.

Como se utiliza en el presente documento, un paciente "en ayunas", las "condiciones de ayuno" o "ayuno" se refieren a un paciente que no ha tomado ningún alimento; es decir, que ha ayunado durante al menos 10 horas antes de la administración de la formulación oral de la presente invención que comprende al menos un principio activo y que no toma ningún alimento y continúa en ayunas durante al menos 4 horas después de la administración de la formulación. La formulación se administra preferentemente con 240 ml de agua durante el periodo de ayuno y puede permitirse el agua *ad libitum* hasta 1 hora antes y 1 hora después de la ingestión.

Como se utiliza en el presente documento, un "paciente alimentado", "condiciones de alimentación" o "alimentado" se refiere a un paciente que ha ayunado durante al menos 10 horas durante la noche y después ha consumido una comida de prueba completa comenzando 30 minutos antes de la primera ingestión de las formulaciones de prueba. La formulación de la presente invención se administra con 240 ml de agua a los 5 minutos después de concluir la comida. Después no se permite ningún alimento durante al menos las 4 horas posteriores a la dosis. Puede permitirse el agua *ad libitum* hasta 1 hora antes y 1 hora después de la ingestión. Una comida de prueba rica en grasas proporciona alrededor de 1000 calorías al paciente de las cuales alrededor del 50 % del contenido calórico se deriva del contenido de grasa de la comida. Una comida de prueba rica en grasas con alto valor calórico comprende 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de tocino, 2 rebanas de pan tostado con mantequilla, 113,4 gramos de patatas doradas y 226,8 gramos de leche entera para proporcionar 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidratos y de 500 a 600 calorías de grasa. Las comidas ricas en grasa pueden utilizarse en estudios clínicos de efecto del alimento del ácido 2-[4-(4-clorobenzil)fenoxi]-2-metilpropanoico. Un paciente que recibe una comida de prueba rica en grasas de este tipo se describe en el presente documento como que está en "condiciones de alimentación rica en grasas". Una comida de prueba pobre en grasas proporciona alrededor de 500 calorías al paciente de las cuales alrededor del 30 % del contenido calórico se deriva del contenido de grasa de la comida. Un paciente que recibe una comida de prueba pobre en grasas de este tipo se describe en el presente documento como que está en "condiciones de alimentación pobre en grasas".

Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "formulación", "forma" o "forma de dosificación" como se utilizan de forma intercambiable en el presente documento, denotan cualquier forma de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de principio activo suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado. La frecuencia de administración que proporcionará los resultados más eficaces de una manera eficaz sin sobredosificación variará con las características del principio activo particular, que incluyen tanto sus características farmacológicas como sus características físicas.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustrato inerte" se refiere a (a) sustratos insolubles en agua o moléculas de partida que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o mezclados; o (b) sustratos hidrosolubles o moléculas de partida que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares, granulados y otros materiales, solos o mezclados.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "membrana" se refiere a una película o capa que es permeable a soluciones acuosas o fluidos corporales y que también puede ser permeable al principio activo.

10 Como se utiliza en el presente documento, el término "modificado" se refiere a una formulación que contiene un fármaco en la cual la liberación del fármaco no es inmediata (véase por ejemplo, *Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Disolution, Testing and In vivo Bioequivalence Documentation*, U.S. Department of Health and Human services; Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), septiembre de 1997 CMC 8, página 34, incorporado por referencia en el presente documento). En una formulación modificada, la administración de dicha formulación no da como resultado la liberación inmediata del fármaco o principio activo en un compartimento de absorción. El término se utiliza como sinónimo de "liberación no inmediata" tal como se define en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a Edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995). Como se utiliza en el presente documento, el término "liberación modificada" incluye formulaciones de liberación extendida, liberación sostenida, liberación retardada y liberación controlada.

20 Como se utiliza en el presente documento, la frase " $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa observada" se refiere a la siguiente fórmula:

$$\Delta C_{m\acute{a}x} \text{ relativa observada} = C_{m\acute{a}x} \text{ relativa en condiciones de alimentación} - C_{m\acute{a}x} \text{ relativa en condiciones de ayuno.}$$

25 Como se utiliza en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable", como en la recitación de un "excipiente farmacéuticamente aceptable" o un "aditivo farmacéuticamente aceptable", significa un material que no es tóxico o de otra manera fisiológicamente aceptable.

30 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica de referencia" o "referencia" se refiere a una cápsula que contiene 200 mg de 1-metiletiléster del ácido 2-[4-84-clorobenzoil]fenoxi]-2-metilpropanoico. La composición farmacéutica de referencia se administra por vía oral a un sujeto humano, en condiciones de alimentación pobre en grasas. La composición farmacéutica de referencia es el TRICOR®, laboratorios Abbott, Abbott Park, Illinois.

35 Como se utiliza en el presente documento, la expresión " $C_{m\acute{a}x}$ relativa" se refiere a la siguiente fórmula:

$$C_{m\acute{a}x} \text{ relativa} = \frac{C_{m\acute{a}x} \text{ observada}}{C_{m\acute{a}x} \text{ observada en una composición farmacéutica de referencia}}$$

40 La " $C_{m\acute{a}x}$ observada" en la fórmula anterior es la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación de prueba (tal como, pero sin limitación, una forma de dosificación de la presente invención después de la administración oral en condiciones de alimentación o de ayuno).

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "factor de similitud" o " f_2 ", se refiere a la siguiente fórmula:

45
$$f_2 = 50 \text{ LOG } \{ [1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

50 en donde LOG = logaritmo base 10, n = número de puntos de tiempo muestreados, Σ = sumatoria de los puntos de tiempo, R_t = disolución media en el punto de tiempo t de la forma de dosificación de referencia y T_t = disolución media en el punto de tiempo t de la forma de dosificación de prueba (tal como, pero sin limitación, una forma de dosificación sólida de la presente invención).

55 Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere que dos perfiles de disolución son similares. Una explicación detallada del factor de similitud o f_2 puede encontrarse en *Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Disolution, Testing and In vivo Bioequivalence Documentation*, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), septiembre de 1997 CMS 8, páginas 32-33.

60 Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, incluyendo un ser humano o un mamífero no humano. Los términos "paciente" y "sujeto" pueden utilizarse de forma intercambiable en el presente documento.

Como se utiliza en el presente documento, el término " $T_{m\acute{a}x}$ " se refiere al tiempo transcurrido hasta la concentración plasmática máxima observada.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, a la eliminación de los síntomas y/o de su causa subyacente, a la prevención de la aparición de los síntomas y/o de su causa subyacente y a la mejoría o remedio del daño. Así, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de un trastorno determinado o un acontecimiento adverso fisiológico en un individuo susceptible así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático mediante la inhibición o regresión de un trastorno o enfermedad.

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas que comprenden al menos un principio activo. Las formas de dosificación sólidas de la presente invención cumplen diversos objetivos. Primero, las formas de dosificación sólidas de la presente invención, cuando se administran a un sujeto humano en condiciones de ayuno, consiguen una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera la $C_{m\acute{a}x}$ de una composición farmacéutica de referencia. Dichas formas de dosificación sólidas proporcionan un perfil de seguridad comparable al de la composición farmacéutica de referencia. Segundo, algunas de las formas de dosificación sólidas de la presente invención cuando se administran a un sujeto humano muestran una AUC que no difiere sustancialmente del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Así, dichas formas de dosificación sólidas muestran una eficacia que es similar a la de la composición farmacéutica de referencia. Tercero, algunas de las formas de dosificación sólidas de la presente invención no muestran un efecto del alimento significativo cuando se administran a un sujeto en condiciones de alimentación y de ayuno. Dichas formas de dosificación sólidas conducen a aumentar la comodidad del sujeto lo cual conduce a aumentar el cumplimiento del sujeto ya que el sujeto no necesita asegurar que está tomando la forma de dosificación con o sin alimento. Esto es significativo, porque cuando hay un cumplimiento deficiente del sujeto, la enfermedad para la que se está prescribiendo el fármaco podría no tratarse apropiadamente.

La presente divulgación también proporciona un modelo para determinar si una forma de dosificación sólida recientemente desarrollada es probable que sea bioequivalente a una composición farmacéutica de referencia en base a una correlación entre la disolución *in vitro* y la bioequivalencia. Adicionalmente, la presente invención proporciona además un modelo para determinar si una forma de dosificación sólida recientemente desarrollada es probable que muestre un efecto del alimento significativo cuando se administra a un sujeto humano. Además, la presente divulgación también proporciona un modelo para prever la $C_{m\acute{a}x}$ de una forma de dosificación sólida recientemente desarrollada en base a una correlación entre la disolución *in vitro* y la $C_{m\acute{a}x}$. Los modelos descritos en el presente documento reducen el tiempo y los recursos necesarios para desarrollar dichas formas de dosificación sólidas.

II. Las formas de dosificación de la presente invención

35 A. Disolución

Los valores de disolución mostrados en el presente documento se determinaron con una forma de dosificación convencional que contiene ya sea 130 mg o 135 mg del principio activo, a menos que se indique otra cosa.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden al menos un principio activo, en donde el porcentaje (%) del principio activo de la forma de dosificación disuelto en una disolución *in vitro* a un pH único es como se muestra a continuación en las tablas 3 y 4. Los valores de disolución mostrados en la tabla 3 se determinaron utilizando el método del pH único con una cápsula convencional que contiene 135 mg de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico (en lo sucesivo "fármaco puro"). En base a los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de las tablas 25-30 de los ejemplos, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco puro se espera que supere la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. El límite superior de los valores de disolución mostrados en la tabla 4, proviene de la tabla 3. Los límites inferiores de los valores de disolución mostrados en la tabla 4 se determinaron en base a los cálculos del factor de similitud utilizando las formulaciones 1-2 y 5-13 (descritas en los ejemplos). Los valores de disolución representan el valor más bajo de todos los valores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente.

Tabla 3

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Menor o igual aproximadamente al 70 %	Aproximadamente a los treinta (30) minutos
Menor o igual aproximadamente al 80 %	Aproximadamente a los sesenta (60) minutos
Menor o igual aproximadamente al 90 %	Aproximadamente a los noventa (90) minutos

Tabla 4

Al menos aproximadamente el 0,9 % aproximadamente a los treinta (30) minutos y menor o igual aproximadamente al 70 % aproximadamente a los treinta (30) minutos
Al menos aproximadamente el 7,0 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos y menor o igual aproximadamente al 80 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos
Al menos aproximadamente el 0,9 % aproximadamente a los treinta (30) minutos, menor o igual aproximadamente al 70 % aproximadamente a los treinta (30) minutos, al menos aproximadamente el 7,0 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos y menor o igual aproximadamente al 80 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos
Al menos aproximadamente el 0,9 % aproximadamente a los treinta (30) minutos, menor o igual

aproximadamente al 70 % aproximadamente a los treinta (30) minutos, al menos aproximadamente el 7,0 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos, menor o igual aproximadamente al 80 % aproximadamente a los sesenta (60) minutos y menor o igual aproximadamente al 90 % aproximadamente a los noventa (90) minutos

Las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Preferentemente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación descritas anteriormente pueden tener una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 120% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 115% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 110% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 105% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 100% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Además, las formas de dosificación descritas anteriormente tienen una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 95% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 90% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 85% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 80% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen un perfil de seguridad que sea comparable o mejor que el de la composición farmacéutica de referencia.

Además, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 65% del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Más específicamente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 70% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, muestran un AUC que es al menos el 75% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 80% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 85% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 90% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 95% del AUC de la composición farmacéutica de referencia; al menos el 100% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 105% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 110% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 115% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 120% del AUC de la composición farmacéutica de referencia o al menos el 125% del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación sólidas en donde las características de liberación de al menos un principio activo de dichas formas de dosificación sólidas sigue un perfil de raíz cuadrada del tiempo (t) en una disolución *in vitro* a un pH único. Los perfiles de disolución que siguen la raíz cuadrada del tiempo son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 52:1145 (1963), Peppas *et al.*, *Pharm. Acta, Helv.*, 60:110-111 (1985) y J.L. Ford *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 71:95-104 (1991). El perfil de la raíz cuadrada del tiempo utilizado en el presente documento, tiene la fórmula:

$$\% \text{ disuelto} = A + B(t^n)$$

en donde A es la intersección con Y estimada en unidades de % de disolución. B es una constante relacionada con la velocidad de disolución. A y B son características de una forma de dosificación sólida específica que contiene al menos un principio activo, t es el tiempo (en horas), n es un exponente de difusión. Para las formas de dosificación sólidas de la presente divulgación, n es desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 0,8, preferentemente desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 0,7.

El porcentaje (%) del principio activo de la forma de dosificación disuelto en una disolución *in vitro* a un pH único se muestra a continuación en la tabla 5.

Tabla 5

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Al menos aproximadamente el 15,0 %, pero menor o igual aproximadamente al 71,0 %	Aproximadamente a las 0,5 horas (30 minutos)
Al menos aproximadamente el 40,05 %, pero menor o igual aproximadamente al 81,0 %	Aproximadamente en 1,0 hora

La disolución del principio activo a un pH único en dicha disolución *in vitro* se mide en un mínimo de tres (3) puntos de tiempo que se seleccionan antes de que el porcentaje disuelto sea aproximadamente del 80 %. Preferentemente, estas medidas se realizan al menos por triplicado (aunque se puede utilizar un número mayor de copias) y la media (también conocida como el promedio) de estas medidas se utilizan en la fórmula de la raíz cuadrada del tiempo. Las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia.

Preferentemente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación descritas anteriormente pueden tener una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 120 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 115 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 110 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 105 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 100 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Además, las formas de dosificación descritas anteriormente tienen una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 95 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 90 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 85 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen un perfil de seguridad que sea comparable o mejor que el de la composición farmacéutica de referencia.

Además, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 65 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Más específicamente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 70 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, muestran un AUC que es al menos el 75 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, muestran un AUC que es al menos el 80 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 85 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 90 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 95 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia; al menos el 100 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 105 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 110 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 115 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 120 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia o al menos el 125 % del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En un tercer aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden al menos un principio activo, en donde el porcentaje (%) del principio activo de la forma de dosificación disuelto en una disolución *in vitro* a un pH único es como se muestra a continuación en la tabla 6. Los valores de disolución mostrados a continuación en la tabla 6 se determinaron utilizando un factor de similitud. Los límites inferiores de los valores de disolución mostrados en la tabla 6 se determinaron en base a cálculos del factor de similitud utilizando las formulaciones 1-2 y 5-13. Los valores de disolución representan el valor más bajo de todos los factores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente. Los límites superiores de los valores de disolución mostrados en la tabla 6 se determinaron en base a los cálculos del factor de similitud utilizando el fármaco puro. Los valores de disolución representan el valor más bajo de los factores de similitud calculados para el fármaco puro.

Tabla 6

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Menor o igual al 56,0 %	Aproximadamente a las 0,25 horas (15 minutos)
Al menos aproximadamente el 0,9 %, pero menor o igual aproximadamente al 62,0 %	Aproximadamente a las 0,5 horas (30 minutos)
Menor o igual al 66,0 %	Aproximadamente a las 0,75 horas (45 minutos)
Al menos aproximadamente el 7,0 %, pero menor o igual aproximadamente al 7,10 %	Aproximadamente en una (1) hora (60 minutos)
Menor o igual al 79 %	Aproximadamente a las 1,5 horas (90 minutos)

Las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Preferentemente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación descritas anteriormente pueden tener una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 120% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 115% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 110% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 105% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 100% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Además, las formas de dosificación descritas anteriormente tienen una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 95% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 90% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 85% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 80% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen un perfil de seguridad que sea comparable o mejor que el de la composición farmacéutica de referencia.

Además, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en

condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 65% del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Más específicamente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 70% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, muestran un AUC que es al menos el 75% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 80% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 85% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 90% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 95% del AUC de la composición farmacéutica de referencia; al menos el 100% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 105% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 110% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 115% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 120% del AUC de la composición farmacéutica de referencia o al menos el 125% del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden al menos un principio activo, en donde el porcentaje (%) del principio activo de la forma de dosificación disuelto en una disolución *in vitro* a un pH único es como se muestra a continuación en las tablas 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Los valores de disolución mostrados en las tablas 7, 8, 11 y 12 se determinaron utilizando un factor de similitud. Los límites inferiores de los valores de disolución mostrados en las tablas 7, 8, 11 y 12 se determinaron en base a cálculos del factor de similitud utilizando las formulaciones 1-2 y 5-13. Los valores de disolución representan el valor más bajo de todos los factores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente. Los límites superiores de los valores de disolución mostrados en las tablas 9, 10, 11 y 12 se determinaron en base a los cálculos de factor de similitud utilizando las formulaciones 1-2 y 5-13. Los valores de disolución representan el valor más alto de todos los factores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente.

Tabla 7

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Al menos aproximadamente el 7,0 %	Aproximadamente a una (1) hora
Al menos aproximadamente el 16,0 %	Aproximadamente a las dos (2) horas
Al menos aproximadamente el 24,0 %	Aproximadamente a las tres (3) horas
Al menos aproximadamente el 28,0 %	Aproximadamente a las tres horas y media (3,5)
Al menos aproximadamente el 29,0 %	Aproximadamente a las cuatro (4) horas
Al menos aproximadamente el 31,0 %	Aproximadamente a las cinco (5) horas
Al menos aproximadamente el 32,0 %	Aproximadamente a las seis (6) horas
Al menos aproximadamente el 35,0 %	Aproximadamente a las ocho (8) horas
Al menos aproximadamente el 37,0 %	Aproximadamente a las diez (10) horas

25

Tabla 8

Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora y al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas y al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas y al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas y al menos aproximadamente el 29,0 % aproximadamente a las 4 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % aproximadamente a las 4 horas y al menos aproximadamente el 31,0 % aproximadamente a las 5 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % aproximadamente a las 5 horas y al menos aproximadamente el 32,0 % aproximadamente a las 6 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 32,0 % aproximadamente a las 6 horas y al menos aproximadamente el 35,0 % aproximadamente a las 8 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % aproximadamente a las

3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 32,0 % aproximadamente a las 6 horas, al menos aproximadamente el 35,0 % aproximadamente a las 8 horas y al menos aproximadamente el 37,0 % aproximadamente a las 10 horas

Tabla 9

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Menor o igual aproximadamente al 41,0 %	Aproximadamente en una (1) hora
Menor o igual aproximadamente al 79,0 %	Aproximadamente a las dos (2) horas

25

Tabla 10

Menor o igual aproximadamente al 41,0 % en aproximadamente 1 hora y menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas

5

Tabla 11

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 %	Aproximadamente en una (1) hora
Al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 %	Aproximadamente a las dos (2) horas
Al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las tres (3) horas
Al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las tres horas y media (3,5)
Al menos aproximadamente el 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las cuatro (4) horas
Al menos aproximadamente el 31,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las cinco (5) horas
Al menos aproximadamente el 32,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las seis (6) horas
Al menos aproximadamente el 35,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las ocho (8) horas
Al menos aproximadamente el 37,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las diez (10) horas

Tabla 12

Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora y al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas y al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % a las 3 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas y al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas y al menos aproximadamente el 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas
Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas y al menos aproximadamente el 31,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 5 horas

<p>Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 5 horas y al menos aproximadamente el 32,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 6 horas</p>
<p>Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 32,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 6 horas y al menos aproximadamente el 35,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 8 horas</p>
<p>Al menos aproximadamente el 7,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % aproximadamente en 1 hora, al menos aproximadamente el 16,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 24,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 28,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos 29,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 31,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 32,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 6 horas, al menos aproximadamente el 35,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 8 horas y al menos aproximadamente el 37,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 10 horas</p>

- Las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Preferentemente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación descritas anteriormente pueden tener una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 120% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 115% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 110% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 105% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 100% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Además, las formas de dosificación descritas anteriormente tienen una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 95% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 90% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 85% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 80% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen un perfil de seguridad que sea comparable o mejor que el de la composición farmacéutica de referencia.
- Además, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 65% del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Más específicamente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 70% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, muestran un AUC que es al menos el 75% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 80% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 85% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 90% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 95% del AUC de la composición farmacéutica de referencia; al menos el 100% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 105% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 110% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 115% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 120% del AUC de la composición farmacéutica de referencia o al menos el 125% del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

En un quinto aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden al menos un principio activo, en donde el porcentaje (%) del principio activo de la forma de dosificación disuelto en una disolución *in vitro* a un pH único es como se muestra a continuación en las tablas 13, 14, 15 y 16. Los valores de disolución

mostrados a continuación en las tablas 13, 14, 15 y 16 se determinaron utilizando un factor de similitud. Los límites inferiores de los valores de disolución mostrados en las tablas 13 y 14 se determinaron en base a los cálculos del factor de similitud utilizando las formulaciones 1, 5, 8 y 9-13. Los valores de disolución representan el valor más bajo de todos los factores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente. Los límites superiores de los valores de disolución mostrados en las tablas 15 y 16 se determinaron en base a los cálculos de factor de similitud utilizando las formulaciones 1, 5, 8 y 9-13. Los valores de disolución representan el valor más alto de todos los factores de similitud calculados para las formulaciones descritas anteriormente.

5

Tabla 13

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Al menos aproximadamente el 9,0 %	Aproximadamente en una (1) hora
Al menos aproximadamente el 21,0,0 %	Aproximadamente a las dos (2) horas
Al menos aproximadamente el 34,0 %	Aproximadamente a las tres (3) horas
Al menos aproximadamente el 39,0 %	Aproximadamente a las tres horas y media (3,5)
Al menos aproximadamente el 44,0 %	Aproximadamente a las cuatro (4) horas
Al menos aproximadamente el 49,0 %	Aproximadamente a las cinco (5) horas
Al menos aproximadamente el 54,0 %	Aproximadamente a las seis (6) horas
Al menos aproximadamente el 60,0 %	Aproximadamente a las ocho (8) horas
Al menos aproximadamente el 67,0 %	Aproximadamente a las diez (10) horas

10

Tabla 14

Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora y al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas y al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas y al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas y al menos aproximadamente el 44,0 % aproximadamente a las 4 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 44,0 % aproximadamente a las 4 horas y al menos aproximadamente el 49,0 % aproximadamente a las 5 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 44,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 49,0 % aproximadamente a las 5 horas y al menos aproximadamente el 54,0 % aproximadamente a las 6 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 44,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 49,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 54,0 % aproximadamente a las 6 horas y al menos aproximadamente el 60,0 % aproximadamente a las 8 horas
Al menos aproximadamente el 9,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 44,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 49,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 54,0 % aproximadamente a las 6 horas, al menos aproximadamente el 60,0 % aproximadamente a las 8 horas y al menos aproximadamente el 67,0 % aproximadamente a las 10 horas

Tabla 15

Porcentaje (%) disuelto	Tiempo
Al menos aproximadamente el 9,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 %	Aproximadamente en una (1) hora
Al menos aproximadamente el 21,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 %	Aproximadamente a las dos (2) horas
Al menos aproximadamente el 34,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 %	Aproximadamente a las tres (3) horas

Al menos aproximadamente el 9,0 % pero menor o igual aproximadamente al 41,0 % en aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente el 21,0 % pero menor o igual aproximadamente al 79,0 % aproximadamente a las 2 horas, al menos aproximadamente el 34,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3 horas, al menos aproximadamente el 39,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 3,5 horas, al menos aproximadamente el 44,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 4 horas, al menos aproximadamente el 49,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 5 horas, al menos aproximadamente el 54,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 6 horas, al menos aproximadamente el 60,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 8 horas y al menos aproximadamente el 67,0 % pero menor o igual aproximadamente al 100,0 % aproximadamente a las 10 horas

Las formas de dosificación que tienen los valores de disolución mostrados anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno muestran un AUC similar (es decir, son bioequivalentes) al AUC de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen una eficacia comparable a la composición farmacéutica de referencia.

Además, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 65% del AUC de la composición farmacéutica de referencia. Más específicamente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, muestran un AUC que es al menos el 70% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 80% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 85% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 90% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 95% del AUC de la composición farmacéutica de referencia; al menos el 100% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 105% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 110% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 115% del AUC de la composición farmacéutica de referencia, al menos el 120% del AUC de la composición farmacéutica de referencia o al menos el 125% del AUC de la composición farmacéutica de referencia.

Las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que no supera el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Preferentemente, las formas de dosificación descritas anteriormente, después de su administración a un sujeto humano en condiciones de ayuno, tienen todas una $C_{m\acute{a}x}$ que es menor que la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Adicionalmente, las formas de dosificación descritas anteriormente pueden tener una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 125% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 120% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 115% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 110% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 105% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 100% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Además, las formas de dosificación descritas anteriormente tienen una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 95% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 90% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 85% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia, o una $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente el 80% de la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia. Por tanto, las formas de dosificación descritas en el presente documento se espera que proporcionen un perfil de seguridad que sea comparable o mejor que el de la composición farmacéutica de referencia.

B. Falta de efecto del alimento significativo en la administración oral

La presente invención también se refiere a formas de dosificación sólidas que tienen al menos un principio activo que carece de un efecto del alimento significativo sobre la administración oral de dicha forma de dosificación a uno o más sujetos que necesiten un tratamiento con la misma. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "falta de efecto del alimento significativo" significa (a) que cuando una forma de dosificación sólida de la presente invención que contiene un principio activo, se administra por vía oral a un sujeto humano en condiciones de ayuno dicha forma de dosificación muestra un AUC que es similar al (o no difiere sustancialmente del) AUC de dicha forma de dosificación después de su administración oral a un sujeto humano en condiciones de ayuno (lo cual significa que el AUC de la forma de dosificación de la presente invención después de su administración oral a un sujeto humano en condiciones de alimentación no se ve afectada por los alimentos) o (b) que cuando la $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación sólida de la presente invención (en lo sucesivo " $C_{m\acute{a}x}$ P.I.") después de su administración oral a un sujeto humano en condiciones de alimentación o de ayuno se divide entre la $C_{m\acute{a}x}$ de la composición farmacéutica de referencia (en lo sucesivo " $C_{m\acute{a}x}$ C.F.R."), de tal modo que la relación resultante es menor de 1,25 (es decir, $[C_{m\acute{a}x}$ P.I. (alimentación o ayuno) / $C_{m\acute{a}x}$ C.F.R. (condiciones de alimentación rica en grasas)] < 1,25). Preferentemente, las formas de dosificación sólidas de la presente divulgación, después de su administración oral a un sujeto humano en estado de alimentación y de ayuno, tiene un AUC(alimentado)/AUC(ayuno) que está entre 0,70 y 1,43 o más preferentemente entre 0,80 y 1,25.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden un principio activo, en donde dichas formas de dosificación muestran una $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ de entre -10,0 y 17,0, preferentemente entre -10,0 y 9,0, más preferentemente entre -10,0 y 2,0. Se ha descubierto que las formas de dosificación que muestran una $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ de entre -10,0 y 17,0, preferentemente entre -10 y 9,0, más preferentemente entre -10,0 y 2,0 (en lo sucesivo denominados como los "intervalos de $\Delta\text{disolución}$ ") carecen de un efecto del alimento significativo sobre la administración oral a un sujeto humano en condiciones de alimentación. No solamente las formas de dosificación que muestran el intervalo de $\Delta\text{disolución}$ muestran una falta de efecto del alimento significativo sobre la administración oral, sino que la correlación descrita anteriormente en el presente documento, es decir, la diferencia en la liberación medida utilizando la Δdis_t , proporciona un modelo predictivo que puede utilizarse para describir la relación entre una propiedad *in vitro* (es decir, la disolución) de la forma de dosificación sólida y una propiedad *in vivo*, es decir, el efecto del alimento. Este modelo puede utilizarse para ayudar en el desarrollo de nuevas formas de dosificación sólidas que comprenden el principio activo. Específicamente, este modelo permite que un formulador realice una prueba de disolución *in vitro* relativamente rápida para determinar si una forma de dosificación recientemente desarrollada que contiene el principio activo es probable que muestre un efecto del alimento significativo después de su administración oral a un sujeto en condiciones de alimentación sin la necesidad de realizar pruebas *in vivo* (es decir, en seres humanos) más caras. Al utilizar este modelo, las formas de dosificación que se identifican como que no es probable que muestren un efecto del alimento significativo después de su administración oral pueden ser objeto de desarrollo de producto adicional, mientras que aquellas formas de dosificación que se identificaron como que es probable que muestren un efecto del alimento significativo pueden excluirse de cualquier desarrollo posterior.

El modelo descrito anteriormente se desarrolló mediante la determinación primero de la $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ para cada una de las siete formas de dosificación que contienen al menos un principio activo (es decir, las formas de dosificación 1, 2, 5, 6, 7, 8 y 10 que se describen en más detalle en los ejemplos). La $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ obtenida para cada forma de dosificación se consideró como un valor predictivo de un efecto del alimento *in vivo* con respecto a la $C_{\text{máx}}$.

Además de la $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$, la $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa observada se determinó para cada una de las siete formas de dosificación descritas anteriormente. Los valores de $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa observados para cada forma de dosificación se sometieron después a regresión sobre $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ utilizando el método de regresión lineal simple para obtener la ecuación de previsión de regresión de mínimos cuadrados involucrando solamente una pendiente y una intersección. Esta ecuación de previsión de regresión, se utilizó para obtener los valores de $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa previstos (en lo sucesivo " $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista"). Los valores máximos y mínimos de la $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista se consideraron como el intervalo aceptable para la $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista. Los intervalos aceptables asociados para la $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ (es decir, el intervalo de $\Delta\text{disolución}$ descrito anteriormente) se obtuvieron resolviendo la ecuación de previsión de regresión para $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ en el intervalo máximo y mínimo de la $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista (véase la figura 2).

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a formas de dosificación que comprenden un principio activo, en donde dicha forma de dosificación tiene una $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista de -0,2 a +0,8, preferentemente de -0,2 a +0,2 (en lo sucesivo denominada como el "intervalo de $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista"). Con el fin de determinar si una forma de dosificación sólida tiene una $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista de -0,2 a +0,8, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\Delta C_{\text{máx}} \text{ relativa prevista} = 0,096 - 0,035\Delta\text{dis}_{0,5\text{ h}} + 0,082\Delta\text{dis}_{1,0\text{ h}} + 0,037\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$$

Las formas de dosificación que tienen una $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista que cae dentro del intervalo de $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista descrito anteriormente (es decir, de -0,2 a +0,8, preferentemente de -0,2 a +0,2), carecen de un efecto del alimento significativo sobre la administración oral a un sujeto humano en condiciones de alimentación o ayuno. No solamente las formas de dosificación que tienen un valor dentro del intervalo de $\Delta C_{\text{máx}}$ relativa prevista anterior muestran una falta de efecto del alimento significativo sobre la administración oral, sino que la correlación descrita anteriormente en el presente documento proporciona un modelo predictivo que puede utilizarse para describir la relación entre una propiedad *in vitro* (es decir, la disolución) de la forma de dosificación sólida y una propiedad *in vivo*, es decir, el efecto del alimento. Este modelo puede utilizarse para ayudar en el desarrollo de nuevas formas de dosificación sólidas que comprenden el principio activo. Específicamente, este modelo permite que un formulador realice una prueba de disolución *in vitro* relativamente rápida para determinar si una forma de dosificación recientemente desarrollada que contiene el principio activo es probable que muestre un efecto del alimento significativo después de su administración oral a un sujeto en condiciones de alimentación sin la necesidad de realizar pruebas *in vivo* (es decir, en seres humanos) más caras. Al utilizar este modelo, las formas de dosificación que se identifican como que no es probable que muestren un efecto del alimento significativo después de su administración oral pueden ser objeto de desarrollo de producto adicional, mientras que aquellas formas de dosificación que se identificaron como que es probable que muestren un efecto del alimento significativo pueden excluirse de cualquier desarrollo posterior.

El modelo descrito anteriormente se desarrolló mediante la determinación primero de la $\Delta\text{dis}_{0,5\text{ h}}$, $\Delta\text{dis}_{1,0\text{ h}}$ y $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ para siete formulaciones (es decir, las formas de dosificación 1, 2, 5, 6, 7, 8 y 10 que se describen en más detalle en los ejemplos). La $\Delta\text{dis}_{0,5\text{ h}}$, $\Delta\text{dis}_{1,0\text{ h}}$ y $\Delta\text{dis}_{2,0\text{ h}}$ obtenidas para cada forma de dosificación en cada uno de estos puntos de tiempo se consideraron como valores predictivos de un efecto del alimento *in vivo* con respecto a la $C_{\text{máx}}$.

Además de la $\Delta dis_{0,5 h}$, $\Delta dis_{1,0 h}$ y $\Delta dis_{2,0 h}$ descritas anteriormente, la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa observada se determinó para cada una de las siete formas de dosificación anteriores. La $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa observada para cada forma de dosificación se sometió después a regresión lineal sobre $\Delta dis_{0,5 h}$, $\Delta dis_{1,0 h}$ y $\Delta dis_{2,0 h}$ utilizando regresión lineal múltiple para obtener la ecuación de previsión de regresión de mínimos cuadrados. La ecuación de previsión de regresión (en lo sucesivo "EPR") obtenida fue la misma ecuación utilizada para la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista descrita en el presente documento (es decir, $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista = $0,096 - 0,035\Delta dis_{0,5 h} + 0,082\Delta dis_{1,0 h} + 0,037\Delta dis_{2,0 h}$). Así, esta ecuación se utilizó para obtener la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista. Los valores mínimos y máximo de $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista se consideraron como el intervalo aceptable para la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista. Un gráfico de correlación de la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa observada (en el eje Y) frente a la $\Delta C_{m\acute{a}x}$ relativa prevista mínima y máxima (en el eje X) se muestra en la figura 1. El coeficiente de correlación que se determinó fue 0,986.

III. Composición y métodos para fabricar las formas de dosificación de la presente invención

Los beneficios de las formas de dosificación de la presente invención pueden obtenerse con cualquier forma de dosificación que proporcione una liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de dichas formas de dosificación que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, sistemas matriciales, sistemas controlados por membranas (que también son denominados como "sistemas reservorio"), sistemas de liberación pulsada o bombas osmóticas. Cada uno de estos sistemas se describe en más detalle en el presente documento. Una explicación detallada de dichas formas de dosificación puede encontrarse también en: (i) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, ed. D. L. Wise, et al., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Nueva York (2000) y (ii) *Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Nueva York (1992).

Los sistemas matriciales son conocidos para aquellos expertos en la materia. Para las formas de dosificación de la presente invención, al menos un principio activo se dispersa homogéneamente en al menos un mecanismo de control de la velocidad y opcionalmente, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Esta mezcla puede fabricarse en una forma de dosificación tal como, pero sin limitación, un polvo, un granulado, microesfera, gránulo, partícula, un comprimido, un mini comprimido o un aglomerado. La presente invención también contempla que la forma de dosificación, tal como, pero sin limitación, un polvo, un granulado, microesfera, gránulo, partícula, un comprimido, un mini comprimido o un aglomerado, puede dispersarse en los alimentos o disolverse en una bebida apropiada para la consumición por el sujeto. La presente invención también contempla que después de que dicha forma de dosificación se fabrica opcionalmente puede rodearse o recubrirse con una o más capas de control de la velocidad y/o uno o más recubrimientos entéricos, que se describirán en más detalle en el presente documento.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "al menos un mecanismo de control de la velocidad" se refiere a un agente que controla o modula la velocidad de liberación del principio activo desde la forma de dosificación. El al menos un mecanismo de control de la velocidad generalmente comprende un material inerte, no tóxico, que al menos parcialmente y en general sustancialmente es erosionable por completo en el entorno de su uso. La selección de materiales adecuados para el mecanismo de control de la velocidad de la presente invención dependerá del periodo deseado de liberación del principio activo desde la forma de dosificación lo cual es bien conocido para aquellos expertos en la materia.

El mecanismo de control de la velocidad utilizado en la forma de dosificación matricial puede ser un agente hidrófilo, agentes hidrofóbicos o combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el mecanismo de control de la velocidad puede incluir opcionalmente cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que pueda ayudar a modular la hidrofilia y/o hidrofobia de los agentes hidrofílicos y/o hidrofóbicos. Los agentes hidrofílicos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, polietilenglicoles ("PEG"), goma xantana, alginatos, polivinilpirrolidona, almidones, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico reticulados y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades de hinchamiento y/o formación de geles y combinaciones de los mismos. Los agentes hidrofóbicos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, ceras y agentes insolubles en agua. Los ejemplos de ceras que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, ceras naturales y sintéticas, tales como cera de carnauba, cera de abeja, cera de candelilla, ceras de parafina y combinaciones de las mismas. Los agentes insolubles en agua incluyen, pero sin limitación, copolímeros de metacrilato de amonio (tales como Eudragit® RL100, RS100), celulosa, etilcelulosa, acetatos de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímeros de éster metacrílico (Eudragit® NE30D), celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de un mecanismo de control de la velocidad utilizado en la forma de un recubrimiento o membrana incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa (tal como Surelease® y Aquacoat® ECD), copolímeros de metacrilato de amonio (tales como Eudragit® RL30D y RS30D) y copolímeros de éster metacrílico (tales como Eudragit® NE30D).

Un experto en la materia sería capaz de determinar los tipos y cantidades de excipientes farmacéuticamente aceptables que serían adecuados y apropiados para dichas formas de dosificación matriciales. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las formas de dosificación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, una o más cargas, aglutinantes, lubricantes/sustancias de deslizamiento, agentes mejoradores de la solubilidad, agentes suspensores, agentes edulcorantes y/o aromatizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes efervescentes, tensioactivos, humectantes, retardantes de la disolución, absorbentes, disolventes, otros aditivos farmacéuticamente aceptable y

combinaciones de los mismos.

5 Las cargas que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, almidones, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de cargas que pueden utilizarse son celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa, tal como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y Pharmatosee DCL21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress®.

10 Los aglutinantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, celulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, almidones y otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas.

15 Los lubricantes y sustancias de deslizamiento que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicoles sólidos, estearilfumarato de sodio, gel de sílice y mezclas de los mismos y otras sustancias con propiedades lubricantes o de deslizamiento.

20 Los agentes mejoradores de la solubilidad que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, cosolventes tales como etanol o propilenglicol, tensioactivos y sustancias poliméricas tales como polisorbatos, polialquilenglicoles, poloxámeros o polivinilpirrolidona y ácidos grasos oleosos y sus mono- o diglicerilésteres de, tales como ácido linoleico o monolaurato de glicerilo.

Los agentes suspensores que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa, veegum, goma tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles.

25 Los edulcorantes que pueden utilizarse en la presente invención son cualquier edulcorante natural o artificial tal como pero, sin limitación, sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartamo y acesulfamo. Los ejemplos de agentes aromatizantes son el Magnasweet®, sabor a chicle, sabores a frutas y similares.

30 Los conservantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

35 Los tampones adecuados que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, tampones fosfato, acetato, citrato, succinato e histidina.

Los agentes humectantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de amonio y laurilsulfato de sodio.

40 Los agentes disgregantes adecuados que pueden utilizarse en la presente invención, incluyen pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados, agar-agar, carbonato de calcio, carbonato de sodio, ácidos alginicos, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

45 Los agentes efervescentes que pueden utilizarse en la presente invención son pares efervescentes tales como, pero sin limitación, un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y alginico y anhídridos y sales de ácidos. Los carbonatos y bicarbonatos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina.

55 El término "tensioactivo" se utiliza en su sentido convencional en la presente invención. Cualquier tensioactivo es adecuado, ya sea anfótero, no iónico, catiónico o aniónico. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, polisorbatos tales como monooleato de sorbitán polioxietileno, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, los Tweens® comercialmente disponibles, tales como Tween® 20 y Tween® 80 (ICI Specialty Chemicals)), dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colesterol, aceite de ricina polioxietileno, glicéridos de ácidos grasos polioxietileno, poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); derivados del aceite de ricino polioxietileno o mezclas de los mismos.

60 Los ejemplos de agentes humectantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, glicerol, sorbitol, pentatol, polietilenglicol y propilenglicol.

65 Los ejemplos de absorbentes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, caolín y bentonita.

La forma de dosificación puede opcionalmente rodearse o recubrirse con al menos una capa que no controla la velocidad. Las funciones de la capa que no controla la velocidad incluyen, pero sin limitación, proporcionar estabilidad al principio activo, funcionar como una ayuda para el proceso y/o como una mejora estética para la

formulación. La capa que no controla la velocidad puede conformarse como una única capa, recubrimiento o membrana o como una pluralidad de capas, recubrimientos o membranas individuales.

5 Cuando la forma de dosificación contiene una capa que no controla la velocidad, dicha capa que no controla la velocidad puede fabricarse con uno o más polímeros, así como otros ingredientes conocidos en la técnica, tales como, pero sin limitación, plastificantes, pigmentos/opacificantes, ceras, etc. Los ejemplos de polímeros que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico y polietilenglicol. Los ejemplos de plastificantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol, glicerina, triacetina, citrato de trietilo, ftalato de dietilo y aceites minerales. Los ejemplos de pigmentos/opacificantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, colorantes hidrosolubles (por ejemplo, amarillo atardecer, amarillo de quinolina, eritrosina y tartrazina), pigmentos (por ejemplo, polvos de aluminio, óxidos de titanio, óxidos de hierro y talco) y productos naturales (por ejemplo, riboflavina, carotenoides, clorofila, antocianinas y carmín). Un ejemplo de una cera que puede utilizarse es una cera de parafina.

15 Las formas de dosificación matriciales pueden prepararse utilizando las técnicas habituales conocidas por los expertos en la materia, mezcla directa, granulación en seco (compactación con rodillo), granulación húmeda (granulado de alto cizallamiento), moltura o tamización, secado (si se utiliza granulación húmeda), extrusión/esferonización, formación de esferas o compresión y, opcionalmente, recubrimiento. Por ejemplo, dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante la mezcla de al menos un principio activo, al menos un mecanismo de control de la velocidad y opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una mezcla pulverulenta. La mezcla pulverulenta puede después rellenar una cápsula o puede comprimirse en comprimidos. Adicionalmente, la mezcla pulverulenta puede someterse además a granulación o extrusión y el granulado o extruido puede formar un comprimido o rellenar una cápsula, utilizando las técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Dichas formas de dosificación matriciales pueden contener el principio activo en la cantidad de desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 85 % peso/peso en base al peso final de la forma de dosificación. El resto de la forma de dosificación puede contener los ingredientes descritos anteriormente en cantidades que pueden ajustarse para conseguir el perfil de liberación del principio activo deseado, las técnicas de lo cual son conocidas en la técnica.

30 La presente invención también contempla que las formas de dosificación matriciales que se describen en el presente documento, pueden, después de rellenar cápsulas o comprimirse en comprimidos, recubrirse posteriormente con uno o más recubrimientos entéricos. Los recubrimientos entéricos que pueden utilizarse para dichos recubrimientos se describen en más detalle en el presente documento. Por ejemplo, dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante la mezcla de al menos un principio activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una mezcla pulverulenta. La mezcla pulverulenta puede después recubrirse con un recubrimiento entérico, puede comprimirse en un comprimido que puede recubrirse con un recubrimiento entérico o puede rellenar una cápsula que puede recubrirse con un recubrimiento entérico. Además, la mezcla pulverulenta puede someterse a una granulación adicional utilizando las técnicas rutinarias conocidas en la técnica y los gránulos resultantes pueden recubrirse con un recubrimiento entérico. Los gránulos resultantes pueden después rellenar una cápsula y la cápsula puede recubrirse con al menos un recubrimiento entérico, utilizando las técnicas rutinarias conocidas en la técnica.

45 Otro sistema que puede utilizarse para fabricar las formas de dosificación de la presente invención es un sistema reservorio. En este sistema, al menos un núcleo que contiene o comprende al menos un principio activo se recubre o se le aplican capas de al menos un recubrimiento, capa o membrana farmacéuticamente aceptable. El recubrimiento, capa o membrana y su cantidad relativa, ofrecen una resistencia predeterminada a la difusión del principio activo desde el reservorio hacia el tracto gastrointestinal. Así, el principio activo se libera gradualmente desde el núcleo al tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una liberación sostenida deseada de al menos un principio activo.

50 Como se ha mencionado brevemente, los sistemas reservorio y los métodos para preparar dichas formas de dosificación son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N° 5.286.497 y 5.737.320, describen dichas formas de dosificación y sus métodos de producción. En las formas de dosificación de la presente invención, el núcleo o núcleos pueden ser un granulado, microesfera, gránulo, partícula, comprimido, mini comprimido o aglomerado. El núcleo puede fabricarse de diferentes maneras. Por ejemplo, el núcleo puede comprender una mezcla de al menos un principio activo y al menos uno de los mecanismos de control de la velocidad descritos previamente en el presente documento y, opcionalmente, al menos uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos previamente en el presente documento. Como alternativa, el núcleo puede comprender al menos un principio activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y puede rodearse o recubrirse adicionalmente con al menos un mecanismo de control de la velocidad. Como alternativa, el núcleo puede comprender un sustrato inerte sobre el cual se aplica al menos un principio activo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, el sustrato puede rodearse o recubrirse adicionalmente con al menos un mecanismo de control de la velocidad, al menos una capa que no controla la velocidad, al menos un recubrimiento entérico o cualquier combinación de los mismos.

65 Opcionalmente, el núcleo también puede contener una o más capas que no controlan la velocidad como se ha descrito previamente en el presente documento. La localización de la capa que no controla la velocidad en la formulación no es crítica. Por ejemplo, la capa que no controla la velocidad puede estar presente entre el núcleo y el

recubrimiento entérico u otro recubrimiento polimérico. Como alternativa, la capa que no controla la velocidad puede rodear o recubrir un recubrimiento entérico u otro recubrimiento polimérico.

5 El núcleo puede contener el principio activo en una cantidad de desde aproximadamente el 10 a aproximadamente el 99 % peso/peso en base al peso final del núcleo. El resto de dicho núcleo puede contener los ingredientes descritos anteriormente en cantidades que pueden ajustarse para conseguir el perfil de liberación del principio activo deseado, las técnicas de lo cual son conocidas en la técnica.

10 El núcleo puede producirse utilizando las técnicas rutinarias conocidas en la técnica tales como, pero sin limitación, mezcla directa, granulación en seco (compactación con rodillo), granulación húmeda (granulado de alto cizallamiento), molienda o tamización, secado (si se utilizó la granulación húmeda), extrusión/esferonización, formación de esferas o compresión y, opcionalmente, recubrimiento.

15 El segundo componente principal de un sistema reservorio es al menos un recubrimiento, capa o membrana para su uso en el control de la liberación del principio activo desde la forma de dosificación. Un ejemplo de un recubrimiento, capa o membrana que puede utilizarse es un recubrimiento polimérico. Los ejemplos de polímeros adecuados que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o alto peso molecular), propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo),
20 poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), poli(etileno), poli(etileno) de baja densidad, poli(etileno) de alta densidad, poli(propileno), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(vinil isobutil éter) poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) o poliuretano o mezclas de los mismos.

25 El recubrimiento polimérico puede aplicarse al núcleo utilizando las técnicas y métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de dispositivos de recubrimiento adecuados incluyen las recubridoras de lecho fluido y recubridoras en bandeja. Las técnicas de aplicación se describen en más detalle en: i) *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical compositions*, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, Nueva York (1997) y ii) *Pharmaceutical compositions: Tablets* Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman y J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, Nueva York págs. 77-287, (1990).
30

Otro recubrimiento, capa o membrana que puede aplicarse al núcleo es al menos un recubrimiento entérico. Pueden aplicarse uno o más recubrimientos entéricos sobre el núcleo (el núcleo puede contener o no una o más capas que controlan la velocidad, capas que no controlan la velocidad o combinaciones de capas que controlan la velocidad y capas que no controlan la velocidad). Por ejemplo, un recubrimiento entérico puede dispersarse o disolverse ya sea en agua o en un disolvente orgánico adecuado y después puede pulverizarse sobre el núcleo o aplicarse en forma de un recubrimiento en seco sobre el núcleo. Puede utilizarse cualquier recubrimiento entérico en la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, soluciones o dispersiones de ácido metacrílico y copolímeros de éster metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros de acrilato de etilo/ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa, goma laca y combinaciones de los mismos. Por razones medioambientales, también pueden utilizarse recubrimientos de base acuosa en la presente invención. Los ejemplos de recubrimientos de base acuosa que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, copolímeros de ácido metacrílico y de éster metacrílico, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de acrilato de etilo/ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa y combinaciones de los mismos.
40
45

El recubrimiento entérico puede formarse como una sola capa o como múltiples capas. El espesor del recubrimiento puede determinarse con facilidad por aquellos expertos en la materia, pero deberá ser suficiente para proteger la forma de dosificación en el ambiente ácido del estómago.
50

El recubrimiento o recubrimientos entéricos, pueden contener uno o más plastificantes farmacéuticamente aceptables (con el fin de obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como, pero sin limitación, flexibilidad y resistencia del recubrimiento entérico mejoradas), tales como, pero sin limitación, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos. El tipo y cantidad del plastificante utilizado dependerá de la composición pretendida del recubrimiento entérico y pueden determinarse con facilidad por un experto en la materia. Además de uno o más plastificantes, el recubrimiento entérico también puede contener agentes antiaglomerantes, tales como talco, así como dispersantes, colorantes, pigmentos, agentes antiespumantes así como otros agentes farmacéuticamente aceptables para incrementar el espesor del recubrimiento entérico y/o para regular o modular la difusión de los jugos gástricos ácidos hacia el núcleo.
55
60

Si se utiliza uno o más recubrimientos entéricos, también puede utilizarse un recubrimiento entre el núcleo y el recubrimiento entérico (un recubrimiento de este tipo a menudo se denomina como un "subrecubrimiento"). Se puede utilizar cualquier polímero formador de película como subrecubrimiento. Por ejemplo, pueden utilizarse polímeros tales como alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.
65

En un sistema de bomba osmótica, un núcleo se encierra mediante una membrana semipermeable que tiene al menos un orificio. La membrana semipermeable es permeable al agua, pero impermeable al principio activo. Cuando

el sistema se expone a los fluidos corporales, el agua penetrará a través de la membrana semipermeable en el núcleo del comprimido que contiene excipientes osmóticos y al menos un principio activo. La presión osmótica aumenta dentro de la forma de dosificación y el principio activo se libera a través del orificio en un intento de igualar la presión.

5 En bombas más complejas, el núcleo puede contener múltiples compartimentos internos. Por ejemplo, el primer compartimento puede tener al menos un principio activo y el segundo compartimento puede contener al menos un polímero que se hincha en contacto con un fluido. Después de la ingestión, el polímero se hincha en el compartimento que contiene el principio activo a una velocidad predeterminada y fuerza al principio activo a salir de la forma de dosificación a esa velocidad.

10 Los sistemas de liberación pulsada también son conocidos por los expertos en la materia. Los sistemas de liberación pulsada liberan al menos un principio activo en pulsos (es decir, en diferentes puntos de tiempo). Los sistemas de liberación pulsada también pueden incluir una combinación de liberación inmediata y liberación extendida. Múltiples configuraciones son adecuadas para las formas de dosificación de pulsada por pulsos del principio activo.

15 Las bombas osmóticas son conocidas en la técnica y se han descrito en la bibliografía científica. Por ejemplo, las patentes de los EE.UU. N° 4.088.864, 4.200.098 y 5.573.776; describen bombas osmóticas y métodos para su fabricación.

20 Generalmente, las bombas osmóticas se forman típicamente mediante la compresión de un comprimido de un fármaco osmóticamente activo (o un fármaco osmóticamente inactivo en combinación con un agente osmóticamente activo u osmoagente) y después el recubrimiento del comprimido con una membrana semipermeable que es permeable a un fluido de base acuosa exterior pero impermeable al paso del fármaco y/o del osmoagente. Se pueden perforar uno o más orificios en la pared de la membrana semipermeable. Como alternativa, el o los orificios a través de la pared pueden formarse *in situ* mediante la incorporación de materiales formadores de poros lixiviables en la pared. En funcionamiento, el fluido de base acuosa exterior se embebe a través de la pared de la membrana semipermeable y entra en contacto con el al menos un principio activo para formar una solución o suspensión del principio activo. La solución o suspensión del principio activo es después "bombeada" hacia fuera a través del orificio a medida que entra fluido nuevo a través de la membrana semipermeable.

25 Como se ha mencionado previamente en el presente documento, las bombas osmóticas pueden contener múltiples compartimentos distintos. El primer compartimento puede contener el principio activo como se ha descrito anteriormente y el segundo compartimento puede contener un elemento de accionamiento expandible que consiste en una capa de un polímero hidrofílico hinchable, que actúa para disminuir el volumen ocupado por el principio activo, distribuyendo de este modo el principio activo desde el dispositivo a una velocidad controlada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Como alternativa, los compartimentos pueden contener dosis separadas de al menos un principio activo.

30 40 Las membranas semipermeables que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, polímeros semipermeables conocidos en la técnica como membranas de ósmosis y de ósmosis inversa, tales como acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, dimetilacetato de acetaldehído, etilcarbamato de acetato de celulosa, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, ftalato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de acetato de celulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, cloroacetato de acetato de celulosa, diplamitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa, dipentanoato de celulosa, valerato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, succinato de propionato de celulosa, metilcelulosa, p-toluenosulfonato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, polímeros reticulados selectivamente semipermeables formados mediante la coprecipitación de un polianión y un polication como se desvela en las patentes de los EE.UU. N° 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.142, polímeros semipermeables tales como se desvelan por Loeb y Sourirajan en la patente de los EE.UU. N° 3.133.132, derivados de poliestirenos ligeramente reticulados, poli(sulfonato de estireno de sodio), poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio), acetato de celulosa con un grado de sustitución de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta el 50 %, diacetato de celulosa con un grado de sustitución de 1 a 2 y un contenido de acetilo del 21 al 35 %, triacetato de celulosa con un grado de sustitución de 2 a 3 y un contenido de acetilo del 35 al 44,8 %, como se desvela en la patente de los EE.UU. N° 4.160.020.

55 El agente osmótico presente en la bomba, que puede utilizarse cuando el al menos un principio activo por sí mismo no es suficientemente osmóticamente activo, son compuestos osmóticamente eficaces solubles en el fluido que entra en la bomba y muestran un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable frente al fluido exterior. Los osmoagentes osmóticamente eficaces útiles para el propósito de la presente invención incluyen el sulfato de magnesio, sulfato de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, d-manitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, polímeros hidrofílicos tales como polímeros de celulosa, mezclas de los mismos y similares. El osmoagente puede estar presente en una cantidad en exceso y puede estar en cualquier forma física, tal como partículas, polvos, gránulos y similares. La presión osmótica en atmósferas de los osmoagentes adecuados para la invención será mayor que cero y generalmente de hasta aproximadamente 500 atm o mayor.

El elemento de accionamiento expandible puede ser un polímero hidrofílico hinchable que interactúa con el agua y los fluidos biológicos acuosos y se hincha o expande hasta un estado de equilibrio. Los polímeros muestran la capacidad de hincharse en agua y retener una porción significativa del agua embebida dentro de la estructura polimérica. Los polímeros se hinchan o expanden hasta un grado muy alto, mostrando normalmente un incremento de volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros pueden ser reticulados o no reticulados. Los polímeros hidrofílicos hinchables pueden estar ligeramente reticulados, estando dichas reticulaciones formadas por enlaces iónicos covalentes o puentes de hidrógeno. Los polímeros pueden ser de origen de plantas, animal o sintético. Los polímeros hidrofílicos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen el poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular de 30.000 a 5.000.000; kappa carragenano, polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de polielectrolitos; poli(alcohol vinílico) que tiene un bajo contenido residual de acetato, reticulado con glicol, formaldehído o glutaraldehído y que tiene un grado de polimerización de 200 a 30.000; una mezcla de metilcelulosa; agar reticulado y carboximetilcelulosa; un copolímero insoluble en agua, hinchable en agua, producido por la formación de una dispersión de un copolímero finamente triturado de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno reticulado con desde 0,001 hasta aproximadamente 0,5 moles de un agente reticulado saturado por mol de anhídrido maleico en el copolímero; polímeros de N-vinillactamas hinchables en agua y similares.

El término "orificio" como se utiliza en el presente documento se refiere a medios y métodos adecuados para liberar al menos un principio activo desde un sistema osmótico. La expresión incluye una o más aberturas u orificios que se han perforado a través de la membrana semipermeable mediante procedimientos mecánicos. Como alternativa, el orificio puede formarse al incorporar un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina, en la membrana semipermeable. En casos en los que la membrana semipermeable es suficientemente permeable al paso del principio activo, los poros de la membrana pueden ser suficientes para liberar el al menos un principio activo en cantidades suficientes para alcanzar el umbral plasmático. En dichos casos, el término "pasaje" se refiere a los poros dentro de las paredes de membrana aunque no se haya perforado ninguna perforación ni ningún otro orificio a través de ella. Una descripción detallada de los pasajes osmóticos y de las dimensiones máximas y mínimas para un pasaje se desvela en las patentes de los EE.UU. N° 3.845.770 y 3.916.899.

Las bombas osmóticas pueden fabricarse utilizando las técnicas rutinarias conocidas por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, en una realización, el al menos un principio activo, al menos un mecanismo de control de la velocidad y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable pueden albergarse en un área del compartimento adyacente al pasaje, se presionan en un sólido que tiene una dimensión que corresponde a las dimensiones internas del área del compartimento que ocupará el al menos un principio activo o se mezclan el principio activo, el mecanismo de control de la velocidad y los excipientes y un disolvente en una forma sólida o semisólida mediante los métodos convencionales, tales como, pero sin limitación, molino de bolas, calandrado, molino de agitación o de rodillo y después se comprimen en una forma preseleccionada. Después, se coloca una capa del polímero hidrofílico en contacto con la capa del fármaco de una manera similar y las dos capas se rodean con una pared semipermeable. Las capas de la formulación del fármaco y del polímero hidrofílico, puede fabricarse mediante las técnicas convencionales de prensa de dos capas. La pared puede aplicarse mediante moldeado, pulverización o inmersión de las formas comprimidas en un material que forma la pared. Otra técnica que puede utilizarse para aplicar la pared es el procedimiento de suspensión en aire. Este procedimiento consiste en suspender y dejar caer el agente comprimido y secar el polímero hidrofílico en una corriente de aire y una composición que forma la pared hasta que la pared se aplica al compuesto del agente-polímero hidrofílico. El procedimiento de suspensión en aire se describe en la patente de los EE.UU. N° 2.799.241; *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48:451-459 (1979). Otros procedimientos de fabricación se describen en *Modern Plastics Encyclopedia*, Vol. 46, pp. 62-70 (1969) y en *Pharmaceutical Sciences*, por Remington, decimocuarta edición, págs. 1626-1678 (1970), publicado por Mack Publishing Company, Easton, PA.

Como se ha mencionado previamente en el presente documento, la presente invención abarca cualquier forma de dosificación adecuada para la administración oral, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, etc. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral también se contemplan en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, emulsiones, soluciones, suspensiones o jarabes farmacéuticamente aceptables.

Uno de los expertos habituales en la materia apreciará que la cantidad eficaz de al menos un principio activo contenido en cualquier forma de dosificación puede determinarse empíricamente utilizando experimentación rutinaria. Los niveles de dosis reales del principio activo en las formulaciones de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada. El nivel de dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la potencia del principio activo administrado, de la duración deseada del tratamiento y de otros factores.

IV. Otros principios activos farmacéuticamente aceptables y terapia de combinación

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención también pueden comprender principios activos farmacéuticamente aceptables diferentes del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico, de las sales del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico y/o del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado (dichos principios activos diferentes del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico, de las sales del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico y/o del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico

tamponado se denominan colectivamente en el presente documento como "otros agentes"). Adicionalmente, estos otros agentes pueden ser coenvasados con las formas de dosificación de la presente invención o coadministrados como una o más formas de dosificación distintas individuales junto con las formas de dosificación sólidas de la presente invención. Estos otros agentes pueden ser de la misma clase terapéutica que el principio activo (por ejemplo, principios activos reguladores de lípidos) o pueden ser de clases farmacéuticas diferentes (por ejemplo, principios activos antihipertensivos). Los ejemplos de otros agentes que pueden incluirse en o que pueden ser parte de las formas de dosificación de la presente invención o que pueden coadministrarse con las formulaciones de la presente invención, incluyen, pero sin limitación, agentes reguladores de lípidos, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos, agentes para perder peso, agentes antirretrovirales, agentes antiplaquetarios o vitaminas y minerales.

Ejemplos de dichos otros principios activos, incluyen, pero sin limitación:

- **agentes reguladores de lípidos** (tales como, pero sin limitación, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido clofíbrico, niacina/ácido nicotínico, torcetrapib, colestipol, etilésteres del ácido omega-3, colesvelam, colestiramina, ezetimiba, MD-0727, gemfibrozilo o probucol);
- **agentes antihipertensivos** (tales como, pero sin limitación, amlodipino, benazeprilo, benidipino, candesartán, captopril, carvedilol, darodipino, diltiazem, diazóxido, doxazosina, enalapril, eplerenona, eprosartán, felodipino, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartán, isradipino, lercardinipino, lisinopril, losartán, minoxidil, nebivolol, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino omapatrilat, fenoxibezamina, prazosina, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentán, terazosina, telmisartán, labetalol, valsartán, triamtereno, metoprolol, metildopa, ramipril olmesartán, timolol, verapamilo, clonidina, nadolol, bendrometiazida, torasemida, hidroclorotiazida, espirolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosemida, penbutolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolazona o valsartán);
- **agentes antidiabéticos** (tales como, pero sin limitación, acarbosa, insulina oral, acetohexamida, clorpropamida, ciglitazona, farglitazar, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glucagón, gliburida, glimepirida, miglitol, pioglitazona, nateglinida, pimagedina, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina o troglitazona);
- **agentes para perder peso** (tales como, pero sin limitación, fentermina, fendimetrazina, benzofetamina, dietilpropión, sibutramina orlistat o rimonabant);
- **agentes antirretrovirales** (tales como, pero sin limitación, amprenavir, tiprinavir, lamivudina, indinavir, emtricitabina, abacavir, enfuvirtida, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, mesilato de delavirdina, zidovudina, atazanavir, efavirenz, tenofovir, emtricitabina, didanosina, nelfinavir, nevirapina o estavudina);
- **agentes antiplaquetarios** (tales como, pero sin limitación, aspirina, cilostazol o pentoxifilina) o
- **vitaminas, minerales o combinaciones de vitaminas y minerales** (tales como, pero sin limitación, ácido fólico, calcio o hierro).

Como ya se ha mencionado brevemente en el presente documento, el otro u otros agentes pueden incluirse en las formas de dosificación de la presente invención. La localización precisa y cantidad del otro u otros agentes que se incluyen en las formas de dosificación de la presente invención, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia y dependerá del otro u otros agentes que se administren así como del tratamiento que se proporcione. Cuando el otro u otros agentes se incluyen en las formas de dosificación de la presente invención, el principio activo (al menos uno de entre el ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)-fenoxi]-2-metilpropanoico, las sales del ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)-fenoxi]-2-metilpropanoico y/o el ácido 2-[4-(4-clorobenzoi)-fenoxi]-2-metilpropanoico tamponado) y el otro u otros agentes se administran entonces en una sola formulación. Como alternativa, el otro u otros agentes y el principio activo pueden estar contenidos cada uno en formas de dosificación individuales y después administrarse simultáneamente o sucesivamente.

V. Métodos de uso de las formas de dosificación de la presente invención

Las formulaciones orales de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de una variedad de trastornos. Cuando las formulaciones orales de la presente invención contienen al menos un principio activo y combinaciones del mismo, dichas formulaciones pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos cardiovasculares, cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica (incluyendo la arteriopatía carótida sintomática) y trastornos metabólicos (tales como, pero sin limitación, obesidad, diabetes, hiperfagia, anomalidades endocrinas, enfermedad de almacenamiento de triglicéridos, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Lawrence-Moon, síndrome de Prader-Labhart-Willi, hipofagia, anorexia y caquexia). Además, estas formulaciones pueden utilizarse como terapia complementaria para la reducción del colesterol de lipoproteína de baja densidad (en lo sucesivo, "LDL-C"), colesterol total (en lo sucesivo, "C-total"), triglicéridos y apolipoproteína B (en lo sucesivo, "Apo B") en sujetos adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta (Fredrickson tipos IIa y IIb). Estas composiciones también pueden utilizarse como terapia complementaria para el tratamiento de sujetos adultos con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia de Fredrickson tipos IV y V). Las concentraciones notablemente elevadas de triglicéridos en suero (por ejemplo, >2000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. Adicionalmente, estas formulaciones pueden utilizarse además para otras indicaciones para las que normalmente se utilizan agentes reguladores de lípidos.

A manera de ejemplo, y no de limitación, se presentarán ahora los ejemplos de la presente invención.

Las formulaciones 5, 6, 9, 10, 11, 12 y 13 a continuación son formulaciones según la presente invención, las otras formulaciones no contienen los componentes de la reivindicación anexa 1.

Ejemplo 1: Formulaciones farmacéuticas

5 Las siguientes formulaciones se prepararon y probaron *in vitro* así como en sujetos humanos sanos: (a) tres formulaciones de mini comprimidos (cada uno sin recubrimiento entérico) que contienen ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico (formulaciones 1, 2 y 8); (b) seis (6) formulaciones de mini comprimidos con recubrimiento entérico que contienen la sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico (formulaciones 5 y 9-13); (c) comprimido con recubrimiento entérico único que contiene la sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico (formulación 6) y (d) gránulos recubiertos que contienen el ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico en cápsulas (formulación 7). Las formulaciones 3 y 4 (que contienen una sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico) se prepararon, se probaron *in vitro*, pero no se probaron en sujetos humanos. Además, un prototipo de bomba osmótica que contiene la sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico se probó *in vitro*, pero no se probó en seres humanos.

Las composiciones de las formulaciones anteriores se enumeran a continuación en las tablas 15 a 24 (estas formulaciones se denominan en los subsiguientes ejemplos como la "formulación 1" o "form 1", "formulación 5" o "form 5" o "formulación 10" o "form 10", etc, respectivamente). Todas las formulaciones se fabrican utilizando procesos de fabricación similares, excepto para el proceso de recubrimiento. Específicamente, se utiliza un proceso de granulado de alto cizallamiento para incorporar el principio activo y los excipientes farmacéuticamente aceptables en gránulos. Los gránulos se criban, se secan, se tamizan (o muelen) y se mezclan con los ingredientes restantes para formar la mezcla pulverulenta final. A partir de ese momento, se llevan a cabo varios procesos. Para todas las formulaciones con excepción de la formulación 7, la mezcla pulverulenta final se comprimó adicionalmente utilizando una máquina de compresión rotativa para producir comprimidos. Para las formulaciones 5-6 y 9-13, los comprimidos se recubrieron con un recubrimiento entérico. Las formulaciones 1, 2, 3 y 8 no se recubrieron. La mezcla pulverulenta de la formulación 7 y los mini comprimidos de la formulación 4 se recubrieron con un mecanismo de control de la velocidad (es decir, un polímero de control de la velocidad).

30 Se proporciona a continuación una descripción detallada de todos los procesos de fabricación.

Tabla 15

Composición de la formulación 1 (mini comprimidos sin recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 2 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Acido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	35 %
HPMC K15M	10 %
Avicel PH101	12 %
PVP 30	2,25 %
Extragranular	
Dióxido de silicio coloidal	0,5 %
HPMC K15M	40 %
Estearato de magnesio	0,25 %
Recubrimiento	No aplicado

Proceso de fabricación para la formulación 1

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco durante aproximadamente 1 minuto.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación durante un periodo de tiempo apropiado hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un secadero de lecho fluido para el secado.
5	Tamizar el granulado seco.
6	Tamizar el HPMC K15M y el dióxido de silicio coloidal extragranulares a través de una malla, cargar en una mezcladora y mezclar durante 2 minutos.
7	Cargar el granulado seco y tamizado del paso 5 en la mezcladora y mezclar durante 5 minutos.
8	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla, cargar en la mezcladora anterior y mezclar durante 1 minuto.

Paso	
9	Descargar la mezcla pulverulenta del paso 8 en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
10	Encapsular los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales de las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Tabla 16

Composición de la formulación 2 (mini comprimidos sin recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 3,2 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Acido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	40 %
Fosfato de calcio dibásico	15 %
Avicel PH101	24 %
PVP 30	5 %
Monohidrato de lactosa	15 %
Estearato de magnesio	1 %
Recubrimiento	No aplicado

Proceso de fabricación para la formulación 2

5

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar todos los ingredientes (excepto el estearato de magnesio) en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco durante aproximadamente 1 minuto.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación durante un periodo de tiempo apropiado hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Moler el granulado seco y descargar en una mezcladora.
6	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla, cargar en la mezcladora anterior y mezclar durante una cantidad de tiempo apropiada.
7	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
8	Encapsular manualmente los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales de las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Tabla 17

Composición de la formulación 3 (comprimidos basados en HPMC de unidad simple sin recubrimiento). La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	61,0 %
HPMC K15M	30,25 %
Avicel PH101	5,0 %
PVP 30	3,0 %
Extragranular	
Dióxido de silicio coloidal	0,25 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Recubrimiento	
Ninguno	

10

Proceso de fabricación para la formulación 3

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación durante un periodo de tiempo apropiado hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido en una mezcladora en "V". Tamizar el dióxido de silicio coloidal a través de una malla y cargar en la misma mezcladora en "V". Mezclar hasta obtener uniformidad.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en "V" anterior. Mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Envasar los comprimidos en frascos para suministro clínico.

Tabla 18

5

Composición de la formulación 4 (mini comprimidos recubiertos en cápsulas). La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxy]-2-metilpropanoico	40,0 %
Avicel PH101	24,0 %
Fosfato de dicalcio	15,0 %
Monohidrato de lactosa	15,0 %
PVP 30	5,0 %
Extragranular	
Estearato de magnesio	1,0 %
Recubrimiento	
Surelease E-7-19010 (contenido sólido)	6,0 %
Opadry transparente	1,5 %

Proceso de fabricación para la formulación 4

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación durante un periodo de tiempo apropiado hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido en una mezcladora en "V".
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en "V" anterior. Mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Cargar agua, talco y citrato de trietilo en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con Rurelease y Opadry.
10	Cargar los comprimidos anteriores en una recubridora Wurster e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento premezclada. Detener el recubrimiento cuando se consiga el nivel de recubrimiento objetivo.
11	Encapsular manualmente los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales de las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Tabla 19

Composición de la formulación 5 (mini comprimidos con recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 3,2 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	49,9 %
HPMC K15M	35,0 %
Avicel PH101	11,1 %
PVP 30	3 %
Extragranular	
Dióxido de silicio coloidal	0,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Recubrimiento	
Eudragit® L30 D55	10,4 %
Talco	5,2 %
Citrato de trietilo	1,6 %

Proceso de fabricación para la formulación 5

5

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco durante 1 minuto.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación durante un periodo de tiempo apropiado hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido en una mezcladora en "V". Tamizar dióxido de silicio coloidal a través de una malla y cargar en la misma mezcladora en "V". Mezclar durante 5 minutos.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en "V" anterior. Mezclar durante 2 minutos.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Cargar agua, talco y citrato de trietilo en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con una suspensión de Eudragit® L30 D55.
10	Cargar los comprimidos anteriores en una recubridora Wurster e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento premezclada. Detener el recubrimiento cuando se alcance el nivel de recubrimiento objetivo.
11	Encapsular manualmente los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales de las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Tabla 20

Composición de la formulación 6 (comprimido unitario con recubrimiento entérico). La potencia de la dosis de cada comprimido equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	65 %
HPMC K15M	15,0 %
Avicel PH101	10,75 %
PVP 30	3 %
Extragranular	
Avicel PH102	5,0 %
Dióxido de silicio coloidal	0,75 %

Composición de la formulación 6 (comprimido unitario con recubrimiento entérico). La potencia de la dosis de cada comprimido equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Estearato de magnesio	0,5 %
Recubrimiento	
Eudragit® L30 D55	9,5 %
Talco	4,8 %
Citrato de trietilo	1,4 %

Proceso de fabricación para la formulación 6

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Agregar una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación por un periodo de tiempo apropiado, hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido en una mezcladora en "V". Tamizar dióxido de silicio coloidal a través de una malla y cargar en la misma mezcladora en V. Mezclar hasta obtener uniformidad.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en V anterior. Mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Cargar agua, talco y citrato de trietilo en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con la suspensión de Eudragit® L30 D55.
10	Cargar los comprimidos anteriores en una recubridora e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento premezclada. Detener el recubrimiento cuando se alcance el nivel de recubrimiento deseado.
11	Envasar los comprimidos aceptables en frascos para suministro clínico.

5

Tabla 21

Composición de la formulación 7 (gránulos recubiertos en cápsulas). La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	91,4 %
Eudragit® NE 30D	2,7 %
PVP K30	3 %
Extragranular	
Estearato de magnesio	1,0 %
Recubrimiento	
Eudragit® NE 30D	7,0 %
Talco	7,0 %

Proceso de fabricación para la formulación 7

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Añada una cantidad apropiada de Eudragit® NE 30D a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de Eudragit® NE 30D y continuar la granulación por un periodo de tiempo apropiado, hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un secadero de lecho fluido para el secado.

Paso	
5	Tamizar el granulado seco.
7	Cargar el granulado seco y tamizado del paso 5 en la mezcladora y mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla, cargar en la mezcladora anterior y mezclar hasta obtener uniformidad.
9	Cargar agua, talco en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con la suspensión de Eudragit® NE 30D.
10	Cargar los gránulos anteriores del paso 8 en una recubridora e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento premezclada. Detener el recubrimiento cuando se alcance el nivel de recubrimiento deseado.
11	Encapsular los gránulos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales en las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Tabla 22

Composición de la fórmula 8 (mini comprimidos sin recubrimiento en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 2,0 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 130 mg del ácido libre.	
Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Intragranular	
ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	91,8 %
Eudragit® NE 30D	5,0 %
PVP K30	2,8 %
Extragranular	
Estearato de magnesio	0,5 %

5 Proceso de fabricación de la formulación 8

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Añada una cantidad apropiada de Eudragit® NE 30D a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de Eudragit® NE 30D y continuar la granulación por un periodo de tiempo apropiado, hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un secadero de lecho fluido, para el secado.
5	Tamizar el granulado seco.
6	Cargar el granulado seco y tamizado del paso 5 en una mezcladora.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla, cargar en la mezcladora anterior y mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Encapsular manualmente los comprimidos en cápsulas. Realizar la detección de metales en las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos.

Tabla 23

Composición de las formulaciones 9, 10 y 11 (mini comprimidos con recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 3 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 135 mg del ácido libre.			
Composición de las formulaciones 9, 10 y 11			
Ingredientes	Formulación 9 (%p/p)	Formulación 10 (%p/p)	Formulación 11 (%p/p)
Intragranular			
Sal de colina del ácido fenofibrico	57,5	65,5	71,5
HPMC K15M	37	27	21
PVP K30	3	3	3
Extragranular			
HPC EXF	3	3	3

Composición de las formulaciones 9, 10 y 11 (mini comprimidos con recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 3 mm de diámetro. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 135 mg del ácido libre.

Composición de las formulaciones 9, 10 y 11

Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5
Estearilfumarato de sodio	1	1	1
Recubrimiento			
Eudragit® L30-D55	9,9	9,9	9,9
Talco	4,55	4,55	4,55
Citrato de trietilo	1,36	1,36	1,36

Proceso de fabricación para las formulaciones 9, 10 y 11

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Añada una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición agua y continuar la granulación por un periodo de tiempo apropiado, hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido una mezcladora en "V". Tamizar dióxido de silicio coloidal y HPC EXF a través de una malla y cargar en la misma mezcladora en V. Mezclar hasta obtener uniformidad.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en V anterior. Mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Cargar agua, talco y citrato de trietilo en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con la suspensión de Eudragit® L30 D55.
10	Cargar los comprimidos anteriormente comprimidos en una recubridora Wurster e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento premezclada. Detener el recubrimiento cuando se alcance el nivel de recubrimiento deseado.
11	Encapsular manualmente los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales en las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

5

Tabla 24

Composición de las formulaciones 12 y 13 (mini comprimidos con recubrimiento entérico en cápsulas). El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 3 y 4 mm, respectivamente. La potencia de la dosis de cada cápsula equivale a 135 mg del ácido libre.

Composición de las formulaciones 12 y 13

Ingredientes	Formulación 12 (%p/p)	Formulación 13 (%p/p)
Intragranular		
Sal de colina del ácido fenofibrico	65,5	65,5
HPMC K15M	5	27
HPMC K100LV	22	0
PVP K30	3	3
Extragranular		
HPC EXF	3	3
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5
Estearilfumarato de sodio	1	1
Recubrimiento		
Eudragit® L30-D55	9,9	9,9
Talco	4,55	4,55
Citrato de trietilo	1,36	1,36

Proceso de fabricación para las formulaciones 12 y 13

Paso	
1	Pesar la cantidad apropiada de cada ingrediente. Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Añada una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición agua y continuar la granulación por un periodo de tiempo apropiado, hasta un punto final previamente determinado (por ejemplo, energía o tiempo).
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Cargar el granulado tamizado y molido una mezcladora en "V". Tamizar dióxido de silicio coloidal y HPC EXF a través de una malla y cargar en la misma mezcladora en V. Mezclar hasta obtener uniformidad.
7	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora en V anterior. Mezclar hasta obtener uniformidad.
8	Descargar la mezcla pulverulenta anterior en una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo.
9	Cargar agua, talco y citrato de trietilo en un recipiente y mezclar y después mezclar bien con la suspensión de Eudragit® L30 D55.
10	Cargar los comprimidos anteriormente comprimidos en una recubridora Wurster e iniciar el recubrimiento utilizando la solución de recubrimiento previamente mezclada. Detener el recubrimiento cuando se alcance el nivel de recubrimiento deseado.
11	Encapsular manualmente los comprimidos recubiertos en cápsulas. Realizar la detección de metales en las cápsulas y desechar las cápsulas rechazadas. Envasar las cápsulas aceptables en frascos para suministro clínico.

Ejemplo 2: Métodos de disolución

5 Los datos de disolución de las formulaciones 1-2 y 5-13 como se ha descrito en el ejemplo 1 se reunieron y se representan en la figura 3 utilizando el método del pH único.

10 Los datos de disolución de las formulaciones 1-2 y 5-13 como se ha descrito en el ejemplo 1 se reunieron y se representan en la figura 4 utilizando el método del pH dual.

EJEMPLO 3: Bioestudios en seres humanos

15 El propósito de los estudios descritos en los ejemplos 4, 5, 6 y 7 era determinar la biodisponibilidad de las formulaciones 1-2 y 5-13. Estos utilizaron un formato de estudio abierto, de una dosis única, de fase 1, realizado de acuerdo a un diseño cruzado. El número de sujetos varió de un estudio a otro. El número de sujetos que entraron en los estudios y completaron al menos una parte de los mismos se indica en cada uno de los ejemplos descritos en el presente documento. Los sujetos ingresaron en el estudio y fueron asignados para recibir uno de los siguientes regímenes en cada periodo de estudio: (1) la referencia; 2) una formulación de prueba en condiciones de alimentación rica en grasas o 3) una formulación de prueba en condiciones de ayuno. Las condiciones de los regímenes fueron de forma que un número predeterminado de sujetos había recibido todos los regímenes al completar el estudio, mientras que otros recibieron parte de los regímenes. Un intervalo de lavado típicamente de aproximadamente 14 días separó la dosificación en los dos (2) periodos consecutivos. Se seleccionaron hombres y mujeres adultos con un buen estado de salud general para participar en el estudio.

25 Para un estudio típico, los sujetos se confinaron en el sitio de estudio y se supervisaron durante aproximadamente seis días en cada periodo de estudio. El confinamiento en cada período empezó en la tarde del día del estudio 1 (1 día antes de la dosis) y terminó después de tomar las muestras de sangre de las 120 horas y los procedimientos de estudio programados se completaron en la mañana del día del estudio 6. No se permitió la actividad agotadora durante el confinamiento.

35 Con excepción del desayuno del día de estudio 1 en cada período, los sujetos recibieron una dieta estándar, que proporciona aproximadamente el 34 % de calorías provenientes de grasa por día, para todas las comidas durante el confinamiento. Para aquellos sujetos que recibieron una formulación de prueba en condiciones de ayuno, no se permitieron alimentos ni bebidas, excepto agua para saciar la sed, empezando 10 h antes de la dosificación y continuando hasta después de tomar la muestra de sangre de las 4 horas al día siguiente (día de estudio 1). No se permitieron fluidos durante 1 hora antes de la dosificación y 1 hora después de la misma. Para el desayuno del día de estudio 1 en cada período, los sujetos recibieron una comida o no recibieron ninguna comida, según correspondiera a su régimen asignado. Los sujetos asignados para recibir la formulación de prueba en condiciones de alimentación, recibieron un desayuno rico en grasas que proporcionó aproximadamente 1000 Kcal y el 50 % de las calorías provenientes de grasa empezando 30 minutos antes de la dosificación.

En el día de estudio 1, todos los sujetos recibieron un almuerzo después de la extracción de la muestra de sangre de las 4 horas, recibieron la cena después de la extracción de la muestra de sangre de las 10 horas y un refrigerio aproximadamente 4 horas después de la cena. El contenido de la comida con excepción del desayuno fue idéntico en los días de muestreo farmacocinético intensivo (día de estudio 1) de los cuatro períodos.

5 Típicamente, se extrajeron muestras de sangre de los sujetos antes de la dosificación y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 48, 72, 96 y 120 horas después de la dosis en cada período. Las muestras de sangre se centrifugaron para separar el plasma. Las muestras de plasma se almacenaron congeladas hasta su análisis.

10 Se determinaron las concentraciones plasmáticas de ácido fenofibrico utilizando un método de cromatografía líquida validado con detección espectrométrica de masa.

15 Los valores para los parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico se estimaron utilizando métodos no compartimentales. Primero, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) observada y el tiempo hasta la $C_{m\acute{a}x}$ (pico de tiempo, $T_{m\acute{a}x}$), se determinaron directamente de los datos de concentración plasmática-tiempo. Segundo, el valor de la constante de velocidad de eliminación de fase terminal (λ_z), se obtuvo a partir de la pendiente de la regresión lineal por mínimos cuadrados de los logaritmos de la concentración plasmática-tiempo provenientes de la fase semilogarítmica terminal del perfil. Se utilizó un mínimo de tres puntos de datos de concentración-tiempo, para determinar la λ_z . La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la fase terminal se calculó como $\ln(2)/\lambda_z$. Tercero, el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última concentración medible (AUC_t) se calculó mediante la regla trapezoidal lineal. El AUC fue extrapolada hasta el tiempo infinito dividiendo la última concentración plasmática medible (C_t) entre λ_z para obtener el AUC desde el tiempo 0 hasta el infinito (AUC_∞).

25 Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para el $T_{m\acute{a}x}$ y los logaritmos naturales de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC. El modelo incluyó efectos para la secuencia, sujetos anidados dentro de la secuencia, período y régimen. Los efectos de la secuencia, período y régimen eran fijos, mientras que el efecto de los sujetos era aleatorio. Para probar los efectos de la secuencia, la suma de los cuadrados del denominador para la estadística F era la suma de los cuadrados para los sujetos anidados dentro de la secuencia. Para las pruebas de los efectos del período y del régimen, la suma de los cuadrados del denominador era la suma residual de los cuadrados. Las pruebas estadísticas se realizaron a un nivel de significación de 0,05.

35 La biodisponibilidad del régimen de alimentos ricos en grasas en relación con la de los regímenes de ayuno se evaluó mediante el procedimiento de pruebas de contraste bilateral y unilateral con intervalos de confianza del 90 %.

40 La media \pm desviación estándar (DE) y los valores mínimos y máximos observados para los parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico después de la administración se enumeran en las tablas que se muestran en los ejemplos 4, 5, 6 o 7. En las tablas mostradas en los ejemplos 4, 5, 6 y 7, el valor superior mostrado en cada celda es la media \pm DE, a menos que se indique otra cosa. El valor del medio mostrado en cada celda es el mínimo. El valor mostrado más abajo en cada celda es el máximo.

Ejemplo 4. Efecto del alimento-formulaciones 1, 2, 5, 6, 7 y 8

45 Las Formulaciones 1 y 2, 5 y 6, 7 y 8 se probaron en sujetos sanos en ayunas y en sujetos sanos alimentados como se ha descrito en el ejemplo 3. El contenido de ácido fenofibrico en plasma se midió para cada muestra. Los datos de estos estudios se resumen a continuación, en las tablas 25-27.

Tabla 25. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico de las formulaciones 1 y 2

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)		Regímenes ^e				
		A: referencia, comida pobre en grasas (N=48)	B: formulación 1, comida rica en grasas (N=18)	C: formulación 1, ayuno (N=30)	D: formulación 2, comida rica en grasas (N=18)	E: formulación 2, ayuno (N=30)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)		4,8 \pm 2,0	5,9 \pm 1,5	4,5 \pm 2,9 [†]	9,6 \pm 3,9 [†]	6,1 \pm 3,8
		2,0	4,0	2,0	5,0	3,0
		12,0	9,0	18,0	18,0	24,0
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)		5,89 \pm 1,67	7,62 \pm 1,32 [§]	3,92 \pm 1,55 ^{*†}	5,3 \pm 1,74 [†]	2,96 \pm 1,59 [*]
		3,23	5,43	1,90	2,51	0,86
		11,26	11,27	8,92	8,72	7,59
AUC_∞^s ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)		112,2 \pm 41,3	111,3 \pm 31,4 [§]	99,6 \pm 37,4 ^{*†}	97,7 \pm 40,3 [†]	71,7 \pm 43,3 [*]
		51,3	60,6	31,2	40,6	23,7
		231,5	175,3	194,0	187,7	204,8
$t_{1/2}^e$ (h)		15,9	14,4	14,8 [*]	14,4	15,1
		9,4	8,4	9,5	8,8	8,4
		29,4	22,5	26,3	31,9	26,1

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)	Regímenes [£]				
	A: referencia, comida pobre en grasas (N=48)	B: formulación 1, comida rica en grasas (N=18)	C: formulación 1, ayuno (N=30)	D: formulación 2, comida rica en grasas (N=18)	E: formulación 2, ayuno (N=30)

£ Los regímenes B, C, D y E se administraron como cápsulas de ácido fenofibrato de 130 mg. El régimen A se administró como una cápsula de fenofibrato de 200 mg.
* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen A (ANOVA, p<0,05).
§ Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen C (ANOVA, p<0,05).
† Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen E (ANOVA, p<0,05).
ϕ Media armónica, las evaluaciones de t_{1/2} se basaron en pruebas estadísticas para λ_z.

Tabla 26. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrato de las formulaciones 5 y 6

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)		Regímenes [£]				
		A: referencia, comida pobre en grasas (N=41)	B: formulación 5, comida rica en grasas (N=21)	C: formulación 5, ayuno (N=21)	D: formulación 6, comida rica en grasas (N=21)	E: formulación 6, ayuno (N=21)
T _{máx}	(h)	4,6 ± 1,3 3,0 10,0	12,8 ± 4,5*§ 7,0 24,0	5,0 ± 2,1 3,0 10,0	18,5 ± 14,2*† 5,0 72,0	7,9 ± 3,3 4,0 18,0
C _{máx}	(µg/ml)	8,53 ± 2,27 3,19 12,48	5,51 ± 1,54*§ 3,12 9,78	6,40 ± 0,93* 4,60 8,01	4,04 ± 2,49* 0,89 10,68	4,03 ± 1,46* 1,96 8,43
AUC _t	(µg·h/ml)	154,4 ± 43,2 77,5 243,8	136,1 ± 34,2* 70,2 205,6	143,5 ± 41,1 77,9 224,7	106,9 ± 52,3* 38,8 231,1	108,4 ± 34,0* 64,6 170,6
AUC _∞ [§]	(µg·h/ml)	159,6 ± 46,7 79,5 257,9	140,3 ± 35,6* 70,8 212,0	148,4 ± 44,5 78,8 238,4	115,2 ± 56,9* 51,4 239,9	110,4 ± 34,9* 65,4 174,2
t _{1/2} ^{ϕ§}	(h)	22,27 ± 6,50 11,79 47,07	20,47 ± 5,98* 12,81 35,58	21,34 ± 7,36 11,98 34,83	19,27 ± 5,27* 11,60 69,46	18,71 ± 5,14* 9,71 25,01
CL/F	(L/h)	NA	0,99 ± 0,29 0,61 1,84	0,95 ± 0,29 0,55 1,65	1,36 ± 0,54 0,54 2,53	1,29 ± 0,38 0,75 1,99

£ Los regímenes B y C se administraron como una sola cápsula que contiene la sal de colina del ácido fenofibrato en mini comprimidos equivalente a 130 mg de ácido fenofibrato. Los regímenes D y E se administraron como comprimidos unitarios que contienen la sal de colina del ácido fenofibrato equivalente a 130 mg de ácido fenofibrato. El régimen A se administró como una cápsula de 200 mg de fenofibrato.

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen A (ANOVA, p<0,05).

§ Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen C (ANOVA, p<0,05).

† Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen E (ANOVA, p<0,05).

ϕ Media armónica y desviación pseudoestándar. Las evaluaciones la media armónica de t_{1/2}, se basaron en pruebas estadísticas para λ_z.

§ Para el Régimen D, N=20 para la AUC_∞ y t_{1/2}.

Tabla 27. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrato de las formulaciones 7 y 8

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)		Regímenes [£]				
		A: Referencia, Fenofibrato Comida pobre en grasas (N=39)	B: Formulación 7, Comida rica en grasas (N=19)	C: Formulación 7, Ayuno (N=19)	D: Formulación 8, Comida rica en grasas (N=20)	E: Formulación 8, Ayuno (N=18)
T _{máx}	(h)	4,8 ± 0,9 3,0 7,0	9,9 ± 1,4*§ 7,0 12,0	4,7 ± 2,0 3,0 10,0	9,7 ± 2,6* 5,0 18,0	9,8 ± 3,6* 4,0 18,0
C _{máx}	(µg/ml)	7,53 ± 2,44 1,21 11,64	4,6 ± 1,28* 2,20 7,31	4,89 ± 1,22* 3,10 7,70	5,77 ± 2,12*† 1,78 9,77	3,68 ± 1,13* 1,68 6,02
AUC _t	(µg·h/ml)	149,5 ± 47,7 39,6 241,3	122,3 ± 47,3* 52,9 244,8	121,2 ± 38,1* 50,8 209,1	120,3 ± 38,7* 65,5 186,1	114,4 ± 30,5* 69,6 179,7
AUC _∞ [§]	(µg·h/ml)	156,3 ± 54,2 41,6 277,5	131,8 ± 58,6* 53,6 294,9	128,9 ± 50,8* 51,7 272,6	123,3 ± 41,7* 66,4 197,4	117,6 ± 32,6* 70,5 192,6

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)		Regímenes [£]				
		A: Referencia, Fenofibrato Comida pobre en grasas (N=39)	B: Formulación 7, Comida rica en grasas (N=19)	C: Formulación 7, Ayuno (N=19)	D: Formulación 8, Comida rica en grasas (N=20)	E: Formulación 8, Ayuno (N=18)
t _{1/2} ^{§§} (h)		20,29 ± 6,50	20,18 ± 8,22	20,18 ± 8,79	18,73 ± 4,27*†	19,91 ± 4,33
		10,70	9,80	9,96	13,33	14,18
		62,47	51,07	64,19	39,11	31,00
CL/F (L/h)		NA	1,18 ± 0,53	1,15 ± 0,46	1,18 ± 0,40	1,19 ± 0,33
			0,44	0,48	0,66	0,68
			2,43	2,52	1,96	1,84

£ Los regímenes B y C se administraron como una sola cápsula que contiene la sal de colina del ácido fenofibrato en mini comprimidos equivalente a 130 mg de ácido fenofibrato. Los regímenes D y E se administraron como comprimidos unitarios que contienen la sal de colina del ácido fenofibrato equivalente a 130 mg de ácido fenofibrato. El régimen A se administró como una cápsula de 200 mg de fenofibrato.

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen A (ANOVA, p<0,05).

§ Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen C (ANOVA, p<0,05).

† Diferencia estadísticamente significativa con respecto al régimen E (ANOVA, p<0,05).

‡ Media armónica y desviación pseudoestándar. Las evaluaciones la media armónica de t_{1/2}, se basaron en pruebas estadísticas para λ_z.

N/A = No Aplicable.

Ejemplo 5. Efecto del alimento de la formulación 10

5 La formulación 10 se probó en sujetos sanos en condiciones de ayuno y en condiciones de alimentación rica en grasas. La formulación se administró en un estudio abierto, de dosis única, aleatorizado, cruzado, como se ha descrito en el ejemplo 3. El contenido de ácido fenofibrato en el plasma se midió para cada muestra. Los datos de estos estudios se resumen a continuación en la tabla 28.

Tabla 28. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrato de la formulación 10

Régimen	N	Parámetros Farmacocinéticos del Ácido Fenofibrato (unidades)				
		T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC _t (µg·h/ml)	AUC _∞ (µg·h/ml)	t _{1/2} [†] (h)
Formulación 10 (alimentación)	24	10,3 ± 4,8	6,85 ± 1,91	140,4 ± 38,1	143,0 ± 40,1	18,4
		5,0	3,299	86,236	86,909	11,6
		24,0	11,225	261,952	272,830	30,02
Formulación 10 (ayuno)	24	4,3 ± 1,2	8,01 ± 2,01	137,8 ± 46,1	139,9 ± 47,6	18,0
		3,0	5,207	56,173	56,938	12,22
		8,0	13,268	283,220	291,581	28,84
Referencia	24	4,6 ± 0,9	9,81 ± 2,21	159,2 ± 47,5	162,3 ± 49,6	19,0
		3,0	6,439	74,933	76,492	11,98
		7,0	13,511	285,132	296,475	30,58

† Media armónica.

Ejemplo 6. Bioequivalencia de las formulaciones 9, 10 y 11

Las formulaciones 9, 10 y 11 se probaron en sujetos sanos en ayunas en un estudio abierto, de dosis única, aleatorizado, de tres períodos, cruzado, como se ha descrito en el ejemplo 3. El contenido de ácido fenofibrico en plasma se midió para cada muestra. Los datos de estos estudios se resumen a continuación en la tabla 29.

Tabla 29. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico de las formulaciones 9, 10 y 11

Régimen	N	Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico (unidades)				
		T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC _t (µg·h/ml)	AUC _∞ (µg·h/ml)	t _{1/2} (h)
Referencia	40	4,7 ± 1,2	9,86 ± 2,44	163 ± 49	166 ± 51	19,3
		3,0	3,81	89,9	90,6	12,30
		9,0	15,21	308,3	315,6	35,00
Formulación 9	40	4,6 ± 1,5	7,56 ± 1,97	141 ± 44	143 ± 45	17,5
		3,0	4,06	71,5	71,9	12,58
		12,0	12,10	242,8	246,8	34,48
Formulación 10	40	4,3 ± 1,2	8,08 ± 2,37	142 ± 45	144 ± 47	17,9
		3,0	2,82	73,5	73,9	11,07
		9,0	14,72	249,7	254,9	35,54
Formulación 11	40	4,3 ± 1,3	9,14 ± 2,78	143 ± 45	145 ± 47	17,3
		3,0	3,84	65,6	66,3	12,27
		8,0	15,96	247,0	254,5	34,73

Ejemplo 7. Bioequivalencia de las formulaciones 10, 12 y 13

Las Formulaciones 10, 12 y 13 se probaron en sujetos sanos en condiciones de ayuno. Cada formulación se administró en un estudio abierto, de dosis única, aleatorizado y cruzado, como se ha descrito en el ejemplo 3. El contenido de ácido fenofibrico en plasma se midió para cada muestra. Los datos de estos estudios se resumen a continuación en la tabla 30. Nótese que el producto de "referencia" mencionado en la tabla 30 es una cápsula convencional que contiene 135 mg de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico (que también se ha denominado en el presente documento como "fármaco puro").

Tabla 30. Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico de las formulaciones 10, 12 y 13

Régimen	N	Parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico (unidades)				
		T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC _t (µg·h/ml)	AUC _∞ (µg·h/ml)	t _{1/2} (h)
Fármaco Puro	24	2,6 ± 0,9	11,24 ± 2,24	166,0 ± 57,3	168,9 ± 59,7	20,4
		1,5	8,16	95,64	95,98	13,27
		4,0	16,86	326,32	132,59	28,19
Formulación 12	24	4,1 ± 1,6	8,7 ± 2,38	156,2 ± 47,6	159,5 ± 50,2	20,5
		2,0	4,29	98,29	98,29	13,67
		10,0	13,59	297,56	297,56	28,46
Formulación 10	24	3,9 ± 0,8	8,01 ± 1,59	161,5 ± 50,1	165,6 ± 53,9	20,5
		2,0	4,81	90,19	91,19	13,85
		5,0	11,26	271,94	289,99	31,78
Formulación 13	24	6,0 ± 2,5	5,59 ± 1,31	147,9 ± 45,5	152,0 ± 48,2	21,5
		3,0	2,84	78,54	79,14	14,12
		12,0	7,99	238,46	249,80	35,65

Ejemplo 8. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

La tabla 31 a continuación proporciona un resumen de las estimaciones de C_{máx} y AUC para las formulaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 para los estudios descritos en los ejemplos 4-7.

Tabla 31. Resumen de los parámetros farmacocinéticos del ácido fenofibrico de las formulaciones 1-2, 5-13, en relación con la referencia

	Punto estimado de $C_{m\acute{a}x}$ de la formulación de prueba (en ayunas) en relación con la referencia	Punto estimado de $C_{m\acute{a}x}$ de la formulación de prueba (alimentos) en relación con la referencia	Punto estimado del AUC_{∞} (ayuno) en relación con la referencia	Punto estimado del AUC_{∞} (alimentos) en relación con la referencia
Formulación 1	0,63	1,40	0,85	1,04
Formulación 2	0,44	0,86	0,58	0,91
Formulación 5	0,83	0,70	0,95	0,90
Formulación 6	0,43	0,44	0,67	0,68
Formulación 7	0,66	0,56	0,761	0,761
Formulación 8	0,52	0,79	0,868	0,86
Formulación 9	0,765		0,869	
Formulación 10 (Ejemplo 6)	0,808		0,862	
Formulación 10 (Ejemplo 7)	0,814	0,69	0,857	0,89
Formulación 11	0,911		0,868	
Formulación 12	N/A	N/A	N/A	N/A
Formulación 13	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: No probado frente a las cápsulas de fenofibrato de 200 mg.
+ Algoritmo de la diferencia (prueba menos referencia) de la media de mínimos cuadrados de los logaritmos.
* Los valores de AUC son equivalentes a la referencia de fenofibrato de 200 mg.

5 Ejemplo 9. Formulación de bomba osmótica

Este ejemplo describe cómo fabricar una formulación de bomba osmótica que comprende la sal de colina del ácido fenofibrico. El tamaño de cada comprimido es de aproximadamente 2 mm de diámetro. La formulación contiene los ingredientes que se enumeran en la tabla 32 a continuación.

10

Tabla 32

Ingrediente	% p/p (en base al peso del núcleo del comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
sal de colina del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)-fenoxi]-2-metilpropanoico	12,0 %
Fosfato de calcio anhidro	15,0 %
Avicel PH 101	24,0 %
PVP 30	5,0 %
Monohidrato de lactosa	43,0 %
Extragranular	
Estearato de magnesio	1,0 %
Recubrimiento	
Opadry transparente	2,0 %
Eudragit® NE 30D y Talco	~ 26,6 %
Se hizo una perforación con un punzón en los comprimidos recubiertos anteriores.	

El proceso de fabricación de la formulación de bomba osmótica descrita anteriormente es el siguiente:

1	Cargar los ingredientes intragranulares en una granuladora de alto cizallamiento y mezclar en seco hasta obtener uniformidad.
2	Añada una cantidad apropiada de agua a la granuladora de alto cizallamiento anterior e iniciar la granulación.
3	Detener la adición de agua y continuar la granulación por un período de tiempo apropiado.
4	Descargar el granulado anterior a través de una malla y colocar en un horno para el secado.
5	Tamizar el granulado seco a través de una malla. Moler el granulado retenido en la malla.
6	Tamizar estearato de magnesio a través de una malla y cargar en la mezcladora anterior. Mezclar por un período de tiempo apropiado.
7	Descargar la mezcla pulverulenta anterior a una máquina de compresión rotativa. Comprimir los comprimidos al peso de comprimido objetivo..
8	Cargar agua, talco y Eudragit® en un recipiente y mezclar.

9	Cargar los comprimidos anteriormente comprimidos en una recubridora Wurster e iniciar el recubrimiento con Opadry transparente hasta el peso objetivo. Continuar el recubrimiento con Eudragit® hasta el peso objetivo.
10	Hacer una perforación con un punzón en cada comprimido recubierto.

Los valores de disolución (los valores de disolución se determinaron tomando la media de dos (2) copias) de la formulación de bomba osmótica descrita anteriormente se determinaron en un medio de disolución de pH único a una velocidad de agitación de 100 rpm como se muestra a continuación en la tabla 33. Como puede observarse en la tabla 33, la velocidad de disolución (% de liberación) de la bomba osmótica prototipo no se espera que logre las propiedades *in vivo* adecuadas para una forma de dosificación sólida terapéuticamente eficaz. No obstante, un experto en la materia reconocerá que pueden realizarse modificaciones y/u optimizaciones para mejorar la velocidad de disolución de la bomba osmótica, incluyendo, pero sin limitación, incrementar el área de las perforaciones (es decir, incrementar tanto el diámetro abarcado por las perforaciones como el número de perforaciones o ambos) o modificar el espesor tanto del recubrimiento entérico como del mecanismo de control de la velocidad o ambos.

Tabla 33

Tiempo (h)	0	1	2	4	6	8	12	16
% de liberación	0	11,6	6,6	15	26,1	38,6	62,5	80,7

Ejemplo 10. Valores de disolución para las formulaciones 3 y 4

Los valores de disolución para las Fórmulas 3 y 4 se determinaron tomando la media de seis (6) copias a partir de un medio de disolución de pH único a una velocidad de agitación de 75 rpm (para la formulación 3) o de 100 rpm (para la formulación 4) como se muestra a continuación en la tabla 34.

Tabla 34

Tiempo (h)	0	1	2	4	6	8	12	16	20
Form 3	0	18,4	31,1	52,4	68,8	80,9	97,2	105,3	107,2
Form 4	0	64,0	79,1	90,6	95,3	98,2	101,8	103,8	105,1

Un experto en la materia observará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para cumplir los objetivos y obtener los fines y las ventajas mencionadas, así como los inherentes a la misma. Las composiciones, formulaciones, métodos, procedimientos, tratamientos, moléculas, compuestos específicos descritos en el presente documento son representativos actualmente de realizaciones preferidas, son de ejemplo y no tienen la intención de limitar el alcance de la invención. Será evidente para un experto en la materia que pueden realizarse sustituciones y modificaciones variadas a la invención desvelada en el presente documento sin apartarse del alcance ni del espíritu de la invención.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas de los niveles de los expertos en la materia a la que concierne la invención.

La invención descrita de forma ejemplificativa en el presente documento puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no estén desveladas específicamente en el presente documento. Los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de la descripción y no como limitación, y no existe ninguna intención, en el uso de dichos términos y expresiones, de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, sino que se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por tanto, debe entenderse que aunque la presente invención ha sido desvelada específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a modificaciones y variaciones de los conceptos desvelados en el presente documento, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica oral que comprende al menos un principio activo, en donde el principio activo es una sal del ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propanoico con colina, y en donde la formulación comprende además al menos un recubrimiento entérico.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación es una formulación farmacéutica oral de liberación modificada.
3. La formulación de la reivindicación 2, que comprende además al menos un mecanismo de control de la velocidad.
4. La formulación de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en donde al menos un recubrimiento entérico se selecciona entre el grupo que consiste en: uno o más copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de acrilato de etilo/ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa o goma laca.
5. La formulación de la reivindicación 3, en donde al menos un mecanismo de control de la velocidad es un agente hidrófilo, agente hidrófobo o combinaciones de los mismos.
6. La formulación de la reivindicación 5, en donde el agente hidrófilo es una celulosa, óxido de polietileno, polietilenglicol, goma xantana, alginatos, polivinilpirrolidona, almidón, homopolímeros o copolímeros de ácido acrílico reticulado.
7. Una formulación de terapia de combinación que comprende una formulación farmacéutica oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la forma de una formulación de dosificación sólida, y, dentro de la misma formulación de dosificación sólida como la mencionada formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o localizada en una forma de dosificación individual y distinta para su coadministración junto con dicha formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, un agente anti-hipertensivo, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en: amlodipina, benazepril, benidipina, candesartan, captopril, carvedilol, darodipina, dilitazem, diazóxido, doxazosina, enalapril, eplerenona, eprosartán, felodipino, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartán, isradipina, lercardinipina, lisinopril, losartán, minoxidil, nebivolol, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, omapatrilat, fenoxibenzamina, prazosín, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentán, terazosina, telmisartán, labetalol, triamtereno, metoprolol, metildopa, ramipril, olmesartán, verapamilo, clonidina, bendrometiazida, torsemida, hidroclorotiazida, espironolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosimida, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolozona o valsartán.
8. Una formulación de terapia de combinación que comprende una formulación farmacéutica oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la forma de una formulación de dosificación sólida, y, dentro de la misma formulación de dosificación sólida como la mencionada formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o localizada en una forma de dosificación individual y distinta para su coadministración junto con dicha formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, un agente regulador de lípidos, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en: atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido clofibrico, niacina/ácido nicotínico, torcetrapib, colestipol, etilésteres del ácido omega-3, colesevelam, colestiramina, ezetimiba, MD-0727, gemfibrozilo o probucol.

Figura 1

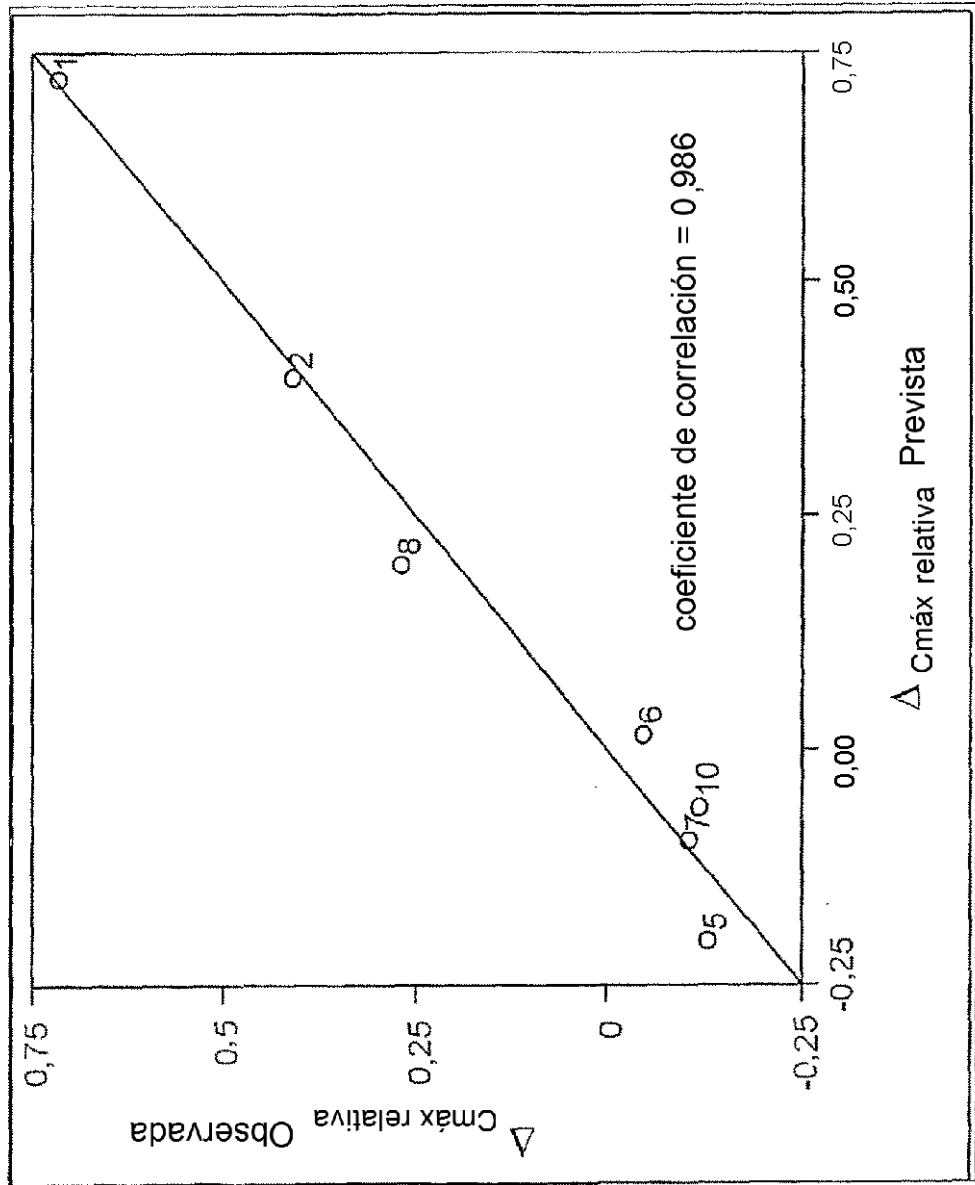


Figura 2

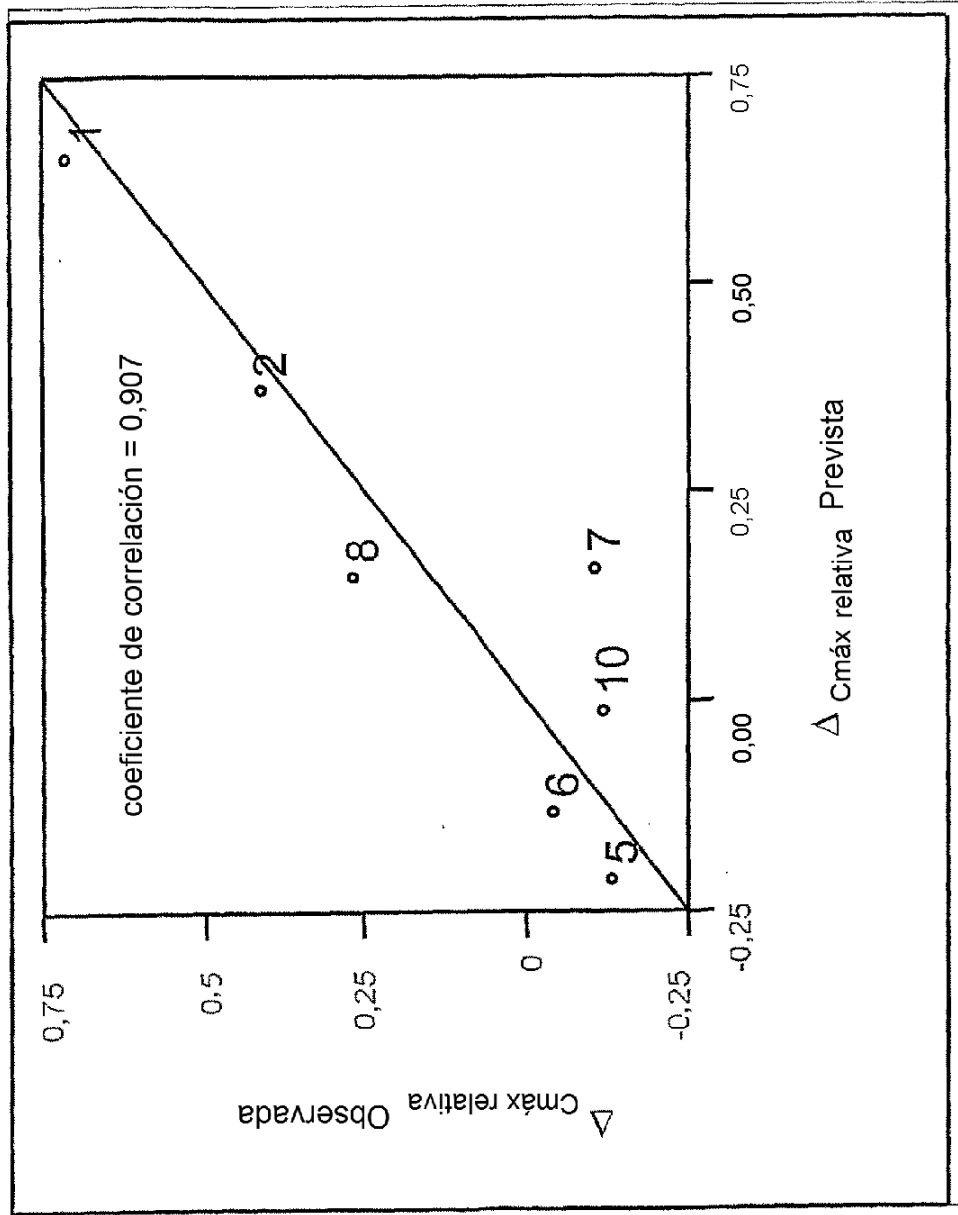


Figura 3

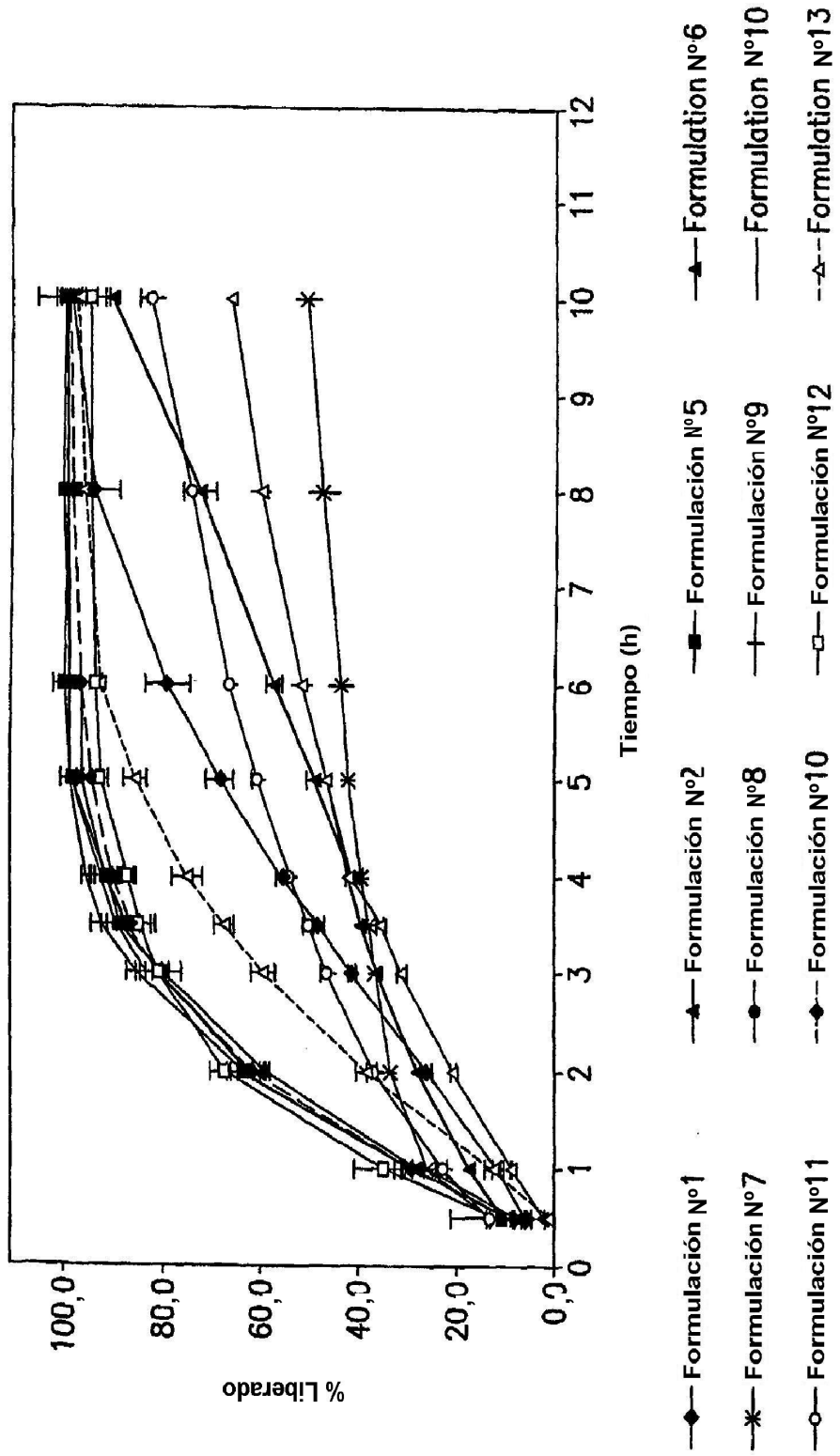


Figura 4

