

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 785**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2021** **PCT/EP2021/057555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2021** **WO21191268**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2021** **E 21712892 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 4125825**

54 Título: **Forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina y un procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

25.03.2020 EP 20382227

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2024

73 Titular/es:

ITALFARMACO SPA (100.0%)
Viale Fulvio Testi 330
20126 Milano, IT

72 Inventor/es:

SAURA I VALLS, MARC;
NEBOT TROYANO, JOAQUÍN;
ROCA I JUANES, RAMON M.;
MALDONADO VILLEGAS, ADRIÀ y
COLOMBO, GIUSEPPE

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 973 785 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

Forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina y un procedimiento para su preparación

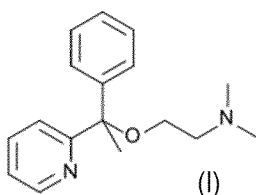
Descripción

La presente solicitud de patente de invención se beneficia de la reivindicación del derecho de prioridad sobre la solicitud de patente europea número EP20382227.5 presentada el 25 de marzo de 2020.

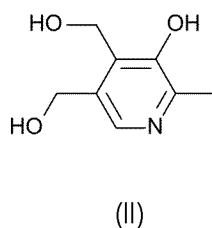
La presente invención se refiere a una forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un procedimiento para su preparación.

Antecedentes

Doxilamina es el nombre no patentado internacional de *(RS)*-*N,N*-dimetil-2-(1-fenil-1-piridin-2-iletoxi)-etanamina que tiene el número CAS 469-21-6. La doxilamina es el antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible e inespecífica los receptores H1 y también es un antagonista inespecífico que puede bloquear otros receptores como los receptores muscarínicos centrales o periféricos, con una marcada actividad anticolinérgica. Normalmente, se utiliza en la forma de sal y particularmente en la forma de sal de succinato (véase, Farmacopea Europea 10.0, Monografía del succinato ácido de doxilamina páginas 2476-2477). La estructura de doxilamina corresponde a la fórmula (I):



Por otro lado, la piridoxina, también conocida como vitamina B₆, es el nombre no patentado internacional de 4,5Bis(hidroxiometil)-2-metilpiridin-3-ol que tiene el número CAS 65-23-6. La piridoxina es un factor vitamínico hidrosoluble cuya forma activa es el piridoxal fosfato. Actúa como un cofactor enzimático en numerosas reacciones bioquímicas relacionadas en la descomposición digestiva de proteínas y aminoácidos y, en menor medida, lípidos y carbohidratos. También se relaciona en el metabolismo de ácidos grasos insaturados y también es una coenzima para transaminasas y descarboxilasas que permiten la conversión del triptófano en ácido nicotínico. Normalmente, la piridoxina se utiliza en la forma de sal y particularmente en la forma de su sal de clorhidrato (véase, Farmacopea Europea 10.0, Monografía de hidrocloreto de piridoxina páginas 3676-3677). La estructura de piridoxina corresponde a la fórmula (II):



Normalmente, la doxilamina se utiliza sola como un sedante de corto plazo y también, en combinación con otros fármacos, para aliviar la alergia nocturna y el resfriado. La doxilamina también se utiliza en combinación con los analgésicos paracetamol (acetaminofeno) y codeína como preparado analgésico/calmante, y se prescribe en combinación con piridoxina para prevenir las náuseas matutinas en las mujeres embarazadas.

En el estado de la técnica se han divulgado formas de dosis oral de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina con diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacológicas.

En el estado de la técnica se han divulgado varias formas de dosis orales de doble liberación de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, así como procesos para su preparación. Estas formas de dosis orales de doble liberación se forman por al menos una composición de liberación inmediata y al menos una composición de liberación modificada, en donde cada una de las composiciones tiene uno o más de los ingredientes activos. Este sistema de dosis permite tener una liberación inmediata de uno de los ingredientes activos y una liberación modificada de los otros ingredientes activos por separado (véase WO2013123569 y WO2016029290).

Por otro lado, las cápsulas duras rellenas de pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina y pélets de

liberación modificada de clorhidrato de piridoxina se comercializan con el nombre de Cariban (INIBSA GINECOLOGIA: "CPS Cariban 10mg/10mg cápsulas de liberación modificada", cita en internet, 1 de marzo de 2016, disponible en la siguiente dirección URL: <https://inibsa.com/wp-content/uploads/2016/10/En-spc-V1.pdf> y recuperada el 2019-03-07)). Cariban se utiliza para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos. De hecho, se indica Cariban para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos durante el embarazo (NVP) que no responden al tratamiento tradicional. En particular, el efecto de la doxilamina y piridoxina comienza a notarse cinco horas luego de la ingesta, lo que resulta ventajoso porque permite prolongar el efecto terapéutico y reducir la ingesta de fármacos. El efecto terapéutico de las formas de dosis de múltiples unidades se condiciona por el perfil de disolución de los ingredientes activos de cada uno de los pélets y, a su vez, por la homogeneidad de los interpélets.

Se conoce en el estado de la técnica que la falta de homogeneidad entre pélets puede afectar al perfil de disolución de los ingredientes activos y también comprometer la dosificación de estos pélets en la forma de dosis oral de múltiples unidades final y su uniformidad.

Por lo tanto, a partir de lo que se conoce en el estado de la técnica se deriva que todavía existe la necesidad de proporcionar una forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada que comprenda una pluralidad homogénea de pélets de liberación modificada de ambos ingredientes activos, doxilamina y piridoxina, que presenten el perfil de disolución adecuado para ser utilizados en terapia.

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto que la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención que comprende la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina reivindicada o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina reivindicada o una sal farmacéuticamente aceptable de esta permite tener una liberación sostenida modificada de ambos ingredientes activos durante al menos 8 horas tras la administración. Es ventajoso porque la composición de liberación sostenida modificada de la presente invención tiene un doble efecto, uno inmediato justo después de la administración y una liberación prolongada durante todo el día, en particular después de levantarse.

Sin estar vinculados a ninguna teoría, los inventores descubrieron sorprendentemente que el uso de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm, y que al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 200 mm permite obtener cada uno de los pélets de la primera y la segunda pluralidad de pélets con un tamaño de partícula determinado. Eso implica que una gran homogeneidad de interpélets del contenido del ingrediente activo se mantiene sin comprometer el perfil de disolución diana. También implica que se reduce la variabilidad del perfil de disolución entre diferentes dosis unitarias de la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención. Además, implica que el uso del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico reivindicado también minimiza la formación de agregados y/o mezclas pulverulentas.

En particular, los inventores observaron sorprendentemente que los efectos mencionados anteriormente por el uso de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm, y que al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 150 mm, de no más de 100 mm y tampoco de más de 75 mm.

Además, la alta homogeneidad del tamaño de partícula (expresada por la baja variabilidad del tamaño de partícula del núcleo farmacéuticamente inerte) de ambas pluralidades de pélets implica que estos pélets son más fáciles de manejar, lo que permite una alta uniformidad en la dosificación y reduce el atascamiento de la máquina dosificadora y otros problemas relacionados con la dosificación (por ejemplo, reduce la frecuencia de la necesidad de reajustar dentro de un rango aceptable el peso de llenado con las consiguientes menos interrupciones de la producción). Significa que se reduce la ocupación de la máquina y, por lo tanto, también se reduce el costo de la preparación de la forma de dosis de unidades múltiples que las contiene.

Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende dos pluralidades de pélets que tienen una alta homogeneidad del contenido de ingrediente activo. Significa que cada pélet tiene alrededor de la misma cantidad de ingrediente activo y entonces, asegura que la forma de dosis oral de múltiples unidades que comprende dichos pélets siempre tenga la misma cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta. Significa que la infra y supra dosificación de ingredientes activos en la dosis oral de múltiples unidades se minimiza al utilizar el proceso de la presente invención.

Además, los inventores han descubierto que el proceso para la preparación de los lotes homogéneos de la dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es más barato, más robusto, reproducible y fácil de ampliar en comparación con los procesos del estado de la técnica. De hecho, el proceso de la invención permite obtener los lotes homogéneos de ambas pluralidades de pélets de ambos ingredientes activos y la preparación de la forma de

dosis oral de múltiples unidades en un alto rendimiento sin necesidad de pasos intermediarios de tamizado durante el proceso de preparación de ambas pluralidades de pélets para eliminar material pulverulento y agregados no deseados, lo que reduce a un nivel mínimo también la pérdida de rendimiento en un paso de tamizado final opcional, o incluso hace posible realizar el proceso de preparación de ambas pluralidades de pélets sin necesidad de ninguno de estos pasos de tamizado adicionales no deseados. Finalmente, los inventores han descubierto que este proceso permite preparar el recubrimiento de liberación modificada de ambas pluralidades de pélets de la presente invención, lo que exhibe el perfil de disolución diana.

Entonces, el primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada que comprende:

una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que comprende:

- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

- opcionalmente una capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, o uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y

una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

en donde:

el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets es tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 mm respecto de un valor dado comprendido entre 500 mm y 1400 mm,

medido por tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que, a partir de un valor dado, al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre 6200 mm del valor dado.

Opcionalmente, al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 6150 mm; particularmente de no más de 100 mm y particularmente de no más de 75 mm.

Particularmente, la presente invención se refiere a una forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada que comprende:

una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- 5 - un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;
- 10 - una capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y
- 15 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, o uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y
- 20 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, o uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y

una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- 25 - un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
- 30 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde:
- 35 el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets es tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 mm respecto de un valor dado comprendido entre 500 mm y 1400 mm,

- 40 medido por tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que, a partir de un valor dado, al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre 6200 mm del valor dado. Opcionalmente, al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen una variabilidad de tamaño de partículas de no más de 6150 mm; particularmente de no más de 100 mm y particularmente de no más de 75 mm.
- 45 El segundo aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades de liberación modificada como se define en el primer aspecto de la invención que comprende:

- 50 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermediaria mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm; y

- 55 (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermediaria mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm; y
- 60 (b2) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermediaria mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm; y
- 65 (b3) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermediaria mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm; y

desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm.

Descripción Detallada de la Invención

Todos los términos como se usan en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado común como se conoce en la técnica. A continuación, se exponen otras definiciones más específicas de determinados términos utilizados en la presente solicitud, que pretenden aplicarse de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se establezca expresamente una definición más amplia.

A los fines de la presente invención, los intervalos indicados incluyen los extremos inferior y superior del intervalo. A menos que se establezca expresamente, los intervalos y valores dados, tales como las temperaturas, tiempos y similares, se deben considerar aproximados.

Los términos "porcentaje (%) en peso" o "porcentaje (%) p/p" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Este término se refiere al porcentaje de un componente en relación al peso total.

El término "alrededor" o "aproximadamente" como se utiliza en la presente se refiere a un intervalo de valores $\pm$ 10 % de un valor específico. Por ejemplo, la expresión "alrededor de 10" o "aproximadamente 10" incluye $\pm$ 10 % de 10, es decir, de 9 a 11.

Los términos "relación" y "referencia" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Este término se utiliza en la presente invención por tener la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida.

El término "forma de dosis de unidades múltiples" define una forma de dosis que consiste en más de una unidad que contiene la cantidad efectiva de doxilamina y piridoxina. Usualmente, las formas de dosis de múltiples unidades se basan en subunidades como gránulos, pélets o mini comprimidos. Usualmente, se presentan en forma de cápsulas de gelatina duras o se transforman en comprimidos.

Como se conoce en el estado de la técnica, el término "administración" se refiere a un método de suministrar una formulación a un sitio deseado. Los términos "oral" y "administración oral" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Específicamente, se refieren a la ingesta de un fármaco mediante deglución o masticación. Preferentemente, mediante la deglución.

Como se ha divulgado anteriormente, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención incluye dos pluralidades de pélets. La expresión "pélet" se refiere a pequeñas partículas con formas y tamaños aproximadamente uniformes producidas por un proceso de extrusión o por recubrimiento de núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Una "partícula pequeña" se refiere a una partícula cuyo diámetro, longitud, altura, ancho o similar está comprendido entre 100 mm y 3000 mm, en particular entre 300 mm y 1700. Las partículas pequeñas tienen tamaños aproximadamente uniformes si el diámetro, la longitud, la altura, el ancho o similares de la partícula más pequeña son como mínimo la mitad del diámetro, la longitud, la altura, el ancho o similares medios de las partículas y si el diámetro, la longitud, la altura, el ancho o similares de la partícula más grande son como máximo el doble del diámetro, la longitud, la altura, el ancho o similares medios de las partículas. Entonces, los términos "pélet", "pélet esférico", "perlas", "bolitas", "partículas esféricas", "esferoides" y "microesferas" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. El término "gránulo" se refiere a pequeñas partículas sin formas ni tamaños aproximadamente uniformes obtenidas mediante un proceso de granulación. Generalmente, los gránulos son menos uniformes en tamaño o forma que los pélets. Así, los gránulos tienen una menor uniformidad debido a sus superficies irregulares y ofrecen una uniformidad de dosis inaceptable y un perfil de disolución inadecuado. Por lo tanto, para el propósito de la invención, los términos "pélet" y "gránulo" no son lo mismo y no son intercambiables.

Los términos "forma de dosis de liberación modificada" y "forma de dosis de administración modificada", así como "pélet de liberación modificada" y "pélet de administración modificada" tienen el mismo significado y son intercambiables. Ambos términos deben entenderse como una forma de dosis o pélet que presenta una liberación más lenta de los agentes activos que la de una composición farmacéutica convencional de liberación inmediata administrada por la misma vía. En general, el término "liberación modificada" se refiere a que el ingrediente activo se

libera de la forma de dosis farmacéutica en una liberación controlada, sostenida, prolongada o extendida.

A los fines de la presente invención, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosis oral de múltiples unidades que presenta un perfil de disolución de acuerdo con la cual: del 5 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en 1 h en un medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 4,5 (0,05 M de amortiguador de acetato) y en la 4ª h se disuelve entre un 35 % y un 75 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina; a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 6,8 (0,05 M de amortiguador de fosfato) y a la 7ª h se disuelve al menos un contenido inicial acumulado superior al 75 % en peso de doxilamina; y a la 1ª h se disuelve del 5 % al 35 % en peso de contenido de piridoxina en un medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 4,5 (0,05 M de amortiguador de acetato) y a la 4ª h se disuelve entre más de 35 % y 75 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina; a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 6,8 (0,05 M de amortiguador de fosfato) y a la 7ª h se disuelve al menos un 75 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina; en donde el perfil de disolución se mide mediante el uso de un método apropiado. Comúnmente, un método apropiado es un método USP como, por ejemplo, al utilizar un aparato USP tipo 2 (cesta), al colocar la composición en 900 ml del medio correspondiente / amortiguado a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm (revoluciones por minuto) o al utilizar un aparato USP tipo 3 (cilindro recíprocante), al colocar la composición en 250 ml del medio correspondiente / amortiguado a 37 °C ± 0,5 °C y 15 dpm (inmersión por minuto). En la presente invención, la medición del perfil de disolución de la forma de dosis oral de múltiples unidades se realiza con el aparato USP tipo 2 (cesta), al colocar la composición en 900 ml del medio correspondiente / amortiguado a 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm (revoluciones por minuto).

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades que presenta un perfil de disolución de acuerdo con el cual: del 10 % al 35 % en peso del contenido de doxilamina se disuelve en 1 h en un medio de HCl 0,1 N (pH = 1); a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 4,5 (0,05 M de amortiguador de acetato) y en la 4ª h se disuelve del 45 % al 70 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina; a continuación, el medio se sustituye por un medio de pH = 6,8 (0,05 M de amortiguador de fosfato) y a la 7ª h se disuelve al menos el 80 % en peso acumulado del contenido inicial de doxilamina; y del 10 % al 35 % en peso del contenido de piridoxina se disuelve a la 1ª h en un medio de HCl 0,1 N (pH = 1); después, el medio se sustituye por un medio de pH = 4,5 (0,05 M de amortiguador de acetato) y a la 4ª h se disuelve de un 40 % a un 65 % en peso acumulado del contenido inicial de piridoxina; luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 6,8 (0,05 M de amortiguador de fosfato) y a la 7ª h se disuelve un acumulado de más de 80 % en peso de contenido inicial de piridoxina; en donde el perfil de disolución se mide mediante un método apropiado.

En el contexto de la invención, los términos "agentes de recubrimiento" y "agentes de recubrimiento formadores de película" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Ambos términos deben entenderse como un agente capaz de formar una capa fina sobre una forma de dosis sólida o una forma de dosis intermediaria, como comprimidos y pélets. Los ejemplos de cada uno de los tipos de agentes de recubrimiento se divulgan a continuación.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una en donde el agente de recubrimiento de la capa de recubrimiento activa interna de la primera y la segunda pluralidad de pélets se selecciona independientemente del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, carbonato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica enzimáticamente hidrolizada, celaburato, acetato de celac, acetato de celulosa, alcohol cetílico, quitosano, aceite de coco hidrogenado, copovidona, sólidos de jarabe de maíz, etilcelulosa, dispersión acuosa de etilcelulosa, dispersión de etilcelulosa tipo b, copolímero de injerto de etilenglicol y alcohol vinílico, gelatina, glaseado farmacéutico, glucosa líquida, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, isomalt, alfa-lactalbúmina, maltitol, maltodextrina, polímeros de ácido metacrílico y copolímeros disponibles en el comercio con el nombre comercial de Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), tales como Eudragit® E, Eudragit® NE, Eudragit® NM, Eudragit® RL y Eudragit® RS, metilcelulosa, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de palma hidrogenado, polidextrosa, polidextrosa hidrogenada, polietilenglicol, polietilenglicol 3350, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, pullulano, aceite de colza totalmente hidrogenado, aceite de colza superglicerinado totalmente hidrogenado, goma laca, almidón pregelatinizado modificado, sacarosa, azúcar de confitería, aceite de girasol, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, xilitol y óxido de zinc, ácido algínico, copovidona, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, piroxilina, alginato de sodio, y una mezcla de estos. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una en donde el agente de recubrimiento de la capa de recubrimiento activa interna de la primera y la segunda pluralidad de pélets se seleccionan independientemente del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, goma laca, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y una mezcla de estos.

En particular, el término agente de recubrimiento de liberación modificada se refiere a un agente capaz de formar películas que permiten la administración del fármaco a una velocidad y/o ubicación predeterminada de acuerdo con las necesidades del cuerpo y los estados de la enfermedad para un período de tiempo definido. Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos de "polímeros de liberación modificada" y "polímeros de administración modificada" son los polímeros que proporcionan una liberación controlada, una liberación sostenida, una liberación prolongada o una liberación extendida. Ejemplos de agentes de recubrimiento de liberación modificada incluyen, entre otros,

- polímeros acrílicos, celulosas y sus derivados, goma laca, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y sus mezclas. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen polímeros de ácido metacrílico y copolímeros disponibles en el comercio con el nombre comercial de Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), tales como Eudragit® E, Eudragit® NE, Eudragit® NM, Eudragit® RL y Eudragit® RS. Los ejemplos de agentes de recubrimiento de liberación modificada incluyen, entre otros, ácido alginico, copolímero de carbómero, homopolímero de carbómero, interpolímero de carbómero, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, celaburato, etilcelulosa, dispersión acuosa de etilcelulosa, dispersión de etilcelulosa tipo b, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, goma guar, hidroxipropil betadex, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, óxido de polietileno, goma laca, alginato de sodio, almidón, pregelatinizado, almidón, pregelatinizado modificado o goma xantana. Preferentemente, el agente de recubrimiento de liberación modificada es goma laca, en particular goma laca desparafinada. Los polímeros de liberación modificada pueden estar acompañados de plastificantes como citrato de trietilo (TEC), polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico y estearílico, citrato de acetilbutilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, aceite de ricino, clorobutanol, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, manitol, polietilenglicol, polietilenglicol 3350, éter monometílico de polietilenglicol, propilenglicol, pullulano, sorbitol, solución de sorbitol y sorbitán, hexaisobutirato de diacetato de sacarosa, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo y vitamina E; agentes tensioactivos como laurilsulfato sódico, polisorbato y poloxámero; pigmentos como dióxido de titanio, sesquióxido de hierro; lubricantes como talco, estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, polioxilglicéridos de behenoil, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, mono y dicaprilato de glicerilo, mono y dicaprilocaprato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprilocaprato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, tricaprilato de glicerilo, tristearato de glicerilo, ácido láurico, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, ácido mirístico, aceite de palma hidrogenado, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, polietilenglicol 3350, polioxil 10 oleil éter, polioxil 15 hidroxiestearato, polioxil 20 cetoestearil éter, polioxil 35 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 40 estearato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, benzoato potásico, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearato de sodio, estearil fumarato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, estearato de sacarosa, talco, aceite vegetal hidrogenado, tipo I, estearato de zinc y combinaciones de estos.
- En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una en donde los agentes de recubrimiento de liberación modificada se seleccionan independientemente del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y goma laca, en particular polivinilpirrolidona y goma laca desparafinada y una mezcla de estas.
- El término "liberación entérica" se refiere a una composición o capa de una forma de dosis que está formulada para liberar los ingredientes activos tras su exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal. En una forma de realización, el material entérico es sensible al pH y se ve afectado por los cambios de pH que se producen en el tracto gastrointestinal (liberación sensible al pH). El material entérico suele permanecer insoluble a pH gástrico, luego permite la liberación del ingrediente activo en el entorno de pH más elevado del tracto gastrointestinal posterior (por ejemplo, a menudo el duodeno, o a veces el colon). En otra forma de realización, el material entérico comprende polímeros degradables enzimáticamente que se degradan mediante enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, especialmente en el colon. Opcionalmente, la forma de dosis unitaria se formula con un material entérico sensible al pH diseñado para provocar una liberación en unas horas apropiadas cuando se encuentra a un pH específico o por encima de él. En varias formas de realización, el pH específico puede, por ejemplo, ser de alrededor de 4 a alrededor de 7, como alrededor de 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 6,8 o 7. En el contexto de la invención, el término "agente de recubrimiento de liberación entérica" se refiere a un agente capaz de formar películas que permiten la administración de doxilamina y piridoxina tras la exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal, tal como se ha definido anteriormente. Los materiales utilizados para formulaciones de liberación entérica, por ejemplo como recubrimientos, son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, polímeros celulósicos tales como, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y trimelitato de acetato de celulosa; preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que se comercializan con el nombre comercial de AcryI-EZE® (Colorcon, EE.UU.), Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluidos Eudragit® L30D-55 y L100-55 (solubles a pH 5,5 y superior), Eudragit® L100 y L12.5 (solubles a pH 6,0 y superior), Eudragit® S, S12,5 y FS 30D (solubles a pH 7,0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación); polímeros de vinilo y copolímeros formados a partir de acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, y copolímero de etileno y acetato de vinilo; polímeros degradables enzimáticamente, como los azopolímeros; y zeína. También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales entéricos. También pueden aplicarse recubrimientos multicapa con diferentes polímeros. Las propiedades, fabricación y diseño de los sistemas de administración entérica son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. En una forma de realización particular, el agente de recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste en copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de metilo, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa y una mezcla de estos. Más particularmente, Eudragit L® como, por ejemplo, Eudragit L100 (comercializado por Evonik).
- En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una en la que los agentes de recubrimiento entérico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en copolímero de

ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilacrilato, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa y una mezcla de estos. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una en la que el agente de recubrimiento entérico es un copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, en particular Eudragit L100.

Como se definió anteriormente, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende una primera pluralidad de pélets que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y una segunda pluralidad de pélets que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en la presente, se refiere a la cantidad de un ingrediente activo por forma de dosis de unidades múltiples que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se aborda. La dosis particular del compuesto administrado de acuerdo con esta invención se determinará por las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular que se está tratando, y las consideraciones similares.

El término "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" utilizado en la presente engloba cualquier sal formada a partir de ácidos no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluidos ácidos inorgánicos u orgánicos. No existe ninguna limitación en cuanto a las sales, salvo que, si se utilizan con fines terapéuticos, deben ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como la doxilamina y la piridoxina son compuestos básicos, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluidos ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, entre otros, el acético, el benceno sulfónico, el benzoico, el alcanfor sulfónico, el cítrico, el etanosulfónico, el fumárico, el glucónico, el glutámico, el bromhídrico, el clorhídrico, el láctico, el maleico, el málico, el mandélico, el metanosulfónico, el fosfórico, el succínico, el sulfúrico, el tartárico o el p-toluenosulfónico. La preparación de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de doxilamina y piridoxina puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse a partir del compuesto parental que contiene una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base aceptable desde el punto de vista farmacéutico o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ellos. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es aquella que comprende una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de doxilamina y una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de piridoxina. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención es una que comprende succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina.

Como se ha mencionado anteriormente, el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets es tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 nm a 1700 nm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 nm respecto de un valor dado comprendido entre 500 nm y 1400 nm medido mediante tamizado analítico; particularmente de no más de 150 nm; particularmente de no más de 100 nm; y particularmente de no más de 75 nm. Significa que el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico de ambas pluralidades de pélets tienen un valor de tamaño de partícula y un valor de variabilidad de tamaño de partícula que entran dentro del alcance de la presente invención. Comprende que los valores del tamaño de partícula y la variabilidad del tamaño de partícula de la primera pluralidad de pélets y la segunda pluralidad de pélets pueden ser iguales o diferentes, pero ambos están dentro de los rangos de la presente invención.

La forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 nm a 1700 nm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 nm respecto de un valor dado comprendido entre 500 nm y 1400 nm medido mediante tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 nm a 1400 nm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 150 nm respecto de un valor dado comprendido entre 450 nm y 1250 nm medido mediante tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 nm a 1180 nm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 nm respecto de un valor dado comprendido entre 710 nm y 1000 nm medido mediante tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes

aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1000 mm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 mm respecto de un valor dado comprendido entre 800 mm y 900 mm medido mediante tamizado analítico.

El término "núcleo inerte" se refiere a microesferas neutras que comprenden en su composición al menos una de las siguientes sustancias: sorbitol, manitol, sucrosa, sacarosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa, glucosa, trehalosa, maltitol, fructosa, dióxido de silicio coloidal. En una forma de realización, los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico son microesferas neutrales de una mezcla de sucrosa y almidón.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en la que el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 mm a 1600 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 150 mm a partir de un valor dado comprendido entre 800 mm y 1400 mm medido por tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 mm a partir de un valor dado comprendido entre 850 mm y 1250 mm medido por tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 75 mm a partir de un valor dado comprendido entre 900 mm y 1180 mm medido por tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en la que el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 mm a 1600 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 150 mm a partir de un valor dado comprendido entre 800 mm y 1400 mm medido por tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 mm a partir de un valor dado comprendido entre 850 mm y 1250 mm medido por tamizado analítico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 75 mm a partir de un valor dado comprendido entre 900 mm y 1180 mm medido por tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido por tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 200 mm a partir de un valor dado comprendido entre 500 mm y 1400 mm medido por tamizado analítico; el tamaño de las partículas de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 400 mm a 2000 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 200 mm a partir de un valor dado comprendido entre 600 mm y 1800 mm medido por tamizado analítico y el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 400 mm a 2000 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 200 mm a partir de un valor dado comprendido entre 600 mm y 1800 mm medido por tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 150 mm a partir de un valor dado comprendido entre 450 mm y 1250 mm

medido por tamizado analítico; el tamaño de las partículas de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 mm a 1600 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 150 mm a partir de un valor dado comprendido entre 800 mm y 1400 mm medido por tamizado analítico; y el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 mm a 1600 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 150 mm a partir de un valor dado comprendido entre 800 mm y 1400 mm medido por tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 mm a 1180 mm medido por tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 mm a partir de un valor dado comprendido entre 710 mm y 1000 mm medido por tamizado analítico; el tamaño de las partículas de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 100 mm a partir de un valor dado comprendido entre 850 mm y 1250 mm medido por tamizado analítico; y el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 100 mm a partir de un valor dado comprendido entre 850 mm y 1250 mm medido por tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades de la presente invención comprende un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 710 mm a 1000 mm medido por tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 75 mm a partir de un valor dado comprendido entre 800 mm y 900 mm medido por tamizado analítico; el tamaño de las partículas de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 75 mm a partir de un valor dado comprendido entre 900 mm y 1180 mm medido por tamizado analítico; y el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 mm a 1400 mm medido por tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula no superior a 75 mm a partir de un valor dado comprendido entre 900 mm y 1180 mm medido por tamizado analítico.

El tamaño de las partículas del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de los pélets, de los ingredientes activos y de los excipientes puede medirse por cualquier método divulgado en el estado de la técnica. Ejemplos de métodos utilizados comúnmente para medir el tamaño de las partículas son la dispersión dinámica de la luz (DLS) que informa el valor del diámetro medio numérico, la microscopía de fuerza atómica (AFM) o la microscopía electrónica de transmisión (TEM) para medir las partículas secas; la difracción láser (Laser Mastersizer, Teoría de Mie; ISO 13320-1) y el análisis de sedimentación (Sedigraph-Stoke's Law; ISO 13317-3) y el tamizado analítico. A los fines de la presente invención, el tamaño de las partículas del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico y de los pélets de la primera y la segunda pluralidad definidas en la presente se mide mediante tamizado analítico, en particular de acuerdo con las indicaciones de la Farmacopea Europea (véase el capítulo 2.9.38 de la Farmacopea Europea).

Los términos "variabilidad" y "dispersión" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Se refieren al grado de dispersión de un conjunto de datos. La variabilidad permite describir en qué medida varían los conjuntos de datos. En particular, el término "variabilidad del tamaño de las partículas" se refiere a la dispersión del tamaño de las partículas de un valor determinado.

La expresión "al menos el 90 % [...] tiene un tamaño de partícula comprendido entre X e Y mm" significa que el 90 % de la totalidad de la población de partículas tiene un tamaño de partícula comprendido entre X e Y mm. A efectos de la invención, la expresión "al menos el 90 % de los núcleos o pélets inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad de tamaño de partícula no superior a 200 mm" significa que, a partir de un valor dado, el 90 % de la población de núcleos o pélets inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 200 mm a partir de un valor dado. Por ejemplo, para el valor dado 500 mm, al menos el 90 % de la población de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tiene un tamaño de partícula de 300 mm a 700 mm (es decir, ± 200 mm). La variabilidad del tamaño de las partículas de los

núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico o los pélets puede medirse por cualquier método divulgado en el estado de la técnica. Ejemplos de métodos utilizados comúnmente para medir la variabilidad del tamaño de las partículas son la dispersión dinámica de la luz (DLS) que informa el valor del diámetro medio numérico, la microscopía de fuerza atómica (AFM) o la microscopía electrónica de transmisión (TEM) para medir las partículas secas; la difracción láser (Laser Mastersizer, Teoría de Mie; ISO 13320-1), el análisis de sedimentación (Sedigraph-Stoke's Law; ISO 13317-3), y el tamizado analítico y microscopio óptico. A los fines de la presente invención, la variabilidad del tamaño de la partícula se mide mediante tamizado analítico.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de la doxilamina o de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula de la piridoxina o de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde: el tamaño de partícula de la doxilamina o de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm; y el tamaño de partícula de la piridoxina o de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula del uno o más agentes antiaglomerantes se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades es una en donde el tamaño de partícula del uno o más agentes formadores de poros opcionalmente presentes se caracteriza por tener un D90 igual o inferior a 250 mm.

El valor DX indica que un determinado porcentaje X de las partículas tiene un peso/volumen/número igual o inferior a un determinado límite. Un D90 indica que el 90 % de las partículas tiene un peso/volumen/número igual o inferior a un determinado límite. El D90 puede expresarse en volumen, peso o número. A los fines de la presente invención, los D90 de los ingredientes activos (doxilamina y piridina) se expresan en volumen. Y, el D90 de los agentes antiaglomerantes, tal como talco, se expresa en peso. Por ejemplo, un valor D90 de doxilamina o piridoxina igual o inferior a 250 mm significa que el 90 % en volumen de las partículas tiene un diámetro igual o inferior a 250 mm. Y un valor D90 de talco igual o inferior a 250 mm significa que el 90 % en peso de las partículas tiene un diámetro igual o inferior a 250 mm. El DX (y en particular el D90) puede medirse al utilizar cualquier método apropiado divulgado anteriormente para la medición del tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico, los pélets recubiertos, los ingredientes activos y los excipientes de la presente invención, como por ejemplo el tamizado analítico. En particular, entre los métodos adecuados mencionados anteriormente, un método Malvern (Laser Mastersizer, Teoría de Mie; ISO 13320-1) es la opción preferible para determinar el D90 y la distribución del tamaño de partícula de la doxilamina o de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y también el D90 de la piridoxina o de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende una primera pluralidad de pélets que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de doxilamina, en particular succinato de doxilamina. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la primera pluralidad de pélets que comprende de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta por forma de dosis de unidades múltiples, particularmente de 6 mg a 40 mg, de 7 mg a 30 mg, más particularmente de 8 mg a 22 mg. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la primera pluralidad de pélets que tienen particularmente de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de succinato de doxilamina por forma de dosis de unidades múltiples, particularmente de 6 mg a 40 mg, de 7 mg a 30 mg, más particularmente de 8 mg a 22 mg; mucho más particularmente de 9 mg a 11 mg de succinato de doxilamina. En una forma de realización más particular, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la primera pluralidad de pélets que tiene 10 mg de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en particular succinato de doxilamina por forma de dosis de unidades múltiples. En otra forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la primera pluralidad de pélets que tiene particularmente de 19 mg a 21 mg de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en particular succinato de doxilamina. En otra forma de realización más particular, la forma de dosis de unidades múltiples comprende la primera pluralidad de pélets que tiene 20 mg de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en particular succinato de doxilamina por forma de dosis de unidades múltiples.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende una segunda pluralidad de pélets que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de piridoxina aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en particular clorhidrato de piridoxina. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la segunda pluralidad de pélets que comprende de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta por forma de dosis de unidades múltiples, particularmente de 6 mg a 40 mg, de 7 mg a 30 mg, más particularmente de 8 mg a 22 mg. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades comprende la segunda pluralidad de pélets que tiene particularmente de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de clorhidrato de piridoxina por forma de dosis de unidades múltiples, particularmente de 6 mg a 40 mg, particularmente de 7 mg a 30 mg, más particularmente de 8 mg a 22

pluralidad de pélets que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 10 mg de succinato de doxilamina; y de 40 mg a 140 mg, más particularmente 60 mg, de la segunda pluralidad de pélets que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 10 mg de clorhidrato de piridoxina.

5 En otra forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende de 40 mg a 140 mg, más particularmente alrededor de 120 mg, de la primera pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 20 mg de succinato de doxilamina; y de 40 mg a 140 mg, más particularmente 120 mg, de la segunda pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 20 mg de clorhidrato de piridoxina.

10 En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende la primera pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 10 mg de succinato de doxilamina; y la segunda pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 10 mg de clorhidrato de piridoxina. En una forma de realización particular, la forma de dosis de unidades múltiples comprende la primera pluralidad de pélets que comprende 10 mg de succinato de doxilamina y la segunda pluralidad de pélets que comprende 10 mg de clorhidrato de piridoxina.

15 En otra forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende la primera pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de succinato de doxilamina, particularmente 20 mg de succinato de doxilamina; y la segunda pluralidad de pélet que comprende de 5 mg a 50 mg de clorhidrato de piridoxina, particularmente 20 mg de clorhidrato de piridoxina. En una forma de realización particular, la forma de dosis de unidades múltiples comprende la primera pluralidad de pélets que comprende 20 mg de succinato de doxilamina y la segunda pluralidad de pélets que comprende 20 mg de clorhidrato de piridoxina.

20 El término "agente antiaglomerante" o "agentes antiaglomerantes" se refiere a cualquier agente aceptable desde el punto de vista farmacéutico capaz de reducir la pegajosidad de la superficie y la incidencia de que los núcleos o pélets se adhieran entre sí durante el recubrimiento y, en consecuencia, mejorar la eficiencia del proceso, la uniformidad del recubrimiento y la apariencia, evitando la formación de grumos (agregados) y permite facilitar el envasado, el transporte, la fluidez, el llenado en la forma de dosis final y el consumo. Algunos ejemplos de agentes antiaglomerantes son, entre otros, estearato de calcio, estearato de magnesio, sílice, silicatos, talco, harina, almidón fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa en polvo, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, sílice dental, sílice coloidal hidrófoba, dióxido de silicio coloidal, estearato de sodio y una mezcla de estos. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende uno o más agentes antiaglomerantes seleccionados del grupo que consiste en talco y sílice (dióxido de silicio coloidal; particularmente Aerosil) y una mezcla de estos. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende talco como agente antiaglomerante. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende uno o más agentes antiaglomerantes que tienen una distribución de tamaño de partícula caracterizada por tener un D90 igual o inferior a 250 mm; particularmente inferior a 150 mm; más particularmente inferior a 100 mm. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende uno o más agentes antiaglomerantes que tienen una distribución de tamaño de partícula caracterizada por tener un D90 igual o inferior a 75 mm. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende talco como agente antiaglomerante que tiene un diámetro de partícula D90 inferior a 250 mm; particularmente inferior a 150 mm; más particularmente inferior a 100 mm. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples comprende talco como agente antiaglomerante que tiene un diámetro de partícula D90 inferior a 75 mm.

45 El término "agente formador de poros" se refiere a cualquier agente aceptable desde el punto de vista farmacéutico capaz de formar uno o más poros en la cubierta/recubrimiento para permitir la liberación modificada de los principios activos. El agente formador de poros puede ser orgánico o inorgánico, o cualquier combinación de ambos. Ejemplos de agentes formadores de poros incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerol, lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, talco, hidroxipropilcelulosa, azúcar micronizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alcoholes polivinílicos, copolímeros de ácido metacrílico, o una mezcla de estos. En una forma de realización, el agente formador de poros se selecciona del grupo que consiste en talco, azúcar micronizado, cloruro de sodio o potasio y una mezcla de estos. Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada de la presente invención comprende opcionalmente uno o más agentes formadores de poros. En una forma de realización, el uno o más agentes formadores de poros como se definen anteriormente están presentes en la forma de dosis oral de unidades múltiples. En una forma de realización, el uno o más agentes formadores de poros como se definen anteriormente están ausentes en la forma de dosis oral de unidades múltiples.

60 La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" hace referencia a cualquier composición, compuesto o material adecuado para su uso en la tecnología farmacéutica. A efectos de la presente invención, la expresión "excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a aquellos excipientes o portadores para preparar composiciones con uso médico. Las personas del oficio de nivel medio pueden determinar fácilmente los excipientes y/o portadores adecuados, así como sus cantidades, en función del tipo de formulación que se prepare. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de liberación modificada de la presente invención comprende además uno o más aglutinantes, deslizantes, rellenos, lubricantes, agentes de mecha

y mezclas de estos. En una forma de realización, el proceso comprende la preparación de una forma de dosis de unidades múltiples que puede comprender uno o más excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5 Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada de la presente invención comprende opcionalmente uno o más excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende uno o más excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

10 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples comprende uno o más agentes formadores de poros como se definieron anteriormente; y uno o más excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El término "aglutinante" se refiere a cualquier compuesto aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tenga propiedades aglutinantes. Entre los materiales comúnmente utilizados como aglutinantes figuran la celulosa microcristalina, la polivinilpirrolidona (también llamada povidona o PVP), los polímeros de metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, almidones o féculas modificados, polietilenglicol (PEG) 6000, goma guar, almidón o goma laca y sus mezclas. Ejemplos de aglutinantes: acacia, agar, ácido algínico, carbonato cálcico, lactato cálcico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa, celulosa microcristalina, copovidona, dextratos, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa, inulina, azúcar invertido, lactosa monohidrato, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, polidextrosa hidrogenada, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona (también llamada povidona o PVP), pullulano, goma laca, alginato sódico, almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado modificado, almidón de maíz, almidón hidroxipropilado de maíz, almidón pregelatinizado hidroxipropilado de maíz, almidón de guisante, almidón hidroxipropilado de guisante, almidón pregelatinizado hidroxipropil guisante, almidón patata, almidón hidroxipropil patata, almidón pregelatinizado hidroxipropil patata, almidón tapioca, almidón trigo, hidrolizado de almidón hidrogenado, sacarosa, aceite de girasol, jarabe, trehalosa, aceite vegetal hidrogenado, vitamina E polietilenglicol succinato.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una en donde los excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico comprenden uno o más aglutinantes; preferentemente comprenden goma laca y polivinilpirrolidona (PVP), y en una forma de realización más particular son goma laca desparafinada y PVP-K30.

El término "deslizante" se refiere a una sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico que mejora las características de fluidez de las mezclas en polvo en estado seco. Entre los materiales utilizados habitualmente como deslizantes figuran el estearato de magnesio, la sílice (dióxido de silicio coloidal; en particular, Aerosil) o el talco. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una en donde los excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico comprenden uno o más deslizantes; preferentemente comprende dióxido de silicio coloidal, y más preferentemente Aerosil 200 Pharma.

El término "lubricante" se refiere a una sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico que evita que los ingredientes de la composición se aglutinen y se peguen a la máquina perforadora de comprimidos o llenadora de cápsulas y mejora la fluidez de la mezcla de la composición. Entre los materiales comúnmente utilizados como lubricantes se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el benzoato de sodio, el estearato de sodio, el cloruro de sodio, el ácido esteárico, el estearil fumarato de sodio, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, el lauril sulfato de magnesio, el estearil fumarato de sodio, los ésteres de sacarosa o de ácidos grasos, el zinc, el polietilenglicol, el talco y sus mezclas. Ejemplos de lubricantes incluyen polioxilglicéridos de behenoil, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, behenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, mono y dicaprilato de glicerilo, mono y dicaprilocaprato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprilocaprato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, tricaprillato de glicerilo, tristearato de glicerilo, ácido láurico, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, ácido mirístico, aceite de palma hidrogenado, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, polietilenglicol 3350, polioxil 10 oleil éter, polioxil 15 hidroxiestearato, polioxil 20 cetosteáril éter, polioxil 35 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 40 estearato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, benzoato potásico, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearato de sodio, estearil fumarato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, estearato de sacarosa, talco, aceite vegetal hidrogenado tipo I, y estearato de zinc. La presencia de un lubricante es particularmente preferible cuando la composición es un comprimido para mejorar el proceso de fabricación de comprimidos.

Los términos "relleno" y "diluyente" tienen el mismo significado y se utilizan indistintamente. Se refieren a cualquier excipiente o portador (material) aceptable desde el punto de vista farmacéutico que rellena el tamaño de una composición, haciéndola práctica para producir y cómoda de usar para el consumidor. Entre los materiales

comúnmente utilizados como relleno figuran el carbonato cálcico, el fosfato cálcico, el fosfato cálcico dibásico, el sulfato cálcico tribásico, la carboximetilcelulosa cálcica, la celulosa, los productos de celulosa como la celulosa microcristalina y sus sales, derivados de dextrina, dextrina, fructosa, lactitol, lactosa, almidones o féculas modificados, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, manitol, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar, xilitol, eritritol y sus mezclas. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una en donde los excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico comprenden uno o más rellenos; preferentemente comprende sacarosa, almidón o celulosa microcristalina. Ejemplos de rellenos incluyen copolímero de amino metacrilato; copolímero de amonio metacrilato; dispersión de copolímero de amonio metacrilato; carbonato de calcio; fosfato de calcio, dibásico, anhidro; fosfato de calcio, dibásico, dihidrato; fosfato de calcio, tribásico; sulfato de calcio; celaburato; celulosa, microcristalina; celulosa, microcristalina silicificada; celulosa en polvo; acetato de celulosa; jarabe de maíz; sólidos de jarabe de maíz; dextratos; dextrina; dextrosa; excipiente de dextrosa; eritritol; dispersión de copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo; fructosa; azúcar invertido; isomalt; caolín; alfa-lactalbúmina; lactitol; lactosa anhidra; lactosa monohidratada; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; maltitol; maltodextrina; maltosa; manitol; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo; dispersión de copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo; copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo; polidextrosa; polietilenglicol; polietilenglicol 3350; monocaprilato de propilenglicol; pullulano; simeticona; cloruro sódico; sorbitol; almidón, pregelatinizado; almidón, pregelatinizado modificado; almidón, maíz; almidón, hidroxipropil maíz; almidón, pregelatinizado hidroxipropil maíz; almidón, guisante; almidón, hidroxipropil guisante; almidón, pregelatinizado hidroxipropil guisante; almidón, patata; almidón, hidroxipropil patata; almidón, hidroxipropil patata pregelatinizada; almidón, tapioca; almidón, trigo; hidrolizado de almidón, hidrogenado; sacarosa; azúcar comprimible; azúcar de confitería; esferas de azúcar; aceite de girasol; talco; trehalosa; y xilitol.

El término "agentes de mecha" se refiere al material aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la capacidad de atraer agua hacia la red porosa de un dispositivo de administración. Tiene la capacidad de sufrir fisiorción con el agua. El papel de un agente de mecha es actuar como portador y facilitar la entrada de agua en las superficies interiores del núcleo. Entre los materiales utilizados habitualmente como agentes de mecha figuran el laurilsulfato sódico, el caolín, el dióxido de titanio, la alúmina, la bentonita, el silicato de magnesio y aluminio, la povidona y el dióxido de silicio coloidal (Aerosil). En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde los excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico comprenden uno o más agentes absorbentes; preferentemente caolín, dióxido de titanio, alúmina, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, povidona y dióxido de silicio coloidal (Aerosil). En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde los excipientes o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico comprenden uno o más agentes de mecha; preferentemente comprende povidona o dióxido de silicio coloidal (Aerosil) o una mezcla de estos.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende: una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprenden una capa de recubrimiento activa interior que comprende del 6 al 20 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende: una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprenden una capa de recubrimiento activa interior que comprende del 15 al 30 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende: una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento activa interior que comprende: del 6 al 20 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior; del 15 al 30 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento activa interior.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende de 45 a 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que

comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria que comprende de 35 a 55 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros.

5 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria que comprende: del 45 al 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria; del 35 al 55 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria.

15 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 7 a 14 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

25 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 38 a 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

30 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende del 42 al 52 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

40 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende: del 7 al 14 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico; del 38 al 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa; del 42 al 52 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

50 En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende:

55 - una capa de recubrimiento activa interior que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
del 6 al 20 % en peso de uno o varios agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la
60 capa de recubrimiento activa interior, y
del 15 al 30 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la
capa de recubrimiento activa interior y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de
65 recubrimiento activa interior;

- opcionalmente, una capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria que comprende:

del 45 al 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria; y
del 35 al 55 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros, opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria;

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende:

del 7 al 14 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada;

del 38 al 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada; y
del 42 al 52 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento antiadherente externa modificada y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa externa de recubrimiento antiadherente modificada.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento activa interior que comprende: del 13 al 25 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento activa interior.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 2 a 8 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende de 30 a 49 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende del 46 al 65 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélet de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende: del 2 al 8 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada; del 30 al 49 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa; del 46 al 65 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa y opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que comprende:

- una capa de recubrimiento activa interior que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
y del 13 al 25 % en peso de uno o varios agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento activa interior;

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende:

del 2 al 8 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada;
del 30 al 49 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada; y
del 46 al 65 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento antiadherente externa modificada y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa externa de recubrimiento antiadherente modificada.

En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples de la invención es una en donde la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada comprende:

una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
- una capa de recubrimiento activa interior que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico del 6 al 20 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior y del 15 al 30 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento activa interior y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento activa interior;

- opcionalmente, una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende:

del 45 al 65 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia; y
del 35 al 55 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;
opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia;

- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende:

del 7 al 14 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada;
del 38 al 46 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada; y
del 42 al 52 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la capa de recubrimiento antiadherente externa modificada y, opcionalmente, uno o más agentes formadores de poros;

- 5 opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa
externa de recubrimiento antiadherente modificada; y
una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde
el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:
- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
 - una capa de recubrimiento activa interior que comprende:
- 10 una cantidad terapéuticamente eficaz de pridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de
vista farmacéutico;
- 15 y del 13 al 25 % en peso de uno o varios agentes de recubrimiento en relación con el peso total de
la capa de recubrimiento activa interior;
- opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa de
recubrimiento activa interior;
- una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende:
- 20 del 2 al 8 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico en relación con el peso total
de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada;
- 25 del 30 al 49 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en
relación con el peso total de la capa externa de recubrimiento de liberación modificada; y
del 46 al 65 % en peso de uno o más agentes antiaglomerantes en relación con el peso total de la
capa de recubrimiento antiadherente externa modificada y, opcionalmente, uno o más agentes
formadores de poros;
- 30 opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
siendo la suma de los componentes hasta el 100 % en peso en relación con el peso de la capa
externa de recubrimiento antiadherente modificada.
- En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples modificada de la presente invención es
una que presenta un perfil de disolución de acuerdo con que:
- 35 se disuelve del 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);
luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se
disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de doxilamina;
- 40 luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos
un acumulado de más de 75 % en peso del contenido inicial de doxilamina se disuelve; y
se disuelve de 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);
luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se
disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de piridoxina;
- 45 luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos
un acumulado de más de 75 % en peso del contenido inicial de piridoxina se disuelve;
en donde el perfil de disolución se mide mediante el uso de un aparato USP tipo 2 (canasta), al colocar la
composición en 900 ml del medio correspondiente/amortiguado a 37 °C 6 0,5 °C y 100 rpm (revoluciones
por minuto).
- En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples modificada de la presente invención es
una que presenta un perfil de disolución de acuerdo con que:
- 50 se disuelve del 10 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);
luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se
disuelve un acumulado de 45 % a 70 % en peso de contenido inicial de doxilamina;
- 55 luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos
un acumulado 80 % en peso del contenido inicial de doxilamina se disuelve; y
se disuelve de 10 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);
luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se
disuelve un acumulado de 40 % a 65 % en peso de contenido inicial de piridoxina;
- 60 luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos
un acumulado de 80 % en peso del contenido inicial de piridoxina se disuelve;
en donde el perfil de disolución se mide mediante el uso de un aparato USP tipo 2 (canasta), al colocar la
composición en 900 ml del medio correspondiente/amortiguado a 37 °C 6 0,5 °C y 100 rpm (revoluciones
por minuto).
- 65 Como se ha mencionado anteriormente, la forma de dosis de la presente invención es una "forma de dosis de
unidades múltiples". En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples es una cápsula rellena con

la primera y la segunda pluralidad de pélets de la presente invención como subunidades que tienen el principio activo. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples es una cápsula dura.

A efectos de la invención, se entiende por cápsula dura una cápsula dura apta para ser utilizada en una máquina automática de llenado de cápsulas. Por lo general, estas cápsulas están formadas por dos mitades cilíndricas, en donde una de estas tiene un diámetro mayor pero una longitud menor, denominada cápsula, y la otra tiene un diámetro menor pero una longitud mayor, denominada cuerpo. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 0 a tamaño 5. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 1 a tamaño 5. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 1 a tamaño 4. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 3. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 2. En una forma de realización, la forma de dosis oral de unidades múltiples es una cápsula dura que tiene un tamaño de cápsula de tamaño 1. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura hecha de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC), pullulan y una mezcla de estas. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura de gelatina. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura de hidroxipropilmetilcelulosa.

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende de 20 mg a 220 mg de la primera pluralidad de pélet de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y de 20 mg a 220 mg de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende de 40 mg a 140 mg de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y de 40 mg a 140 mg de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende alrededor de 60 mg de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y alrededor de 60 mg de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en particular, la cápsula dura tiene un tamaño seleccionado entre tamaño 2 o tamaño 3 o tamaño 4, más en particular tiene un tamaño 3.

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende alrededor de 120 mg de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y alrededor de 120 mg de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en particular, la cápsula dura tiene un tamaño seleccionado de tamaño 1, tamaño 2 y tamaño 3. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende alrededor de 10 mg por cápsula de succinato de doxilamina y alrededor de 10 mg por cápsula de clorhidrato de piridoxina; en particular, la cápsula dura tiene un tamaño 3. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura y comprende alrededor de 20 mg por cápsula de succinato de doxilamina y alrededor de 20 mg por cápsula de clorhidrato de piridoxina; en particular, la cápsula dura tiene un tamaño seleccionado de tamaño 1, tamaño 2 y tamaño 3.

A efectos de la presente invención, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención, en particular las cápsulas duras, pueden acondicionarse en envases adecuados. Las personas del oficio de nivel medio pueden determinar fácilmente el tipo de envase en función del tipo de formulación que se prepare. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de liberación modificada de la presente invención se envasa en blísteres. En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de liberación modificada de la presente invención se envasa en frascos con o sin desecante colocado dentro del frasco o integrado en el sistema de cierre del frasco).

Para los fines de la invención, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención, en particular las cápsulas duras, se envasa primariamente en blísteres o frascos como los definidos anteriormente y se envasa secundariamente en una caja de cartón exterior. Los materiales comúnmente utilizados para ensamblar los blísteres en los que se envasa primariamente la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención, en particular las cápsulas duras, son PVC (cloruro de polivinilo), PVdC (cloruro de polivinilideno), PE (polietileno compuesto de HDPE o polietileno de alta densidad y LDPE o polietileno de baja densidad), PET (politereftalato de etileno), PETG (politereftalato de etileno glicolado), PCTFE (policlorotrifluoroetileno, disponible comercialmente como polyAclar®), PVC/PE/PVdC (disponible comercialmente como AquaBa®), COC (copolímero de olefina cíclica), Aluminio o una combinación de estos. Materiales utilizados comúnmente para fabricar botellas y los correspondientes cierres o

tapones, en los que la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención, en particular las cápsulas duras, se envasan primariamente en materiales de vidrio, aluminio y plástico. Ejemplos de materiales plásticos son PE (que comprende HDPE y LDPE), PET, PP (polipropileno), PVC, PETG, PS (poliestireno), COC, y/o una mezcla de más de un material plástico de estos y/o una mezcla de uno o más materiales plásticos con otros aditivos.

Algunos ejemplos de aditivos para materiales plásticos son los aglutinantes, desecantes, plastificantes, retardantes de llama, antioxidantes, depuradores de ácidos, estabilizadores de la luz y el calor, lubricantes, pigmentos, agentes antiestáticos, compuestos deslizantes y estabilizadores térmicos. Ejemplos de desecantes son los materiales de barrera contra la humedad, los tamices moleculares como, por ejemplo, las zeolitas, el óxido de calcio, el carbón activado, el sulfato de calcio, el cloruro de calcio y la sílice. El desecante puede mezclarse/incorporarse con un aglutinante adecuado en el material plástico utilizado para fabricar la botella o colocarse dentro de la botella o integrarse en el sistema de cierre de la botella.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que el envase primario, tal como se ha definido anteriormente, tiene ventajas en términos de estabilidad. En particular, permiten el almacenamiento a una temperatura igual o inferior a 25 °C y a una humedad relativa del 60 %. Esto es ventajoso, ya que la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención sería adecuada para el almacenamiento a largo plazo, incluso en países de zonas climáticas I y II (países de zonas templadas y mediterráneas/subtropicales), sin restricciones particulares, por ejemplo, sin necesidad de almacenar en un frigorífico.

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención son cápsulas de gelatina dura o HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que tienen un envase primario seleccionado del grupo que consiste en blíster hecho con cualquiera de los materiales mencionados anteriormente y botella de plástico hecha con cualquier material plástico mencionado anteriormente sin desecante. Son especialmente ventajosos porque son estables permitiendo el almacenamiento a 25 °C o menos y a una Humedad relativa del 60 %.

En una forma de realización particular, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención son cápsulas de gelatina dura o HPMC que tienen un envase primario en blíster hecho de PVC/PVdC (en un lado del blíster) y aluminio (en el otro lado del blíster) siendo estable permitiendo el almacenamiento a o por debajo de 25 °C y 60 % de Humedad relativa. Esto es ventajoso, ya que este tipo de blíster se utiliza ampliamente y es fácil de manipular desde la fase de fabricación del envase primario, por lo que no supone ningún coste.

En una forma de realización particular, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura hecha de gelatina o HPMC con un envase primario en botellas de plástico con un desecante. Son especialmente ventajosos en términos de estabilidad, ya que permiten el almacenamiento a 30 °C o menos y a una Humedad relativa del 75 %. Esto es ventajoso ya que la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención sería adecuada para el almacenamiento a largo plazo también en países de zonas climáticas III y IV (países de zonas cálidas secas y cálidas húmedas / tropicales) sin restricciones particulares (por ejemplo, sin necesidad de almacenar en un refrigerador). Una ventaja adicional es que se evita el uso de botellas de vidrio, que son recipientes impermeables y pueden ofrecer la máxima protección contra la humedad, pero son más frágiles y pesadas que las botellas de plástico y, por lo tanto, mucho más difíciles de manipular desde el punto de vista logístico, con el consiguiente aumento de costes y riesgos para el fabricante y el usuario.

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención es una cápsula dura hecha de gelatina o HPMC que tiene un envase primario en blíster hecho con materiales como los definidos anteriormente o botellas de plástico con desecante como envase primario es más ventajoso en términos de estabilidad permitiendo el almacenamiento a o por debajo de 30 °C y 75 % de Humedad relativa. Esto es ventajoso ya que la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención sería adecuada para el almacenamiento a largo plazo también en países de zonas climáticas III y IV (países de zonas cálidas secas y cálidas húmedas / tropicales) sin restricciones particulares (por ejemplo, sin necesidad de almacenar en un refrigerador).

En una forma de realización, la forma de dosis de unidades múltiples de la presente invención son cápsulas duras de HPMC que tienen un envase primario en blíster fabricado con materiales como los definidos anteriormente y particularmente fabricado en AquaBa® o Aluminio (un lado del blíster) y Aluminio (el otro lado del blíster). Son ventajosos porque son estables permitiendo el almacenamiento a 30 °C o menos y a una Humedad relativa del 75 %. Esto es aún más ventajoso para el usuario en los países de las zonas climáticas III y IV (países de zonas cálidas secas y cálidas húmedas/tropicales) porque no solo permite el almacenamiento sin restricciones particulares (por ejemplo, sin necesidad de almacenar en un refrigerador), sino también porque los blísteres son más fáciles de manejar que las botellas (por ejemplo, se pueden mantener fácilmente a mano en caso de viaje) y las cápsulas están protegidas individualmente cuando se envasan en blíster, lo que permite un uso más seguro y conveniente.

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma de dosis oral de unidades múltiples del primer aspecto de la invención. En particular, este proceso comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la

capa de recubrimiento entérico intermedia mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm medido mediante el tamizado analítico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente de no más de 150 mm; particularmente de no más de 100 mm; y particularmente de no más de 75 mm medido mediante el tamizado analítico. Como se ha mencionado anteriormente, este proceso es más barato, más robusto, reproducible y más fácil de ampliar en comparación con los procesos del estado de la técnica. Permite obtener lotes homogéneos de ambas pluralidades de pélets en un alto rendimiento sin perder una considerable o gran cantidad de rendimiento en los pasos de tamizado, obteniendo un alto rendimiento final. Todas formas de realización divulgadas anteriormente para el tamaño de partícula y la variabilidad de tamaño de partícula del núcleo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y la primera y la segunda pluralidad de los pélets, y la combinación de estas divulgadas en el primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso del segundo aspecto de la invención.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de unidades múltiples del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico recubriendo los pélets de doxilamina o una sal de esta aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tienen la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérica intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; opcionalmente haciendo una o más pausas; y opcionalmente secando continua o discontinuamente con flujo de aire; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de pirodixina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de pirodixina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; opcionalmente al hacer una o más pausas; y opcionalmente secando continua o discontinuamente con flujo de aire.

En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y que comprende uno o más períodos de tiempo de pausa. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y que comprende uno o más períodos de tiempo de pausa, al secar continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y que comprende uno o más períodos de tiempo de pausa, al secar discontinuamente con flujo de aire.

En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y que comprende uno o más períodos de tiempo de pausa. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y secando continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y secando discontinuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando

discontinuuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente, que comprende uno o más períodos de tiempo de pausa, al secar discontinuuamente con flujo de aire.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en forma de polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; opcionalmente haciendo una o más pausas; y opcionalmente secando continua o discontinuuamente con flujo de aire; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de pirodixina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de pirodixina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en forma de polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; opcionalmente haciendo una o más pausas; opcionalmente haciendo uno o más períodos de tiempo de pausa; y opcionalmente secando continua o discontinuuamente con flujo de aire; y

En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente y añadiendo en alternativamente una mezcla en forma de polvo. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo; y secando continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente, añadiendo alternativamente una mezcla en forma de polvo; y secando continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo; y secando discontinuuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando continuamente una mezcla líquida como se ha definido anteriormente, añadiendo alternativamente una mezcla en forma de polvo; y secando discontinuuamente con flujo de aire.

En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo, y haciendo una o más pausas. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo, y secando continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo, y secando discontinuuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo, y haciendo una o más pausas y secando discontinuuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo alternativamente la mezcla en forma de polvo y haciendo una o más pausas. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo alternativamente la mezcla en forma de polvo, y secando continuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida, añadiendo alternativamente la mezcla en forma de polvo, y secando discontinuuamente con flujo de aire. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida y añadiendo en simultáneo la mezcla en forma de polvo. En una forma de realización, las etapas (a1) y (b1) del proceso de la invención se llevan a cabo rociando discontinuuamente la mezcla líquida y añadiendo alternativamente la mezcla en forma de polvo.

A efectos de la invención, el término "mezcla líquida" se refiere a cualquier mezcla de uno o más de los componentes como se define en la presente invención, como por ejemplo los agentes de recubrimiento, los agentes de recubrimiento de liberación modificada, los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, los principios activos farmacéuticos (piridoxina y doxilamina) en donde la mezcla tiene un comportamiento en estado líquido. El término "comportamiento en estado líquido" se refiere a una mezcla o sustancia que puede fluir, no tiene forma fija y no es un sólido ni un gas. Esta mezcla puede estar en forma de solución o en forma de suspensión (o lechada). Una solución es un tipo de mezcla homogénea compuesta por dos o más sustancias. En una mezcla de este tipo, un soluto es una sustancia disuelta en otra sustancia, conocida como solvente. Una suspensión es una mezcla heterogénea que contiene partículas sólidas en un solvente líquido. De hecho, las partículas sólidas no se disuelven en el solvente líquido.

El término "solvente líquido" se refiere a cualquier solvente líquido orgánico e inorgánico o una mezcla de estos capaz de disolver un compuesto/componente/ingrediente creando una solución líquida o se refiere a cualquier líquido capaz de crear una suspensión o lechada de uno de los compuestos/componentes/ingredientes o más. El solvente líquido se selecciona preferentemente del grupo de solvente líquido volátil (punto de ebullición inferior a 125 °C), que comprende uno o más solventes líquidos orgánicos seleccionados del grupo formado por (C1-C4)alcohol, (C1-C4)alquilo-CO-(C1-C4)alquilo, (C1-C4)alquilo-CO-O-(C1-C4)alquilo, o agua, o mezclas de estos. El término "alcohol" se refiere a un "alcano" en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o en las reivindicaciones. El término "alcano" se refiere a un hidrocarburo saturado, ramificado o lineal que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o en las reivindicaciones. Algunos ejemplos son el metanol, el etanol, el n-propanol, el iso-propanol, el butanol, el iso-butanol y el sec-butanol. El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, recta o ramificada, que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o en las reivindicaciones. Los ejemplos incluyen, entre otros, el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. En una forma de realización, el proceso es uno en donde la mezcla comprende uno o más solventes orgánicos seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, metanol, acetona, butanona, acetato de etilo, agua y una mezcla de estos; particularmente seleccionados de etanol, acetona, agua y una mezcla de estos. No existe ninguna limitación en cuanto al solvente líquido, salvo que, si se utiliza con fines terapéuticos, debe ser aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La expresión "mezcla en forma depolvo" se refiere a cualquier compuesto o componente o ingrediente sólido individual o combinación de estos como se define en la presente invención que son sólidos y están en forma de polvo. Para los fines de la invención, se considera que la forma en polvo es un sólido en forma de polvo cuando tiene un D90 igual o menor de 500 mm, preferentemente igual o menor de 250 mm, y con mayor preferencia igual o menor de 150 mm.

La expresión "pulverizar continuamente" se refiere a pulverizar, durante una determinada etapa del proceso, de manera continua a lo largo del tiempo hasta que se consuma todo el líquido a pulverizar. La expresión "pulverizar discontinuamente" se refiere a la pulverización intermitente y cíclica a lo largo del tiempo. Esto significa pulverizar durante un período de tiempo determinado, dejar de pulverizar durante otro período de tiempo y repetir este "ciclo" tantas veces como sea necesario hasta consumir todo el líquido a pulverizar necesario para una etapa específica del proceso.

La expresión "adición simultánea de una mezcla en forma de polvo" se refiere a la adición de sólidos simultáneamente a lo largo del tiempo con respecto a la pulverización de una mezcla líquida durante una etapa del proceso. Esto significa que cuando se agrega la mezcla en polvo a la mezcla líquida también se pulveriza al mismo tiempo. Es posible que la pulverización sea permanente y continua o que, por el contrario, sea intermitente, aunque siempre coincide con la pulverización, ya sea continua o discontinua. La expresión "adición alternativa de una mezcla en forma de polvo" se refiere a la adición de una mezcla de sólidos en forma de polvo de manera no simultánea, que es intermitente y discontinua con respecto a la pulverización de mezclas líquidas que también es de manera intermitente y discontinua, cíclicamente (en un "ciclo") y la repetición de este proceso hasta completar la adición de sólidos en forma de mezcla de polvo y/o pulverización de mezcla líquida.

La expresión "secado continuo" se refiere al hecho de secar con flujo de aire los pélets dentro de la bandeja de recubrimiento durante todo el período de tiempo que está en curso la etapa de recubrimiento, independientemente de si la pulverización es continua o discontinua, o si la adición de sólidos es simultánea o alternada. La expresión "secado discontinuo" se refiere al hecho de secar con flujo de aire los pélets dentro de la bandeja de recubrimiento solamente durante un cierto período de tiempo dentro de un "ciclo", independientemente de si la pulverización es continua o discontinua, o si la de sólidos es simultánea o alternada.

La expresión "flujo de aire" se refiere a un flujo de aire seco, a una temperatura de 5 a 90 °C, medida en m³/h.

El término "pausa" se refiere a un cierto período de tiempo durante un "ciclo" repetido durante una etapa de recubrimiento, en donde no hay pulverización de ninguna mezcla líquida, ni adición de ninguna mezcla sólida en polvo ni secado con flujo de aire. Durante este tiempo, la bandeja de recubrimiento solamente gira, mezcla y

homogeneiza los pélets. El término "ciclo" se refiere a una secuencia que dura un cierto período de tiempo de una etapa de recubrimiento, esta secuencia se repite de manera continua tantas veces como sea necesario hasta completar la etapa de recubrimiento. Este ciclo comprende al menos un cierto período de pulverización de una mezcla líquida, igual o menor que el período de tiempo del ciclo; opcionalmente un cierto período de adición de una mezcla en forma de polvo, igual o menor que el período de tiempo del ciclo, opcionalmente uno o más períodos de tiempo de pausa, menores que el período de tiempo del ciclo; opcionalmente un período de tiempo de secado, igual o menor que el período de tiempo del ciclo.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del segundo aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico; y la suma de los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla líquida de pulverización es de 10 % a 49 % en peso en relación con el peso de la mezcla líquida; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico; y la suma de los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla líquida de pulverización es de 10 % a 49 % en peso en relación con el peso de la mezcla líquida. Todas formas de realización divulgadas anteriormente para el tamaño de partícula y la variabilidad de tamaño de partícula del núcleo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y la primera y la segunda pluralidad de los pélets, y la combinación de estas divulgadas en el primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso del segundo aspecto de la invención.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico, y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno

o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico. Todas formas de realización divulgadas anteriormente para el tamaño de partícula y la variabilidad de tamaño de partícula del núcleo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y la primera y la segunda pluralidad de los pélets, y la combinación de estas divulgadas en el primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso del segundo aspecto de la invención.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida en donde la relación en peso entre el uno o más agentes de recubrimiento entérico y el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla de pulverización es de 5:95 a 30:70, y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico, y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida en donde la relación en peso entre el uno o más agentes de recubrimiento entérico y el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla de pulverización es de 5:95 a 30:70 y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico. Todas formas de realización divulgadas anteriormente para el tamaño de partícula y la variabilidad de tamaño de partícula del núcleo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y la primera y la segunda pluralidad de los pélets, y la combinación de estas divulgadas en el primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso del segundo aspecto de la invención.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, en donde la relación en peso entre el uno o más agentes de recubrimiento entérico y el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla de pulverización es de 5:95 a 30:70 y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico, y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno

o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, en donde la relación en peso entre el uno o más agentes de recubrimiento entérico y el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla de pulverización es de 5:95 a 30:70 y el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 mm a 1700 mm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 150 mm; particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 mm; y particularmente una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 mm medido a través de tamizado analítico. Todas formas de realización divulgadas anteriormente para el tamaño de partícula y la variabilidad de tamaño de partícula del núcleo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y la primera y la segunda pluralidad de los pélets, y la combinación de estas divulgadas en el primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso del segundo aspecto de la invención.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 18 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 2,25 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

5 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 90:10 a 70:30; y

10 (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 80:20 a 60:40.

15 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

20 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 18,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

25 (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 2,25 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

35 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes; y

40 (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

50 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 18,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 90:10 a 70:30; y

60 (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 2,25 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la

mezcla en forma sólida es de 90: 10 a 60:40, particularmente de 80:20 a 60:40.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde: la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde: la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso entre ellos de 5:95 a 30:70, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,05 a 1,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 90:10 a 70:30; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 2,25 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 80:20 a 60:40.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso entre ellos de 5:95 a 30:70, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o

más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,95 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 40,00 g/min por kg de núcleos inertes.

La expresión "velocidad de flujo de pulverización promedio" se refiere a la velocidad promedio de pulverización durante un ciclo, que corresponde también a la velocidad promedio de pulverización de la correspondiente etapa de recubrimiento, y se entiende como el resultado de dividir la cantidad total pulverizada durante un ciclo por el período de tiempo requerido para completar este ciclo, que es el mismo resultado de dividir la cantidad total de mezcla líquida a pulverizar durante una etapa de recubrimiento por el tiempo requerido para completar la etapa de recubrimiento, comúnmente expresado en g/min o en este documento también en g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La velocidad de flujo de pulverización promedio puede medirse a través de cualquier método conocido en el estado de la técnica. Y, la expresión "velocidad de flujo local de pulverización" se refiere a la velocidad de flujo real, considerada como una o más pistolas que funcionan en paralelo al mismo tiempo en un sistema de pistolas, que ofrece la combinación (suma) de todas las pistolas de este sistema de pistolas cuando las pistolas están funcionando (pulverizando). La velocidad de flujo local de pulverización puede medirse a través de cualquier método conocido en el estado de la técnica. Para los fines de la presente invención, la "velocidad de flujo local de pulverización" se mide a través de una calibración previa de la correspondiente bomba de las pistolas de pulverización, para un determinado valor de bombeo, al dividir el volumen pulverizado entre el tiempo que la bomba está en funcionamiento, o mediante el uso de un sensor de masa o un medidor de flujo durante el período de tiempo de pulverización. Por lo tanto, la diferencia entre la "velocidad de flujo de pulverización promedio" y la "velocidad de flujo local de pulverización" es que la velocidad de flujo local es la velocidad de flujo real que ofrece el sistema de pistolas cuando está en funcionamiento (pulverizando) y la velocidad de flujo de pulverización promedio es el promedio durante un ciclo o la etapa de recubrimiento (g de mezcla líquida pulverizada por minuto). Obviamente, la velocidad de flujo de pulverización promedio es menor que la velocidad de flujo de pulverización local cuando la mezcla líquida se pulveriza de manera discontinua e igual cuando la mezcla líquida se pulveriza de manera continua.

La expresión "promedio de la velocidad de adición de sólidos" se refiere a la velocidad promedio de adición de una mezcla sólida en polvo durante un ciclo, que corresponde también a la velocidad promedio de adición de polvo de la correspondiente etapa de recubrimiento, y se entiende como el resultado de dividir la cantidad agregada total durante un ciclo por el período de tiempo requerido para completar este ciclo, que es el mismo resultado de dividir la cantidad total de sólido/polvo/mezcla a agregar durante una etapa de recubrimiento por el tiempo requerido para completar esta etapa de recubrimiento, comúnmente expresado en g/min o en este documento también en g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El promedio de la velocidad de adición de sólidos puede medirse a través de cualquier método conocido en el estado de la técnica. Y, la expresión "velocidad de adición de sólidos local" se refiere a la velocidad de adición de sólidos que ofrece el alimentador de tornillo de polvo correspondiente, o incluso la velocidad de adición que corresponde a la cantidad agregada manualmente en el corto período de tiempo requerido para agregar los sólidos manualmente. La velocidad de adición de sólidos local puede medirse a través de cualquier método conocido en el estado de la técnica. Para los fines de la presente invención la "velocidad de adición de sólidos local" se mide a través de una calibración previa del correspondiente alimentador de tornillo o al pesar la cantidad de polvo agregado manualmente durante el período de tiempo requerido para la adición local. Por lo tanto, la diferencia entre el "promedio de la velocidad de adición de sólidos" y la "velocidad de adición de sólidos local" es que la velocidad de adición de polvo local es la velocidad de adición real que ofrece el alimentador de tornillo o la adición manual (con una pala) también se ofrece cuando la adición de polvo está en funcionamiento, y la velocidad de adición de polvo promedio es el promedio durante un ciclo o durante la etapa de recubrimiento (g de polvo agregado por minuto). Obviamente, la velocidad de adición de polvo promedio es menor que la velocidad de adición de polvo local cuando la mezcla líquida se pulveriza de manera discontinua y el polvo se agrega simultánea o alternativamente, y cuando la mezcla líquida se pulveriza de manera continua pero el polvo se agrega alternativamente, y es igual a la velocidad de adición de polvo local solamente cuando la mezcla líquida se pulveriza de manera continua, y el polvo se agrega simultáneamente.

La expresión "relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos" se refiere a la relación entre ambas velocidades. Esta relación puede medirse al dividir las entre sí. Y, la expresión "relación entre la velocidad de flujo local de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y la velocidad de adición de sólidos local" se refiere a la relación entre ambas velocidades. Esta relación puede medirse al dividir las entre sí.

Como se divulgó anteriormente, la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente, de manera opcional comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso de la invención comprende preparar una forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente que comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tienen la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 5 a 15 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo de 5,0 a 6,5 g por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con pulverización simultánea o alternativa de una mezcla líquida que comprende de 20 % a 45 % en peso de uno o más agentes de

recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

10 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en
15 forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de flujo de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,30 a 3,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

20 (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto
25 de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30 En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

35 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista
40 farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,3 a 8,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o
45 una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

50 En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

55 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista
60 farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 0,40 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

65 (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto

de vista farmacéutico de esta y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de adición de sólidos del polvo es de 0,50 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

10 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

20 (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de adición de sólidos local del polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 25 En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

30 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 85:15 a 95:5; y

40 (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos es de 25:75 a 40:60.

- 50 En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

55 (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de flujo de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,30 a 3,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 0,40 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 85:15 a 95:5; y (b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y

opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos del polvo es de 0,50 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos es de 25:75 a 40:60.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,3 a 8,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la velocidad de adición de sólidos local del polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 5 a 15 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo de 5,0 a 6,5 g por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de flujo de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,30 a 3,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 0,400 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 85:15 a 95:5; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con pulverización simultánea o alternativa de una mezcla líquida que comprende de 20 % a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico: en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos del polvo es de 0,50 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos es de 25:75 a 40:60.

En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende una etapa anterior de recubrir por separado:

(a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 5 a 15 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo de 5,0 a 6,5 g por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,3 a 8,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con pulverización simultánea o alternativa de una mezcla líquida que comprende de 20 % a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la velocidad de adición de sólidos local del polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso de la invención comprende preparar una forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente que no comprende una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, en donde la forma de dosis de unidades múltiples del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente no comprende la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, entonces el proceso además comprende llevar a cabo la etapa (b2) como se definió anteriormente. Todas las formas de realización divulgadas anteriormente para la etapa (b2) del proceso para preparar una forma de dosis múltiple de la presente invención que comprende la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia se aplican al proceso para preparar la forma de dosis de unidades múltiples que no comprende la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 15 % a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, de 18 a 36 % en peso del uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en polvo es de 0,95 a 18,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma de polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 15:85 a 30:70.

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma de polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 0,95 a 18,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el

punto de vista farmacéutico; y particularmente la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 15:85 a 30:70.

- 5 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma de polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma de polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 20 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 15 % a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma de polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, de 18 a 36 % en peso del uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 0,95 a 18,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 15:85 a 30:70.

- 35 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente además comprende una etapa anterior (a3) de recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 15 % a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma de polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, de 18 a 36 % en peso del uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: la velocidad de flujo de pulverización local de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 9,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la velocidad de adición de sólidos local de la mezcla en forma de polvo es de 0,95 a 40,0 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 45 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento de los pélets de doxilmaina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta al llevar a cabo las etapas (a2) y (a1) como se definió anteriormente. En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (a3), (a2) y (a1) como se definió anteriormente. En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento de los pélets de doxilmaina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al llevar a cabo las etapas (a3) y (a1) como se definió anteriormente.

- 60 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (b2) y (b1).

- 65 En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar por separado: la primera pluralidad de pélets de liberación

modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento de los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta al llevar a cabo las etapas (a2) y (a1) como se definió anteriormente; y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (b2) y (b1).

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar por separado: la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (a3), (a2) y (a1) como se definió anteriormente; y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (b2) y (b1).

En una forma de realización, el proceso para la preparación de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención comprende preparar por separado: la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (a3) y (a1) como se definió anteriormente; y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos mediante el recubrimiento del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico al llevar a cabo las etapas (b2) y (b1).

En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención se lleva a cabo a una temperatura de aire de 5 °C a 80 °C; particularmente de 20 °C a 70 °C; más particularmente de 25 °C a 65 °C y mucho más particularmente de 25 °C a 55 °C. En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención se lleva a cabo en un flujo de aire de 0 a 20 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; particularmente de 0 a 6 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El flujo de aire se controla mediante el uso de un sistema de detección de entrada de aire de tipo anemómetro. En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención se lleva a cabo a una temperatura de aire de 5 °C a 80 °C y en un flujo de aire de 0 a 20 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización de uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada como se definió anteriormente; particularmente el recubrimiento entérico es copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo; y el agente de recubrimiento de liberación modificada es goma laca. En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización de uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el recubrimiento entérico es copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, particularmente copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L); y el agente de recubrimiento de liberación modificada es goma laca. En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el recubrimiento entérico es copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, particularmente copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L); y el agente de recubrimiento de liberación modificada es goma laca en una relación en peso de 5:95 a 30:70; particularmente de 8:92 a 20:80.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (a1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 4 a 7 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico, particularmente copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L), y de 15 a 25 % en peso del agente de recubrimiento de liberación modificada, particularmente goma laca (desparafinada). En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (a1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 4 a 7 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico, particularmente copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L), y de 15 a 25 % en peso del agente de recubrimiento de liberación modificada, particularmente goma laca (desparafinada) en una relación en peso de 15:85 a 30:70. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (b1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico, y de 10 a 35 % de los agentes de recubrimiento de liberación modificada; particularmente de 20 a 35 %. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (b1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de los agentes de recubrimiento entérico, y de 10 a 35 % de los agentes de recubrimiento de liberación

modificada; particularmente de 20 a 35 % en una relación en peso de 5:95 a 15:85.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (b1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudagrit L) como agentes de recubrimiento entérico, y de 10 a 35 % en peso de goma laca (desparafinada) como agentes de recubrimiento de liberación modificada; particularmente de 20 a 35 %. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento de la etapa (b1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico y uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, la mezcla de pulverización comprende de 2,0 a 7,5 % en peso de copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudagrit L) como agentes de recubrimiento entérico, y de 10 a 35 % en peso de goma laca (desparafinada) como agentes de recubrimiento de liberación modificada; particularmente de 20 a 35 % en una relación en peso de 5:95 a 15:85.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a3) del proceso de la invención, los agentes de recubrimiento se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y celulosa microcristalina y una mezcla de estas; particularmente una mezcla de polivinilpirrolidona y goma laca. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a3) del proceso de la invención, el agente de recubrimiento es una mezcla de polivinilpirrolidona, particularmente K30, y goma laca en una relación en peso de 20:80 a 30:70. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a3) del proceso de la invención, la mezcla de pulverización comprende de 30 a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento como se definió anteriormente. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (a3), la mezcla de pulverización comprende de 30 a 40 % en peso de una mezcla de polivinilpirrolidona K30 y goma laca (desparafinada) en una relación en peso de polivinilpirrolidona y goma laca de 20:80 a 30:70. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (a3), la mezcla de pulverización comprende uno o más solventes orgánicos como se define más arriba y más adelante; particularmente, la mezcla comprende una cantidad de concentración de solvente de 0 a 70 % en peso. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (a3), la mezcla de pulverización es una solución de polivinilpirrolidona K30 al 20 % en etanol y una solución de goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol en una relación en peso de 20:80 a 40:60; particularmente 30:70.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (b2) del proceso de la invención, la mezcla de pulverización comprende de 20 a 45 % de uno o más agentes de recubrimiento. En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (b2) del proceso de la invención, los agentes de recubrimiento se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), goma laca, polietilenglicol (PEG) 6000, goma guar y almidón; particularmente goma laca (desparafinada); particularmente goma laca. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (b2), la mezcla de pulverización comprende de 30 a 45 % en peso de una goma laca (desparafinada). En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (b2), la mezcla de pulverización comprende uno o más solventes orgánicos como se define más arriba y más adelante; particularmente etanol.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a2) del proceso de la invención, los agentes de recubrimiento entérico son aquellos definidos más arriba y más adelante; particularmente copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (Eudragit L). En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a2) del proceso de la invención, la mezcla de pulverización comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico.

En una forma de realización, en la etapa de recubrimiento (a2) del proceso de la invención, la mezcla de pulverización comprende de 5 a 15 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento entérico, y el proceso comprende agregar de 5,0 a 6,5 g por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico del agente antiaglomerante en forma de polvo. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (a2), la mezcla de pulverización comprende uno o más solventes orgánicos como se define más arriba y más adelante; particularmente acetona, o una mezcla de acetona, etanol y agua. En una forma de realización particular, en la etapa de recubrimiento (a2), la mezcla de pulverización comprende uno o más solventes en una concentración de 85 % a 95 % en peso, más particularmente un 90 % en peso de solventes.

En una forma de realización, en cada una de las etapas de recubrimiento (a1) y (b1) del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende agentes de recubrimiento, la mezcla de pulverización comprende además uno o más solventes orgánicos como se definió anteriormente en una cantidad de 85 a 1200 g de solvente por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; particularmente de 85 a 650 g de solvente por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención que comprende una mezcla de pulverización que comprende agentes de recubrimiento, la mezcla de pulverización comprende además uno o más solventes orgánicos como se definió anteriormente en una cantidad de 270 a 285 g de solvente por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para (a1) y en una cantidad de 85 a 100 g de solvente por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para (b1).

En una forma de realización, cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención se lleva a cabo en un flujo de aire de 0 a 20 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; particularmente de 0 a 6 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 En una forma de realización, en cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención, la temperatura del núcleo inerte (núcleo) de los pélets durante la etapa de recubrimiento es de 5 °C a 50 °C; particularmente de 10 °C a 30 °C. En una forma de realización, en cada una de las etapas de recubrimiento del proceso de la invención, la temperatura del núcleo inerte (núcleo) de los pélets durante la etapa de recubrimiento es de 19 °C a 30 °C. La temperatura se controla mediante el uso de un sensor PT100 calibrado que está directamente en contacto con los pélets que se están recubriendo, pero podría controlarse mediante el uso de un sistema equivalente.

10 En una forma de realización, en cada una de las etapas de pulverización (a1), (a2), (a3), (b1), y (b2), la mezcla líquida se pulveriza a una presión de atomización de pistola de 0,6 a 2,2 bar y una presión de patrón abierto de 0,6 a 2,5 bar.

- 15 Las etapas de recubrimiento del proceso del segundo aspecto de la invención se pueden llevar a cabo a través de cualquier método conocido divulgado en el estado de la técnica. En una forma de realización, las etapas de recubrimiento se llevan a cabo a través de un método seleccionado del grupo que consiste en un método de bandeja de recubrimiento y un método de recubrimiento de lecho fluidizado. En una forma de realización, las etapas de recubrimiento se llevan a cabo a través de un método de bandeja de recubrimiento y la depresión dentro de la bandeja de recubrimiento es de 0 a 200 Pa. En una forma de realización, las etapas de recubrimiento se llevan a cabo a través de un método de bandeja de recubrimiento y la depresión dentro de la bandeja de recubrimiento es de 0 a 100 Pa.

- 25 En una forma de realización, el proceso de la presente invención es uno en donde una o más de las etapas de recubrimiento se llevan a cabo en ausencia de etapas de secado.

- En una forma de realización, el proceso de la presente invención es uno en donde una o más de las etapas de recubrimiento comprende además una o más etapas de secado. En una forma de realización, el proceso de la presente invención es uno que comprende además una etapa adicional de secar por separado cada una de la pluralidad de pélets obtenidos luego de la preparación de cada capa de recubrimiento (etapas de secado de interrecubrimiento). Significa, para la primera pluralidad de pélets luego de la preparación de la capa de recubrimiento activa interna, la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, y la capa de recubrimiento de liberación modificada externa; y para la segunda pluralidad de pélets luego de la preparación de la capa de recubrimiento activa interna y/o la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

- 40 En una forma de realización, cada una de las etapas de secado del proceso de la invención se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C a 60 °C; particularmente de 25 °C a 45 °C. En una forma de realización, cada una de las etapas de secado del proceso de la invención se lleva a cabo en un flujo de aire igual o mayor de 1 m³/(h por kg de núcleos inertes) durante el período de tiempo adecuado para tener una cantidad de cada uno de los solventes menor de 5000 ppm. En una forma de realización, cada una de las etapas de secado del proceso de la invención se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C a 60 °C, y a un flujo de aire igual o mayor de 1 m³/(h por kg de núcleos inertes) durante el período de tiempo adecuado para tener una cantidad de cada uno de los solventes menor de 5000 ppm.

- 45 En una forma de realización particular, las etapas de secado de interrecubrimiento se llevan a cabo durante no menos de 1 h a una temperatura; particularmente de 15 °C a 45 °C y a un flujo de aire mayor de 1 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una forma de realización particular, la etapa de secado del recubrimiento externo de ambas pluralidades de pélets se lleva a cabo durante no menos de 8 h y no más de 12 h; particularmente a una temperatura de 15 °C a 60 °C, preferentemente de 25 °C a 50 °C; más particularmente de 40 °C a 45 °C en un flujo de aire mayor que 2 m³/h por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 55 En una forma de realización particular, las etapas de secado del proceso de la invención se llevan a cabo en cualquier equipo adecuado; particularmente en una bandeja de recubrimiento a una velocidad de 0 a 10 rpm.

- En una forma de realización, las etapas de recubrimiento del proceso de la invención se llevan a cabo en una bandeja de recubrimiento y a una velocidad de rotación de 0 a 50 rpm, particularmente de 2 a 25 rpm; más particularmente de 10 a 2 rpm. La velocidad de la bandeja de rotación se puede controlar a través de cualquier método conocido en el estado de la técnica. En particular, el método utilizado en la presente invención es mediante el uso de un contador de revoluciones.

- 65 En una forma de realización, el proceso de la presente invención comprende además una o más etapas adicionales de tamizar por separado cada una de las pluralidades de pélets obtenidos en cada una de las etapas de recubrimiento si se observa aglomeración de polvo en gránulos. En una forma de realización, el proceso de la presente invención comprende además una o más etapas adicionales de tamizar por separado la primera pluralidad

de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que comprende: el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico; la capa de recubrimiento activa interna; la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia, y la capa de recubrimiento de liberación modificada externa; y/o la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que comprende: el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico; la capa de recubrimiento activa interna; y la capa de recubrimiento de liberación modificada externa.

En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces el proceso de la presente invención comprende además una etapa adicional de rellenar una cápsula dura con una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. El proceso de llenar la cápsula puede llevarse a cabo a través de cualquier método conocido divulgado en el estado de la técnica. Los ejemplos de máquinas de relleno adecuadas para la presente invención incluyen, entre otros, máquina de relleno automático que utiliza movimiento intermitente o continuo. Las llenadoras de cápsula comunes que utilizan movimiento intermitente o continuo incluyen máquinas de Bosch, IMA Zanasi, Dott Bonapace y MG2. En el caso de la presente invención, el llenado de las cápsulas duras se lleva a cabo mediante el uso de una máquina de relleno automático que utiliza movimiento intermitente. En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces el proceso de la presente invención comprende además una etapa adicional de rellenar una cápsula dura que comprende rellenar de forma individual y separada la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces el proceso de la presente invención comprende además una etapa adicional de rellenar una cápsula dura primero, que comprende: en primer lugar rellenar el cuerpo de la cápsula con la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y en segundo lugar, rellenar el cuerpo de la cápsula con una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos; o viceversa; y colocar la tapa de la cápsula sobre el cuerpo de la cápsula. En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces el proceso de la presente invención comprende además una etapa adicional de rellenar una cápsula dura que comprende rellenar una combinación de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

El uso de la primera y segunda pluralidad de pélets divulgados en la presente invención permite tener una precisión de la cantidad individual de cada pluralidad de pélets rellenos en la cápsula menor de o igual a $\pm 5\%$ en peso del peso de relleno teórico. Para los fines de la invención, la expresión "peso de relleno teórico" se refiere al peso de relleno diana calculado en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de X mg de succinato de doxilamina (donde X es, por ejemplo, 10,0 o 20,0 mg) e Y mg (donde Y es, por ejemplo, 10,0 o 20,0 mg) de clorhidrato de piridoxina por cápsula, que puede medirse a través de una balanza adecuada.

En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces la etapa de relleno de cápsula comprende agregar uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados para utilizarse en la etapa de relleno de cápsula se seleccionan de lubricantes, agentes de relleno, diluyentes, agentes deslizantes y agentes antiaglomerantes o una mezcla de estos.

En una forma de realización, en donde cuando la forma de dosis oral de múltiples unidades es una cápsula dura, entonces el proceso comprende además una etapa adicional de rellenar la cápsula con la primera pluralidad de pélets que comprenden la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, y la segunda pluralidad de pélets que comprenden la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos; que particularmente tienen de 5 mg a 50 mg por cápsula de succinato de doxilamina y de 5 a 50 mg por cápsula de clorhidrato de piridoxina.

Todas las formas de realización divulgadas más arriba y más adelante para la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención también se aplican para el proceso para su preparación del segundo aspecto de la invención.

La forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención puede definirse por su proceso de preparación como se definió anteriormente en el segundo aspecto de la invención y, por lo tanto, la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención obtenible mediante el proceso de la invención se considera parte de la invención. Para los fines de la invención, las expresiones "obtenible", "obtenida/obtenido", y expresiones equivalentes se utilizan indistintamente, y, en cualquier caso, la expresión "obtenible" abarca la expresión "obtenida/obtenido".

Todas las formas de realización divulgadas anteriormente para la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención, así como para el proceso para su preparación, también se aplican para la forma de dosis oral de múltiples unidades de la invención obtenible mediante el proceso de preparación.

5 Por último, también es parte de la invención la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención para su uso en tratamientos. En particular, la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos. En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención es para su uso en el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos asociados con mujeres embarazadas (NVP). En una forma de realización, la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención es para su uso en el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos asociados con tratamientos oncológicos, por ejemplo, quimioterapia o radioterapia. Este aspecto también se puede formular como el uso de la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos. También se refiere a un método para la profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece, o es susceptible de padecer náuseas y vómitos, en donde el método comprende administrar a dicho mamífero la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención como se definió anteriormente. En una forma de realización, las náuseas y vómitos están asociados con mujeres embarazadas (NVP) o con tratamientos oncológicos, por ejemplo, quimioterapia o radioterapia. Todas las formas de realización divulgadas anteriormente para la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención también se aplican para la forma de dosis oral de múltiples unidades del primer aspecto de la invención limitada por su uso.

A lo largo de la descripción y reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, o etapas. Además, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Los objetos, ventajas y características adicionales de la invención se volverán evidentes para las personas del oficio de nivel medio tras la examinación de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden limitar la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de formas de realización particulares y preferidas descritas en la presente.

30 EJEMPLOS

Consideraciones generales

35 Los valores de medición D90 de los ingredientes activos (doxilamina y piridoxina) se llevaron a cabo mediante el uso de un método de Malvern (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1).

La medición del valor D90 de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se llevó a cabo mediante el uso del método de Malvern (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) con los siguientes parámetros principalmente utilizados:

Muestra, medio de dispersión 250 mg, 5 ml de Isopar G + 5 % p/p de lecitina, 20 segundos de tiempo de ultrasonido.
 Dispersante (volumen) Isopar G (ca. 100 ml) medio de lavado (volumen).
 45 Acetona (ca. 50 ml), tolueno (ca. 50 ml) e Isopar G (ca. 50 ml).
 Índice de refracción de partícula 1,52, absorción de partícula 0,1, Índice de refracción de dispersante 1,42.
 Propósito general de modelo de análisis - Sensibilidad normal Forma de partícula irregular.
 Repeticiones 3 mediciones por alícuota Demora entre las mediciones 10 segundos Tiempo de medición de muestra 15 segundos Tiempo de medición de antecedentes 15 segundos Rango de obscuración 15-30 %.
 50 Velocidad de agitación de la suspensión 2500 ± 10 rpm.

Las muestras se midieron a través del siguiente procedimiento:

Procedimiento: El vial de muestra se sometió a un ciclo de mezclado estándar en una mezcladora giratoria PTR-30 Bio Grant. Alrededor de 250 mg de la mezcla se transfirieron a un vial de 10 ml y se agregaron 5 ml de 5 % p/p de solución de lecitina en Isopar G. La suspensión se sometió a ultrasonido durante 20 segundos mediante el uso de Bandelin Sonopuls HD3100 con una sonda de ultrasonido (punta MS72 a 20 % de intensidad). En circulación continua (2500 rpm), la suspensión de muestra se agregó al medio de medición (ca. 100 ml de Isopar G) hasta que el valor de obscuración alcanzó 15-30 %. Las mediciones se llevaron a cabo inmediatamente luego de la adición de muestra y luego de 3 minutos para garantizar la estabilidad de la dispersión. Cada resultado es el promedio de tres mediciones consecutivas de 15.000 deslizamientos. El procedimiento mencionado anteriormente se llevó a cabo por triplicado.

65 - La medición del valor D90 de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se llevó a cabo mediante el uso del método de Malvern (Laser Mastersizer, Mie Theory; ISO 13320-1) con los siguientes parámetros principalmente utilizados: Muestra, medio de

dispersión 70 a 100 mg, 10 ml de tolueno.

Tiempo de ultrasonido 20 segundos.

Dispersante (volumen) tolueno (ca. 100 ml).

Medio de lavado (volumen) 2x acetona (ca. 50 ml) y tolueno (ca. 50 ml) Índice de refracción de partícula 1,52.

Absorción de partícula 0,1 índice de refracción de dispersante 1,49.

Propósito general de modelo de análisis - Sensibilidad normal Forma de partícula irregular.

Repeticiones 3 mediciones por alícuota Demora entre las mediciones 10 segundos

Tiempo de medición de muestra 15 segundos Tiempo de medición de antecedentes 15 segundos Rango de obscuración 15-30 %.

Velocidad de agitación de la suspensión 2500 ± 10 rpm.

Las muestras se midieron a través del siguiente procedimiento:

Procedimiento: El vial de muestra se sometió a un ciclo de mezclado estándar en una mezcladora giratoria PTR-30 Bio Grant. Alrededor de 70-250 mg de la muestra se transfirieron a un vial de 20 ml y se agregaron 10 ml de tolueno. La suspensión se sometió a ultrasonido durante 20 segundos mediante el uso de Bandelin Sonopuls HD3100 con una sonda de ultrasonido (punta MS72 a 20 % de intensidad). En circulación continua (2500 rpm), la suspensión de muestra se agregó al medio de medición (ca. 100 ml de tolueno) hasta que el valor de obscuración alcanzó 15-30 %. El vial de muestra se enjuagó con ca. 5 ml de tolueno. Las mediciones se llevaron a cabo inmediatamente luego de la adición de muestra y luego de 3 minutos para garantizar la estabilidad de la dispersión. Cada resultado es el promedio de tres mediciones consecutivas de 15.000 deslizamientos. El procedimiento mencionado anteriormente se llevó a cabo por triplicado.

1. Cápsulas de pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención

1.1 Composición cuantitativa por cápsula dura

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

1.1.1 Cápsulas de gelatina duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg.

Las cápsulas de gelatina duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 μ m a 1700 μ m medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 μ m medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina ($D_{90} \leq 250 \mu\text{m}$)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina ($D_{90} \leq 250 \mu\text{m}$)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D_{90} igual o menor de 250 μ m)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico

Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de gelatina dura, tamaño 3	alrededor de 48 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes	
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 60 mg (2) de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición proporcionada en el Ejemplo 1.2.2.
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 µm respecto de un valor dado comprendido entre 500 µm y 1400 µm medido a través de tamizado analítico.	
(2) 60 mg +/- 10 %, el peso de relleno práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 10,0 mg de succinato de doxilamina y 10,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula	
(3) 48 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas	

1.1.2 Cápsulas de HPMC duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg

- 5 Las cápsulas de HPMC duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 µm medido a través de tamizado analítico.

10

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤ 250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤ 250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de HPMe(4) dura, tamaño 3	alrededor de 47 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes	
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 60 mg (2) de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición como se proporciona en el Ejemplo 1.2.2.

- (1) al menos 90 % de los núcleos inertes tiene un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tiene una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 µm respecto de un valor dado comprendido entre 500 µm y 1400 µm medido a través de tamizado analítico.
- (2) 60 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 10,0 mg de succinato de doxilamina y 10,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula 47 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas
- (3) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa)

1.1.3 Cápsulas de gelatina duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg

- 5 Las cápsulas de gelatina duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de gelatina dura, tamaño 3	alrededor de 48 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

</

1.1.4 Cápsulas de HPMC duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg

ES 2 973 785 T3

Las cápsulas de HPMC duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de HPMe(4) dura, tamaño 3	alrededor de 47 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

</

1.1.5 Cápsulas de gelatina duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg

Las cápsulas de gelatina duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 µm medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función

Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de gelatina dura, tamaño 3	alrededor de 48 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes	
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.2.
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm respecto de un valor dado comprendido entre 800 µm y 900 µm medido a través de tamizado analítico. (2) 60 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 10,0 mg de succinato de doxilamina y 10,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula (3) 48 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas.	

1.1.6 Cápsulas de HPMC duras de succinato de doxilamina 10 mg y clorhidrato de piridoxina 10 mg

- 5 Las cápsulas de HPMC duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 75 µm medido a través de tamizado analítico.
- 10

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	10,0	Ingrediente activo
Excipientes		

Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	79,5	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	7,6	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K30)	0,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	9,5	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	1,1	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	0,7	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de HPMe(4) dura, tamaño 3	alrededor de 47 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tienen la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 60 mg ⁽²⁾ de pélets de piridoxina	

(continuado)

Excipientes	
	el clorhidrato tiene la composición proporcionada en el Ejemplo 1.2.2
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tiene un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tiene una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm respecto de un valor dado comprendido entre 800 µm y 900 µm medido a través de tamizado analítico. (2) 60 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 10,0 mg de succinato de doxilamina y 10,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula (3) 47 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas (4) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa)	

1.1.7 Cápsulas de gelatina duras de succinato de doxilamina 20 mg y clorhidrato de piridoxina 20 mg

- 5 Las cápsulas de gelatina duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

10

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤ 250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤ 250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	159,0	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	15,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,4	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	19,0	Agente antiaglomerante

Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	2,2	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	1,4	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de gelatina dura, tamaño 2	alrededor de 61 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes	
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición proporcionada en el Ejemplo 1.2.2.
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm respecto de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm medido a través de tamizado analítico.	
(2) 120 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 20,0 mg de succinato de doxilamina y 20,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula	
(3) 61 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas.	

1.1.8 Cápsulas de HPMC duras de succinato de doxilamina 20 mg y clorhidrato de piridoxina 20 mg

- 5 Las cápsulas de HPMC duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

10

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	159,0	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	15,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,4	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	19,0	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	2,2	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	1,4	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de HPMe ⁽⁴⁾ dura, tamaño 2	alrededor de 61 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes		
-------------	--	--

Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición proporcionada en el Ejemplo 1.2.2.
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm respecto de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm medido a través de tamizado analítico. (2) 120 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 20,0 mg de succinato de doxilamina y 20,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula (3) 61 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas (4) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa)	

1.1.9 Cápsulas de gelatina duras de succinato de doxilamina 20 mg y clorhidrato de piridoxina 20 mg

- 5 Las cápsulas de gelatina duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón(')	159,0	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	15,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,4	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	19,0	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	2,2	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	1,4	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de gelatina dura, tamaño 1	alrededor de 76 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes		
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición como se proporciona en el Ejemplo 1.2.2.	

10

(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tiene un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tiene una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm respecto de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm medido a través de tamizado analítico.
 (2) 120 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 20,0 mg de succinato de doxilamina y 20,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula
 (3) 76 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas.

1.1.10 Cápsulas de HPMC duras de succinato de doxilamina 20 mg y clorhidrato de piridoxina 20 mg

- 5 Las cápsulas de HPMC duras rellenas con pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidas a partir de un núcleo inerte que tiene un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 100 µm medido a través de tamizado analítico.

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)	Función
Ingredientes activos		
Succinato de doxilamina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Clorhidrato de piridoxina (D90 ≤250 µm)	20,0	Ingrediente activo
Excipientes		
Esferas de azúcar de sacarosa y almidón ⁽¹⁾	159,0	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico
Goma laca (desparafinada)	15,2	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	0,4	Agente de recubrimiento/solución aglutinante
Talco (D90 igual o menor de 250 µm)	19,0	Agente antiaglomerante
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L)	2,2	Agente de recubrimiento entérico
Sílice coloidal anhidra (Aerosil)	1,4	Agente antiaglomerante y agente deslizante
Cápsula de HPMe ⁽⁴⁾ dura, tamaño 1	alrededor de 76 ⁽³⁾	Embalaje de unidad de dosis

(continuado)

Excipientes	
Peso de relleno de la cápsula	cada cápsula se llena con alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de succinato de doxilamina que tiene la composición como se proporcionó en el Ejemplo 1.2.1 y alrededor de 120 mg ⁽²⁾ de pélets de clorhidrato de piridoxina que tiene la composición proporcionada en el Ejemplo 1.2.2.
(1) al menos 90 % de los núcleos inertes tiene un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos 90 % de los núcleos inertes tiene una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm respecto de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm medido a través de tamizado analítico. (2) 120 mg +/- 10 %, el peso de relleno diana práctico se calcula en función de la potencia real de los pélets en succinato de doxilamina o clorhidrato de piridoxina para asegurar el contenido teórico de 20,0 mg de succinato de doxilamina y 20,0 mg de clorhidrato de piridoxina por cápsula (3) 76 mg +/- 10 %, en función de las especificaciones del proveedor de cápsulas (4) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa)	

Perfil de disolución: Las cápsulas de pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención de los ejemplos 1.1.1 a 1.1.10 exhiben un perfil de disolución de acuerdo con el perfil de disolución diana medido a través del uso de un aparato de tipo 2 USP (canasta), al colocar la composición en 900 ml del medio correspondiente / amortiguado a 37 °C ±0,5 °C y 100 rpm (revoluciones por minuto) como se muestra a continuación.

1.2. Composición cuantitativa por pluralidad de pélets

1.2.1 La composición de los pélets de succinato de doxilamina de la presente invención obtenidos a partir de núcleos inertes que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes que tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm a partir de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm y con ingrediente activo de succinato de doxilamina que tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D90 igual o menor de 250 µm y con agente antiaglomerante de talco que tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D90 igual o menor de 250 µm.

La cantidad de cada uno de los ingredientes por un lote de alrededor de 25 kg o alrededor de 180 kg de los pélets de succinato de doxilamina es la siguiente:

Capa del pélet	Ingredientes	Función	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 25 kg	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 180 kg
Núcleo	Esferas de azúcar de sacarosa y almidón	Núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico	15,625	112,564
Capa de recubrimiento activa interna	Succinato de doxilamina	Ingrediente activo	4,192	30,200
	Talco	Agente antiaglomerante	1,397	10,067
	Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 pharma)	Agente antiaglomerante, agente deslizante	0,279	2,013
	Solución de polivinilpirrolidona al 20 % en etanol (Povidona K30)	Solución de agente de recubrimiento/solución aglutinante	0,4188	3,020
	Goma laca (desparafinada) al 40 % en solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento/solución aglutinante	1,169	8,419
Capa de liberación entérica intermedia	Talco	Agente formador de poros	0,0890	0,641
	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona (*)	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	0,890	6,406

(continuado)

Capa del pélet	Ingredientes	Función	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 25 kg	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 180 kg
Capa de liberación modificada externa	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona (*)	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	2,950	21,155
	Goma laca (desparafinada) al 40 % en solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento de liberación modificada	2,937	21,156
	Talco	Agente formador de poros	1,308	9,425
Peso seco total			25,000	180,14

(*) si es necesario se puede agregar agua purificada o etanol como coadyuvante de elaboración para facilitar la obtención de la solución del agente de recubrimiento de liberación entérica.

Los pélets obtenidos de succinato de doxilamina tienen un tamaño de partícula de manera tal que al menos 90 % de los pélets tenga un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de los pélets tenga una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm a partir de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medido a través de tamizado analítico. La homogeneidad del tamaño de partícula de los pélets y la homogeneidad entre pélets del contenido del ingrediente activo es tal que los pélets son más fáciles de manejar al permitir una alta uniformidad en la dosificación, asegurar el contenido deseado de ingrediente activo y el perfil de disolución deseado como se describe en los ejemplos anteriores.

1.2.2 La composición de los pélets de clorhidrato de piridoxina de la presente invención obtenidos a partir de núcleos inertes que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm a partir de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm y con ingrediente de activo clorhidrato de piridoxina que tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D90 igual o menor de 250 µm y con talco como agente antiaglomerante que tiene un tamaño de partícula caracterizado por tener un D90 igual o menor de 250 µm.

La cantidad de cada uno de los ingredientes por un lote de unos 25 Kg o unos 180 Kg de pélets de clorhidrato de piridoxina es la siguiente:

Capa de los pélets	Ingredientes	función	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 25 kg	Cantidad (kg) por un lote de alrededor de 180 kg
Núcleo	Esferas de azúcar de sacarosa y almidón	Inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico	17,962	129,285
		núcleo		
Capa de recubrimiento activa interna	clorhidrato de piridoxina	Ingrediente activo	4,243	30,600
	Goma laca (desparafinada) al 40 % en solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento/solución aglutinante	2,122	15,300
Capa de liberación modificada externa	Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit L) 10 % en acetona (*)	Mezcla de agente de recubrimiento de liberación entérica	0,679	4,896
	Goma laca (desparafinada) al 40 % en solución en etanol	Solución de agente de recubrimiento de liberación modificada	1,758	12,677
	Talco	Agente antiaglomerante	1,212	8,743
Peso seco total:			25,017	180,31
(*) si es necesario se puede agregar agua purificada o etanol como coadyuvante de elaboración para facilitar la obtención de la solución del agente de recubrimiento de liberación entérica.				

Los pélets obtenidos de clorhidrato de piridoxina tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm a partir de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medidos mediante tamizado analítico. La homogeneidad del tamaño de partícula de los pélets y la homogeneidad entre pélets del contenido del ingrediente activo es tal que los pélets son más fáciles de manejar al permitir una alta uniformidad en la dosificación, asegurar el contenido deseado de ingrediente activo y el perfil de disolución deseado como se describe en los ejemplos anteriores.

1.3 Proceso de preparación mediante pulverización continua de una lechada/suspensión líquida.

1.3.1 Preparación de un lote a escala de 25 kg de una pluralidad de pélets de succinato de doxilamina.

A. Preparación de fases

Fase 1: Mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: Se preparó una mezcla de 84 g de povidona K30, 467 g de goma laca (desparafinada) y 4,28 kg de

etanol. Luego, sobre esta mezcla, se agregaron 4,192 kg de succinato de doxilamina (que tiene un D90 <250 µm), 0,279 kg de aerosil 200 Ph (que tiene un D90 <250 µm) y 1,397 kg de talco (con un D90 <250 µm). Los 10,7 kg de mezcla resultantes se agitaron continuamente.

- 5 Fase 2: Mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido para la preparación de la capa de recubrimiento intermedia: Se preparó una mezcla de 89 g de Eudradil L 100 y 1064 g de acetona y 133 g de agua purificada y 45 g de talco (con un D90 <250 µm). Los 1,331 kg de mezcla resultantes se agitaron continuamente.

- 10 Fase 3: Mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido para la preparación de la capa de recubrimiento externa: Se agregaron 735 g de talco (con un D90 <250 µm) a una mezcla de 294 g de Eudradil L100, 1175 g de goma laca, 10,71 kg de acetona, 7,93 kg de etanol y 1,19 kg de agua purificada. Los 22,04 kg de mezcla resultantes se agitaron continuamente.

B. Proceso de preparación

15

-capa de recubrimiento activa interna

- 20 se transfirieron a una bandeja de recubrimiento 15,625 kg de núcleos inertes (esferas de azúcar de sacarosa y almidón) que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm. Luego se roció continuamente la fase 1 de mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido sobre los pélets, a una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 15 rpm, una velocidad de flujo de pulverización de 65 g/min, una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa, una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,2 bar. Mientras se pulverizaba la fase 1, simultáneamente los pélets se secaron continuamente mediante aire caliente (flujo de aire de alrededor de 100 m³/h a 30-35 °C) y al mantener la temperatura central de los pélets entre 22 °C y 26 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 10 minutos a 35-50 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire de alrededor de 160 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que tiene el ingrediente activo. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se pueden descartar los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

-capa de recubrimiento intermedia

- 35 Sobre los pélets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior, a una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 15 rpm, se roció continuamente la mezcla líquida de la fase 2 a una velocidad de flujo de pulverización de 20 g/min, una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa, una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,2 bar. Mientras se pulverizaba la fase 2, simultáneamente los pélets se secaron continuamente mediante el uso de aire caliente (flujo de aire <100 m³/h a 30-35 °C) y al mantener la temperatura central de los pélets entre 24 °C y 28 °C. Los pélets recubiertos obtenidos se secaron durante 30 min a 35-50 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire de alrededor de 160 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento intermedia.

- 45 -capa de recubrimiento de liberación modificada externa

- 50 Luego, la mezcla de recubrimiento de la fase 3 se roció continuamente sobre los pélets bicapa obtenidos en la etapa anterior, a una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 15 rpm, una velocidad de flujo de pulverización de 75 g/min, una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa, una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,2 bar. Mientras se pulverizaba la fase 3, simultáneamente los pélets se secaron continuamente mediante el uso de aire caliente (flujo de aire <140 m³/h a 45-50 °C) y al mantener la temperatura central de los pélets entre 25 °C y 29 °C. Los pélets recubiertos obtenidos se secaron durante 30 min a alrededor de 50 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire de alrededor de 160 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna, la capa de recubrimiento intermedia y la capa de recubrimiento externa.

- 60 El pélet así obtenido tiene el perfil de disolución diana. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

Los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina así obtenidos se almacenaron en bolsas dobles cerradas de polietileno de calidad farmacéutica para alimentos de 25 kg dentro de tambores cerrados de polietileno de alta densidad.

- 65 1.3.2 Preparación de un lote a escala de 25 kg de una pluralidad de pélets de succinato de clorhidrato de piridoxina

A. Preparación de fases

Fase 4: Mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: Se preparó una mezcla de 0,850 g de goma laca (desparafinada) y 3,48 kg de etanol. Luego, sobre esta mezcla, se agregaron 4,24 kg de clorhidrato de piridoxina (con un D90 <250 µm). Los 8,43 kg de mezcla resultantes se agitaron continuamente.

Fase 5: Mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido para la preparación de la capa de recubrimiento externa: Se agregaron 385 g de talco (con un D90 <250 µm) a una mezcla de 68 g de Eudradil L100, 702 g de goma laca, 610 kg de acetona, 9,72 kg de etanol y 68 g de agua purificada. Los 11,56 kg de mezcla resultantes se agitaron continuamente.

B. Proceso de preparación-capa de recubrimiento activa interna

Se transfirieron a una bandeja de recubrimiento 17,962 kg de núcleos inertes (esferas de azúcar de sacarosa y almidón) que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm. Luego se roció continuamente la fase 4 de mezcla de suspensión/lechada de recubrimiento líquido sobre los pélets, a una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 15 rpm, una velocidad de flujo de pulverización de 60 g/min, una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa, una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,2 bar. Mientras se pulverizaba la fase 4, simultáneamente los pélets se secaron continuamente mediante aire caliente (flujo de aire de alrededor de 100 m³/h a 38-42 °C) y al mantener la temperatura central de los pélets entre 21 °C y 24 °C. Los pélets recubiertos obtenidos se secaron durante 20 minutos con aire caliente (flujo de aire de alrededor de 160 m³/h a 40-50 °C) al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad de rotación comprendida entre 0 y 10 rpm para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que tiene el ingrediente activo. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

-capa de recubrimiento de liberación modificada externa

Luego, la mezcla de recubrimiento de la fase 5 se roció continuamente sobre los pélets recubiertos activos obtenidos en la etapa anterior, a una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 15 rpm, una velocidad de flujo de pulverización de 63 g/min, una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa, una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,2 bar. Mientras se pulverizaba la fase 5, simultáneamente los pélets se secaron continuamente mediante aire caliente (flujo de aire de alrededor de 130 m³/h a 50-65 °C) y al mantener la temperatura central de los pélets entre 26 °C y 30 °C. Los pélets recubiertos obtenidos se secaron durante 30 minutos con aire caliente (flujo de aire de alrededor de 120 m³/h a 45-55 °C) al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad de rotación comprendida entre 0 y 10 rpm para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna y la capa de recubrimiento externa, con un rendimiento del ≥93 %.

El pélet así obtenido tiene el perfil de disolución diana. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

Los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina así obtenidos se almacenaron en bolsas dobles cerradas de polietileno de calidad farmacéutica para alimentos de 25 kg dentro de tambores cerrados de polietileno de alta densidad.

1.4 Proceso de preparación mediante pulverización discontinua de solución y adición alternativa de sólido en forma de polvo.1.4.1 Preparación de un lote a escala de 25 kg de una pluralidad de pélets de succinato de doxilamina.A. Preparación de fases

Fase 1: Mezcla en polvo para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: En una bandeja se mezclaron 4,192 kg de succinato de doxilamina (D90 <250 µm), 0,279 kg de Aerosil 200 pharma (con un D90 <250 µm) y 1,397 kg de talco (con un D90 <250 µm).

Fase 2: Solución aglutinante para la preparación de la capa de recubrimiento activa interna: Se mezclaron 0,419 kg de povidona K30 al 20 % p/p en etanol y 1,169 kg de goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol.

Fase 3: Solución de recubrimiento para la preparación del recubrimiento externo: Se agregaron 89 g de Eudragit L 100 a 711 g de acetona y se agitó la mezcla, luego se agregaron 89 g de agua de modo que se obtuvo una solución transparente.

- 5 Fase 4: Solución de recubrimiento líquido para la preparación del recubrimiento externo: Se mezclaron 2,950 g de Eudragit L al 10 % p/p en acetona, 300 g de agua purificada y 2,937 kg de goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol.

B. Proceso de preparación

10 -capa de recubrimiento activa interna

15 La cantidad antes mencionada de núcleos inertes (esferas de azúcar de sacarosa y almidón) que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm se transfirieron a una bandeja de recubrimiento. Luego comenzó la rotación y se mantuvo una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 20 rpm y una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa durante toda esta etapa de recubrimiento mientras la solución aglutinante de fase 2 se pulverizaba discontinuamente repitiendo ciclos con la siguiente secuencia:

- 24 s pulverizando la solución aglutinante de Fase 2 a una velocidad de flujo de pulverización de 78 g/min a una presión de pistola de alrededor de 0,8 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,0 bar.
- 5 s de pausa 1
- 25 - 66 s de adición de la mezcla en polvo de Fase 1 a una velocidad de adición de polvo de 107 g/min
- 30 s de pausa
- 0 s de tiempo de secado (no secado).

30 La temperatura central de los pélets se mantuvo entre 21 °C y 25 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 2 h a temperatura ambiente al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 5 rpm y con un flujo de aire >50 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que contiene el ingrediente activo. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

35 -capa de recubrimiento de liberación entérica intermediaria

40 Los pélets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior se transfirieron a una bandeja de recubrimiento. Luego comenzó la rotación y se mantuvo una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 20 rpm y una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa durante esta etapa de recubrimiento mientras la solución de recubrimiento de fase 3 se pulverizaba discontinuamente repitiendo ciclos con la siguiente secuencia:

- 60 s pulverizando la solución de recubrimiento de Fase 3 a una velocidad de flujo de pulverización de 46 g/min y una presión de pistola de alrededor de 1,0 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,0 bar.
- 45 - 15 s de adición de talco (con un D90 <250 µm) con una velocidad de adición de polvo de 16,2 g/min
- 15 s de pausa
- 45 s de tiempo de secado (caudal de aire 50 m³/h a 40-45 °C)

50 La temperatura central de los pélets se mantuvo entre 19 °C y 24 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 1 h a temperatura ambiente al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 5 rpm y con un flujo de aire >50 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que contiene el ingrediente activo. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

55 -capa de recubrimiento de liberación modificada externa

60 Los pélets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior se transfirieron a una bandeja de recubrimiento. Luego comenzó la rotación y se mantuvo una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 20 rpm y una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa durante esta etapa de recubrimiento mientras la solución de recubrimiento de fase 4 se pulverizaba discontinuamente repitiendo ciclos con la siguiente secuencia:

- 20 s pulverizando la solución aglutinante de Fase 4 a una velocidad de flujo de pulverización de 39 g/min a una presión de pistola de alrededor de 1,4 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,6 bar. 10 s de adición de talco (con un D90 <250 µm) con una velocidad de adición de polvo de 17 g/min
- 65 - 20 s de pausa
- 0 s de tiempo de secado (no secado).

La temperatura central de los pélets se mantuvo entre 24 °C y 29 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 12 h a 40-45 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 5 rpm y con un flujo de aire >80 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que contiene el ingrediente activo, con un rendimiento mayor de 93 % calculado al dividir la cantidad obtenida entre la cantidad teórica x 100.

El pélet así obtenido tiene el perfil de disolución diana. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

Los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina así obtenidos se almacenaron en bolsas dobles cerradas de polietileno de calidad farmacéutica para alimentos de 25 kg dentro de tambores cerrados de polietileno de alta densidad.

1.4.2 Preparación de un lote a escala de 25 kg de una pluralidad de pélets de succinato de clorhidrato de piridoxina

A. Preparación de fases

Fase 5: Solución de recubrimiento para la preparación del recubrimiento externo: Se mezclaron 0,679 g de Eudragit L al 10 % p/p en acetona, 68 g de agua y 1,758 kg de goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol.

B. Proceso de preparación

-capa de recubrimiento activa interna

La cantidad antes mencionada de núcleos inertes (esferas de azúcar de sacarosa y almidón) que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm se transfirieron a una bandeja de recubrimiento. Luego comenzó la rotación y se mantuvo una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 20 rpm y una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa durante toda esta etapa de recubrimiento mientras la goma laca (desparafinada) al 40 % p/p en etanol se pulverizaba discontinuamente repitiendo ciclos con la siguiente secuencia:

- 18 s pulverizando la solución aglutinante de Fase a 56 g/min a una presión de pistola de alrededor de 0,8 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,0 bar.
- 5 s de pausa 1
- 9 s de adición de clorhidrato de piridoxina (con un D90 <250 µm) a una velocidad de adición de polvo de 233 g/min
- 30 s de pausa 2
- 0 s de tiempo de secado (no secado).

La temperatura central de los pélets se mantuvo entre 19 °C y 24 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 2 h a temperatura ambiente al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 5 rpm y con un flujo de aire >50 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que contiene el ingrediente activo. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

- capa de recubrimiento de liberación modificada externa

Los pélets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior se transfirieron a una bandeja de recubrimiento. Luego comenzó la rotación y se mantuvo una velocidad de rotación de la bandeja de recubrimiento de 20 rpm y una depresión dentro de la bandeja de recubrimiento <100 Pa durante esta etapa de recubrimiento mientras la solución de recubrimiento de fase 4 se pulverizaba discontinuamente repitiendo ciclos con la siguiente secuencia:

- 18 s pulverizando la solución aglutinante de Fase 4 a una velocidad de flujo de pulverización de 40 g/min a una presión de pistola de alrededor de 1,4 bar y una presión de patrón abierto de alrededor de 1,6 bar.
- 9 s de adición de talco (con un D90 <250 µm) a una velocidad de adición de polvo de 40 g/min
- 20 s de pausa
- 0 s de tiempo de secado (no secado).

La temperatura central de los pélets se mantuvo entre 23 °C y 28 °C. Los pélets recubiertos así obtenidos se secaron durante 12 h a 40-45 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una velocidad comprendida entre 0 y 5 rpm y con un flujo de aire >50 m³/h para obtener los pélets recubiertos secos con la capa de recubrimiento activa interna que contiene el ingrediente activo, en un rendimiento del ≥93 %.

El pélet así obtenido tiene el perfil de disolución diana. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

- 5 Los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina así obtenidos se almacenaron en bolsas dobles cerradas de polietileno de calidad farmacéutica para alimentos de 25 kg dentro de tambores cerrados de polietileno de alta densidad.

- capa de recubrimiento de liberación modificada externa

- 10 Sobre los pélets activos recubiertos obtenidos en la etapa anterior, se pulverizó la fase 4 a una velocidad de flujo de 100 g/min. Mientras se pulverizaba la solución de fase de 4, se aplicó talco en forma sólida a una velocidad de adición de sólidos de 50 g/min y una velocidad de rotación de 16 rpm, manteniendo la temperatura central de los pélets entre 17 °C y 22 °C y el flujo de aire más bajo de 100 m³/h. Los pélets recubiertos obtenidos se secaron durante no menos de 8 h y hasta 12 h a 40-45 °C al mantenerlos en rotación en la bandeja de recubrimiento a una
15 velocidad comprendida entre 0 y 10 rpm y con un flujo de aire >130 m³/h (rendimiento igual o mayor de 93 %).

El pélet así obtenido tiene el perfil de disolución diana. Si es necesario, los pélets secos se pueden tamizar y se descartaron los tamaños de partículas, polvos y agregados no deseados.

- 20 Los pélets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina así obtenidos se almacenaron en bolsas dobles cerradas de polietileno de calidad farmacéutica para alimentos de 50 kg dentro de tambores cerrados de polietileno de alta densidad.

- 25 Con los procedimientos mencionados anteriormente para la preparación de la primera y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de la presente invención, los pélets obtenidos de succinato de doxilamina tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medidos mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets que tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medidos mediante tamizado analítico y los pélets obtenidos de clorhidrato de piridoxina tienen un tamaño de partícula tal que al menos
30 el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm a partir de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medidos mediante tamizado analítico.

- 35 Los mismos procedimientos mencionados anteriormente para la preparación de la primera y la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de la presente invención se pueden ejecutar mediante el uso de núcleos inertes (esferas de azúcar de sacarosa y almidón) pero que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 75 µm para un valor dado comprendido entre 800 µm y 900 µm medido mediante tamizado analítico. En este caso, los pélets obtenidos de succinato de doxilamina tienen un tamaño de partícula tal que al
40 menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 µm a 1400 µm medidos mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets que tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm de un valor dado comprendido entre 900 µm y 1180 µm medidos mediante tamizado analítico y los pélets obtenidos de clorhidrato de piridoxina tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño
45 de partícula de 800 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 75 µm a partir de un valor dado comprendido entre 900 µm y 1180 µm medidos mediante tamizado analítico.

Llenado de cápsulas

- 50 Cada cápsula dura se llenó con alrededor de 60 mg de los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina y alrededor de 60 mg de los pélets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina de la presente invención como se definió anteriormente mediante el uso de una máquina llenadora de cápsulas automática Bosch Zanassi E48; para obtener cápsulas que contienen alrededor de 10 mg de succinato de doxilamina y alrededor de 10
55 mg de clorhidrato de piridoxina.

- Los mismos procedimientos mencionados anteriormente para la preparación de cápsulas que tienen alrededor de 10 mg de succinato de doxilamina y alrededor de 10 mg de clorhidrato de piridoxina se pueden realizar al llenar las cápsulas con alrededor de 120 mg de los pélets de liberación modificada de succinato de doxilamina y alrededor de
60 120 mg de los pélets de liberación modificada de clorhidrato de piridoxina de la presente invención como se definió anteriormente mediante el uso de una máquina llenadora de cápsulas automática Bosch Zanassi E48; para obtener cápsulas que contienen alrededor de 20 mg de succinato de doxilamina y alrededor de 20 mg de clorhidrato de piridoxina.

- 65 2. Prueba de disolución

Perfil de disolución

El perfil de disolución diana requiere que tanto el succinato de doxilamina como el clorhidrato de piridoxina se disolvieran ligeramente en las condiciones del estómago y que la mayor concentración terapéutica se alcanzara en el tracto intestinal debido a su rápida velocidad de disolución. En particular, el proceso para la preparación de la presente invención permite obtener cápsulas, rellenas con pélets de succinato de doxilamina de liberación modificada y pélets de clorhidrato de piridoxina de liberación modificada, que exhiben un perfil de disolución según el cual:

se disuelve de 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1^o h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1); luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4^a h se disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de doxilamina; luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos un acumulado de más de 75 % del contenido inicial de doxilamina se disuelve de 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1^o h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1); luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4^a h se disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de piridoxina; luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos un acumulado de más de 75 % del contenido inicial de piridoxina se disuelve, en donde el perfil de disolución se mide mediante el uso de un aparato USP tipo II (canasta), al colocar la composición en 900ml del medio correspondiente/amortiguado 37 °C 60,5 °C y 100 rpm.

Condiciones del baño de disolución

- Velocidad de paleta: 100 rpm
- Temperatura del medio de disolución: 37 °C 60,5 °C
- Medios de disolución: ácido clorhídrico 0,1N
- Volumen del recipiente: 900 ml
- Tiempo: 1 hora
- Medios de disolución: pH 4,5; amortiguador de acetato 0,05 M
- Volumen del recipiente: 900 ml
- Tiempo: De la 1^a h a la 4^a hora
- Medios de disolución: pH 6,8; amortiguador de fosfato 0,05 M
- Volumen del recipiente: 900 ml
- Tiempo: De la 4^a a la 7^a hora

Condiciones del análisis cromatográfico

- Preparación de la muestra: Tomar una alícuota de alrededor de 10 ml y filtrarla a través de un filtro de membrana de 0,70 µm, luego filtrarla a través de otro filtro de membrana de 0,22 µm.
- Flujo: 1 ml/min
- Columna: Kromasil 100-5 C18, 150 3 4,0 µm
- Fases: metanol en agua
- Volumen de inyección: 100 µl
- Longitud de onda de excitación: 220 nm
- Tiempo de cromatografía: 25 min.
- Fase acuosa: Amortiguador de acetato de amonio 0,06 M, pH 5,0 + hexanosulfonato de sodio al 0,1 % (PICB6):
- Gradiente:

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

Resultados

Las cápsulas de la presente invención, tal como se definen anteriormente y a continuación, que comprenden pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina, exhiben el perfil de disolución diana. Por lo tanto, la disolución tanto del succinato de doxilamina como del clorhidrato de piridoxina cuando se somete a condiciones estomacales es, al menos un 5 % de la cantidad total en 1 hora y al menos un 35 % del succinato de doxilamina y el clorhidrato de piridoxina después de 4 horas se disuelve cuando se somete a condiciones duodenales (pH = 4,5) y al menos un

75 % de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina después de 7 horas se disuelve cuando se somete a condiciones de colon.

Envases y Pruebas de Estabilidad:

5

Blísteres:

10

- Las cápsulas de pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención de los ejemplos del 1.1.1 al 1.1.10 cuando se envasan primariamente en Blíster hechos de PVC/PVdC (en un lado del Blíster) y aluminio (en el otro lado del Blíster) son estables, de modo que permite el almacenamiento a 25 °C o menos y 60 % de humedad relativa.

15

- Las cápsulas de pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención de los ejemplos del 1.1.2; 1.1.4; 1.1.6; 1.1.8 y 1.1.10 cuando se envasan primariamente en Blíster fabricado en AquaBa® o Aluminio (un lado del Blíster) y Aluminio (el otro lado del Blíster) son estables, de modo que permite el almacenamiento a 30 °C o menos y 75 % de humedad relativa.

Frascos:

20

- Las cápsulas de pélets de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina de la presente invención de los ejemplos 1.1.1 a 1.1.10 cuando se envasan primariamente en botellas de plástico más desecante son estables, de modo que permite el almacenamiento a 30 °C o menos y una humedad relativa del 75 %.

Lista de referencias

25

1. WO2013123569

2. WO2016029290

3. Farmacopea Europea capítulo 2.9.38

4. Monografía del succinato de hidrógeno de doxilamina de la Farmacopea Europea

30

5. Monografía del clorhidrato de piridoxina de la Farmacopea Europea

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada que comprende:

5 una primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
- 10 - una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;
- 15 - opcionalmente una capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y
- 20 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

una segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta que comprende:

- un núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico;
- una capa de recubrimiento activa interna que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, uno o más agentes de recubrimiento y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
- 30 - una capa de recubrimiento de liberación modificada externa que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

35 en donde:

el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets es tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 µm respecto de un valor dado comprendido entre 500 µm y 1400 µm medido mediante tamizado analítico;

45 en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que, a partir de un valor dado, al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 200 µm del valor dado.

50 2. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta comprende la capa de recubrimiento de liberación entérica intermedia que comprende uno o más agentes de recubrimiento entérico, uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

55 3. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

la forma de dosis comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 150 µm de un valor dado comprendido entre 450 µm y 1250 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre

± 150 µm del valor dado;

particularmente, la forma de dosis comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1180 µm medido mediante tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 710 µm y 1000 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 100 µm del valor dado; y

particularmente, la forma de dosis comprende núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets que tienen un tamaño de partícula tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1000 µm medido mediante tamizado analítico, y al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm de un valor dado comprendido entre 800 µm y 900 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, al menos el 90 % de los núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la primera y segunda pluralidad de pélets tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 75 µm del valor dado.

4. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 400 µm a 2000 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 200 µm de un valor dado comprendido entre 600 µm y 1800 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 200 µm del valor dado; particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1600 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 150 µm de un valor dado comprendido entre 800 µm y 1400 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 150 µm del valor dado;

particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 100 µm del valor dado; y particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm de un valor dado comprendido entre 900 µm y 1180 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la primera pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 75 µm del valor dado; y

el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 400 µm a 2000 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partícula de no más de 200 µm de un valor dado comprendido entre 600 µm y 1800 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 200 µm del valor dado;

particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 600 µm a 1600 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 150 µm de un valor dado comprendido entre 800 µm y 1400 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 150 µm del valor dado; particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 710 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 100 µm de un valor dado comprendido entre 850 µm y 1250 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos el 90 % de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 100 µm del valor dado; y particularmente, el tamaño de partícula de los pélets de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta es tal que al menos el 90 % de los pélets tienen un tamaño de partícula de 800 µm a 1400 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los pélets tienen una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 75 µm de un valor dado comprendido entre 900 µm y 1180 µm medido mediante tamizado analítico; en donde la variabilidad del tamaño de partícula significa que a partir de un valor dado, el al menos 90 % de la segunda pluralidad de pélets de liberación modificada tienen un tamaño de partícula comprendido entre ± 75 µm del valor dado.

5. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

el tamaño de partícula de la doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o menor de 250 µm; y el tamaño de partícula de la piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o menor de 250 µm;

o alternativamente,

el tamaño de partícula de la doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico se caracteriza por tener un D90 igual o menor de 250 µm; y el tamaño de partícula de la piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se caracteriza por tener un D90 igual o menor de 250 µm; el tamaño de partícula del uno o más agentes antiaglomerantes se caracteriza por tener un D90 igual o menor de 250 µm;

en donde:

el D90 del tamaño de partícula de la doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se expresa en volumen; el D90 del tamaño de partícula de la piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta se expresa en volumen; y el D90 del tamaño de partícula de los agentes antiaglomerantes se expresa en peso.

6. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de doxilamina y una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de piridoxina; preferentemente, comprende succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina.

7. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende:

de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y

de 5 mg a 50 mg por forma de dosis oral de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta; particularmente,

de 10 mg a 20 mg por forma de dosis oral de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y

de 10 mg a 20 mg por forma de dosis oral de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta.

8. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7,

5 en donde la forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada presenta un perfil de disolución de acuerdo con que:

se disuelve de 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);

10 luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de doxilamina;

luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos un acumulado de más de 75 % en peso del contenido inicial de doxilamina se disuelve; y

15 se disuelve de 5 % a 35 % en peso del contenido de doxilamina a la 1° h en un medio HCl 0,1 N (pH = 1);

20 luego, se reemplaza el medio por un medio pH = 4,5 (amortiguador de acetato 0,05 M) y a la 4ª h se disuelve un acumulado de más de 35 % a 75 % en peso de contenido inicial de piridoxina;

luego, el medio se reemplaza por un medio pH = 6,8 (amortiguador de fosfato 0,05 M) y a las 7 h al menos un acumulado de más de 75 % en peso del contenido inicial de piridoxina se disuelve;

25 en donde el perfil de disolución se mide mediante el uso de un aparato USP tipo 2 (canasta), al colocar la composición en 900ml del medio correspondiente/amortiguado 37 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

9. La forma de dosis oral unitaria múltiple de liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es una cápsula; particularmente una cápsula dura; más particularmente la cápsula dura se selecciona del grupo que consiste en una cápsula de gelatina dura y una cápsula dura de hidroxipropilmetilcelulosa.

30

10. Un proceso para la preparación de la forma de dosis oral de unidades múltiples de liberación modificada como se define de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que comprende:

35 (a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes,

40

opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es tal que al menos el 90 % de los núcleos inertes tienen un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm medido mediante tamizado analítico y al menos el 90 % de los núcleos inertes tengan una variabilidad del tamaño de partículas de no más de 200 µm medida mediante tamizado analítico; en particular, de no más de 150 µm; en particular, de no más de 100 µm; y, en particular, de no más de 75 µm; y (b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el tamaño de partícula del núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico es de manera tal que al menos 90 % de los núcleos inertes tenga un tamaño de partícula de 300 µm a 1700 µm medido a través de tamizado analítico y al menos 90 % de núcleos inertes tenga una variabilidad de tamaño de partícula de no más de 200 µm medido mediante el tamizado analítico; particularmente de no más de 150 µm; particularmente de no más de 100 µm; y particularmente de no más de 75 µm.

45

50

55

60 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el proceso comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de

65

recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de pirodixina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de pirodixina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

o alternativamente,

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en forma de polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes,

opcionalmente uno o más agentes formadores de poros y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de pirodixina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de pirodixina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en forma de polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agente de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes,

opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la suma de los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla líquida de pulverización es de 10 % a 49 % en peso con relación a el peso de la mezcla líquida, y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de pirodixina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de pirodixina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante la adición del uno o más agentes de recubrimiento entérico, el uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada, el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y

opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la suma de los agentes de recubrimiento entérico y los agentes de recubrimiento de liberación modificada en la mezcla líquida de pulverización es de 10 % a 49 % en peso con relación a el peso de la mezcla líquida.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde el proceso comprende:

(a1) preparar la primera pluralidad de pélets de doxilamina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna y opcionalmente la capa de recubrimiento entérico intermedia mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a

35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso entre ellos de 5:95 a 30:70, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

agregar simultánea o alternativamente una mezcla en forma de polvo que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende el recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,05 a 1,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 90:10 a 70:30; y

(b1) preparar la segunda pluralidad de pélets de piridoxina de liberación modificada o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos al recubrir los pélets de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 1,0 a 7,5 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, de 10,0 a 35,0 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento de liberación modificada en una relación en peso de 5:95 a 30:70; y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternativamente una mezcla en polvo que comprende uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico,

en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 5,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,10 a 2,25 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 90:10 a 60:40, particularmente de 80:20 a 60:40.

14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el proceso comprende además una etapa previa de recubrimiento por separado:

opcionalmente, (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

o alternativamente,

opcionalmente (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende el uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el proceso comprende:

opcionalmente (a2) los pélets de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que tiene la capa de recubrimiento activa interna mediante pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 5 a 15 % en peso del uno o más agentes de recubrimiento entérico, y opcionalmente el uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo de 5,0 a 6,5 g por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la mezcla en forma sólida que comprende el uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente el uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde: el promedio de la velocidad de flujo de pulverización de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento entérico es de 0,30 a 3,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 0,025 a 0,400 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma sólida es de 85:15 a 95:5; y

(b2) el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con pulverización simultánea o alternativa de una mezcla líquida que comprende de 20 % a 45 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa en forma de polvo de la cantidad terapéuticamente eficaz de piridoxina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico: en donde la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

el promedio de la velocidad de adición de sólidos del polvo es de 0,50 a 9,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos es de 25:75 a 40:60.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en donde el proceso además comprende la etapa adicional que comprende:

(a3) recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; o alternatively,

(a3) recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y agregar simultánea o alternatively una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el proceso comprende:

(a3) recubrir el núcleo inerte aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una pulverización continua o discontinua de una mezcla líquida que comprende de 15 % a 40 % en peso de uno o más agentes de recubrimiento, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y la adición simultánea o alternativa de una mezcla en polvo que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de doxilamina o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, de 18 a 36 % en peso del uno o más agentes antiaglomerantes, opcionalmente uno o más agentes formadores de poros, y opcionalmente uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico;

en donde: la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla líquida que comprende los agentes de recubrimiento es de 0,30 a 4,50 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 0,95 a 18,00 g/min por kg de núcleos inertes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y la relación entre la velocidad de flujo de pulverización promedio de la mezcla que comprende los agentes de recubrimiento y el promedio de la velocidad de adición de sólidos de la mezcla en forma de polvo es de 15:85 a 30:70.

18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, en donde en cada una de las etapas de pulverización (a1), (a2), (a3), (b1), y (b2), la mezcla líquida se pulveriza a una presión de atomización de pistola de 0,6 a 2,2 bar y una presión de patrón abierto de 0,6 a 2,5 bar.