



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 350 029**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A01N 25/34 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08743631 .7**

(96) Fecha de presentación : **29.02.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2144599**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

(54) Título: **Pellets de liberación sostenida que comprenden un material tipo cera.**

(30) Prioridad: **02.03.2007 US 904456 P**

(73) Titular/es: **FARNAM COMPANIES, Inc.**
301 West Osborn
Phoenix, Arizona 85013, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2011

(72) Inventor/es: **Kigin, Patricia, D. y**
Chen, Andrew, Xian

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2011

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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).

**PELLETS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDEN UN MATERIAL
TIPO CERA**

Descripción

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la Invención

[0001] Esta invención se refiere a composiciones y formas de dosificación de liberación sostenida y a procedimientos de preparación y uso de dichas composiciones y formas de dosificación.

10

Descripción de la Técnica Relacionada

[0002] Habitualmente, las formas de dosificación farmacéuticas orales vienen en formas unitarias de dosificación individual tales como comprimidos o cápsulas. Cada unidad de comprimido o cápsula contiene una cantidad fija de un ingrediente activo.

15

[0003] Muchos ingredientes activos requieren una cinética de liberación específica o una liberación prolongada. En tales casos, se hace uso de las denominadas formulaciones de liberación controlada o sostenida. La expresión "liberación sostenida" también se usa con frecuencia para formulaciones que muestran una

20

liberación controlada durante un periodo de tiempo prolongado. Se han introducido formulaciones de liberación controlada para ingredientes activos que requieren un patrón de liberación específico tal como una liberación constante durante un periodo de tiempo determinado, es decir, una liberación de un principio activo que minimice picos y caídas. Actualmente están disponibles diversas formulaciones de

25

liberación controlada que evitan una sobredosificación o subdosificación temporal del ingrediente activo. Se han desarrollado formulaciones de liberación sostenida en las que la liberación del ingrediente activo se prolonga de alguna forma para mantener la actividad terapéutica durante un periodo tiempo más prolongado. Las expresiones "liberación sostenida" y "liberación controlada" son frecuentemente intercambiables.

30

[0004] Típicamente, se aplican formulaciones de liberación sostenida a fármacos que tienen una semivida corta o para ingredientes activos que requieren niveles en plasma sanguíneo activos durante periodos de tiempo prolongados. En el último caso, pueden evitarse dosificaciones diarias múltiples tales como regímenes b.i.d., t.i.d. o q.i.d. que con frecuencia conducen a problemas causados por la falta de

35

cumplimiento del paciente. Las formulaciones de liberación sostenida se aplican más preferiblemente a pacientes con medicación crónica en los que una administración es suficiente para mantener niveles en plasma sanguíneo activos durante períodos más prolongados, tales como de varios días o incluso semanas.

5 **[0005]** Es conveniente el uso de formas de dosificación de comprimidos y cápsulas, pero experimentan limitaciones en la administración de un fármaco que (1) requiera una dosis muy elevada para su beneficio terapéutico, (2) sea para pacientes que no tomen voluntariamente comprimidos/cápsulas o (3) sean para aquellos con dificultades de deglución.

10 **[0006]** Por ejemplo, un comprimido que contiene hasta 0,75-1 gramo de un ingrediente activo junto con otros ingredientes inactivos necesarios para formar los comprimidos con frecuencia termina con una masa bastante voluminosa con un peso total de hasta 1,5-2 gramos. Cualquier aumento adicional en la dosis activa (por ejemplo, más de 1 g) haría que el comprimido fuera demasiado grande para
15 tragarlo. El tamaño de una cápsula que contiene el mismo peso puede ser incluso mayor debido a que el contenido de la cápsula habitualmente no se comprime como un comprimido.

[0007] Una forma de dosificación oral de liberación sostenida está destinada a administrar un fármaco en una unidad para una duración terapéutica prolongada, tal
20 como de ½, 1, 2 o incluso 3 días. Con frecuencia, una formulación de liberación sostenida no es factible como comprimido o cápsula debido a su tamaño inaceptablemente grande. Por ejemplo, para un fármaco que se administra 3 veces al día a 500 mg cada vez en una formulación de liberación no sostenida, una dosis una vez al día (es decir, 1500 mg) daría como resultado un comprimido voluminoso
25 con un peso total superior a 2-3 gramos. Dicho comprimido voluminoso sería muy difícil de tragar por un sujeto humano o animal.

[0008] Es difícil administrar comprimidos o cápsulas a animales tales como caballos, gatos o perros porque no toman comprimidos o cápsulas voluntariamente, e introducirles a la fuerza un comprimido o cápsula puede ser muy incómodo. De
30 forma similar, a algunos pacientes humanos no les gusta o son incapaces de tragar comprimidos o cápsulas, especialmente las grandes.

[0009] Son de una utilidad particular formulaciones multiparticuladas para superar los defectos mencionados anteriormente asociados con formulaciones de comprimidos o cápsulas.

35 **[0010]** Los multiparticulados son formas de dosificación bien conocidas que

- comprenden una multiplicidad de partículas que contienen fármaco cuya totalidad representa la dosis terapéuticamente útil deseada de un fármaco. Una forma de dosificación multiparticulada puede prepararse con una sustancia farmacológica pura o formularse con otros ingredientes con un tamaño de partícula típico de 1-2 mm o menos. Cuando se toman por vía oral, los multiparticulados generalmente se dispersan libremente en el tracto gastrointestinal, abandonan relativamente rápido y de forma reproducible el estómago y maximizan su absorción. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery* (Marcel Dekker, 1994) y *Pharmaceutical Pelletization Technology* (Marcel Dekker, 1989).
- 5 [0011] Una formulación multiparticulada puede estar representada por otros términos tales como polvos, gránulos, pellets, microesferas, miniesferas, perlas microencapsuladas, sobrecitos, etc. Debido a que para cada dosis se proporcionan múltiples unidades de partículas, se usa la expresión forma de dosificación multiunitaria.
- 10 [0012] Una formulación multiparticulada puede dosificarse como (1) polvo seco que se pone en la boca y se traga con líquido, (2) dispersado en un líquido y después tragado, o (3) puesto en una cápsula. Para el 1º y 2º métodos de administración, pueden administrarse grandes cantidades de partículas. Por ejemplo, pueden suspenderse 5-10 gramos de pellets esféricos en agua y tragarse fácilmente por un paciente humano. Para animales tales como caballos, una formulación multiparticulada puede mezclarse fácilmente con pienso y consumirse por el animal voluntariamente. Además, a diferencia de los seres humanos, los animales habitualmente se dosifican basándose el peso corporal. Los animales tienen una tremenda variabilidad en pesos corporales. Por ejemplo, los perros pueden tener 20 pesos corporales que varían de 2 kg a 50 kg, requiriendo que la forma de dosificación se administre en cantidades muy específicas ajustadas de acuerdo con el peso corporal del paciente. En tales casos, una formulación multiparticulada es de utilidad particular porque su dosis puede ajustarse fácilmente pesando o midiendo en volumen o contando el número de pellets para dar un amplio intervalo de variación de dosis, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg (1 pellet) a 100 g (10.000 pellets).
- 25 [0013] Numerosos ingredientes activos requieren cinéticas de liberación sostenida o una liberación prolongada, tal como dos veces al día, preferiblemente una vez al día, o aún más preferiblemente una vez cada 2-3 días. En tales casos, se hace uso de las denominadas formulaciones multiparticuladas de liberación sostenida.
- 30
- 35

Debido a la tolerancia de un alto volumen de dosificación, una formulación multiparticulada de liberación sostenida es particularmente útil para fármacos que se administran a una alta dosis, por ejemplo, más de 1000 mg por dosis.

[0014] A diferencia de los comprimidos en los que puede obtenerse una liberación sostenida mediante un sistema de matriz y/o recubrimiento, las formulaciones multiparticuladas de liberación sostenida conocidas dependen casi exclusivamente de un sistema de recubrimiento para proporcionar una barrera para la liberación de fármaco, es decir, "recubrimiento de liberación sostenida". Esto se debe al área superficial enormemente aumentada de un pellet pequeño de 1-2 mm de diámetro en comparación con un comprimido. Por ejemplo, un comprimido en forma de disco de 10 mm de diámetro y 5 mm de espesor contiene el mismo volumen que 750 esferas de 1 mm de diámetro. Dada la misma densidad, las 750 esferas combinadas tienen 30 veces el área superficial del comprimido del mismo peso. De acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney que se desarrolló por Noyes y Whitney en 1897:

$$-\frac{dM}{dt} = KA(Cs - C)$$

donde $-\frac{dM}{dt}$ es la velocidad de disolución farmacológica de un fármaco de una matriz, K es la constante de difusión, A es el área superficial y $(Cs - C)$ es la concentración diferencial entre la capa superficial no agitada adyacente a una masa sólida y el volumen del medio de disolución.

[0015] Está claro que la velocidad de disolución de un fármaco es directamente proporcional a la superficie de la masa de matriz, es decir, un comprimido de matriz o esferas. La velocidad de disolución farmacológica global de 750 esferas de 1 mm de diámetro es por tanto 30 veces más rápida que un comprimido del mismo volumen y densidad. En otras palabras, un comprimido de matriz capaz de liberar su fármaco en 24 horas liberaría el fármaco en aproximadamente 0,8 horas si se convirtiera en esferas de 1 mm de diámetro de la misma masa de matriz. Este espectacular aumento en el área superficial y, por lo tanto, en la velocidad de disolución, ha hecho que las esferas de liberación sostenida sean casi imposibles sin un recubrimiento de barrera, debido a que la mayoría de los materiales que forman la matriz y los procedimientos de fabricación de matriz convencionales son incapaces de proporcionar una disolución farmacológica suficientemente prolongada. Es necesario un recubrimiento de barrera para casi todos los pellets de liberación sostenida conocidos (véase, la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0153908, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.188.841,

6.699.506, 6.897.205 y 6.436.438).

BREVE DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

- [0016]** La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de agentes farmacéuticamente activos y métodos para preparar y usar dichas composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas están en forma de pellets y pueden tener una o más de las características siguientes: (1) proporcionar una liberación sostenida que no requiera un recubrimiento de barrera de liberación sostenida, que disminuya el coste asociado con el recubrimiento de barrera y disminuya la complejidad del aumento a escala; (2) proporcionar la flexibilidad para la dosificación, especialmente para pacientes animales; (3) permitir una liberación lenta de ingredientes activos debido a tamaños relativamente grandes de los pellets (por ejemplo, de al menos aproximadamente 0,5 mm o 1 mm de diámetro para pellets esféricos), que permita una liberación lenta de ingredientes activos; y (4) facilitar la administración de agentes farmacéuticamente activos de semividados cortas y/o altas dosis en comparación con comprimidos o cápsulas.
- [0017]** En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende (a) un ingrediente activo, un agente tipo cera y un agente esferonizante, (b) está en forma de pellets, y (c) proporciona la liberación sostenida del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición proporciona dicha liberación sostenida sin la necesidad de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida.
- [0018]** En ciertas realizaciones, los pellets no están recubiertos. En otras realizaciones determinadas, los pellets están recubiertos. El recubrimiento puede ser un recubrimiento de barrera de liberación sostenida, una barrera de enmascaramiento del sabor, una barrera contra la humedad, una barrera de color o un recubrimiento entérico.
- [0019]** En ciertas realizaciones, los pellets son esféricos. En otras realizaciones, los pellets no son esféricos.
- [0020]** En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3 de cómo mucho aproximadamente un 50%, 60%, 70%, 80% o 90% del ingrediente activo liberado después de 2 horas.
- [0021]** En cierta realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3

- de: aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% del ingrediente activo liberado después de 1 hora; aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% del ingrediente activo liberado después de 2 horas; aproximadamente un 30% a aproximadamente un 80% del ingrediente activo liberado después de 4 horas; y de
- 5 aproximadamente un 40% a aproximadamente un 90% de la liberación de ingrediente activo después de 8 horas; y de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100% de la liberación de ingrediente activo después de 12 horas. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es glucosamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 **[0022]** En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3 de: aproximadamente un 0% a aproximadamente un 30% después de 2 horas; aproximadamente un 5% a aproximadamente un 35% después de 4 horas; aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% después de 8 horas;
- 15 aproximadamente un 15% a aproximadamente un 45% después de 16 horas; aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% después de 24 horas. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 16 **[0023]** En ciertas realizaciones, tras o después de la administración oral, la composición proporciona un perfil de liberación de 2 fases, en el que la primera fase libera el 10-60% del ingrediente activo en aproximadamente 1 hora y la segunda fase libera el resto del ingrediente activo de una forma casi lineal, durante al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 horas.
- 17 **[0024]** En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% del ingrediente activo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% del agente tipo cera; y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% del agente esferonizante.
- 18 **[0025]** En ciertas realizaciones, la composición puede comprender además uno o más ingredientes inactivos. En ciertas realizaciones, los ingredientes inactivos pueden ser aglutinantes, antioxidantes o colorantes. En ciertas realizaciones, el ingrediente o ingredientes inactivos pueden estar presentes en una concentración total de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 5,0% basándose en el peso de pellet.
- 19 **[0026]** En ciertas realizaciones, el agente activo puede ser un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como para paracetamol, un agente

analgésico de acción central, opiatos, narcóticos, fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y salicilato. En ciertas realizaciones, el analgésico es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0027] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 5 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente del 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0028] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un suplemento dietético, tal como vitaminas, minerales, hierbas y otras plantas medicinales, aminoácidos, proteínas y otras sustancias nutritivas o sus constituyentes. En ciertas realizaciones, el suplemento dietético es glucosamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 15

[0029] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 20 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un suplemento dietético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0030] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un agente antiviral o una 25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como abacavir, aciclovir, ganciclovir, lammivudina, nelfinavir, ritonavir, valaciclovir, foscarnet y zidovudina o un derivado, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0031] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 30 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiviral o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente del 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (aceite de semilla de algodón); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0032] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un agente antiinfeccioso o 35 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como antibióticos (incluyendo

antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, antifúngicos, agentes antimusaláricos, agentes antituberculosos y antiparasitarios). En ciertas realizaciones, el agente antiinfeccioso es azitromicina, claritromicina, roxitromicina, eritromicina, 5 ciprofloxacina, una combinación de amoxicilina y clavulanato potásico, o un derivado, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0033] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiinfeccioso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) de aproximadamente un 5% 10 a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón), (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0034] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un antiácido, tal como 15 antiácido de sodio, antiácidos de calcio, antiácidos de aluminio, antiácidos de magnesio y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el antiácido es hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, fosfato trisódico (también denominado “fosfato sódico tribásico”) o una combinación de dos de o de estos tres compuestos. En ciertas realizaciones, el antiácido es una combinación de hidróxido 20 de aluminio e hidróxido de magnesio, o una combinación de fosfato trisódico e hidróxido de magnesio, a una proporción en peso de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 ó 3:1.

[0035] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 25 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un antiácido, (b) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% de un aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón), (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina, y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0036] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un fármaco de alta dosis, 30 tal como fenbendazol, albendazol, febantel, carprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, morfina, meperidina, buprenorfina, butorfanol, metronidazol, bromuro potásico, gabapentina, zileutón, sucralfato, metformina, glipizida, nabumetona, niacina, procainamida, tolmetina sódica, trisalicilato de colina y magnesio, guaifenesina, mesilato de eprosartán, etodolaco, acarbosa, ursodiol, polieno fosfatidilcolina y una 35 sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- [0037] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 90% de un agente farmacéuticamente activo de alta dosis, (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón), (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de celulosa microcristalina, y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- [0038] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un regulador del crecimiento de insectos (IGR) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como metopreno, quinopreno, hidropreno, diflubenzurón o piriproxifeno.
- [0039] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un regulador del crecimiento de insectos o una sal farmacéuticamente aceptable; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- [0040] En ciertas realizaciones, los pellets están recubiertos. El recubrimiento puede o no contribuir a la liberación sostenida de la composición.
- [0041] En ciertas realizaciones en las que los pellets son esféricos, su diámetro promedio es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm o de 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm.
- [0042] En ciertas realizaciones, el agente tipo cera se selecciona del grupo que consiste en alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos saturados e insaturados, glicerídos de ácidos grados saturados e insaturados, grasas hidrogenadas, aceite vegetal hidrogenado y colesterol. En ciertas realizaciones, el agente tipo cera es aceite vegetal hidrogenado.
- [0043] En ciertas realizaciones, el agente de liberación sostenida de tipo cera tiene un punto de fusión de al menos aproximadamente 40°C, 50°C o 60°C.
- [0044] En ciertas realizaciones, el agente esferonizante es celulosa microcristalina.
- [0045] En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende la composición descrita en la presente memoria.
- [0046] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende el ingrediente activo a una dosis de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 g por

dosis.

- [0047]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende además uno o más ingredientes inactivos, tales como saporíferos, agentes de suspensión, agentes antiapelmazantes, cargas, edulcorantes, colorantes y lubricantes.
- 5 **[0048]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende además agua y está en forma de una suspensión oral.
- [0049]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede envasarse en un frasco, paquete, bolsa, sobrecito o cápsula.
- 10 **[0050]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo a o por encima de su concentración mínima eficaz durante al menos aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 ó 168 horas.
- 15 **[0051]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo a o por encima de su concentración mínima eficaz durante un periodo de tiempo que es de al menos aproximadamente 2, 3, 4 ó 5 veces el de una formulación de liberación inmediata administrada a una dosis convencional.
- 20 **[0052]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es adecuada para su administración a un paciente que lo necesite a, o no más de, una vez o dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete días, una vez cada una, dos, tres o cuatro semanas o una vez por tratamiento.
- 25 **[0053]** En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar pellets esféricos o no esféricos que comprenden (i) un ingrediente activo; (ii) un agente tipo cera; y (iii) un agente esferonizante, comprendiendo el método: (a) preparar una mezcla del ingrediente activo, el agente tipo cera, el agente esferonizante y un líquido; (b) extruir dicha mezcla para obtener un extruido; (c) esferonizar el extruido para formar pellets esféricos o fragmentar el extruido para formar pellets no esféricos; (d) secar los pellets esféricos; y (e) calentar los pellets secos a una temperatura superior al punto de fusión del agente tipo cera.
- 30 **[0054]** Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente solicitud proporciona un método para preparar pellets esféricos que comprenden (i) un ingrediente activo, (ii) un agente tipo cera; y (iii) un agente esferonizante, comprendiendo el método: (a) preparar una mezcla del ingrediente activo, el agente tipo cera, el agente esferonizante y un líquido; (b) extruir dicha mezcla para obtener un extruido; (c)

esferonizar el extruido para formar pellets esféricos; (d) secar los pellets esféricos; y (e) calentar los pellets secos a una temperatura superior al punto de fusión del agente tipo cera.

5 [0055] En ciertas realizaciones relacionadas, la presente invención proporciona un método para preparar pellets esféricos, que comprende las etapas anteriores (a) a (d), pero no la etapa anterior (e).

[0056] En ciertas realizaciones, los pellets esféricos se mezclan posteriormente con un saporífero o un vehículo que comprende uno o más ingredientes inactivos, tales como saporíferos.

10 [0057] En ciertas realizaciones, el líquido es agua. En otras realizaciones determinadas, el líquido comprende agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, propilenglicol, etanol o isopropanol).

[0058] En otras realizaciones determinadas, la presente solicitud proporciona un método para preparar pellets no esféricos que comprenden (i) un ingrediente activo; (ii) un agente tipo cera; y (iii) un agente esferonizante, comprendiendo el método: (a) preparar una mezcla del ingrediente activo, el agente tipo cera, el agente esferonizante y un líquido; (b) extruir dicha mezcla para obtener un extruido; (c) fragmentar el extruido para formar pellets no esféricos; (d) secar los pellets no esféricos; y (e) calentar los pellets secos a una temperatura superior al punto de fusión del agente tipo cera.

[0059] En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para preparar pellets no esféricos, que comprende las etapas anteriores (a) a (d), pero no la etapa anterior (e).

25 [0060] En ciertas realizaciones, los pellets no esféricos se mezclan posteriormente con un vehículo que comprende uno o más ingredientes inactivos, tales como saporíferos.

[0061] En ciertas realizaciones, el líquido es agua. En otras realizaciones determinadas, el líquido comprende agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, propilenglicol, etanol o isopropanol).

30 [0062] En otro aspecto, la presente invención también proporciona pellets esféricos y no esféricos producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

[0063] En otro aspecto, la presente invención proporciona además métodos para preparar formas de dosificación que comprenden las composiciones descritas en la presente memoria.

- [0064]** En ciertas realizaciones, el método para preparar una forma de dosificación comprende llenar los pellets descritos en la presente memoria en un recipiente adecuado, tal como cápsulas, frascos y bolsas.
- [0065]** En ciertas realizaciones, el método para preparar una forma de dosificación 5 comprende mezclar los pellets descritos en la presente memoria con un vehículo, y suspender la mezcla resultante en agua u otra solución para formar una forma de dosificación de suspensión oral.
- [0066]** En ciertas realizaciones, el método para preparar una forma de dosificación comprende mezclar los pellets con alimentos humanos o pienso animal.
- 10 **[0067]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un animal que lo necesite, que comprende administrar al animal por vía oral una composición o una forma de dosificación que contiene una cantidad eficaz de la composición descrita en la presente memoria.
- 15 **[0068]** Por ejemplo, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para reducir el dolor, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 **[0069]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una deficiencia dietética, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un suplemento dietético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 **[0070]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una infección vírica, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un agente antiviral o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 **[0071]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un agente antiinfeccioso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 **[0072]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una úlcera o trastorno gastrointestinal, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente

memoria, que comprende una cantidad eficaz de un antiácido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [0073] En ciertas realizaciones, el método para tratar o prevenir una úlcera o trastorno gastrointestinal, comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una mezcla de una composición que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio descrita en la presente memoria, y una composición que comprende fosfato sódico tribásico descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la proporción del peso total de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio respecto al fosfato sódico tribásico es de aproximadamente 9:1.
- [0074] En cierta realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una infestación por parásitos o plagas que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición descrita en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un regulador del crecimiento de insectos.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0075]

- Figura 1. Perfiles de disolución representativos de pellets esféricos y no esféricos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2.
- Figura 2. Comparación de perfiles de disolución *in vitro* de glucosamina entre los pellets preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 y productos comerciales.
- Figura 3. Perfiles de disolución de pellets cilíndricos preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 medidos con dos meses de diferencia.
- Figura 4. Disolución *in vitro* de glucosamina de pellets esféricos de liberación sostenida que contienen clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina, ascorbato cálcico y sulfato de manganeso, preparados de acuerdo con el Ejemplo 5.
- Figura 5. Disolución *in vitro* de tramadol de pellets esféricos preparados de acuerdo con el Ejemplo 6.
- Figura 6. Disolución *in vitro* de pellets de azitromicina para suspensión oral preparados de acuerdo con los Ejemplos 7 y 8 y ZMAX™ por Pfizer, realizado de acuerdo con el método descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.984.403.
- Figura 7. Perfiles de disolución *in vitro* de glucosamina de pellets esféricos por

condiciones de calentamiento diferentes, preparados de acuerdo con el Ejemplo 17.

Figura 8. Perfiles de disolución *in vitro* de glucosamina de pellets esféricos preparados con diversos aceites de acuerdo con el Ejemplo 18.

5 Figura 9. Perfiles de disolución *in vitro* de tramadol de pellets esféricos preparados de acuerdo con el Ejemplo 19.

Figura 10. Perfiles farmacocinéticos de tramadol y su metabolito activo principal, M1, en caballos después de la administración oral de pellets esféricos de liberación sostenida de clorhidrato de tramadol.

10 Figura 11. Perfiles farmacocinéticos de tramadol y su metabolito activo principal, M1, en caballos después de la administración oral de clorhidrato de tramadol.

Figura 12. pH gástrico de caballo después de la administración oral de dos formulaciones de pellets esféricos de liberación sostenida de antiácido: (1) la formulación que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio preparada de acuerdo con el Ejemplo 11, y (2) la combinación 9:1 de pellets esféricos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y pellets esféricos que contienen fosfato sódico tribásico, también preparados de acuerdo con el Ejemplo 11.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0076] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de agentes farmacéuticamente activos en forma de pellets, que no requieren la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida.

25 Además, la presente invención proporciona formas de dosificación que comprenden dichas composiciones. Proporciona además métodos para preparar y usar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación.

[0077] A menos que se indique otra cosa, cualquier porcentaje es de peso en peso (p/p) respecto al peso total de una composición o al peso total de un pellet seco.

30 **[0078]** Como se usa en la presente invención, el término “aproximadamente” se refiere a cualquier valor en el intervalo del 90% al 110% de un valor especificado. Por ejemplo, aproximadamente 40°C se refiere a cualquier temperatura de 36°C a 44°C.

35 **[0079]** Como se usa en la presente invención, cualquier intervalo numérico enumerado en la presente memoria debe entenderse que incluye cualquier número

entero dentro del intervalo y, cuando sea aplicable (por ejemplo, concentraciones), fracciones de los mismos, tal como una décima y una centésima de un número entero (a menos que se indique otra cosa).

5 I. Composiciones

[0080] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que (a) comprende (i) un ingrediente activo, (ii) un agente tipo cera y (iii) un agente esferonizante, (b) está en forma de pellets y (c) proporciona la liberación sostenida del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la liberación sostenida del 10 ingrediente activo no requiere la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida sobre los pellets.

A. Ingrediente Activo

[0081] El ingrediente activo en la composición puede ser cualquier agente 15 farmacéuticamente activo (es decir, un compuesto o una composición, tal como un extracto de hierba, con efectos farmacéuticos, terapéuticos, nutricionales o cosméticos beneficiosos).

[0082] En ciertas realizaciones, el agente activo puede ser un analgésico o una sal 20 farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como paracetamol, un agente analgésico de acción central, opiatos, narcóticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y salicilato. En ciertas realizaciones, el agente activo es una combinación de dos o más analgésicos o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas realizaciones, el analgésico es tramadol o una sal farmacéuticamente del mismo (por ejemplo, tramadol, HCl).

[0083] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un suplemento dietético, tal 25 como vitaminas, minerales, hierbas u otras plantas medicinales, aminoácidos, proteínas y otras sustancias nutritivas o sus constituyentes. En ciertas realizaciones, el agente activo es una combinación de dos o más suplementos dietéticos. En ciertas realizaciones, el suplemento dietético es glucosamina o una 30 sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0084] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un agente antiviral o una sal 35 farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como abacavir, aciclovir, ganciclovir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, valaciclovir y zidovudina. En ciertas realizaciones, el agente activo es una combinación de dos agentes antivirales más o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0085] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un agente antiinfeccioso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como antibióticos (incluyendo antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos, cetólidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, cicloserina, vancomicina, 5 linezolid, oxazolidinona, pirimetamina, atovaquona, tigeciclina, glicilciclinas, antihelmínticos, antifúngicos, agentes antimaláricos, agentes antiprotozoarios, leprostáticos, agentes antituberculosos y antiparasitarios). En ciertas realizaciones, el agente antiinfeccioso es azitromicina, claritromicina, roxitromicina, eritromicina, 10 telitromicina, ciprofloxacina, una combinación de amoxicilina y clavulanato potásico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el agente activo es una combinación de dos o más agentes antiinfecciosos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0086] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un antiácido, tal como antiácidos de sodio (por ejemplo, fosfato trisódico, también denominado “fosfato 15 sódico tribásico”), antiácidos de calcio (por ejemplo, carbonato cálcico), antiácidos de aluminio (por ejemplo, hidróxido de aluminio), antiácidos de magnesio (por ejemplo, hidróxido de magnesio) y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el antiácido es hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, fosfato trisódico (también denominado “fosfato sódico tribásico”) o una combinación de dos 20 de o de estos tres compuestos. En ciertas realizaciones, el antiácido es una combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, o una combinación de fosfato trisódico e hidróxido de magnesio a una proporción en peso de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 ó 3:1.

[0087] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un regulador del 25 crecimiento de insectos (IGR) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como metopreno, kinopreno, hidropreno, difulbenzurón o piroproxifeno. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es una combinación de dos o más reguladores del crecimiento de insectos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0088] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 30 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un regulador del crecimiento de insectos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite de semilla de algodón hidrogenado; (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente 35 un 10% de almidón pregelatinizado.

[0089] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es un agente farmacéuticamente activo de alta dosis. Un agente farmacéuticamente activo de “alta dosis” se refiere a un agente farmacéuticamente activo que se administra por vía oral a una dosis diaria de aproximadamente, o superior a, 1 mg/kg de peso corporal a un paciente humano adulto o un sujeto no humano adulto (por ejemplo, un perro, gato, caballo, cerdo, etc.). En ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo de la presente invención tiene una dosis diaria de aproximadamente, o superior a, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 ó 50 mg/kg de peso corporal para un sujeto humano adulto o no humano adulto. En ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo de la presente invención tiene una dosis diaria de aproximadamente, o superior a, 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 ó 1000 mg para un sujeto humano adulto o no humano adulto. En ciertas realizaciones, los ingredientes activos son los que deben administrarse a al menos aproximadamente 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1 g por dosis en un régimen de dos veces al día, una vez al día o una vez por tratamiento.

[0090] Los agentes farmacéuticamente activos ejemplares de alta dosis incluyen tramadol (por ejemplo, tramadol HCl) (100 mg/dosis o más), aciclovir (200 mg/dosis), paracetamol (300 mg/dosis), metformina (por ejemplo, metformina HCl) (500 mg/dosis), gabapentina (100-800 mg/dosis), glucosamina, sulfato de glucosamina, glucosamina HCl (500 mg/dosis), etc.

[0091] Son ejemplos adicionales de los ingredientes de alta dosis niacina, azitromicina, valaciclovir, ursodiol, fosfolípidos de polieno, colestiramina, quitosán, fenbendazol, albendazol, febantel, carprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, morfina, meperidina, buprenorfina, butorfanol, metronidazol, sales de potasio, zileutón, sucralfato, glipizida, nabumetona, procainamida, tolmetina sódica, trisalicilato de colina y magnesio, guaifenesina, mesilato de eprosartán, etodolaco, acarbosa, ursodiol, polieno fosfatidilcolina, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vitaminas, minerales, hierros, antiácidos, extractos herbales y similares.

[0092] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es una combinación de dos o más agentes farmacéuticamente activos de alta dosis o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los dos o más agentes farmacéuticamente activos de alta dosis pueden o no tener efectos farmacéuticos similares.

[0093] Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un agente farmacéuticamente activo se refiere a una sal (incluyendo una sal de adición de ácidos) del agente

farmacéuticamente activo, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar excesiva, y eficaz para el uso deseado del agente farmacéuticamente activo.

5 **[0094]** En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es terapéuticamente eficaz para un sujeto humano (por ejemplo, un paciente humano adulto) o no humano (por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, un cerdo, etc.) a una dosis diaria de al menos aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal del sujeto, tal como de al menos aproximadamente 7, 5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40 ó 50 mg/kg del
10 peso corporal del sujeto.

15 **[0095]** En ciertas realizaciones, el ingrediente activo tiene una semivida corta. Un agente farmacéuticamente activo de “semivida corta” se refiere a un agente farmacéuticamente activo que tiene una semivida de aproximadamente, o inferior a, 10 horas. En ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo de la
15 presente invención tiene una semivida de aproximadamente, o inferior a
aproximadamente, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 ó 2 horas en un sujeto humano (por ejemplo, un paciente humano adulto) o no humano (por ejemplo, un perro, gato, caballo, cerdo, etc.). En general, un agente farmacéuticamente activo de una semivida corta es necesario tomarlo más de dos veces al día en sus formas de liberación inmediata
20 para mantener el nivel de concentración en sangre eficaz durante todo el día.

25 **[0096]** En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es tanto de semivida corta como de alta dosis. Dichos ingredientes activos incluyen, pero sin limitación: verapamilo HCl, cloruro potásico, cefdnir, propafenona HCl, hidroxiurea, bitartrato de hidrocodona, mesilato de delavirdina, mesilato de nelfinavir, polisulfato sódico de pentosán, tocainida HCl, fumarato de quetiapina, fexofenadina HCl, carafato, rifampina, moxifloxacina HCl, praziquantel, ciprofloxacina, fosfato de sodio y potasio, mandelato de metenamina, sotalol HCl, cefprozil, cefadroxil, metformina HCl, irbesartán, nefazodona HCl, gatifloxacina, didanosina, modafinilo, efavirenz, metaxalona, amantadina HCl, sulfato de morfina, ácido mefenámico, diltiazem HCl,
30 sevelamer HCl, albendazol, amoxicilina, clavulanato potásico, carbonato de litio, lamivudina, succinato de sumatriptán, nabumetona, zidovudina, cimetidina, clorpromazina HCl, valaciclovir HCl, buproprión HCl, ranitidina, sulfato de abacavir, aciclovir, aminobenzoato potásico, bromuro de piridostigmina, cloruro potásico, mononitrato de isosorbida, nicina, demeclociclina HCl, cefixima, naproxeno sódico,
35 tetraciclina HCl, cefuroxima axetilo, napsilato de propoxifeno, pirazinamida, acetato

de flecainida, simeticona, mebendazol, metdopa, clorotiazida, indinavir, penicilamina, meirosina, losartán potásico, tiobendazol, norfloxacina, hidroxiurea, procainamida, entacapona, valsartán, terbinafina HCl, tartrato de metaprotil, ofloxacina, levofloxacina, clorzoxazona, tolmetina sódica, tramadol HCl, bepridil HCl, fenitoína sódica, atorvastatina cálcica, gabapentina, celecoxib, fluconazol, doxepina HCl, mesilato de trovafloxacina, azitromicina, sertralina HCl, rifabutina, cefpodoxima proxetilo, mesalamina, etidronato disódico, nitrofurantoína, trisalicilato de colina y magnesio, teofilina, nizatidina, pancreatina, sulfato de quinidina, metocarbamol, micofenolato mefetilo, ganciclovir, mesilato de saquinavir, tolcapne, ticlopidina HCl, valganciclovir HCl, capecitabina, orlistat, colsevelam HCl, irbesartán, succimer, meperidina HCl, sulfato de hidroxicloroquinona, guaifenesina, mesilato de eprosartán, aminodarona HCl, felbamato, sulfato de pseudoefedrina, carisoprodol, venlafaxina, propanolol HCl, etodolaco, acebutolol, condrotina, pirvurato, vitaminas solubles en agua, creatina, isoflavona, betaína HCl, psyllium, ácido pantoténico, cloruro de cinc, gluconato de cinc, sulfato de cinc, hitoestrógeno, picnogenol, proantocianidina, sunteanina, metilsulfonil-metano, L-glutamina, calostros, biotina, acetil-L-carnitina, inositol, L-tirosina, s-adenosil metionina, bromelaína, 2-dimetilaminoetanol, picolinato de cromo y combinaciones de los mismos.

[0097] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede ser insoluble, ligeramente soluble, poco soluble, soluble o libremente soluble o muy soluble en agua. Estos términos se definen en la tabla siguiente de Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Términos descriptivos	Partes de disolvente necesarias por 1 parte de soluto
Muy soluble	<1
Libremente soluble	1-10
Soluble	10-30
Poco soluble	30-100
Ligeramente soluble	100-1000
Muy ligeramente soluble	1000-10.000
Prácticamente insoluble o insoluble	>10.000

25 [0098] En ciertas realizaciones, el ingrediente activo está presente en una cantidad de al menos aproximadamente un 0,1%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%,

40%, 45% ó 50%, 55% ó 60% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo está presente en una cantidad de como mucho aproximadamente un 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo está presente en el 5 intervalo de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 95%, tal como de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 85%, de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75%, de aproximadamente un 55% a aproximadamente un 70% o de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65%, o cualquier otro intervalo entre cualquiera de las cantidades mínimas 10 indicadas anteriormente y cualquiera de las cantidades máximas indicadas anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

[0099] En ciertas realizaciones, la composición puede comprender además un segundo agente farmacéuticamente activo. En ciertas realizaciones, el segundo agente farmacéuticamente activo puede ser de alta dosis y/o corta semivida. Por 15 ejemplo, en ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender clorhidrato de glucosamina y sulfato de condroitina, clorhidrato de tramadol y clorhidrato de glucosamina o clorhidrato de tramadol y paracetamol.

[0100] En ciertas realizaciones, el otro agente farmacéuticamente activo puede tener un efecto farmacéutico igual o similar al del primer agente farmacéuticamente 20 activo en una composición farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender tramadol y otro agente analgésico. En ciertas realizaciones, el segundo agente farmacéuticamente activo puede tener un efecto farmacéutico diferente del primer agente farmacéuticamente activo. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede 25 comprender glucosamina, condroitina, sulfato de manganeso y ascorbato cálcico.

[0101] En las realizaciones en las que una composición farmacéutica comprende dos o más agentes farmacéuticamente activos que producen un efecto farmacéutico aditivo, la cantidad de cada agente es generalmente inferior a la usada para cada agente en monoterapia (es decir, cuando los agentes se 30 administran en solitario). Por ejemplo, en una realización, la dosis de cada agente en la composición puede ser de 0,1 a 0,75 de la dosis usada en monoterapia, tal como de 0,25 a 0,75 de la dosis usada en monoterapia. En otra realización, la dosis de un agente es un cuarto de su dosis normal usada en monoterapia, y la dosis del otro agente es tres cuartos de su dosis normal usada en monoterapia. En otra 35 realización, la dosis de cada agente es de aproximadamente la mitad de su dosis

normal cuando se usa en monoterapia.

- [0102] En las realizaciones en las que una composición farmacéutica comprende dos o más agentes farmacéuticamente activos que producen un efecto farmacéutico sinérgico, la dosis combinada de los agentes es inferior a la de si los 5 dos agentes producen solamente un efecto farmacéutico aditivo. Por ejemplo, en una realización, la dosis de un agente es un cuarto de su dosis normal usada en monoterapia y la dosis del otro agente es también un cuarto de su dosis normal usada en monoterapia.

- [0103] En las realizaciones en las que una composición farmacéutica comprende 10 dos o más agentes que producen efectos farmacéuticos diferentes, la cantidad de cada agente debería ser suficiente para producir el efecto deseado del agente. En la mayoría de las realizaciones, la dosis de cada agente es similar a la usada en monoterapia. En otras realizaciones determinadas, la dosis de cada agente puede ser superior o inferior a la usada en monoterapia.

- [0104] La proporción en peso del primer agente respecto al segundo agente en una composición farmacéutica de la presente invención depende tanto de los agentes como de sus dosificaciones usadas en monoterapia. En ciertas realizaciones, la proporción en peso del primer agente respecto al segundo agente en una composición farmacéutica es de aproximadamente 1:1000 a 1000:1, tal como de 15 1:100 a 100:1, de 1:50 a 50:1, de 1:10 a 10:1, de 1:5 a 5:1, de 1:2 a 2:1, de 1:1 a 1:10, de 1:1 a 1:50, de 1:1 a 1:100, de 100:1 a 1:1, de 50:1 a 1:1 o de 10:1 a 1:1.

- [0105] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tramadol y otro agente analgésico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tramadol y un analgésico opioide. En otras realizaciones 20 determinadas, la composición farmacéutica comprende tramadol y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

- [0106] Los analgésicos opioides ejemplares que pueden incluirse en las 30 composiciones farmacéuticas que contienen tramadol incluyen, pero sin limitación, alfentanilo, alfaprodina, anileridina, apomorfina, betaprodina, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, codeinona, ciclorfán, cilcazocina, dextrometorfán, dextropropoxifeno, diamorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etoheptazina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, levalorfán, levorfanol, loperamida, meperidina, metadona, metopón, morfina, morfinona, nalbufina, normorfina, N-(2-feniletil)-normorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina 35 (meperidina), fenazocina, piminodina, propoxifeno, racemorfán, remifentanilo y

sufentanilo.

[0107] Los AINE ejemplares que pueden incluirse en composiciones farmacéuticas que contienen tramadol incluyen, pero sin limitación, aspirina , carprofeno, deracoxib, etodolaco, firocoxib, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, fluriprofeno, 5 ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, kietorolaco, ácido mefenámico, meloxicam, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxib, sulindaco y valdecoxib.

[0108] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como paracetamol. En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a paracetamol en la 10 composición es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:5.

[0109] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como diclofenaco. En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a diclofenaco es de aproximadamente 1:4 a 4:1, tal como de 1:2 a 3:1 y de 1:1 a 2,5:1.

[0110] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como aspirina. En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a aspirina es de aproximadamente 1:4 y 4:1; tal como entre 1:2 y 2:1. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol 20 como carprofeno. En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a carprofeno es de aproximadamente 3:1 a 10:1.

[0111] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como flupirtina. En una realización adicional, la proporción en peso de tramadol respecto a flupirtina es de aproximadamente 1:1 25 a 1:5.

[0112] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como codeína u oxicodona. En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a codeína u oxicodona es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 20:1, tal como de 30 aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1 y de aproximadamente 1:1 a 2:1.

[0113] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como AINE, donde la proporción en peso de tramadol respecto al AINE es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:200 y de aproximadamente 1:2 a 35 aproximadamente 1:20.

- [0114] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden tanto tramadol como un antagonista de canales de calcio (por ejemplo, nimodipina, nicardipina, nifedipina, diltiazem, verapamilo, galopamilo, flunarizina y cinarizina). En una realización determinada, la proporción en peso de tramadol respecto a antagonista de canales de calcio es de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 5:1.
- [0115] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen tramadol de la presente invención comprenden además ketoprofeno, ciproheptadina (antagonista de serotonina), prozosina (antagonista de receptor α -1-adrenérgico), clonidina (agonista de receptor α -2-adrenérgico), clomipramina (inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de serotonina) o xilamina (inhibidor irreversible selectivo de la recaptación de norepinefrina).
- [0116] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden glucosamina y un analgésico, tal como un AINE. Los AINE ejemplares incluyen, pero sin limitación, aspirina; fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, dipirona y apazona; indometacina; sulindaco; fenamatos tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, tolfenámico y etofenámico; ácido aril acético y compuestos de ácido propiónico tales como ácido 2-(*p*-isobutilfenil)propiónico (ibuprofeno); ácido alfametil-4-(2-tienil-carbonil)benceno acético (suprofeno); ácido 4,5-difenil-2-oxazol propiónico (oxaprozina); ácido rac-6-cloro-alfametil-carbazol-2-acético (carprofeno); ácido 2-(3-feniloxifenil)-propiónico, particularmente la sal de calcio dihidrato del mismo (fenoprofeno y fenoprofeno cálcico); ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico (naproxeno); ácido 4-(1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)- α -metilbenceno acético (indoprofeno); ácido 2-(3-benzofenil)propiónico (ketoprofeno); y ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico (flurbiprofeno) y ácido 1-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-acético (tolmetina). Los AINE ejemplares adicionales son compuestos dentro de la clase que incluye 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-acetato sódico dihidrato (zomepiraco sódico); 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil-2*H*-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido (piroxicam); ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-3-bifenilcarboxílico (diflunisal) o 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1*H*)-quinozolinona (procuaizona) e inhibidores de la Cox-2 tales como rofecoxib y celecoxib.
- [0117] En ciertas realizaciones, la proporción en peso de glucosamina respecto al analgésico en las composiciones farmacéuticas anteriores es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 100:1, tal como de aproximadamente 1:1 a

aproximadamente 20:1 y de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1.

[0118] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen glucosamina de la presente invención comprenden además ibuprofeno, diclofenaco, tramadol o paracetamol. En ciertas realizaciones, la proporción en peso de glucosamina respecto a ibuprofeno, diclofenaco, tramadol o paracetamol es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 100:1, tal como de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 y de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1.

[0119] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención comprende glucosamina (por ejemplo, clorhidrato de glucosamina y sulfato de glucosamina), colágeno hidrolizado y un bioflavanol (por ejemplo, proantocianidina, leucocianidina, pcinogenol y los extraídos de semillas de uva, corteza de pino o raíz de cúrcuma).

B. Agentes tipo Cera

[0120] Las composiciones de la presente invención también comprenden un agente tipo cera que es un material farmacéuticamente aceptable capaz de formar, junto con el ingrediente activo y un agente esferonizante, pellets esféricos o no esféricos, y proporcionar la liberación sostenida del ingrediente activo.

[0121] Un “agente tipo cera”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un material natural, semisintético o sintético que es plástico (es decir, maleable) a temperaturas ambientales normales (es decir, 20-25°C), tiene un punto de fusión por encima de 40°C y es muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble o insoluble en agua (por ejemplo, que tiene una solubilidad en agua inferior a aproximadamente 1:5000 (p/p)) y está compuesto por un éster de alcohol graso y ácidos grasos saturados e insaturados, glicéridos (mono-, di- o triglicéridos) de ácidos grasos saturados e insaturados, grasa hidrogenada, aceite vegetal hidrogenado, colesterol, hidrocarbono, polímero hidrófobo que tiene una cadena principal de hidrocarbono, polímero hidrófilo que tiene una cadena principal de hidrocarbono o una combinación de uno o más de los compuestos enumerados anteriormente.

[0122] Un agente tipo cera, como se usa en la presente memoria, incluye comúnmente una cera conocida, tal como ceras de animales e insectos (por ejemplo, cera de abeja, cera china, cera de goma laca, cera de esperma de ballena, cera de lanolina), ceras vegetales (por ejemplo, cera de *Myrica* sp., cera de candelilla, cera de carnaúba, cera de ricino, cera de esparto, cera de Japón, cera de

jojoba, cera ouricury, cera de salvado de arroz), ceras minerales (por ejemplo, ceras ceresina, cera montana extraída de lignito y carbón bituminoso, ozocerita, ceras de turba), ceras de petróleo (por ejemplo, cera de parafina, cera microcristalina) y ceras sintéticas (por ejemplo, ceras de polietileno, cera de Fischer-Tropsch), ceras 5 químicamente modificadas (por ejemplo, ceras esterificadas o saponificadas), ceras de amida sustituida y α -olefinas polimerizadas). En ciertas realizaciones, la cera es un éster de etilenglicol y dos ácidos grasos.

10 [0123] La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a ser compatible con otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el destinatario de la misma.

[0124] En ciertas realizaciones, el agente tipo cera es termoplástico, con un punto de fusión por encima de 40°C (por ejemplo, de aproximadamente 45°C) e inferior a 120°C (por ejemplo, inferior a 110°C), incluyendo cualquier valor entre 40°C y 120°C. En ciertas realizaciones, el agente tipo cera tiene un punto de fusión en un 15 intervalo formado por dos valores cualquiera entre 40°C y 120°C, tal como entre 50°C y 100°C.

[0125] Para cumplir el deseo de una liberación sostenida, el agente tipo cera debería ser sustancialmente no degradable e insoluble en fluidos gastrointestinales en la franja de tiempo pertinente (por ejemplo, durante 10-12 horas cuando se usa 20 en una composición que proporciona una liberación sostenida para una administración dos veces al día) y al menos en la fase de liberación inicial (por ejemplo, la primera hora, las primeras dos horas o las primeras tres horas).

[0126] En ciertas realizaciones, el agente tipo cera son aceites vegetales hidrogenados, tales como aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de 25 semilla de algodón parcialmente hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado y alcohol estearílico.

[0127] En ciertas realizaciones, el agente tipo cera está presente en la composición en una cantidad de al menos aproximadamente un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente 30 tipo cera está presente en una cantidad de como mucho aproximadamente un 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente tipo cera está presente en el intervalo de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 40%, tal como de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 5% 35 a aproximadamente un 40%, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un

40% o cualquier otro intervalo entre cualquiera de las cantidades mínimas indicadas anteriormente y cualquiera de las cantidades máximas indicadas anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

5 C. Agente Esferonizante

[0128] Las composiciones de la presente invención comprenden además un agente esferonizante, que es un material farmacéuticamente aceptable capaz de formar, junto con el agente de liberación sostenida tipo cera y el ingrediente activo, pellets esféricos y no esféricos.

10 [0129] Un “agente esferonizante”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente que, junto con un ingrediente activo y un agente tipo cera, forma una masa plástica cohesiva que puede esferonizarse posteriormente para producir pellets esféricos o fragmentarse para formar pellets no esféricos.

15 [0130] En ciertas realizaciones, el agente esferonizante es celulosa microcristalina, tal como el producto comercializado con el nombre comercial “AVICEL™”. Otros agentes esferonizantes ejemplares incluyen carboxilmetylcelulosa sódica, almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado). En cierta realización, el agente esferonizante es una combinación de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

20 [0131] En ciertas realizaciones, el agente esferonizante (por ejemplo, celulosa microcristalina o una combinación de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado) está presente en la composición en una cantidad de al menos aproximadamente un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente esferonizante está presente en una cantidad de como mucho aproximadamente un 11%, 12%, 13%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el agente esferonizante está presente en el intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40%, tal como de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 15%, de aproximadamente un 9% a aproximadamente un 12%, o cualquier otro intervalo entre cualquiera de las cantidades mínimas indicadas anteriormente y cualquiera de las cantidades máximas indicadas anteriormente, p/p respecto al peso total de la composición.

D. Liberación Sostenida

[0132] La composición de la presente invención proporciona la liberación sostenida del ingrediente activo.

5 **[0133]** La expresión “liberación sostenida”, como se usa en la descripción de la presente invención, se refiere a la liberación del ingrediente activo más lentamente que la de una forma de dosificación de liberación inmediata. El término puede usarse indistintamente con “liberación lenta”, “liberación controlada” o “liberación prolongada”. La propiedad de liberación sostenida de una composición se mide típicamente mediante un método de disolución *in vitro* y se confirma mediante un
10 perfil de concentración en sangre-tiempo *in vivo* (es decir, un perfil farmacocinético).

15 **[0134]** La expresión “formas de dosificación de liberación inmediata” se refiere a formas de liberación en las que al menos el 75% del ingrediente activo se libera o disuelve en aproximadamente media hora después de su administración. Dichas formas de dosificación de liberación inmediata incluyen comprimidos, cápsulas, multiparticulados, polvos para suspensión oral y sobrecitos de un ingrediente activo. Los ejemplos de formas de dosificación de liberación inmediata incluyen, pero sin limitación, diversos productos de cápsulas y comprimidos de glucosamina disponibles en el mercado, como se describe en la presente memoria en el Ejemplo 3.

20 **[0135]** En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen un perfil de liberación bifásico, en el que la primera fase libera el 10-60% del ingrediente activo en aproximadamente 1 hora y la segunda fase libera el resto del ingrediente activo, de una forma casi lineal, durante al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 horas. Un agente farmacéuticamente activo se libera de una forma “casi lineal” durante un periodo de tiempo especificado si la velocidad de liberación del agente no cambia más del 20% durante ninguna hora dentro del periodo de tiempo especificado.

25 **[0136]** En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida mediante el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3 de: aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% del ingrediente activo liberado después de 1 hora; aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% del ingrediente activo liberado después de 2 horas; aproximadamente un 30% a aproximadamente un 80% del ingrediente activo liberado después de 4 horas; aproximadamente un 40% a aproximadamente un 90% de la liberación de ingrediente activo después de 8 horas; y aproximadamente

un 50% a aproximadamente un 100% de la liberación de ingrediente activo después de 12 horas. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es glucosamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0137] En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3 de: aproximadamente un 0% a aproximadamente un 30% después de 2 horas; aproximadamente un 5% a aproximadamente un 35% después de 4 horas, aproximadamente un 10% a aproximadamente un 40% después de 8 horas; aproximadamente un 15% a aproximadamente un 45% después de 16 horas; 10 aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% después de 24 horas. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0138] En ciertas realizaciones, la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida mediante el método estándar de canasta USP de acuerdo con el Ejemplo 3 de como mucho aproximadamente un 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 15 80% o 90% del ingrediente activo liberado después de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24 horas.

[0139] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención, tras su administración oral a un paciente humano o no humano que lo necesite, proporciona la liberación de su ingrediente activo a una velocidad tal que el nivel en sangre del ingrediente activo en el paciente se mantiene dentro del intervalo terapéutico (es decir, a o por encima de la concentración mínima eficaz (CME) pero por debajo de los niveles tóxicos) durante al menos aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 25 144 ó 168 horas.

[0140] La CME de un agente farmacéuticamente activo de interés en un paciente humano o no humano puede determinarse usando procedimientos apropiados conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Grond et al., British Journal of Clinical Pharmacology 48: 254-7, 1999; y Lehmann et al., Clinical Journal of Pain 6: 212-20, 30 1990 para determinar la CME de tramadol en seres humanos).

[0141] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención, cuando se administra por vía oral a un paciente que lo necesite a la dosis diaria equivalente de una formulación de liberación inmediata, proporciona una concentración plasmática de su ingrediente activo a o por encima de su concentración mínima eficaz durante 35 un periodo de tiempo al menos aproximadamente igual a, o de aproximadamente 2,

3, 4 ó 5 veces el de la formulación de liberación inmediata administrada a una dosis diaria convencional (es decir, la dosis diaria de acuerdo con la descripción de producto oficial para la formulación o la dosis autorizada por una autoridad reguladora (por ejemplo, la FDA de los Estados Unidos) para la formulación).

5

E. Forma Física-Pellets

[0142] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está en forma de pellets.

10 **[0143]** El término “pellets” se refiere a pequeñas partículas con formas y tamaños aproximadamente uniformes. Una “partícula pequeña” se refiere a una partícula cuyo diámetro, longitud, altura, anchura o similar es como mucho de 10 mm (por ejemplo, como mucho de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 mm). Las partículas pequeñas tienen tamaños aproximadamente uniformes si el diámetro, longitud, altura, anchura o similar de la partícula más pequeña es al menos aproximadamente la mitad del diámetro, longitud, altura, anchura o similar promedio de las partículas, y si el diámetro, longitud, altura, anchura o similar de la partícula más grande es como mucho aproximadamente un doble del diámetro, longitud, altura, anchura o similar promedio de las partículas.

15 **[0144]** En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está en forma de pellets esféricos. La expresión “pellets esféricos” se refiere a pellets, perlas, partículas, esferoides o similares que son de forma redondeada o casi redondeada (es decir, que tienen o se aproximan a la forma de una esfera pequeña).

20 **[0145]** En ciertas realizaciones, los pellets esféricos tienen una textura superficial lisa. Dichas características físicas conducen a propiedades fluidas excelentes, “sensación en la boca” mejorada, facilidad de deglución y facilidad de recubrimiento uniforme, si es necesario.

25 **[0146]** En ciertas realizaciones, el tamaño promedio (es decir, el diámetro promedio) de los pellets esféricos de acuerdo con esta invención puede ser de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm, incluyendo cualquier intervalo formado por dos valores cualquiera entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 3 mm, tal como de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm o de 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm. En ciertas realizaciones, el tamaño promedio de los pellets esféricos es de aproximadamente 1 mm. En ciertas realizaciones, el tamaño promedio de los pellets esféricos es de al

menos aproximadamente 0,2, 0,4, 0,5, 0,6, 0,8, 1, 1,2, 1,4 ó 1,5 mm.

[0147] En ciertas realizaciones, los tamaños de los pellets esféricos de acuerdo con esta invención varían dentro de un intervalo de como mucho aproximadamente un 5%, 10%, 15% o 20%. En otras palabras, en ciertas realizaciones, los diámetros de 5 los pellets esféricos de acuerdo con esta invención varían dentro de un intervalo de como mucho aproximadamente un 5%, 10%, 15% ó 20%. Las variaciones de tamaño estrechas proporcionan pellets con una homogeneidad esférica suficiente de modo que pueden recubrirse convenientemente para su identificación, estabilidad, enmascaramiento del sabor, aplicaciones de liberación retardada o de 10 liberación sostenida o controlada. Además, las variaciones de tamaño estrechas permiten que dichos pellets tengan un recubrimiento de un espesor homogéneo.

[0148] En ciertas realizaciones, la distribución por tamaño de los pellets esféricos puede variar de una forma estadística. Por ejemplo, la distribución por tamaño puede ser en una curva en forma de campana en la que de aproximadamente un 15 90% a aproximadamente un 95% del número de pellets estén dentro de un intervalo de tamaño que varía entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 20% de los tamaños promedios mencionados anteriormente.

[0149] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención puede estar en forma de pellets no esféricos (es decir, en forma distinta de pellets 20 esféricos), tal como pellets cilíndricos. En ciertas realizaciones, los pellets cilíndricos pueden tener una altura aproximadamente igual a aproximadamente 2-3 veces el diámetro de cilindro. En ciertas realizaciones, el diámetro de cilindro promedio es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm, incluyendo cualquier intervalo formado por dos valores cualquiera entre aproximadamente 0,1 25 mm y aproximadamente 3 mm, tal como de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm o de 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm. En ciertas realizaciones, el diámetro cilíndrico promedio de los pellets cilíndricos es de aproximadamente 1 mm. En ciertas realizaciones, las alturas de los pellets no esféricos es aproximadamente la misma.

[0150] Los pellets de acuerdo con la invención tienen un menor contenido de agua. En realizaciones particulares, el contenido de agua en los pellets es inferior a 30 aproximadamente un 5%, 4%, 3% o 2% del peso total de los pellets secos.

F. Ingredientes Adicionales y Recubrimiento

[0151] Opcionalmente, la composición de la presente invención puede comprender 35

uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables, incluyendo aglutinantes, antioxidantes y colorantes.

5 [0152] Los aglutinantes adecuados incluyen hidroxialquil celulosas solubles en agua, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica de sodio (CMC) o polímeros insolubles en agua tales como almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500TM por Colorcon), polímeros o copolímeros acrílicos o alquil celulosas tales como etil celulosa.

[0153] Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina E o palmitato de ascorbilo.

10 [0154] Los colorantes adecuados pueden seleccionarse de cualquier pigmento, colorante o laca FD&C.

[0155] En ciertas realizaciones, estos otros ingredientes pueden estar presentes en los pellets como mucho en aproximadamente un 30%, 20%, 10% o 5% del peso total de los pellets secos.

15 [0156] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención proporciona la liberación sostenida de un ingrediente activo sin la necesidad de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida. En otras palabras, la matriz de los pellets solamente es suficiente para proporcionar la liberación sostenida del ingrediente activo.

20 [0157] La expresión “recubrimiento de barrera de liberación sostenida” se refiere a un recubrimiento en una forma de dosificación (por ejemplo, pellets esféricos o no esféricos) que ralentiza sustancialmente la liberación del ingrediente activo de la forma de dosificación. Más específicamente, la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida en una forma de dosificación reduce la velocidad de disolución *in vitro* del ingrediente activo en las primeras dos horas (medido por el método descrito en la presente memoria) en al menos aproximadamente un 50%.

25 [0158] Se prefieren pellets de liberación sostenida no recubiertos sobre pellets recubiertos para un menor coste de fabricación y complejidad de aumento a escala. Un recubrimiento de barrera de liberación sostenida típico para pellets comprende polímeros insolubles en agua, tales como etilcelulosa, que habitualmente se aplican en un disolvente orgánico o en una dispersión acuosa patentada (por ejemplo, SURELEASETM por Colorcon). El sistema de recubrimiento orgánico requiere un equipo e instalaciones a prueba de fuego o explosiones caros y medidas de protección ambiental. Los sistemas de dispersión acuosa patentados son generalmente de alto coste y, debido al área superficial enormemente aumentada,

los pellets requieren una cantidad mucho mayor de recubrimiento basada en el peso en comparación con los comprimidos. Por ejemplo, un peso de recubrimiento de liberación sostenida típico para un comprimido es de aproximadamente un 1-5% del peso total de los comprimidos recubiertos, mientras que los pellets necesitarían tanto como el 20-50% del peso total de los pellets recubiertos para conseguir la misma propiedad de liberación sostenida (de nuevo debido al mayor área superficial para los pellets). Por lo tanto, el coste de una dispersión de recubrimiento acuosa patentada puede convertirse en una limitación seria de la viabilidad de fabricación de un producto de pellets de liberación sostenida. Además, el recubrimiento de pellets se realiza normalmente usando un aparato de recubrimiento de lecho fluido, que es más costoso de adquirir y hacer funcionar que los aparatos de recubrimiento en recipiente usados convencionales para comprimidos.

[0159] Otra razón para preferir pellets de matriz de liberación sostenida sobre pellets recubiertos es el riesgo de absorción rápida. Este fenómeno se produce cuando existen aberturas o defectos no deseados en el recubrimiento, que pueden causarse durante la fabricación o por el paciente mientras manipula la forma de dosificación, o por masticación involuntaria de la misma. Las pequeñas aberturas o grietas en el manto de recubrimiento causan el contacto del interior con los fluidos corporales, estableciendo una liberación catastrófica del ingrediente activo y provocando una cuestión de seguridad grave.

[0160] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención no está recubierta con un recubrimiento de barrera de liberación sostenida. No obstante, pueden aplicarse otros recubrimientos funcionales tales como de enmascaramiento del sabor, barrera de color (tal como para su identificación) o barrera contra la humedad (tal como para mejorar la estabilidad o la vida útil) a los pellets de liberación sostenida de esta invención. En otro ejemplo en el que puede ser necesario un recubrimiento de liberación no sostenida, el ingrediente activo puede ser demasiado agresivo para el estómago u otras partes del sistema gastrointestinal o puede tender a descomponerse por los jugos gástricos. En tales casos, el ingrediente activo necesita mantenerse separado de los factores ambientales mediante una técnica adecuada tal como un recubrimiento entérico, por ejemplo, por recubrimiento de los pellets con una capa de polímeros que sea insoluble en el entorno gástrico ácido y se disuelva sólo en el intestino.

[0161] En ciertas realizaciones, aunque no es necesario, puede aplicarse un recubrimiento de barrera de liberación sostenida a los pellets de la presente

invención. La presencia del recubrimiento de barrera de liberación sostenida ralentiza además la liberación del ingrediente activo en los pellets.

[0162] Los materiales de recubrimiento de liberación sostenida adecuados incluyen ceras insolubles en agua y polímeros tales como polimetacrilatos (por ejemplo, los 5 polímeros EUDRAGIT™) o celulosas insolubles en agua, tales como alquil celulosas (por ejemplo, etilcelulosa). Opcionalmente, pueden incluirse polímeros solubles en agua tales como polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua tales como hidroxipropilmetylcelulosa o hidroxipropilcelulosa. Son componentes adicionales que pueden añadirse agentes solubles en agua tales como polisorbato. En cierta 10 realización, también puede añadirse un plastificante adecuado. En cierta realización, el material de recubrimiento comercializado con el nombre comercial SURELEASE™ (Colorcon), que es una dispersión de etilcelulosa, puede usarse para formar un recubrimiento sobre los pellets de la presente invención.

15 **G. Formulaciones Ejemplares**

[0163] A menos que se proporcione otra cosa, las formulaciones ejemplares descritas en esta subsección pueden comprender cualquier ingrediente activo, especialmente uno o más de los descritos específicamente anteriormente. Además, 20 dichas formulaciones ejemplares están en forma de pellets y proporcionan la liberación sostenida del ingrediente activo (por ejemplo, teniendo una velocidad de disolución *in vitro* del ingrediente activo medida por el método estándar de canasta USP de, como mucho, aproximadamente un 90% del ingrediente activo liberado después de 2 horas) sin requerir la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida sobre los pellets.

25 [0164] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención en forma de pellets comprende: (a) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% de un ingrediente activo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de un agente tipo cera; y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de un agente esferonizante.

30 [0165] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención en forma de pellets comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un ingrediente activo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de un agente tipo cera; y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de un agente esferonizante.

35 [0166] En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención en forma

de pellets comprende: (a) de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75% de un ingrediente activo; (b) de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% de un agente tipo cera; y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de un agente esferonizante.

- 5 **[0167]** En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención en forma de pellets comprende: (a) de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% de un ingrediente activo; (b) de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% de un agente tipo cera; y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de un agente esferonizante. En ciertas realizaciones, la
10 composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y
15 (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

- [0168]** En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% aproximadamente un 85% de un suplemento dietético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a
20 aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

- [0169]** En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de
25 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiviral o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un
30 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

- [0170]** En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de
aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiinfeccioso
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a

aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

- 5 [0171] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un antiácido; (b) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- 10 [0172] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 90% de un agente farmacéuticamente activo de alta dosis; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- 15 [0173] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un regulador del crecimiento de insectos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- 20 [0174] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% de tramadol o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, clorhidrato de tramadol); (b) de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina.
- 25 [0175] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% de glucosamina o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de glucosamina); (b) de aproximadamente un 15% a aproximadamente

un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina.

[0176] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 5 aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% de azitromicina o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de azitromicina); (b) de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); y (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina.
10

[0177] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 15 aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% de aciclovir o valaciclovir; (b) de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); y (c) de 20 aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina.

[0178] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 25 aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de una combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en una proporción 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 ó 1:3; (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); (c) de 30 aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina y (d) de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0179] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 25 aproximadamente un 40% al 65% de hidróxido de aluminio, (b) de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 30% de hidróxido de magnesio, (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado); y (d) de 30 aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina y (e) de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

[0180] En ciertas realizaciones, la composición comprende: (a) de 35 aproximadamente un 50% al 75% de fosfato sódico tribásico, (b) de aproximadamente un 10% al 30% de aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado), (c) de aproximadamente un 5% a

aproximadamente un 15% de celulosa microcristalina y (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

- [0181] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una mezcla de una de las dos composiciones descritas anteriormente en esta subsección, que
- 5 contienen tanto hidróxido de aluminio como hidróxido de magnesio en forma de pellets, con la composición descrita anteriormente en esta subsección que contiene fosfato sódico tribásico. En ciertas realizaciones, la proporción en peso de la composición que contiene tanto hidróxido de aluminio como hidróxido de magnesio respecto a la composición que contiene fosfato sódico tribásico es de
- 10 aproximadamente 9:1.

II. Formas de Dosificación

- [0182] En otro aspecto, se proporcionan formas de dosificación oral que comprenden las composiciones descritas en la presente memoria.
- 15 [0183] La expresión “forma de dosificación oral” se refiere a un dispositivo que en su conjunto suministra, por ingestión oral, la cantidad deseada de un ingrediente activo para conseguir una dosis deseada del ingrediente activo. Típicamente, la forma de dosificación oral es un polvo para suspensión oral, un paquete o sobrecito de dosis unitaria, un comprimido o una cápsula.
- 20 [0184] En ciertas realizaciones, los pellets de esta invención pueden mezclarse con un vehículo y envasarse en un recipiente tal como un frasco con tapón de rosca. Antes de la dosificación, a la mezcla se añade agua u otro líquido y se agita para formar una “suspensión oral”. En esta suspensión oral, los pellets que contienen el ingrediente activo pueden (a) suspenderse completamente en el vehículo o (b)
- 25 suspenderse parcialmente en el vehículo y parcialmente en la solución con el vehículo.
- [0185] El término “vehículo” se refiere a una mezcla de ingredientes farmacéuticamente aceptables unidos para facilitar la suspensión de pellets y mejorar el sabor de una suspensión oral. Un vehículo útil en esta invención puede
- 30 contener agentes de suspensión, agentes antiapelmazantes, cargas, edulcorantes, saporíferos, colorantes y/o lubricantes.
- [0186] Los ejemplos de agentes de suspensión o espesantes incluyen goma xantana, almidón, goma guar, alginato sódico, carboximetilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ácido poliacrílico, gel de
- 35 sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio y dióxido de titanio.

- [0187] Los ejemplos de agentes antiapelmazantes o cargas incluyen óxido de silicio coloidal y lactosa.
- [0188] Pueden emplearse otros excipientes convencionales en las composiciones de esta invención, incluyendo los excipientes bien conocidos en la técnica.
- 5 Generalmente, pueden usarse excipientes tales como pigmentos, lubricantes, edulcorantes, saporíferos y etcétera para fines habituales y en las cantidades típicas sin afectar perjudicialmente a las propiedades de las composiciones.
- [0189] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación puede envasarse en un frasco, paquete, bolsa, sobrecito o cápsula.
- 10 [0190] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende el ingrediente activo en una dosis de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 gramos por dosis.
- [0191] En ciertas realizaciones, la invención proporciona formas de dosificación unitaria que comprenden pellets de clorhidrato de tramadol como se describen en la 15 presente memoria, en una cantidad tal que las formas de dosificación contienen una cantidad eficaz de clorhidrato de tramadol. En ciertas realizaciones, dichas formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de clorhidrato de tramadol por unidad, tal como de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg de clorhidrato de tramadol por unidad, o de 20 aproximadamente 25 mg a aproximadamente 65 mg de clorhidrato de tramadol por unidad.
- [0192] En ciertas realizaciones, la invención proporciona formas de dosificación unitaria que comprenden pellets de clorhidrato de glucosamina como se describen en la 25 presente memoria, en una cantidad tal que las formas de dosificación contienen una cantidad eficaz de clorhidrato de glucosamina. En ciertas realizaciones, dichas formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 10.000 mg de clorhidrato de glucosamina por unidad, tal como de aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2500 mg de clorhidrato de glucosamina por unidad para un paciente humano, o de aproximadamente 5000 30 mg a aproximadamente 50.000 mg de clorhidrato de glucosamina por unidad para un paciente equino.
- [0193] En ciertas realizaciones, la invención proporciona formas de dosificación unitarias que comprenden pellets de azitromicina o una sal farmacéutica de la misma, como se describen en la presente memoria, en una cantidad tal que las 35 formas de dosificación contienen una cantidad eficaz de azitromicina. En ciertas

realizaciones, dichas formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 3000 mg de azitromicina por unidad, tal como de aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2500 mg de azitromicina por unidad o aproximadamente 2000 mg de azitromicina por unidad.

- 5 **[0194]** En ciertas realizaciones, la mezcla de los pellets de la presente invención y un vehículo puede mezclarse con agua para formar una suspensión oral. En otras realizaciones determinadas, pueden usarse otros líquidos en lugar de agua, tales como café, té, leche y diversos zumos. En ciertas realizaciones, puede usarse la mezcla de agua mixta y otros excipientes, incluyendo tensioactivos, espesantes, 10 agentes de suspensión y similares para preparar una suspensión oral.

[0195] Dependiendo de la proporción de sólido respecto a líquido, la forma de dosificación de pellets de liberación sostenida también puede estar en forma de una pasta, concentrado o suspensión.

- 15 **[0196]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es para el uso de una dosis única. La expresión “dosis única”, como se usa en la presente memoria, se refiere a administrar sólo una dosis de un ingrediente activo en todo el transcurso 15 de la terapia.

- 20 **[0197]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo en el paciente a, o por encima de, su concentración mínima eficaz durante al menos aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 ó 168 horas.

- 25 **[0198]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo en el paciente a, o por encima de, su concentración mínima eficaz durante un período de tiempo que es de al menos aproximadamente 2, 3, 4 ó 5 veces el de una formulación de liberación inmediata administrada a una dosis convencional.

- 30 **[0199]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación es adecuada para su administración a un paciente que lo necesite a, o no más de, una o dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete días, una vez cada uno, dos, tres o cuatro semanas, o una vez por tratamiento.

III. Métodos de Preparación de Composiciones

- 35 **[0200]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar las composiciones y formas de dosificación descritas en la presente memoria.

- [0201] Por ejemplo, en un aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar pellets esféricos o no esféricos que comprenden (i) un ingrediente activo; (ii) un agente tipo cera; y (iii) un agente esferonizante, comprendiendo el método: (a) preparar una mezcla del ingrediente activo, el agente tipo cera, el agente esferonizante y un líquido; (b) extruir dicha mezcla para obtener un extruido; (c) esferonizar el extruido para formar pellets esféricos o fragmentar el extruido para formar pellets no esféricos; (d) secar los pellets esféricos; y (e) calentar los pellets secos a una temperatura superior al punto de fusión del agente tipo cera.
- [0202] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para preparar pellets esféricos de liberación sostenida de la presente invención, que comprende:
- (i) mezclar componentes en polvo seco que comprenden un ingrediente activo, un agente de liberación sostenida tipo cera, un agente esferonizante y otros ingredientes opcionales con un líquido para formar una masa homogénea y uniformemente humedecida,
 - (ii) extruir la masa húmeda en hebras cilíndricas “tipo espagueti” (“extruidos”),
 - (iii) esferonizar los extruidos, lo que fragmenta las hebras en cilindros cortos y las enrolla en esferas,
 - (iv) secar las esferas, y
 - (v) calentar las esferas secas a una temperatura que supere el punto de fusión del agente de liberación sostenida tipo cera.
- [0203] En ciertas realizaciones relacionadas, un método para preparar pellets esféricos de liberación sostenida de la presente invención comprende las etapas (i) a (iv) como se han descrito anteriormente, pero no la etapa (v) como se ha descrito anteriormente.
- [0204] En ciertas realizaciones, los pellets esféricos pueden producirse añadiendo agua a una mezcla seca de un ingrediente activo, un agente tipo cera, un agente esferonizante y otros ingredientes opcionales y extruyendo la masa húmeda formada de este modo a través de un orificio pequeño (típicamente de aproximadamente 1 mm). Despues, el material extruido se pone en un esferonizador en el que se centrifuga a alta velocidad. Durante esta etapa, los extruidos se rompen y se redondean en pellets, determinándose el tamaño por el tamaño del orificio de extrusión.
- [0205] Para producir extruidos adecuados para una esferonización posterior, la masa húmeda debe tener la cohesividad y plasticidad apropiadas para experimentar una deformación plástica y fluir a través del orificio como extruidos

cilíndricos. Además, el procedimiento de esferonización posterior requiere que los extruidos sean lo bastante friables para romperse en longitudes cortas, pero lo bastante plásticos para que las longitudes cortas formen esferas, y no tan húmedos o pegajosos que las esferas se aglomeren y se conviertan en esferas de un tamaño superior o se peguen a la placa de centrifugación del esferonizador.

[0206] Las proporciones del agente tipo cera respecto al agente esferonizante, así como el contenido de agua en los extruidos húmedos, pueden ajustarse para producir extruidos húmedos adecuados para la esferonización. En ciertas realizaciones, la proporción del agente tipo cera respecto al agente esferonizante está en un intervalo de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:14 en peso (incluyendo cualquier intervalo formado por dos valores cualquiera entra aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:14), el contenido de agua en los extruidos húmedos en el intervalo de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 90% (incluyendo cualquier intervalo formado por dos valores cualquiera entre aproximadamente un 30% y aproximadamente un 90%) basándose en el peso de la masa húmeda.

[0207] En ciertas realizaciones, la masa húmeda se produce con un disolvente orgánico o su mezcla con agua. El disolvente orgánico puede seleccionarse basándose en su capacidad para formar una masa húmeda esferonizable, para dar una baja toxicidad y para eliminarse por las etapas de secado hasta un nivel residual reducido. Para seleccionar un disolvente seguro, puede hacerse referencia a los Disolventes de Clase 2 y Clase 3 como se enumeran en "Guidance for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents" de la FDA de los Estados Unidos. Los ejemplos de dichos disolventes incluyen:

25

Disolventes de Clase 2

Disolvente	PDE (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
Acetonitrilo	4,1	410
Clorobenceno	3,6	360
Cloroformo	0,6	60
Ciclohexano	38,8	3.880
1,2-Dicloroetano	18,7	1.870
Diclorometano	6,0	600
1,2-Dimetoxietano	1,0	100

- 42 -

Disolvente	PDE (mg/día)	Límite de Concentración (ppm)
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	10,9	1.090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	8,8	880
11,4-Dioxano	3,8	380
2-Etoxietanol	1,6	160
Etilenglicol	6,2	620
Formamida	2,2	220
Hexano	2,9	290
Metanol	30,0	3.000
2-Metoxietanol	0,5	50
Metilbutilcetona	0,5	50
Metilciclohexano	11,8	1.180
<i>N</i> -Metilpirrolidona	5,3	530
Nitrometano	0,5	50
Piridina	2,0	200
Sulfofano	1,6	160
Tetrahidrofurano	7,2	720
Tetralina	1,0	100
Tolueno	8,9	890
11,1,2-Tricloroetano	0,8	80
Xileno ¹	21,7	2.170

Disolventes de Clase 3

Ácido acético	Heptano
Acetona	Acetato de isobutilo
Anisol	Acetato de isopropilo
1-Butanol	Acetato de metilo
2-Butanol	13-Metil-1-butanol
Acetato de Butilo	Metiletil cetona
Éter <i>terc</i> -butilmítico	Metilisobutil cetona
Cumeno	2-Metil-1-propanol
Dimetil sulfóxido	Pentanel
Etanol	1-Pentanol

Acetato de etilo	1-Propanol
Éter etílico	2-Propanol
Formato de Etilo	Acetato de propilo
Ácido fórmico	

[0208] En ciertas realizaciones, se usan mezclas de propilenglicol y agua, etanol y agua, isopropanol y agua para producir la masa húmeda.

[0209] En ciertas realizaciones, el contenido de agente tipo cera puede estar en el 5 intervalo de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% del peso de los pellets secos (es decir, pellets producidos realizando las etapas (i) a (v) o realizando las etapas (i) a (iv) si la etapa (v) no se realiza). En ciertas realizaciones, el agente tipo cera es como mucho de aproximadamente un 30% o el 25% del peso de los pellets secos. En ciertas realizaciones, el agente tipo cera es 10 aproximadamente un 20% del peso de los pellets secos.

[0210] Para que un agente de liberación sostenida tipo cera proporcione una liberación sostenida del ingrediente activo en forma de pellet, los pellets deben secarse y calentarse a una temperatura que supere el punto de fusión del agente de liberación sostenida tipo cera. La presente invención puede utilizar un 15 procesador de lecho fluido para secar los pellets a aproximadamente 40°C (temperatura de aire caliente) para eliminar la mayor cantidad del agua (“la primera fase de secado”) y calentar los pellets secos a una temperatura que es de aproximadamente 15 a 20°C superior al punto de fusión del agente tipo cera (por ejemplo, temperatura de aire caliente de 75°C) para eliminar el agua unida 20 fuertemente y conferir la propiedad de liberación sostenida deseada a los pellets (“la segunda fase de secado”).

[0211] El procedimiento de calentamiento/secado puede aplicarse en dos etapas consecutivas; la primera fase del secado es principalmente para eliminar agua y provocar que el pellet se endurezca lo bastante para permitir un calentamiento más 25 riguroso en la segunda fase del secado. Una temperatura inferior (de aproximadamente 40°C, que es inferior al punto de fusión del agente tipo cera) es habitualmente suficiente para el propósito de secado, y se prefiere para la estabilidad del ingrediente activo. El tiempo de secado de la primera fase puede variar de 10 minutos a varias horas dependiendo del tamaño del lote y de la eficacia 30 de la secadora. El punto final para la primera fase de secado es un contenido de agua inferior a de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10% respecto al

peso total de los pellets después de la primera fase de secado.

- [0212] La segunda fase de secado reduce adicionalmente el contenido de agua en los pellets a menos de aproximadamente un 2% respecto al peso total de los pellets resultantes. En ciertas realizaciones, la segunda fase de secado se realiza a una 5 temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C superior al punto de fusión del agente tipo cera para eliminar el agua fuertemente unida. El tiempo de secado de la segunda fase de secado puede variar de 15 minutos a varias horas dependiendo del tamaño de lote y de la eficacia de la secadora. Puede aplicarse una temperatura incluso superior siempre que no cause deformación o 10 aglomeración de los pellets o degradación térmica del ingrediente activo u otros ingredientes en los pellets. Además de disminuir el contenido de agua a menos de aproximadamente un 2% respecto al peso total de los pellets resultantes, el punto final para la segunda fase de secado es también que los pellets alcancen su perfil de liberación sostenida diana.
- 15 [0213] Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la segunda fase de secado, que se parece a un tratamiento de hibridación térmica, causa una fusión parcial del agente de liberación sostenida tipo cera para permitir una incorporación e inclusión más íntimas del ingrediente activo en la matriz del agente tipo cera sin ninguna deformación o aglomeración significativa de los pellets. La fusión y 20 coagulación del agente de liberación sostenida tipo cera también puede ayudar a sellar los poros en los pellets debido a la eliminación de agua y, por lo tanto, reducir el área superficial de los pellets. Los pellets preparados por el mismo método descrito en la presente memoria pero sin la segunda etapa de secado presentaban una liberación de fármaco significativamente más rápida (véase, el Ejemplo 17).
- 25 [0214] En ciertas realizaciones, el procedimiento de secado es una etapa continua en la que la temperatura se aumenta gradualmente de aproximadamente la temperatura ambiente a de aproximadamente 15°C a aproximadamente 20°C por encima del punto de fusión del agente de liberación sostenida de tipo cera en un programa temporalizado.
- 30 [0215] En ciertas realizaciones, el secado y calentamiento de los pellets puede realizarse en un procedimiento de lecho fluido, convección u horno microondas.
- [0216] En otras realizaciones, se proporciona un método para preparar pellets no esféricos de liberación sostenida de la presente invención, que comprende:
- 35 (i) mezclar componentes en polvo seco que comprenden un ingrediente activo, un agente de liberación sostenida de tipo cera, un agente esferonizante y otros

- ingredientes opcionales con un líquido para formar una masa homogénea y uniformemente humedecida,
- (ii) extruir la masa húmeda en hebras cilíndricas “tipo espagueti” (“extruidos”),
- (iii) fragmentar los extruidos en pellets de longitudes cilíndricas cortas,
- 5 (iv) secar los pellets y
- (v) calentar los pellets secos a una temperatura que supere el punto de fusión del agente de liberación sostenida tipo cera.
- [0217] En ciertas realizaciones relacionadas, un método para preparar pellets no esféricos de liberación sostenida de la presente invención comprende las etapas (i) 10 a (iv) como se han descrito anteriormente, pero no la etapa (v) como se ha descrito anteriormente.
- [0218] Las etapas (i), (ii), (iv) y (v) anteriores para preparar pellets no esféricos pueden realizarse de forma similar a las descritas anteriormente para preparar pellets esféricos.
- 15 [0219] En cuanto a la etapa (iii), en ciertas realizaciones, puede usarse una mezcladora planetaria (por ejemplo, una mezcladora Hobart) equipada con un cabezal de mezcla de alambre (por ejemplo, “batidora de huevos”) o una cuchilla para romper los extruidos húmedos en pellets cilíndricos cuya altura puede variar de aproximadamente la misma a aproximadamente 2 a 3 veces el diámetro de 20 cilindro.

IV. Método de uso de Composiciones y Formas de Dosificación

- [0220] En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para usar las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente 25 memoria. Dichas composiciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir (es decir, reducir el riesgo de) enfermedades o trastornos para cuyo tratamiento o prevención son adecuados los agentes farmacéuticamente activos en las composiciones.
- [0221] Las enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, dolores, 30 debilidad articular, infecciones víricas o bacterianas, trastornos lipídicos, diabetes, deficiencia de minerales o vitaminas, úlceras u otros trastornos gastrointestinales, asma e infestación parasitaria.
- [0222] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para 35 reducir el dolor que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe

en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 [0223] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir el dolor, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente de memoria, que comprende una cantidad eficaz de tramadol, tramadol HCl u otra sal farmacéuticamente aceptable.

10 [0224] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir las molestias articulares o aumentar la flexibilidad articular, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de glucosamina, sulfato de glucosamina, glucosamina HCl u otra sal farmacéuticamente aceptable.

15 [0225] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir las molestias articulares o aumentar la flexibilidad articular, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de glucosamina HCl y sulfato de condroitina.

20 [0226] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir el dolor o la fiebre, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de paracetamol.

25 [0227] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir (es decir, reducir el riesgo de) ataques o reducir el dolor neuropático, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de gabapentina.

30 [0228] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para disminuir el nivel de azúcar en sangre, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de clorhidrato de metformina.

35 [0229] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una deficiencia dietética, que comprende administrar por vía oral a

un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un suplemento dietético.

[0230] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para
5 tratar o prevenir una infección vírica, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un agente antiviral.

[0231] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para
10 tratar o prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un agente antiinfeccioso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0232] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para
15 tratar o prevenir una infección bacteriana, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un antibiótico.

[0233] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para
20 tratar o prevenir una úlcera o trastorno gastrointestinal, que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un agente antiácido.

[0234] En ciertas realizaciones, el método para tratar o prevenir una úlcera o
25 trastorno gastrointestinal comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una mezcla de una composición que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio descrita en la presente memoria, y una composición que comprende fosfato sódico tribásico descrita en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la proporción del peso total de hidróxido de aluminio e hidróxido de
30 magnesio respecto al fosfato sódico tribásico es de aproximadamente 9:1. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una infestación por parásitos y/o plagas que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o forma de dosificación como se describe en la presente memoria, que comprende una cantidad eficaz de un regulador del crecimiento de insectos.
35

[0235] Los pacientes que necesitan el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno incluyen tanto pacientes humanos (por ejemplo, pacientes humanos adultos) como pacientes no humanos (por ejemplo, perros, gatos, caballos y otras mascotas o animales de granja).

- 5 **[0236]** Una “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un agente farmacéuticamente activo eficaz en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno. Dicha cantidad puede determinarse por métodos apropiados conocidos en la técnica. Por ejemplo, una cantidad suficiente de un analgésico o analgésicos (tales como tramadol y paracetamol) en una composición farmacéutica de la 10 presente invención puede determinarse usando diversos métodos para medir la analgesia, tales como los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº: 20050089558, Collier et al., Br. J. Pharmacol. 32: 295, 1968; D'Amour et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74, 1941; y Hargreaves et al., Pain 32: 77, 1988.
- 15 **[0237]** En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica o forma de dosificación puede combinarse con alimentos o pienso animal antes de su administración.

[0238] Los ejemplos siguientes se proporcionan sin ninguna intención de limitar el alcance de la presente invención.

20

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE CLORHIDRATO DE GLUCOSAMINA

- 25 **[0239]** Una mezcla seca de 325 g de clorhidrato de glucosamina (por Pharmore), 100 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 45 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers) y 30 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp.) se amasó en húmedo con aproximadamente 155 g de agua desionizada usando una mezcladora 30 planetaria (Hobart) y se extruyó a través de un orificio pequeño (1,2 mm) usando una extrusora Fuji Paudal Multi-Gran modelo MG-55 con un tamiz de troquel convexo. El material extruido (extruidos) se puso en un esferonizador (Fuji Paudal Marumerizer QJ-230T-1) en el que se centrifugó a 1000 RPM durante aproximadamente 1 a 10 minutos. Durante esta etapa, el extruido se rompió y se 35 redondeó en pellets, determinándose su tamaño por el tamaño del orificio de

- extrusión. El extruido se rompió fácilmente y produjo pellets redondeados de tamaño uniforme, y no se observaron adherencias en el esferonizador. Los pellets esféricos húmedos se pusieron en un área al aire libre a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, se transfirieron a una secadora de lecho fluido (Labline Modelo 23850), se secaron a 40°C durante 15 horas y después se calentaron a 75°C durante 15 minutos. Los pellets secos se tamizaron a través de un tamiz de malla 12 para eliminar las partículas grandes y un tamiz de malla 32 para eliminar las partículas finas. Se recogieron las partículas con un tamaño entre 0,5 mm y 1,8 mm de diámetro. El procedimiento producía pellets secos al 96,6%.
- 5 Los pellets eran de forma esférica con un contenido de humedad del 0,46% p/p.
- [0240] Se pesaron aproximadamente 84 miligramos de los pellets de glucosamina esféricos resultantes y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, y se añadió fluido gástrico simulado (USP, sin enzimas) hasta la marca de volumen de 50 ml. El contenido se mezcló bien y se sonicó en un sonicador de baño para
- 10 extraer la glucosamina de los pellets. El sobrenadante se retiró y se inyectó en una HPLC en las condiciones siguientes:
- Columna: Hamilton RCX-10, M 250 x 4,6 mm
- Fase móvil: NaOH 10 mM en agua
- Flujo: 1,2 ml/min
- 15 Temperatura de columna: 30°C
- Longitud de onda de detección: 215 nm
- [0241] Se determinó que el contenido de clorhidrato de glucosamina en los pellets producidos como se ha descrito anteriormente era del 62,2% p/p.
- 20 EJEMPLO 2
- PREPARACIÓN DE PELLETS NO ESFÉRICOS (CILÍNDRICOS) DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE CLORHIDRATO DE GLUCOSAMINA
- [0242] Una mezcla seca de 3250 g de clorhidrato de glucosamina (por Pharmore), 100 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 450 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers) y 300 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp.) se amasó en húmedo con aproximadamente 1500 g de agua desionizada usando una mezcladora planetaria (Hobart) y se extruyó a través de un orificio pequeño (1,2 mm) usando una extrusora Fuji Paudal Multi-Gran modelo MG-55 con un tamiz de
- 25 troquel convexo. El material extruido (extruidos) se puso en una mezcladora de 6

cuartos de galón (mezcladora KitchenAid con un aparato de mezcla de huevos) en la que se centrifugó a aproximadamente 1000 RPM durante aproximadamente 1-2 minutos. Durante esta etapa, el extruido se rompió en pequeños pellets cilíndricos (no esféricos), estando la altura de los cilindros próxima al diámetro del extruido. El 5 extruido se rompió fácilmente y produjo pellets cilíndricos de un tamaño bastante uniforme y no se observaron adherencias en el esferonizador. Los pellets esféricos húmedos se pusieron en un área al aire libre a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, se transfirieron a una secadora de lecho fluido (Labline Modelo 23850), se secaron a 40°C durante 15 horas y después se calentaron a 10 75°C durante 15 minutos. Los pellets secos se tamizaron a través de un tamiz de malla 12 para eliminar las partículas grandes y un tamiz de malla 32 para eliminar las partículas finas. Se recogieron las partículas con un tamaño entre 0,5 mm y 1,8 mm de diámetro. El procedimiento producía pellets secos al 97,2%.

[0243] Los pellets no esféricos preparados de este modo eran de forma cilíndrica 15 con un contenido de humedad del 0,41% p/p y un contenido de clorhidrato de glucosamina del 65,7% p/p. Los pellets se mezclaron con aroma de melaza al 0,1% para su consumo voluntario por caballos.

EJEMPLO 3

20 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

[0244] La velocidad de disolución *in vitro* de la preparación del Ejemplo 1 se midió de acuerdo con el Método estándar de canasta USP (Tipo de aparato 1) usando las condiciones siguientes:

Tamaño de muestra: 1 g de pellets por canasta

Velocidad: 50 RPM

Medio: Fluido gástrico simulado SGF por USP sin enzima

Volumen: 500 ml/recipiente

Temperatura: 37°C

Análisis de concentración: HPLC

[0245] Se muestran perfiles de disolución representativos de pellets esféricos y no 25 esféricos en la Figura 1 y el perfil general puede describirse de la forma siguiente:

aproximadamente un 40% del ingrediente activo liberado después de 1 hora,
aproximadamente un 50% del ingrediente activo liberado después de 2 horas,
aproximadamente un 60% del ingrediente activo liberado después de 4 horas,
aproximadamente un 70% del ingrediente activo liberado después de 8 horas,

aproximadamente un 80% del ingrediente activo liberado después de 12 horas,
 aproximadamente un 90% del ingrediente activo liberado después de 18 horas
 y
 5 aproximadamente un 100% del ingrediente activo liberado después de 24
 horas.

10 **[0246]** También se han ensayado otras formulaciones multiparticuladas de
 glucosamina disponibles en el mercado usando el mismo método, y los resultados
 se muestran en la Figura 2. La liberación se completó (liberación del 100%) en
 aproximadamente, o menos de, 3 horas para los productos comerciales en
 comparación con 24 horas para los pellets preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

ESTABILIDAD DEL INGREDIENTE ACTIVO EN PELLETS

15 **[0247]** Se pusieron pellets de glucosamina preparados de acuerdo con el Ejemplo 2
 en un recipiente sellado y se almacenaron a 25°C/HR del 60% durante 2 meses.
 Los pellets se ensayaron para determinar su contenido de ingrediente activo y sus
 velocidades de disolución usando los métodos descritos en los Ejemplos 2 y 3. Los
 resultados de contenido de ingrediente activo se representan en la tabla a
 continuación y en los perfiles de disolución de la Figura 3. Los resultados muestran
 20 que la glucosamina es estable en los pellets durante al menos dos meses.

Almacenamiento	Glucosamina HCl Recuperada sobre la Conc. Inicial (%)	
	Inicial	2 Meses
	100	98,1

EJEMPLO 5

25 PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE
 CONTIENEN CLORHIDRATO DE GLUCOSAMINA, SULFATO DE CONDROITINA,
 ÁCIDO ASCÓRBICO Y SULFATO DE MANGANESO

30 **[0248]** Una mezcla seca de 50 g de clorhidrato de glucosamina (por Pharmore), 4,7
 g de sulfato de condroitina (por Maypro), 1 g de ascorbato cálcico (por Zila) y 0,3 g
 de sulfato de manganeso (por Prince Agri), 0,1 g de aroma de melaza en polvo (por
 Gold Coast), 20 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®,
 por Abitec Corp.) y 24 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC
 Biopolymers) se amasó en húmedo con aproximadamente 30 g de agua

- desionizada usando una mezcladora planetaria (KitchenAid) y se extruyó a través de un orificio pequeño (1,2 mm) usando una extrusora Fuji Paudal Multi-Gran modelo MG-55 con un tamiz de troquel convexo. El material extruido (extruidos) se puso en esferonizador (Fuji Paudal Marumerizer QJ-230T-1) en el que se centrifugó
- 5 a 1500 RPM durante aproximadamente 1 a 2 minutos. Durante esta etapa, el extruido se rompió y se redondeó en pellets, determinándose el tamaño por el tamaño del orificio de extrusión. El extruido se rompió fácilmente y produjo pellets redondos de tamaño uniforme, y no se observaron adherencias en el esferonizador.
- 10 Los pellets esféricos húmedos se pusieron en un área al aire libre a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, se transfirieron a una secadora de lecho fluido (Labline Modelo 23850), se secaron a 40°C durante 10 horas y después se calentaron a 75°C durante 10 minutos. Los pellets esféricos preparados de este modo eran de forma esférica, con un contenido de humedad del 0,46% p/p. El perfil de disolución *in vitro* de glucosamina se muestra en la Figura 4.
- 15
- EJEMPLO 6**
- PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE CLORHIDRATO DE TRAMADOL**
- [0249] Se prepararon una serie de pellets esféricos que contenían un clorhidrato de tramadol altamente soluble en agua, para que contuvieran las composiciones
- 20 siguientes:

Componente/código de formulación	Porcentaje en peso basado en sólidos totales							
	F-8	F-9	F-10	F-11	F-12	F-13	F-15	F-16
Tramadol HCl	3,3	3,3	3,3	3,3	15,0	20,0	25,0	30
Resina de intercambio catiónico	13,3	13,3	13,3	13,3	45,0	40,0	40,0	40
Celulosa microcristalina	73,3	63,3	36,7	53,3	40,0	40,0	35,0	30
Aceite de semilla de algodón hidrogenado	10,0	20,0	13,3	30	0	0	0	0

- [0250] El tramadol HCl se mezcló primero con resina de intercambio catiónico (Amberlite IRP69 por Rohm Haas) y la mezcla se suspendió y se mezcló en agua
- 25 desionizada para permitir la unión de tramadol a la resina. La suspensión se amasó en húmedo con celulosa microcristalina y aceite de semilla de algodón hidrogenado,

se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

[0251] Se muestran perfiles de disolución *in vitro* en la Figura 5. Los pellets esféricos preparados de acuerdo con esta invención (F-8, F-9, F-10 y F-11) 5 presentaban características de liberación ampliamente sostenida, observándose una duración de liberación superior a 24 h. Los pellets preparados sin aceite de semilla de algodón hidrogenado (F-11, F-12, F-13, F-15 y F-16), por otro lado, liberaron el tramadol en aproximadamente 4 horas y se consideran inapropiados para una dosificación una vez al día. Este estudio indica la viabilidad de 10 proporcionar una formulación de una vez al día para tramadol usando el procedimiento de pellets de liberación sostenida y la formulación de acuerdo con esta invención. Demuestra además la necesidad del agente tipo cera en dichas formulaciones de pellets de liberación sostenida.

15 EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE AZITROMICINA

[0252] Una mezcla seca de 100 g de azitromicina, USP (por Polymed), 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX[®], por Abitec Corp.), 28 20 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL[®] por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500[®] por Colorcon Corp.) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

[0253] Los pellets preparados de este modo eran de forma esférica con un 25 contenido de humedad del 0,5% p/p y un contenido de azitromicina del 52,3% p/p.

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE AZITROMICINA PARA SUSPENSIÓN ORAL

30 [0254] Se preparó un vehículo por mezcla de 946 g de sacarosa, NF, 3,2 g de hidroxipropil celulosa, NF, 3,3 g de goma xantana, NF, 9,8 g de dióxido de silicio coloidal, NF, 195 g de dióxido de titanio, USP, 6,9 g de aroma de cereza en polvo y 11,3 g de aroma de plátano en polvo.

[0255] Cuatros de gramos de pellets de azitromicina preparados de acuerdo con el 35 Ejemplo 7 (que contenían 2 g de azitromicina) se mezclaron con 20 g del vehículo

en un frasco de plástico de 100 ml para proporcionar una formulación de mezcla en polvo para suspensión oral. Esta mezcla en polvo forma una suspensión uniforme tras su agitación manual después de la adición de 60 ml de agua. La suspensión formada de este modo proporciona un sabor y una sensación en la boca agradables 5 y es fácil de tragarse.

[0256] La mezcla en polvo preparada de este modo se ensayó para su disolución *in vitro* y se comparó con un producto de suspensión de liberación sostenida comercial (ZMAX™, liberación prolongada de azitromicina para suspensión oral por Pfizer) usando el método como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº: 10 6.984.403. ZMAX™ (liberación prolongada de azitromicina) para suspensión oral es un antibiótico líquido de dosis única usado para tratar ciertos tipos de infecciones bacterianas de leves a moderadas incluyendo sinusitis bacteriana aguda (ABS) y neumonía extrahospitalaria (CAP). ZMAX™ proporciona un ciclo completo de tratamiento en una sola dosis elevada (es decir, el paciente toma una sola dosis, 15 una vez).

[0257] Los resultados de la comparación de la disolución *in vitro* entre la mezcla en polvo de acuerdo con este ejemplo y ZMAX™ se muestran en la Figura 6. Demuestran que los pellets de liberación sostenida preparados de acuerdo con esta invención son capaces de proporcionar un perfil de liberación sostenida de 20 azitromicina comparable a otra suspensión de liberación prolongada, tal como ZMAX™, que se prepara usando una composición y un método muy diferentes. También se indica que una alta dosis (2 g o más) puede dosificarse fácilmente en la mezcla en polvo que contiene pellets esféricos como se describe en este ejemplo.

25 EJEMPLO 9

ESTABILIDAD DE PELLETS ESFÉRICOS DE AZITROMICINA PARA SUSPENSIÓN ORAL

[0258] Se evaluó la estabilidad de la azitromicina en pellets esféricos para suspensión oral de acuerdo con los Ejemplos 7 y 8 por mediciones para determinar 30 el aspecto, pH, contenido de humedad, contenido de fármaco y pureza, y disolución *in vitro* de la azitromicina. Los pellets se envasaron con el vehículo (como se describe en el Ejemplo 8) en frascos de polietileno de alta densidad y los frascos se almacenaron en cámaras de estabilidad de 25°C/HR del 60% y 40°C/HR del 75%.

[0259] El contenido de fármaco en los pellets esféricos de azitromicina para 35 suspensión oral se midió usando un método de HPLC en las condiciones

siguientes:

Columna: Una columna C-18 de fase inversa de 5 micrómetros con un diámetro de 4,6 mm y una longitud de 100 mm

Fase móvil A: Ácido trifluoroacético al 0,05% en agua

Fase móvil B: Ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo

Temperatura de Columna: 40°C

Caudal: 0,7 ml/min

Detección 205 mm

[0260] Las tablas a continuación muestran los resultados del ensayo de estabilidad. Los resultados indicaban que los pellets esféricos de azitromicina para suspensión oral preparados de acuerdo con esta invención son estables al menos durante 12 meses.

5

Condición de Almacenamiento	Concentración de Azitromicina (mg)					
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses
25°C/HR del 60%	83,0	84,9	84,0	84,7	84,3	83,2
40°C/HR del 75%	83,0	79,7	85,0	82,0	80,9	No medida

Condición de Almacenamiento	Recuperación de Azitromicina sobre la Conc. Inicial (%)					
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses
25°C/HR del 60%	100	102,3	101,2	102,0	101,5	100,2
40°C/HR del 75%	100	96,1	102,4	98,8	97,4	No medida

Condición de Almacenamiento	pH de Pellets de Azitromicina SR					
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses
25°C/HR del 60%	9,06	8,83	8,92	9,08	9,33	9,35
40°C/HR del 75%	9,06	8,84	9,09	9,16	8,94	No medida

- 56 -

Condición de Almacenamiento	Nivel de Humedad de Pellets de Azitromicina SR (%)					
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses
25°C/HR del 60%	0,44	0,48	0,63	0,69	0,56	0,51
40°C/HR del 75%	0,44	0,76	0,62	0,68	0,52	No medida

Condición de Almacenamiento	Aspecto de Pellets de Azitromicina SR					
	Inicial	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	12 Meses
25°C/HR del 60%	Blancos, sin agregar, no pegajosos	El mismo				
40°C/HR del 75%	Blancos, sin agregar, no pegajosos	El mismo	El mismo	El mismo	El mismo	No medido

EJEMPLO 10

- PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE
 5 VALACICLOVIR
- [0261] Una mezcla seca de 100 g de valaciclovir, 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp.) se amasó en húmedo con una mezcla de agua-propilenglicol (60:40 = v:v), se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla seca se amasó en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos secos. Los pellets preparados de este modo pueden mezclarse adicionalmente con un vehículo similar al descrito en el Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. Dicha suspensión puede usarse para el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de valaciclovir) por tratamiento.

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ANTIÁCIDO

[0262] Una mezcla seca de 853,3 g de hidróxido de aluminio, USP, 426,7 g de hidróxido de magnesio, 80 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 144 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers) y 96 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Los pellets preparados de este modo eran de forma esférica, con un contenido de humedad del 2,6% p/p.

[0263] Otra mezcla seca de 65 g de fosfato sódico tribásico, 20 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 9 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers) y 6 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Los pellets preparados de este modo eran de forma esférica.

[0264] La mezcla de pellets se preparó mezclando bien 9 partes en peso de pellets esféricos secos que contenían hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y 1 parte en peso de pellets esféricos secos que contenían fosfato sódico tribásico, y se ensayó en caballos para determinar sus actividades antiácido.

EJEMPLO 12

25 PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE VITAMINAS-MINERALES

[0265] Una mezcla seca de 100 g de una vitamina (tal como vitamina A, B, C, D y E), un mineral (tal como calcio, hierro y cinc) o una mezcla de los mismos, 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla seca se amasó en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos

secos. Los pellets preparados de este modo pueden mezclarse con un aroma tal como de melaza en polvo, o un vehículo similar al descrito en el Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. Dicha mezcla en polvo puede proporcionarse a animales tales como caballos para su consumo voluntario o a 5 pacientes humanos como una suspensión oral. Dicha suspensión puede usarse para un suministro prolongado de vitaminas y minerales o un sujeto humano o animal que necesite dicho suplemento mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de una vitamina, mineral o mezcla del mismo) al día.

10 EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE URSODIOL

[0266] Una mezcla seca de 100 g de ursodiol, 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX[®], por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, 15 NF (AVICEL[®] por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500[®] por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla seca se amasó en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo 20 con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos secos. Los pellets preparados de este modo pueden mezclarse con un aroma tal como de melaza en polvo, o un vehículo similar al descrito en el Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. Dicha mezcla en polvo puede suministrarse a pacientes humanos como una suspensión oral. Dicha suspensión se destina a 25 disolver cálculos biliares en pacientes y para el tratamiento de cirrosis biliar primaria y otras enfermedades colestásicas incluyendo hígado graso, mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de ursodiol) al día.

EJEMPLO 14

30 PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE METFORMINA

[0267] Una mezcla seca de 100 g de metformina o su sal farmacéutica, en solitario o en combinación con otro fármaco antidiabético seleccionado de la clase de sulfonilurea (por ejemplo, gliburida), clase de tiazolidinodiona (por ejemplo, 35 rosiglitazona, pioglitazona) o inhibidores de la DPP-4 (por ejemplo, Januvia), 50 g

- de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con
- 5 el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla en seco se amasó en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos secos. Los pellets preparados de este modo pueden mezclarse con un aroma tal como de melaza en polvo, o un vehículo similar al descrito en el
- 10 Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. La mezcla en polvo puede suministrarse a pacientes humanos como una suspensión oral. Dicha suspensión puede usarse para el tratamiento de la diabetes mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de fármaco activo) al día.
- 15 EJEMPLO 15
PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE POLIENO FOSFATIDILCOLINA
[0268] Una mezcla en seco de 100 g de polieno fosfatidilcolina, 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla seca se amasó en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos secos. Los pellets preparados de este modo son capaces de liberar el agente o agentes activos en forma de liberación sostenida y pueden mezclarse con un aroma tal como de melaza en polvo, o un vehículo similar al descrito en el Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. La mezcla en polvo puede suministrarse a pacientes humanos como una suspensión oral. Dicha suspensión puede usarse para disminuir niveles de enzimas hepáticas elevados, para el tratamiento de esteatosis hepática u otro trastorno hepático mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de fármaco activo) al día.

- 35 EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE GABAPENTINA

[0269] Una mezcla en seco de 100 g de gabapentina, 50 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX®, por Abitec Corp.), 28 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL® por FMC Biopolymers), 0,04 g de BHA y 22 g de almidón pregelatinizado (STARCH 1500® por Colorcon Corp) se amasó en húmedo, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Como alternativa, la mezcla en seco se concentró en húmedo, se extruyó, se fragmentó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2 para formar pellets no esféricos secos. Los pellets pueden mezclarse con un aroma tal como de melaza en polvo o un vehículo similar al descrito en el Ejemplo 8 para obtener una mezcla en polvo para suspensión oral. La mezcla en polvo puede suministrarse a pacientes humanos como una suspensión oral. Dicha suspensión se destina al tratamiento de ataques u otros trastornos neuropálicos mediante un régimen de dosis única, es decir, una dosis (1 g o más de fármaco activo) al día.

EJEMPLO 17

COMPARACIÓN DE LA DISOLUCIÓN *IN VITRO* DE PELLETS DE GLUCOSAMINA PROCESADOS POR CONDICIONES DE CALENTAMIENTO DIFERENTES

[0270] Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* para los pellets preparados de acuerdo esta invención usando un aparato de disolución de la USP I estándar (canasta). El método se detalla a continuación:

APARATO:	Aparato de disolución USP I (canasta)
Medio:	Fluido gástrico simulado USP (sin enzimas)
Volumen de medio:	500 ml
Temperatura:	37°C
Agitación:	50 RPM
Volumen de muestra:	1 ml (sin reposición con medio recién preparado)

[0271] Cada muestra se filtró a través de un filtro de 10 micrómetros antes de cargarla en un vial de HPLC. Tiempo de muestreo típico: 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 y 24 horas.

[0272] Despues de 24 horas, la masa de pellets restante (tipo gel blando) se homogeneizó en el medio usando una mezcladora mecánica para formar una

dispersión uniforme, que después se filtró a través del filtro de 10 micrómetros y se analizó mediante HPLC como la muestra de “liberación del 100%”. Los valores de liberación *in vitro* (%) en todas las muestras anteriores (0,5-24 h) se normalizaron basándose en la “liberación del 100%” usando la ecuación siguiente: % de liberación = 100 X (conc. fármaco en una muestra previa)/(conc. fármaco en la “muestra de liberación del 100%”).

5 [0273] La concentración de un fármaco en las muestras de medio se analizó usando un método de HPLC como se describe en detalle a continuación.

10 [0274] Se usó un método de HPLC de intercambio iónico con las condiciones siguientes para el análisis de glucosamina:

Columna	Hamilton RCX-10
Fase Móvil:	NaOH 10 mM en agua, filtrada por 0,8 micrómetros
Caudal:	1,2 ml./min
Temp. de columna:	30°C
Inyección:	50 µl
Detección UV:	209 nm
Tiempo de procesamiento:	7 min

[0275] Se usó un método de HPLC de fase inversa con las condiciones siguientes para el análisis de tramadol:

Sistema:	Un sistema de HPLC capaz de realizar una elución en gradiente binario y detección UV
Columna:	Luna C18 5 µ 4,6 x 250 mm, por Phenomenex
Fase Móvil A:	Ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en agua, filtrado por 0,8 micrómetros
Fase Móvil B:	Ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en acetonitrilo, filtrado por 0,8 micrómetros
Temp. de columna:	40°C
Caudal:	1 ml/min
Inyección:	5 µl
Detección UV:	270 nm
Tiempo de procesamiento	5 min
Elución:	Isocrática en Fase Móvil A al 65% (v/v) y Fase Móvil B al 35% (v/v)

[0276] Los resultados de la disolución *in vitro* de los pellets esféricos de

glucosamina se representan en la Figura 7. Es evidente que las condiciones de secado/calentamiento tienen profundos efectos sobre la liberación de glucosamina. Los pellets preparados con los 2, secado y calentamiento, separados ("pellets secados a 40°C y calentados a 75°C") presentaban el perfil de liberación deseado,

5 es decir, una liberación de aproximadamente un 40% en la primera hora y el resto en las 23 horas siguientes en una cinética casi de orden cero (lineal). Este perfil de disolución de 2 etapas es una de las características de los pellets preparados de acuerdo con ciertas realizaciones de esta invención, en los que la liberación rápida inicial de aproximadamente un 40% de la carga de fármaco proporciona un rápido

10 comienzo de acción (es decir, una dosis de carga) y la segunda fase de la liberación prolongada permite una acción prolongada del fármaco (es decir, una dosis de mantenimiento). Los pellets que se secaron/calentaron en una etapa a 40°C durante 30 minutos o 75°C durante 30 minutos no proporcionaron la misma liberación prolongada con aproximadamente un 85%-90% de fármaco liberado en

15 aproximadamente 12 horas. Los resultados de este estudio indican que el secado separado a 40°C durante 10 minutos y el calentamiento a 75°C (por encima del punto de fusión del agente tipo cera) durante 15 minutos dan lugar a la propiedad de liberación sostenida de los pellets.

20 EJEMPLO 18

DISOLUCIÓN *IN VITRO* DE GLUCOSAMINA A PARTIR DE PELLETS
PREPARADOS SIN UN AGENTE TIPO CERA

[0277] Se prepararon pellets esféricos que contenían glucosamina con aceites que no son de tipo cera (aceite de maíz y aceite de soja) o un polímero que forma 25 enlaces de hidrógeno (hidroxipropil metilcelulosa o HPMC) usado comúnmente en productos de liberación sostenida, usando un método similar al que se describe en el Ejemplo 1 y se ensayaron usando el método para el análisis de glucosamina de acuerdo con el Ejemplo 17. Los resultados muestran que los agentes que no son de tipo cera (aceite de maíz, aceite de soja o HPMC) no proporcionaban la misma 30 propiedad de liberación sostenida que un agente tipo cera (aceite de semilla de algodón hidrogenado). De hecho, los pellets preparados sin el agente tipo cera liberaron aproximadamente, o más del 80% de su carga de fármaco en la primera hora (Figura 8).

35 EJEMPLO 19

PREPARACIÓN DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE CLORHIDRATO DE TRAMADOL

- [0278] Una mezcla seca de 750 g de clorhidrato de tramadol (Degussa), 750 g de aceite de semilla de algodón hidrogenado, NF (STEROTEX[®], por Abitec Corp.) y 5 1000 g de celulosa microcristalina, NF (AVICEL[®] por FMC Biopolymers) se amasó en húmedo con aproximadamente 900 g de agua, se extruyó, se esferonizó, se secó y se calentó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 para formar pellets esféricos secos. Los pellets preparados de este modo eran de forma esférica, con un contenido de humedad del 0,42% p/p. Los pellets se ensayaron 10 para disolución *in vitro* y presentaban un perfil de disolución bifásico característico con una liberación rápida inicial de aproximadamente un 35%, seguida de una liberación prolongada de 24 horas (Figura 9). Estos pellets se ensayaron en caballos para determinar sus perfiles farmacocinéticos.
- 15 EJEMPLO 20
- ## ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE PELLETS ESFÉRICOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE CLORHIDRATO DE TRAMADOL
- [0279] A seis caballos adultos sanos, que pesaban aproximadamente 600 kg, se les administró los pellets esféricos de liberación sostenida de tramadol preparados 20 de acuerdo con el Ejemplo 19 a una dosificación de 10 mg/kg, por vía oral, como un condimento en el pienso. A doce caballos adultos sanos, que pesaban aproximadamente 600 kg, se les administró el tramadol activo a una dosificación de 10 mg/kg, por vía oral, como un condimento sobre el pienso. Después de la dosis oral única el Día 0, se recogieron muestras de sangre de todos los caballos a 25 diversos intervalos post-dosificación y se analizaron para determinar el tramadol y el metabolito activo principal, M1.
- [0280] Los perfiles farmacocinéticos de tramadol y M1 en caballos después de la administración de oral de pellets esféricos de liberación sostenida de clorhidrato de tramadol (Figura 10) y después de la administración oral de clorhidrato de tramadol 30 no formulado (Figura 11) muestran que los pellets esféricos de liberación sostenida de tramadol preparados como se ha descrito anteriormente parecen suministrar el tramadol a una concentración plasmática pertinente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado en comparación con un fármaco no formulado.
- EJEMPLO 21
- 35 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIÁCIDO DE PELLETS ESFÉRICOS DE

LIBERACIÓN SOSTENIDA DE ANTIÁCIDO

[0281] El objetivo de este estudio era evaluar la capacidad tamponante de dos formulaciones de pellets esféricos de liberación sostenida de antiácido sobre el pH gástrico en caballos. Una formulación son los pellets esféricos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio preparados de acuerdo con el Ejemplo 11. La otra formulación es una combinación 9:1 de pellets esféricos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio y pellets esféricos que contienen fosfato sódico tribásico de acuerdo con el Ejemplo 11. A seis caballos que pesaban aproximadamente 500-650 kg, y con electrodos de pH permanentes, se les administraron los pellets esféricos de liberación sostenida de antiácido por vía oral como un condimento sobre el pienso. Se compararon las mediciones de pH gástrico basales con las mediciones a intervalos post-dosificación (Figura 12). Los resultados muestran que los agentes antiácido formulados en los pellets esféricos de liberación sostenida de acuerdo con el Ejemplo 11 parecen afectar al pH del estómago durante un periodo prolongado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - (a) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 90% de un ingrediente activo;
 - (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de aceite vegetal hidrogenado; y
 - (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de un agente esferonizante, donde el agente esferonizante es una combinación de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado;
en la que (i) la composición está en forma de pellets, (ii) la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* del ingrediente activo medida por el método estándar de canasta USP de como mucho aproximadamente un 90% del ingrediente activo liberado después de 2 horas y (iii) la velocidad de disolución *in vitro* del ingrediente activo no requiere la presencia de un recubrimiento de barrera de liberación sostenida sobre los pellets.
2. La composición de la reivindicación 1, en la cual los pellets son esféricos.
3. La composición de la reivindicación 2, en la cual los pellets no son esféricos.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
 - (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% del ingrediente activo;
 - (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado; y
 - (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% del agente esferonizante.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
 - (a) de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75% del ingrediente activo;
 - (b) de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado; y
 - (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% del agente

esferonizante.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

5 (a) de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 65% del ingrediente activo;

(b) de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado; y

(c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% del agente esferonizante.

10

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además uno o más ingredientes inactivos.

15

8. La composición de la reivindicación 7, en la cual el ingrediente inactivo es un aglutinante, antioxidante o colorante.

20

9. La composición de la reivindicación 7 o de la reivindicación 8, en la cual el uno o más ingredientes inactivos están presentes a la concentración total de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 5,0% basándose en el peso de pellet.

25

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el ingrediente activo es un analgésico, un suplemento dietético, un agente antiviral, un agente antiinfeccioso, un antiácido, un fármaco de alta dosis, un regulador del crecimiento de insectos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. La composición de la reivindicación 10, que comprende:

30

(a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite de semilla de algodón hidrogenado;

(c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y

35

(d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

12. La composición de la reivindicación 11, en la cual el analgésico se seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, agentes analgésicos de acción central, narcóticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y
5 salicilatos.

13. La composición de la reivindicación 12, en la cual el analgésico es tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 14. La composición de la reivindicación 10, que comprende:
(a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un suplemento dietético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado;
15 (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% de celulosa microcristalina; y
(d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

20 15. La composición de la reivindicación 14, en la cual el suplemento dietético se selecciona del grupo que consiste en vitaminas, minerales, plantas medicinales, proteínas y aminoácidos.

25 16. La composición de la reivindicación 14, en la cual el suplemento dietético es glucosamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

17. La composición de la reivindicación 10, que comprende:
(a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiviral o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
30 (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado;
(c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y
(d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón
35 pregelatinizado.

18. La composición de la reivindicación 17, en la cual el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, foscarnet, ganciclovir, lammivudina, nelfinavir, ritonavir, valaciclovir y zidovudina o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o derivado del mismo.
- 5
19. La composición de la reivindicación 18, en la cual el agente antiviral es aciclovir, valaciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o derivado de los mismos.
- 10
20. La composición de la reivindicación 10, que comprende:
- (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un agente antiinfeccioso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal hidrogenado;
 - (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y
 - (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- 15
- 20
21. La composición de la reivindicación 20, en la cual el agente antiinfeccioso se selecciona del grupo que consiste en antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos, cetólidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, cicloserina, vancomicina, linezolid, oxazolidinona, pirimetamina, atovaquona, tigeciclina, glicilciclinas, antifúngicos, agentes antimaláricos, leprostáticos, agentes antituberculosos y antiparasitarios.
- 25
- 30
22. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual el agente antiinfeccioso es azitromicina, claritromicina, roxitromicina, eritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, una combinación de amoxicilina y clavulanato potásico o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o derivado del mismo.
- 35
23. La composición de la reivindicación 10, en la cual el ingrediente activo es un antiácido.

24. La composición de la reivindicación 23, en la cual el antiácido se selecciona del grupo que consiste en antiácidos de calcio, antiácidos de aluminio, antiácidos de magnesio, antiácidos de sodio, antiácidos de potasio y combinaciones de los mismos.

5

25. La composición de la reivindicación 23, en la cual el antiácido es una combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio a una proporción en peso de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 ó 3:1.

10 26. La composición de la reivindicación 24, en la cual el antiácido de sodio es fosfato sódico tribásico.

27. La composición de la reivindicación 10, que comprende:

15 (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 90% de un fármaco de alta dosis;
(b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de aceite vegetal hidrogenado;
(c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 40% de celulosa microcristalina; y
20 (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.

28. La composición de la reivindicación 27, en la cual el fármaco de alta dosis es fenbendazol, albendazol, febantel, carprofeno, ketoprofeno, diclofenaco, morfina, meperidina, buprenorfina, butorfanol, metronidazol, bromuro potásico, gabapentina zileutón, sucralfato, metformina, glipizida, nabumetona, niacina, procainamida, tolmetina sódica, trisalicilato de colina y magnesio, guaifenesina, eprosartán mesilato, etodolaco, acarbosa, ursodiol, polieno fosfatidilcolina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

29. La composición de la reivindicación 10, que comprende:

35 (a) de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de un regulador del crecimiento de insectos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(b) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de aceite vegetal

- hidrogenado;
- (c) de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% de celulosa microcristalina; y
- (d) de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de almidón pregelatinizado.
- 5
30. La composición de la reivindicación 29, en el que el IGR es metopreno, kinopreno, hidropreno, diflubenzurón o piriproxifeno.
- 10 31. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la cual los pellets están recubiertos.
32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la cual la composición tiene una velocidad de disolución *in vitro* medida por el método 15 estándar de canasta USP de:
- aproximadamente un 10% a aproximadamente un 60% del ingrediente activo liberado después de 1 hora;
- aproximadamente un 20% a aproximadamente un 70% del ingrediente activo liberado después de 2 horas;
- 20 aproximadamente un 30% a aproximadamente un 80% del ingrediente activo liberado después de 4 horas;
- aproximadamente un 40% a aproximadamente un 90% de la liberación de ingrediente activo después de 8 horas; y
- aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100% de la liberación de 25 ingrediente activo después de 12 horas.
33. La composición de la reivindicación 2, o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 32 cuando dependen de la reivindicación 2, en la cual el diámetro promedio de los pellets esféricos es de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm.
- 30
34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende además un alcohol graso, éster de ácido grado saturado o insaturado, un glicérido de ácido graso saturado o insaturado, grasa hidrogenada o colesterol.
- 35 35. Una forma de dosificación que comprende la composición de cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 34 y un ingrediente inactivo seleccionado del grupo que consiste en saporíferos, agentes de suspensión, agentes antiapelmazantes, cargas, edulcorantes y lubricantes, en la cual la forma de dosificación se envasa en un frasco, paquete, bolsa, sobre o cápsula.

5

36. La forma de dosificación de la reivindicación 35, en la cual la forma de dosificación comprende además agua y está en forma de una suspensión oral.

10

37. La forma de dosificación de la reivindicación 35 o de la reivindicación 36, en la cual la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo a, o por encima de, su concentración mínima eficaz durante al menos aproximadamente 12 horas.

15

38. La forma de dosificación de la reivindicación 35 o de la reivindicación 36, en la cual la forma de dosificación, tras su administración oral a un paciente que lo necesite, proporciona una concentración plasmática del agente activo a, o por encima de, su concentración mínima eficaz durante un periodo de tiempo que es al menos aproximadamente 2 veces el de una formulación de liberación inmediata administrada a una dosis convencional.

20

39. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en la cual la forma de dosificación es adecuada para su administración a un paciente que lo necesite una o dos veces al día.

25

40. Un método para preparar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, que comprende:

30

(a) preparar una mezcla del ingrediente activo, el aceite vegetal hidrogenado, el agente esferonizante y un líquido;

(b) extruir dicha mezcla para obtener un extruido;

(c) esferonizar el extruido para formar pellets esféricos o fragmentar el extruido para formar pellets no esféricos;

(d) secar los pellets esféricos; y

(e) calentar los pellets secos a una temperatura superior al punto de fusión del agente tipo cera.

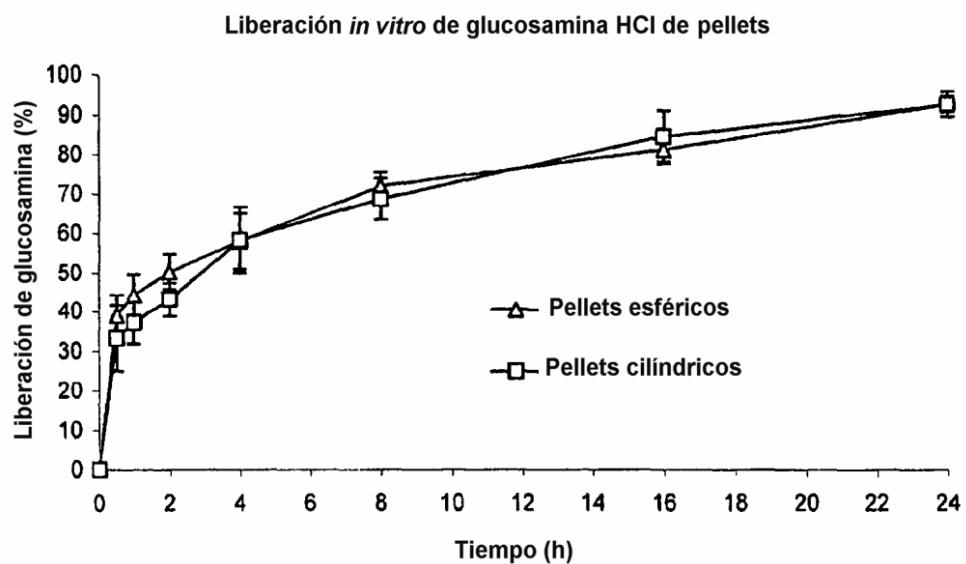
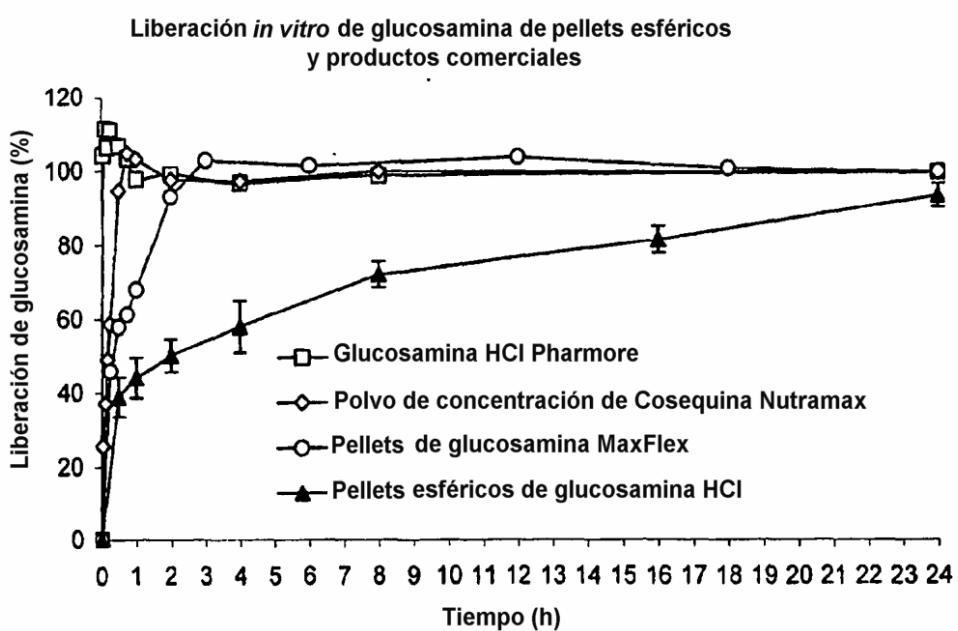
35

41. El método de la reivindicación 40, en el que el líquido es agua, propilenglicol, etanol, isopropanol o una mezcla de los mismos.
- 5 42. Pellets esféricos o no esféricos producidos de acuerdo con el método de la reivindicación 40 o de la reivindicación 41.
- 10 43. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13 para su uso en un método para reducir el dolor, comprendiendo el método administrar la composición por vía oral a un paciente que lo necesite.
- 15 44. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-16 para su uso en un método para tratar o prevenir una deficiencia dietética, comprendiendo el método administrar la composición por vía oral a un paciente que lo necesite.
- 20 45. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-19 para su uso en un método tratar o prevenir una infección vírica, comprendiendo el método administrar la composición por vía oral a un paciente que lo necesite.
- 25 46. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-22 para su uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana, comprendiendo el método administrar la composición por vía oral a un paciente que lo necesite.
- 30 47. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-26 para su uso en un método para tratar una úlcera o trastorno gastrointestinal, comprendiendo el método administrar la composición por vía oral a un paciente que lo necesite.
- 35 48. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 47, que es una mezcla de una composición de la reivindicación 25 y una composición de la reivindicación 26.
- 35 49. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 48, en la cual

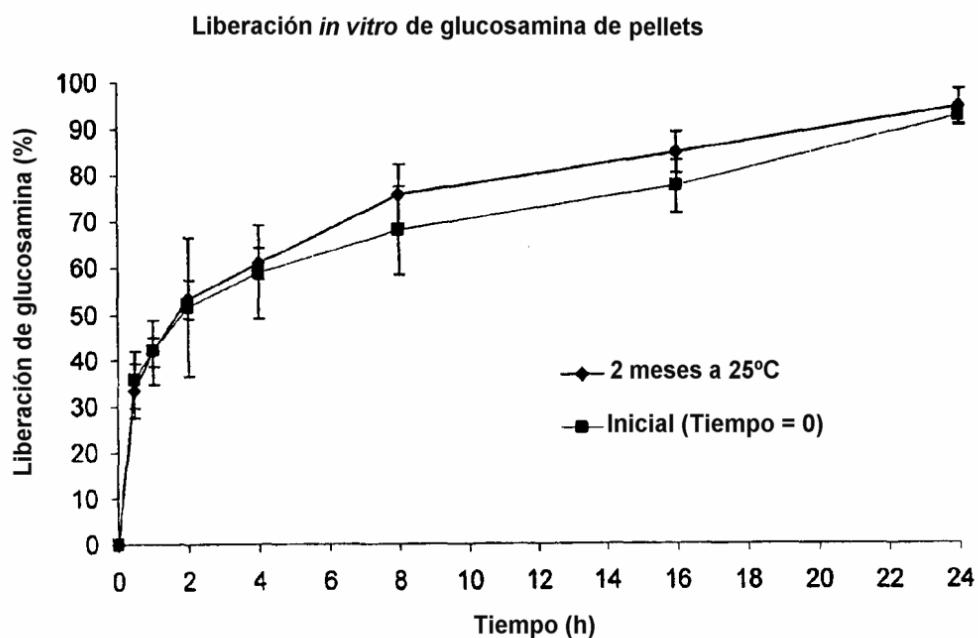
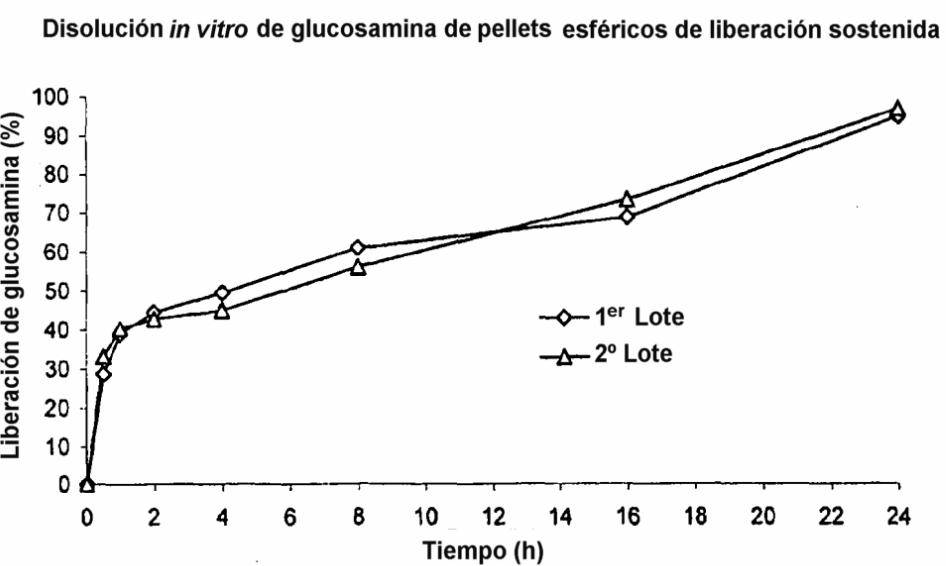
la proporción del peso total de hidróxido de aluminio y magnesio respecto al peso de fosfato sódico tribásico en la mezcla es de aproximadamente 9:1.

50. Una composición de acuerdo con la reivindicación 28 o la reivindicación 30
5 para su uso en un método para tratar o prevenir una infestación por parásitos o por plagas, comprendiendo el método administrar la administración por vía oral a un paciente que lo necesite.

- 74 -

*FIG. 1**FIG. 2*

- 75 -

*FIG. 3**FIG. 4*

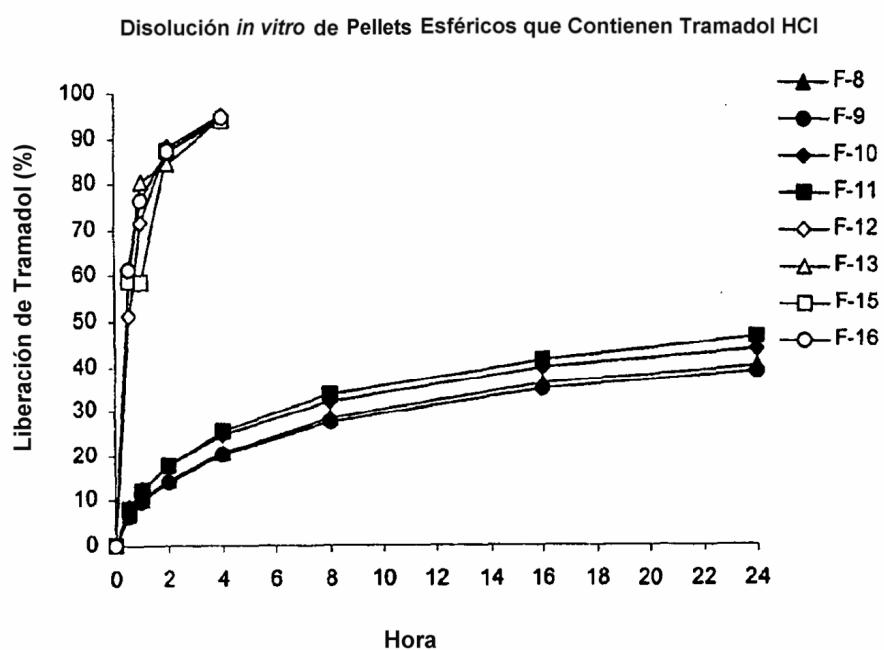


FIG. 5

5

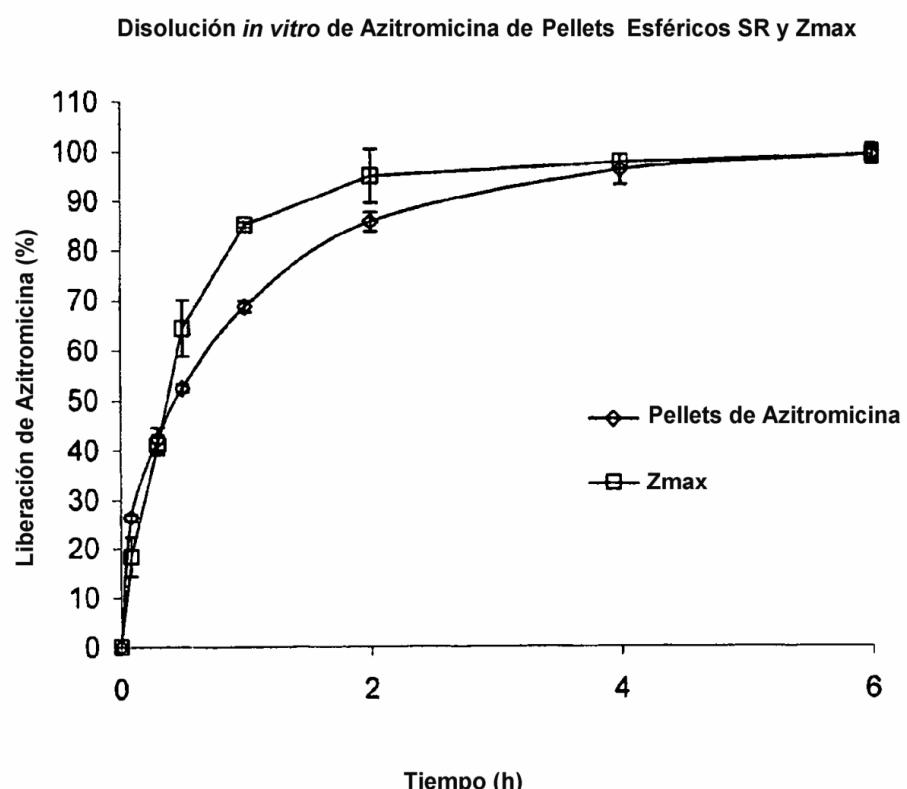


FIG. 6

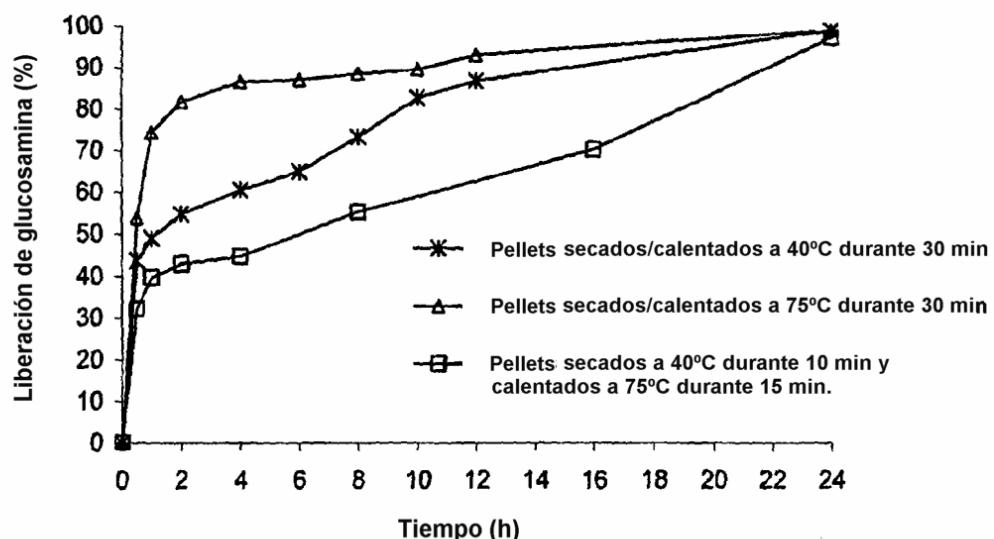
Disolución *in vitro* de pellets esféricos que contienen glucosamina

FIG. 7

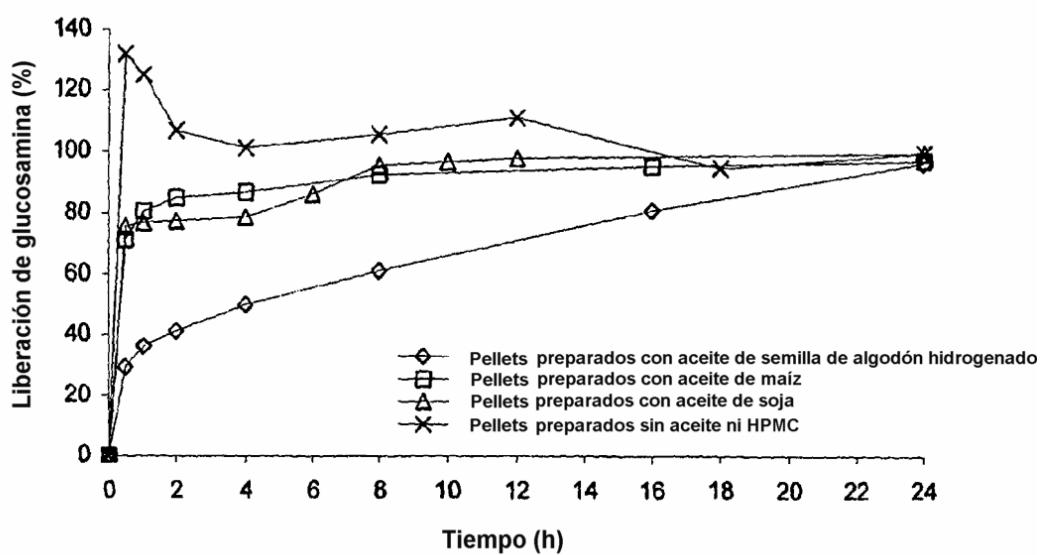
Disolución *in vitro* de pellets esféricos que contienen glucosamina

FIG. 8

- 79 -

5

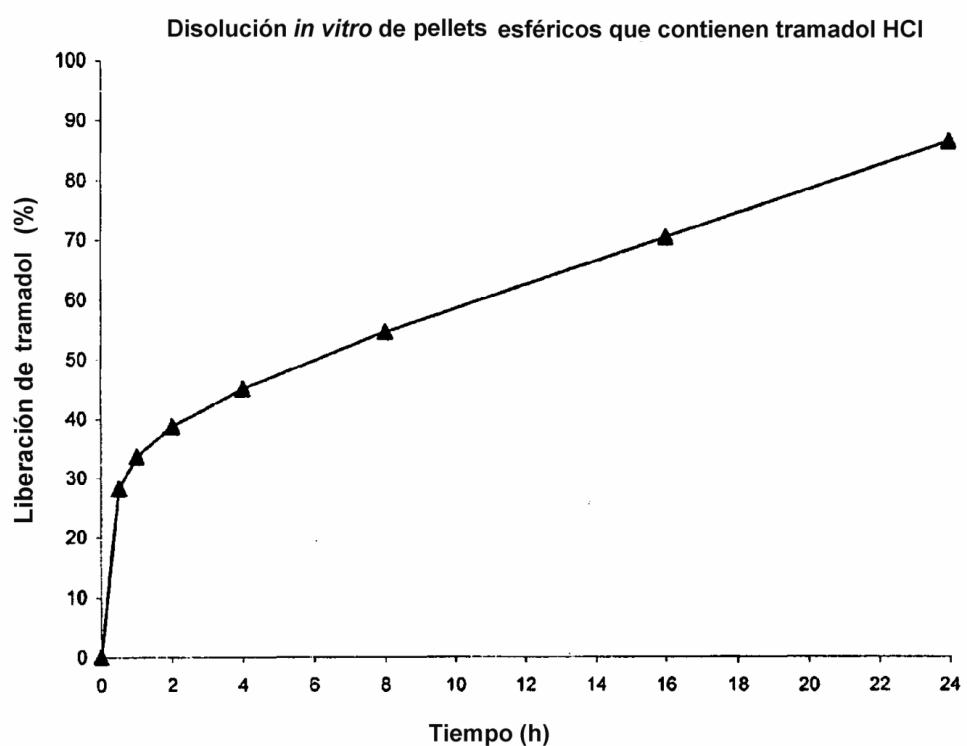


FIG. 9

- 80 -

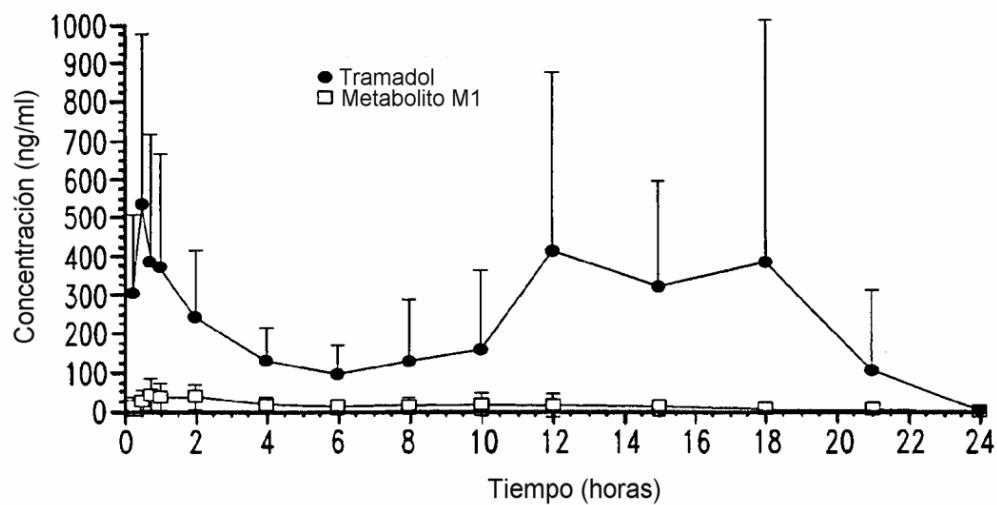


FIG. 10

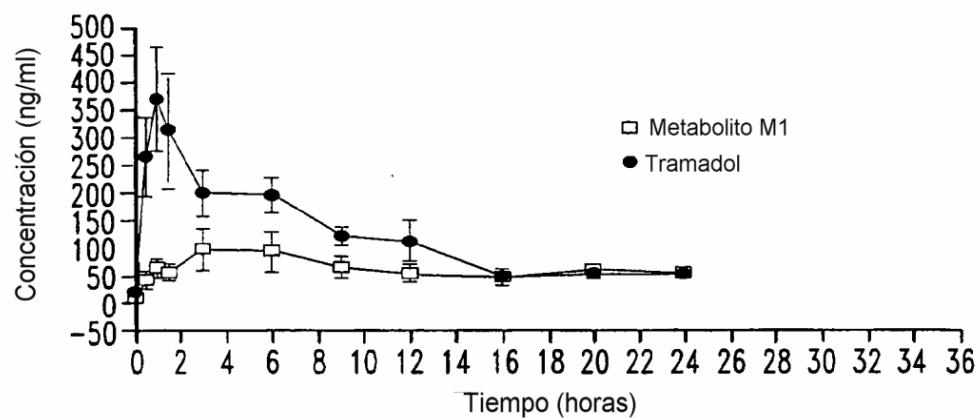


FIG. 11

5

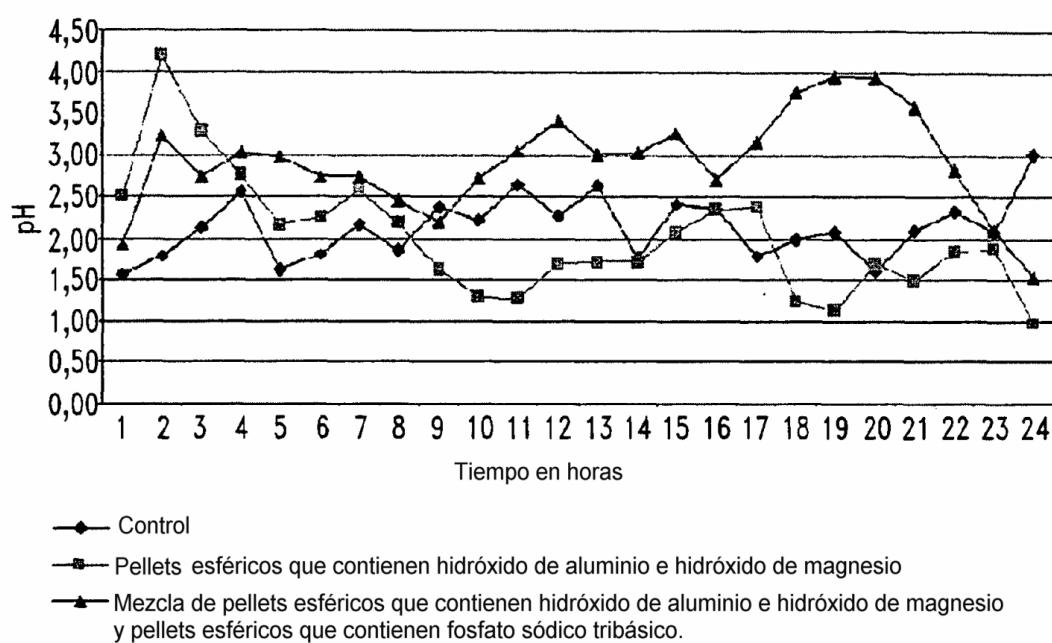


FIG. 12

10

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

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

Documentos de patentes citados en la descripción

10

- US 20060153908 A [0015]
- US 5188841 A [0015]
- US 6699506 B [0015]
- US 6897205 B [0015]
- US 6436438 B [0015]
- US 6984403 B [0075] [0256]
- US 20050089558 A [0236]

15

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- Multiparticulate Oral Drug Delivery. Marcel Dekker, 1994 [0010]
- Pharmaceutical Pelletization Technology. Marcel Dekker, 1989 [0010]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, [0097]
- Grond et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, vol. 48, 254-7 [0140]
- Lehmann et al. *Clinical Journal of Pain*, 1990, vol. 6, 212-20 [0140]
- Collier et al. *Br. J. Pharmacol.*, 1968, vol. 32, 295 [0236]
- D'Amour et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1941, vol. 72, 74 [0236]