

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



PCT

(43) Fecha de publicación internacional
31 de Agosto de 2006 (31.08.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/089493 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/20 (2006.01)

8ºB, 1426 Buenos Aires (AR). **KRASUK, Silvia** [AR/AR]; Valentín Gómez 3027, 6to. A, 1191 Buenos Aires (AR). **CERATI, Claudio, Gustavo** [AR/AR]; Av. Del Libertador 8008, 10º3, 1429 Buenos Aires (CABA) (AR).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/CR2005/000004

(74) Mandatario: **GUARDIA-ECHANDI, Tomás**; P.O. Box 5173-1000, San José (CR).

(22) Fecha de presentación internacional:
9 de Noviembre de 2005 (09.11.2005)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/626,669
10 de Noviembre de 2004 (10.11.2004) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
OSMOTICA COSTA RICA SOCIEDAD ANONIMA
[CR/CR]; P.O. Box 5173-1000, San José (CR).

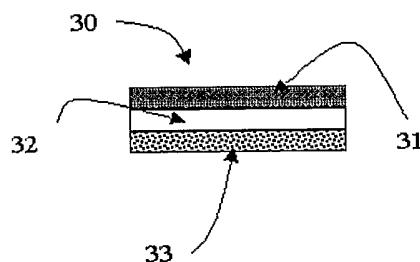
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **VERGEZ, Juan, A.** [AR/AR]; Uriburu 1316, Beccar, 1643 Buenos Aires (AR). **FAOUR, Joaquina** [AR/AR]; Olleros 2312,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: MULTILAYER TABLET COMPRISING SEPARATING LAYERS

(54) Título: COMPRIMIDO MULTICAPA CON CAPAS QUE SE SEPARAN



(57) Abstract: The invention relates to a multilayer tablet which releases multiple drug doses, in which the release of a drug from one drug-containing layer does not interfere with the release of a drug from another drug-containing layer. The inventive tablet comprises at least one rapid-release layer and/or at least one extended-release layer and an inert barrier layer which is disposed therebetween such as to form a stack, said tablet comprising at least three layers in total. The drug in the rapid-release layer can be the same as or different from the drug in the extended-release layer. The inert barrier layer is designed to disintegrate, erode, dissolve and/or separate completely from each drug-containing layer in any other manner within a few minutes following exposure to an aqueous environment. Following the separation of the barrier layer, the surface of

a drug-containing layer remains exposed, such that the drug is released therefrom independently of the barrier layer or any other drug-containing layer. The rapid-release layer is designed to release the drug contained therein within less than two hours of starting, while the extended-release layer is designed to release the drug contained therein over an extended period of time ranging from a few hours to approximately 24 hours. The release of the drug from each of the drug-containing layers can be delayed according to the requirements of the therapeutic regimen.

A1

WO 2006/089493

(57) Resumen: Un comprimido multicapa que provee múltiples liberaciones de droga, donde la liberación de droga de una capa que contiene droga no interfiere con la liberación de droga de otra capa que contiene droga. El comprimido incluye al menos una capa de liberación rápida y/o al menos una capa de liberación extendida y una capa barrera inerte interpuesta de manera apilada, siendo el comprimido un comprimido de al menos tres capas en total. La droga en la capa de liberación rápida puede ser la misma o diferente de la droga de la capa de liberación extendida. La capa barrera inerte se adapta para desintegrarse, erosionarse, disolverse y/o de cualquier otra manera separarse completamente de cada capa que contiene droga dentro de pocos minutos después de la exposición a un ambiente acuoso. La superficie de una capa que contiene droga queda expuesta después de la separación de la capa barrera de manera que la liberación de droga de la capa que contiene droga ocurre independientemente de la capa barrera y de cualquier otra capa que contiene droga presente. La capa de liberación rápida se adapta para liberar su carga de droga dentro de menos de dos horas después del inicio de la liberación, y la capa de liberación extendida se adapta para liberar su carga de droga durante un período extendido de tiempo de unas pocas horas hasta aproximadamente 24 horas. La liberación de droga de cada una de las capas que contiene droga puede ser retrasada según lo requiera el régimen terapéutico.



RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones*

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

TÍTULO DE LA INVENCIÓN**COMPRIMIDO MULTICAPA CON CAPAS QUE SE SEPARAN****INVENTORES**

Claudio Cerati, Juan A. Vergez, Joaquina Faour y Silvia Krasuk

5

DESCRIPCIÓN**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención pertenece a una forma de dosificación oral sólida multicapa y sus métodos de uso y preparación. Más particularmente, pertenece a una 10 forma de dosificación oral sólida que comprende al menos una capa de liberación rápida y/o al menos una capa de liberación extendida, y una capa inerte de disolución, erosión, degradación y/o desintegración rápida que se encuentra entre las capas que contienen droga.

ANTEDECENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los comprimidos multicapa son muy conocidos en el arte. Tales comprimidos pueden ser utilizados para la liberación controlada y rápida de una o dos o más drogas. Los comprimidos multicapa son conocidos en el arte previo por proveer una liberación controlada de una primera droga y una liberación rápida de una segunda droga. Estos comprimidos multicapa son conocidos por incluir capas que contienen solamente 20 excipientes y no incluyen droga. En el arte previo se revela una amplia variedad de formas diferentes para las capas. También se conoce el uso de desintegrantes o excipientes de rápido crecimiento en la parte de liberación inmediata/rápida de un comprimido multicapa.

25 El comprimido combinado SMARTRIX™ (www.smartrix.com) es un comprimido multicapa de liberación bimodal que posee una capa de liberación controlada que contiene droga, la cual contiene una primera droga, ubicada entre dos capas apiladas que se erosionan rápidamente, donde una o ambas capas contienen una 30 segunda droga diferente. La capa media posee una superficie bicónica mientras que las capas superior e inferior poseen una capa convexa que está pegada con la capa media y una superficie exterior plana. La forma de la superficie entre las capas puede variar para proveer perfiles de liberación específicos desde el núcleo. La capa superior e

inferior que controlan la liberación de droga del núcleo se mantienen intactas durante la operación y no se separan del núcleo por una capa de desintegración rápida.

SkyPharma ofrece el comprimido combinado GEOMATRIX™ que es un comprimido multicapa de liberación bimodal realizado por compresión. El comprimido GEOMATRIX™ comprende dos capas barrera opuestas que modulan la liberación de droga desde una capa media para proveer una liberación controlada de droga desde la capa media (Conte et al., *Pharm. Technol.* 22(3), 174-82, 1998). Esta tecnología está ampliamente descripta en las Patentes Estadounidense No. 4,839,177, No. 5,738,874, No. 6,183,778 y No. 6,294,200 otorgada a Jagotec AG.

SCOLR Pharma, Inc. (Bellevue, Wash) presentó una solicitud de patentes en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos sobre un Comprimido de Múltiples Capa Asimétricas para Liberación Controlada. La tecnología está diseñada para trabajar con un único o con múltiples ingredientes y/o drogas, permitiendo que esos ingredientes/drogas estén programados para ser liberados a velocidades preseleccionadas y/o en regiones preseleccionadas dentro del cuerpo.

PROCISE™ (GlaxoSmithKline) es un sistema de liberación de droga de liberación controlada oral que comprende un núcleo recubierto por compresión cuya configuración geométrica controla el perfil de liberación de las drogas. Procise® también puede permitir dos drogas con perfiles de liberación diferentes para ser liberadas simultáneamente. Esta tecnología de liberación de droga permite al fabricante producir formulaciones de drogas con características de liberación controlada e inmediata basados en una superficie de área constante y puede ser aplicado a productos solubles y no solubles.

GlaxoSmithKline (Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense Nro. 20020128251) revela un comprimido multicapa que posee una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada. El comprimido puede también incluir una o más capas barreras, las cuales pueden estar ubicadas entre la respectiva primera y segunda capa, y/o sobre una o más de las superficies exteriores de la primera y segunda capa. De este modo, la capa barrera debe ser de tal manera que mantenga estas características al menos hasta completar o sustancialmente completar la transferencia del material activo al medio que lo rodea. .

Otras tabletas multicapa se revelan en las Patentes Estadounidenses Nro. 6,660,299, Nro. 4.198.390, Nro. 4.999.226, la Publicación de la Solicitud de Patente

Estadounidense Nro. 20040115265, la solicitud de Patente Europea No. 0598309, y las Publicaciones Internacionales PCT Nro. WO 95/20946 y No. WO 99/17745. De esta manera los comprimidos multicapa del arte previo generalmente requieren que la barrera inerte ubicada entre la capa de liberación rápida y la capa de liberación 5 extendida retenga su integridad física durante el período de liberación de la droga. Al mantener su integridad física y permanecer unida a, al menos, una de las otras capas, la capa inerte interfiere con el perfil de liberación determinado de la droga de cualquiera de las capas a la cual permanece unida. Esto ocurre porque la capa inerte limita la exposición de la capa que contiene droga en el ambiente de uso por ocultar uno de los 10 dos lados de la capa que contiene droga. Dicha construcción es desventajosa y causa interferencias no deseadas con la liberación de la droga. Aún más, la composición de la capa que contiene droga necesita estar adaptada para compensar la interferencia durante la liberación de la droga causada por la capa inerte. Se necesita una forma de dosificación oral sólida multicapa que provea múltiples liberaciones de droga, en donde 15 la liberación de la droga desde una capa que contiene droga no interfiera con la liberación de la droga desde otra capa que contiene droga. Un comprimido multicapa ideal incluirá una capa barrera que se separe de las capas que contienen droga, a las cuales está unida, poco después de la administración o ubicación en un ambiente de uso de manera que al menos 50% de la liberación de la droga de cada capa se libera sin la 20 capa barrera unida a la capa que contiene droga.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención intenta superar una o más de las desventajas presentes en el arte previo relacionado con comprimidos multicapa. De esta manera, la invención provee un comprimido multicapa que comprende dos capas que contienen droga, y una capa 25 barrera de degradación, desintegración, erosión y/o disolución inmediata interpuesta entre las dos capas que contienen droga, estando las tres capas apiladas, donde la capa barrera se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve antes de que una gran parte de la droga haya sido liberada de cualquiera de las capas que contienen droga. Ya que las capas que contienen droga se separan de la capa barrera durante la operación del comprimido, la 30 liberación de la droga de cada capa es independiente de la liberación de la droga de otras capas.

El comprimido de la invención provee una exposición máxima de la superficie de cada capa durante al menos una gran parte (superior al 50%) del período respectivo de liberación de la droga de cada capa. La velocidad de droga liberada de cada capa depende la velocidad de disolución, desintegración, expansión, gelificación, o erosión de la respectiva capa, y/o de la velocidad de difusión de la droga desde la capa. Dado que la capa barrera no está asociada con una capa que contiene droga durante la mayor parte del período de tiempo de liberación de la droga, entonces la mayor parte de la droga se libera independientemente de la capa barrera y de cualquier otra capa que contiene droga.

Algunas realizaciones específicas de la invención según se describen aquí incluyen aquellas en donde: 1) la capa de liberación extendida que contiene droga libera droga durante (o sobre) un período de al menos 3 horas cuando el comprimido se encuentra en un ambiente de uso acuoso; 2) la capa de liberación rápida que contiene droga libera droga durante (o sobre) un período de al menos 1 minuto hasta no más de 59 minutos cuando el comprimido se encuentra en un ambiente acuoso de uso; 3) la capa barrera se degrada, desintegra, disuelve, erosiona y/o de otra forma se separa de ambas capas que contienen droga dentro de un período de no más de aproximadamente 5 minutos cuando el comprimido se encuentra en un ambiente acuoso de uso; 4) la liberación inicial de la droga de la capa de liberación extendida que contiene droga y de la capa de liberación rápida que contiene droga se retrasa por un período de al menos 1 hora después de que el comprimido se encuentra en un ambiente acuoso de uso; 5) la liberación inicial de la droga de la capa de liberación extendida que contiene droga se retrasa por un período de al menos 2 horas luego de que el comprimido se encuentra en un ambiente acuoso de uso; 6) la capa de liberación extendida que contiene droga libera la droga según un perfil de liberación de cero orden, pseudo cero orden, primer orden, pseudo primer orden, o sigmoidal; 7) la finalización de la liberación de la droga de la capa de liberación rápida se completa dentro de las 2 horas después de que comenzó la liberación de la droga; 8) la droga en las capas que contienen droga es la misma; 9) las capas que contienen droga contienen drogas diferentes; 10) el comprimido multicapa comprende dos capas que contienen droga y una capa barrera; 11) el comprimido multicapa comprende tres capas que contienen droga y dos capas barrera; 12) el comprimido se realiza por compresión; 13) cada capa del comprimido se realiza por compresión; 14) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente y una segunda

capa de liberación rápida que contiene droga; 15) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente y una capa de liberación extendida que contiene droga; 16) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; 17) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; 18) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación rápida que contiene droga; 19) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; 20) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación extendida que contiene droga; 21) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación extendida que contiene droga; 22) el comprimido comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación rápida que contiene droga; 23) más del 75%, más del 90%, o más del 95% del peso de la droga en la capa de liberación rápida se libera luego de que la capa barrera se degrada,

desintegra, erosiona y/o disuelve o de cualquier otra manera se separa de la capa de liberación rápida; 24) más del 75%, más del 90%, o más del 95% del peso de la droga en la capa de liberación extendida se libera luego de que la capa barrera se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve o de cualquier otra manera se separa de la capa de liberación extendida; y 25) combinaciones de las realizaciones anteriores.

Un aspecto de la invención incluye que las capas posean una forma específica predeterminada. Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en donde: 1) la superficie de la capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es convexa; 2) la superficie de la capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es cóncava; 3) la superficie de la capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es plana; 4) la superficie de la capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es convexa; 5) la superficie de la capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es cóncava; 6) la superficie de la capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es plana; 7) las caras opuestas de la capa que contiene droga son convexas; 8) las caras opuestas de la capa que contiene droga son cóncavas; 9) las caras opuestas de la capa que contiene droga son planas; 10) las caras opuestas de la capa barrera son convexas; 11) las caras opuestas de la capa barrera son cóncavas; 12) las caras opuestas de la capa barrera son planas; 13) una de las caras opuestas de la capa barrera es convexa; 14) una de las caras opuestas de la capa barrera es cóncava; y 15) una de las caras opuestas de la capa barrera es plana.

La invención también provee un método de administración de una o más drogas a un paciente, siendo las drogas administradas según al menos dos perfiles de liberación diferentes. El método incluye el paso de administrar a un paciente un comprimido multicapa según la invención.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención serán evidentes para aquellos con conocimientos en el arte por las siguientes descripciones, ejemplos que la acompañan y reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos son parte de la presente especificación y están incluidos para demostrar ampliamente ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser mejor entendida al hacer referencia a uno o más de los dibujos en combinación con la detallada descripción de las realizaciones específicas aquí presentadas.

La FIGURA 1 muestra perfiles comparativos de liberación de celecoxib desde una capa de liberación inmediata de comprimidos multicapa del Ejemplo 1, con y sin la capa barrera.

Las FIGURAS 2 a 4 muestran perfiles comparativos de liberación de droga 5 desde una capa de liberación extendida de comprimidos multicapa de los Ejemplos 1 y 5, con y sin la capa barrera.

La FIGURA 5 muestra perfiles comparativos de liberación de droga desde una capa de liberación rápida de comprimidos multicapa del Ejemplo 5, con y sin la capa barrera.

10 Las FIGURAS 6a a 6f muestran vistas laterales de varias realizaciones de un comprimido de cinco capas resaltando la curvatura de las caras de las capas.

Las FIGURAS 7a a 7c muestran vistas laterales de varias realizaciones de un comprimido de tres capas resaltando la curvatura de las caras de las capas.

15 La FIGURA 8 muestra perfiles comparativos de liberación para ezetimibe liberado desde la capa de liberación inmediata de comprimidos multicapa de los Ejemplos 7 – 9, con y sin la capa barrera.

Las FIGURAS 9 y 10 muestran perfiles comparativos de liberación de droga liberada desde la capa de liberación controlada de comprimidos multicapa de los Ejemplo 7 y 9 respectivamente, con y sin la capa barrera.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Una forma de dosificación sólida según la invención es por ejemplo un comprimido, píldora, capleta, tira, bloque, y otras formas de dosificación similares o equivalentes conocidas por aquellos con conocimientos comunes en el arte. La forma de dosificación está destinada a la administración oral en un sujeto (paciente, mamífero). Los 25 términos forma de dosificación y comprimido se utilizan indistintamente en la presente.

Se entiende por “liberación inmediata” una liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de segundos a no más de aproximadamente 30 minutos una vez que comenzó la liberación y la liberación comienza dentro de no más de aproximadamente 2 minutos después de la administración. Una liberación inmediata no 30 muestra un retraso significativo en la liberación de la droga.

Se entiende por “liberación rápida” la liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de 1 a 59 minutos ó de 0,1 minuto a 3 horas una vez que comenzó la

liberación y la liberación puede comenzar dentro de unos pocos minutos luego de la administración o luego de la finalización de un período de retraso después de la administración.

Con relación a la capa barrera inerte, “se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve inmediatamente” se refiere a que la capa barrera se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve sustancial y completamente o de cualquier otra manera se separa sustancial y completamente de la capa que contiene droga dentro de aproximadamente 5 minutos después de la exposición a un ambiente acuoso de uso, por ejemplo luego de la administración oral a un sujeto. En otras palabras, la capa barrera puede separarse sustancial y completamente de las capas que contienen droga aún si no se ha degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto completamente. El aspecto clave es que la capa barrera se separa de las capas que contienen droga en un período corto de tiempo, por ejemplo 2 minutos, luego de la exposición de la forma de dosificación a un ambiente de uso. Con relación al término separación, la frase “sustancial y completamente” significa al menos 90%, al menos 95%, al menos 99% o el total de la capa barrera.

El comprimido multicapa liberará uno o más agentes activos en forma de liberación extendida, y los mecanismos utilizados para dicha liberación pueden incluir agentes activos de liberación que son pH dependientes o pH independientes; difusión o disolución controlada; pseudo cero orden (se aproxima a la liberación de cero orden); cero orden; pseudo primer orden (se aproxima a la liberación de primer orden); o primer orden; o liberación rápida, lenta, retrasada, a tiempos o sostenida o liberación controlada de otra manera. El perfil de liberación para el agente activo también puede ser sigmoidal, donde el perfil de liberación del agente activo comprende una velocidad de liberación inicial lenta, seguido por una velocidad de liberación media más rápida y una velocidad de liberación final lenta. Como se lo utiliza aquí, el término perfil de “liberación extendida” asume la definición ampliamente conocida en el arte de las ciencias farmacéuticas. Una forma de dosificación de liberación extendida liberará droga a una proporción sustancialmente constante durante un período de tiempo extendido o una cantidad sustancialmente constante de droga se liberará incrementándose durante un período extendido de tiempo.

El término “liberación extendida”, con relación a liberación de droga, incluye los términos “liberación controlada”, “liberación prolongada”, “liberación sostenida”, o “liberación lenta” ya que estos términos se utilizan en las ciencias farmacéuticas. Una liberación controlada puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o

después de la finalización de un período de retraso después de la administración. Una liberación extendida puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o después de la finalización de un período de retraso después de la administración.

Se entiende por “liberación controlada” la liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de aproximadamente ocho horas a aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Se entiende por “liberación sostenida” la liberación extendida de un agente activo para mantener un nivel constante de droga en la sangre o en el tejido blanco de un sujeto al cual se administra el comprimido multicapa. Una liberación controlada puede comenzar dentro de unos minutos después de la administración o después de la finalización de un período de retraso después de la administración.

Una forma de dosificación de liberación a tiempos es aquella que comienza a liberar droga después de un período predeterminado de tiempo medido desde el momento inicial de la exposición al ambiente de uso.

Una forma de dosificación de liberación lenta es aquella que provee una velocidad liberación de droga lenta de manera que la droga se libera lentamente y aproximadamente de manera continua durante un período de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, un día, 2 o más días, una semana, o dos o más semanas por ejemplo.

Una forma de dosificación de liberación por objetivo generalmente se refiere a una forma de dosificación oral que fue diseñada para liberar droga en una parte especial del tracto gastrointestinal de un sujeto. Un ejemplo de una forma de dosificación por objetivo es una forma de dosificación entérica que libera una droga en la parte media o baja del tracto intestinal pero no en el estómago o boca del sujeto. Otras formas de dosificación por objetivo pueden liberar a otras partes del tracto gastrointestinal tales como el estómago, yeyuno, íleo, duodeno, cecum, intestino grueso, intestino delgado, colon o recto.

Una forma de dosificación de liberación pulsátil es aquella que provee pulsos con una alta concentración de ingrediente activo, interpuestos con otros de baja concentración. Un perfil pulsátil que contiene dos picos puede ser descripto como “bimodal”.

Un perfil de liberación de pseudo-primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un porcentaje constante de una carga de droga inicial por unidad de tiempo.

Un perfil de liberación de pseudo-cero orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de cero orden. Un perfil de liberación de cero orden caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera una cantidad constante de droga por unidad de tiempo.

5 Las capas de liberación extendida que se encuentran dentro del comprimido multicapa pueden estar realizadas según los procedimientos descriptos en la presente o en Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering (ed. Teruo Okano; 1998); Encyclopedia of Controlled Drug Delivery (ed. Edith Mathiowitz; 1999); Future Strategies for Drug Delivery with Particulate Systems 10 (ed. J.E. Diederichs; 1998); Controlled Release Series (ed. J.M. Anderson; 1987); Controlled Drug Delivery Series (Ed. S.D. Bruck; 1983); Controlled Release of Drugs Series (ed. M. Rosoff; 1989); Controlled Release Technology: Pharmaceutical Applications (ACS Symposium Series No. 348) (eds. P.I. Lee and W.R. Good; 1987); Extended Release Dosage Forms (ed. L. Krowczynski; 1987); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology (ed. D.L. Wise; 2000); Intelligent Materials for Controlled Release (ed. S.M. Dinh; 1999); Multicomponent Transport in Polymer Systems for Controlled Release (Polymer Science and Engineering Monograph Series) (ed. A. Polishchuk; 1997); Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release 15 (ed. M. Rubenstein; 1987); Polymers for Controlled Drug Delivery (ed. P.J. Tarcha; 2001); Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems (ACS Symposium Series No. 709) (ed. I. McCulloch; 1998); Oral Colon-Specific Drug Delivery (ed. D.R. Friend, 1992); y otras publicaciones conocidas por aquellos con conocimientos comunes en el artes, cuyas enteras descripciones se incorporan aquí como referencia.

25 La capa de liberación extendida puede ser una matriz de difusión, erosión, disolución, o una composición de desintegración controlada que comprende una droga y uno o más excipientes modificadores de la velocidad de liberación y otros excipientes opcionales.

30 Se entiende por “liberación retrasada” que la liberación inicial de la droga desde su respectiva capa que contiene droga ocurre después de la finalización de un período de retraso aproximado. Por ejemplo, si la liberación de droga desde la capa de liberación extendida se retrasa dos horas, entonces la liberación de droga de esa capa comienza aproximadamente dos horas después de la administración del comprimido multicapa a un sujeto. En general, una liberación retrasada es opuesta a una liberación inmediata, en

donde la liberación de droga comienza en no más de unos pocos minutos después de la administración. De esta manera, el perfil de liberación de droga desde una capa particular puede ser liberación retrasada extendida o liberación retrasada rápida. Un perfil de liberación “retrasado extendido” es aquel en donde la liberación extendida de la droga comienza después de la finalización de un período inicial retrasado de tiempo. Un perfil de liberación “retrasado rápido” es aquel en donde la liberación rápida de la droga comienza después de la finalización de un período inicial retrasado de tiempo.

La FIGURA 1 muestra perfiles comparativos de liberación de celecoxib (un inhibidor selectivo del receptor COX-2) desde una capa de liberación inmediata de comprimidos multicapa con y sin capa barrera. Los comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 1; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de celecoxib desde la capa de liberación inmediata. Por el contrario, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo. Sin estar unidos a un mecanismo en particular, se cree que la mejora en la liberación de la droga está causada por el incremento en la exposición de la capa de liberación inmediata a un ambiente acuoso.

La FIGURA 2 muestra perfiles comparativos de liberación de pridinol desde una capa de liberación extendida de comprimidos multicapa con y sin la capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 1; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de pridinol desde la capa de liberación extendida. Como se menciona anteriormente, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La FIGURA 3 muestra perfiles comparativos de liberación de carisoprodol desde una capa de liberación extendida de comprimidos multicapa con y sin la capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 5; sin embargo, en el comprimido

control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de carisoprodol desde la capa de liberación extendida. Como se menciona anteriormente, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo si se lo compara con un comprimido similar que no posee la capa barrera.

La FIGURA 4 muestra perfiles comparativos de liberación de aspirina desde una capa de liberación extendida de comprimidos multicapa con y sin la capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 5; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de aspirina desde la capa de liberación extendida. Como se menciona anteriormente, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La FIGURA 5 muestra perfiles comparativos de liberación de codeína desde una capa de liberación rápida de comprimidos multicapa con y sin la capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 5; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de codeína desde la capa de liberación inmediata. Por el contrario, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La FIGURA 8 muestra perfiles comparativos de liberación para ezetimibe liberada desde la capa de liberación rápida de los comprimidos multicapa con y sin capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según los Ejemplos 7 – 9; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de ezetimibe desde la capa de liberación inmediata. Por el contrario, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La FIGURA 9 muestra perfiles comparativos de liberación de pitavastatin liberada desde la capa de liberación controlada de los comprimidos multicapa con y sin capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 7; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de pitavastatin desde la capa de liberación controlada. Como se menciona anteriormente, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La FIGURA 10 muestra perfiles comparativos de liberación de atorvastatin liberada desde la capa de liberación controlada de los comprimidos multicapa con y sin capa barrera. Estos comprimidos fueron realizados según el Ejemplo 9; sin embargo, en el comprimido control (cuya información está marcada con cuadrados) no se incluyó la capa barrera. Las capas que contienen droga en la muestra control estuvieron en permanente contacto durante el período de liberación de atorvastatin desde la capa de liberación controlada. Como se menciona anteriormente, las capas que contienen droga rápidamente se separaron de la capa barrera y entre si cuando se utilizó el comprimido de la invención. Se observa que el uso de una capa barrera inerte según la invención resulta en una liberación más rápida y completa de la droga dentro de un período específico de tiempo.

La capa de liberación rápida del comprimido multicapa comprende generalmente un agente activo y diluyentes tales como productos de almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, y manitol, aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina,

polivinilpirrolidona, humectantes tales como glicerol, desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio, y agentes aumentadores de resorción tales como compuestos de amonio cuaternario, adsorbentes tales como caolín y bentonita y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y estearato de magnesio y polietilénglico 5 sólido, o mezclas de los compuestos anteriores. Otros excipientes que se detallan a continuación o conocidos en el arte de las formulaciones de liberación rápida pueden estar incluidos en la capa de liberación rápida. En general, la capa de liberación rápida se separa de la capa barrera antes de que más del 50%, 75%, 90%, 95% o 98% de la carga de droga en la capa de liberación rápida se haya liberado.

10 La capa de liberación extendida del comprimido multicapa comprende generalmente un agente activo, materiales que controlan la velocidad de liberación, y al menos otro excipiente según se detalla a continuación o conocido en el arte de las formulaciones de liberación extendida. La capa de liberación extendida comprende polímeros hidrofílicos y/o hidrofóbicos. Los “polímeros hidrofílicos” de la presente 15 invención incluyen uno o más entre hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetylcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa, metilmetylcelulosa, gomas naturales tales como goma guar, goma de acacia, tragacanto, o xantano, y povidona. Los “polímeros hidrofílicos” también incluyen óxido de polietileno, carboximetylcelulosa sódica, hidroxietilmetylcelulosa, hidroximetylcelulosa, carboxipolimetileno, polietilénglico, ácido 20 algínico, gelatina, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfazenos, polioxazolidinas, ácidos poli-hidroxi-alquil-carboxílicos, alginatos de carragenina, alginato de amonio, alginato de sodio, o mezclas de los mismos. Los “polímeros hidrofóbicos” de la presente invención incluyen uno o más entre carbomer, etilmetylcelulosa, cera de carnauba, cera microcristalina, glicerol 25 palmitoestearato, aceite de castor hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado tipo 1, polacrilina de potasio, ácido esteárico, polimetacrilatos, un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímero de metilmethylacrilato, copolímero de aminoalquil metacrilato, etoxietil metacrilato, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de 30 ácido metacrílico alquilamida, polimetilmethylacrilato, copolímero de polimetilmethylacrilato, poliacrilamida, copolímero de amino-alquil-metacrilato, ácido polimetacrílico anhídrico, y copolímeros de glicidil metacrilato. Adicionalmente, los polímeros acrílicos pueden ser polímeros catiónicos, aniónicos, o no iónicos y pueden ser acrilatos, metacrilatos,

formados por ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico. Los polímeros también pueden ser pH dependientes.

La capa barrera inerte no contiene droga, y está ubicada entre dos capas que contiene droga. Un comprimido multicapa según la invención puede comprender dos o 5 más capas barrera si el comprimido contiene tres o más capas que contienen droga. La capa barrera se adapta para degradarse, desintegrarse, erosionarse o disolverse o separarse de cualquier otra forma de la capa que contiene droga en un ambiente acuoso de uso. La capa barrera generalmente comprende un agente disruptivo y opcionalmente uno o más excipientes según se detalla a continuación o conocido en el arte de composiciones 10 similares o formulaciones de liberación rápida. Durante el funcionamiento normal, la capa barrera permanece junto a la capa que contiene droga por menos de aproximadamente 5 minutos una vez que la forma de dosificación se haya expuesto a un ambiente acuoso de uso.

Como es aquí utilizado, un “agente disruptivo” es un compuesto o grupo de 15 compuestos adaptados para ayudar o causar que la capa barrera se rompa. Un agente disruptivo puede ser un desintegrante, un superdesintegrante, un precursor formador de gas, un par efervescente, material rápidamente soluble en agua o una combinación de los mismos.

Formulaciones ejemplificativas de la capa barrera se detallan en los siguientes 20 ejemplos. Formulaciones apropiadas incluyen una combinación de diferentes materiales, siendo el aspecto clave en cada formulación la rápida desintegración, erosión, disolución o degradación de la capa barrera en un ambiente acuoso de uso. Las formulaciones ejemplificativas de la capa barrera son ampliamente descriptas en la siguiente tabla:

- 25 1) Ejemplo 1: excipiente diluyente, desintegrante, pigmento inorgánico, lubricante;
- 2) Ejemplo 2: par efervescente (precursor formador de gas y agente acidificante), pigmento inorgánico;
- 3) Ejemplo 3: desintegrante, aglutinante (también sirve como lubricante), pigmento inorgánico;
- 30 4) Ejemplo 4: aglutinante, excipiente altamente soluble en agua (también sirve como diluyente) pigmento inorgánico;
- 5) Ejemplo 5: excipiente diluyente, desintegrante, pigmento inorgánico, lubricante.

Si bien se incluye un pigmento inorgánico en cada formulación ejemplificativa, ese excipiente es opcional ya que no altera significativamente el desempeño de la capa barrera.

La capa barrera inerte, una capa de liberación rápida que contiene droga y una capa de liberación inmediata que contiene droga se pueden desintegrar, erosionar o disolver en un ambiente acuoso. Los excipientes que son apropiados para utilizar en estas capas generalmente incluirán material inerte y no tóxico que sea al menos parcialmente, y de manera opcional, sustancial y completamente desintegrable, soluble y/o erosionable en un ambiente de uso. La elección de materiales apropiados dependerá de la conducta deseada para la forma de dosificación. Una capa barrera o de liberación inmediata o rápida liberará droga en la cavidad bucal y/o parte superior del tracto gastrointestinal, como el estómago, duodeno, yeyuno, y/o la parte superior del intestino delgado. Materiales ejemplificativos se revelan en el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2nd Edition* (A. Lieberman. Ed. 1989, Marcel Dekker, Inc), cuyas descripciones relevantes se incorporan aquí como referencia. En algunas realizaciones, las capas serán solubles en la saliva, jugos gástricos o fluidos acídicos.

Los materiales que son apropiados para fabricar la capa barrera o la capa de liberación inmediata o la capa de liberación rápida incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, gomas polisacáridas solubles en agua tales como carragenina, fucoidano, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina, y xantano; sales de gomas polisacáridas solubles en agua tales como alginato de sodio, tragacanto sódico, y goma gatato de sodio; hidroxialquilcelulosa soluble en agua donde el grupo alquilo es lineal o ramificado de 1 a 7 carbonos tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; celulosas sintéticas solubles en agua formadoras de láminas tales como metilcelulosa y los derivados de celulosa hidroxialquil metilcelulosa tales como un miembro seleccionado del grupo consistente de hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxibutilmetilcelulosa; croscarmelosa sódica; otros polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica; y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Otros materiales pueden ser utilizados para este propósito incluyen polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo. Esta capa puede comprender otros excipientes

farmacéuticos que pueden alterar o no la manera en que se comporta en el ambiente de uso.

Otros materiales apropiados incluyen hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero de polietileno-acetato de vinilo (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacriloiloxietiloxicarbonilamina)-azobenceno, azopolímeros, y pectinato de calcio.

Una capa barrera, una capa de liberación inmediata o de liberación rápida también pueden comprender povidona, provista por BASF bajo su marca registrada Kollidon™ K 30, y hidroxipropilmethylcelulosa, provista por Dow bajo su marca registrada Methocel™ E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones que tienen diferentes concentraciones de polímeros según la viscosidad deseada en la solución. Por ejemplo, una solución acuosa al 10%p/v de Kollidon™ K 30 tiene una viscosidad de aproximadamente 5,5 a 8,5 cps a 20°C, y una solución acuosa al 2%p/v de Methocel™ E-15 tiene una viscosidad de aproximadamente 13 a 18 cps a 20°C.

Un par efervescente o precursor formador de gas puede ser incluido en la capa barrera inerte. Un par efervescente forma un gas cuando está ubicado en el ambiente de uso; sin embargo, un par efervescente incluye un agente acidificante y un precursor formador de gas. Por ejemplo, un par efervescente incluye un ácido orgánico sólido y una sal sólida de bicarbonato o de carbonato. Cuando está ubicado en un ambiente acuoso (no necesitar ser acídico), los componentes individuales del par efervescente se disuelven y reaccionan para formar dióxido de carbono.

Como es aquí utilizado, un “precursor formador de gas” es un compuesto o grupo de compuestos que forman un gas, como nitrógeno, dióxido de carbono, dióxido de cloro u oxígeno, cuando está ubicado en un ambiente de uso. Por ejemplo, una sal de bicarbonato o de carbonato es considerada un precursor formador de gas, ya que forma dióxido de carbono cuando está ubicada en un ambiente acídico como los fluidos gástricos del estómago. Precursores formadores de gas ejemplificativos liberan un gas o causan que una solución tome efervescencia cuando es expuesta a una fuente protón como un agente acídico o agua. El agente alcalino puede ser un precursor de gas dióxido de carbono, un precursor de gas oxígeno o un precursor de gas dióxido de cloro. El precursor formador de gas preferido es un precursor de dióxido de carbono, y pueden ser utilizados compuestos como sales carbonato, sesquicarbonato e hidrogenocarbonato (en esta

especificación, carbonato e hidrogenocarbonato, o bicarbonato son generalmente mencionados como carbonato) de potasio, sodio, calcio, amonio, o L-lysine carbonato, arginina carbonato, glicina carbonato de sodio, carbonato de sodio aminoácido. Componentes acídicos apropiados para incorporar en la forma de dosificación incluyen, 5 por ejemplo, fosfato monosódico dihidrógeno, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido malélico y otros ácidos orgánicos débiles.

Cuando una capa de la forma de dosificación provee una liberación retrasada de la droga, generalmente incluirá un material que no es soluble o erosionable en un primer ambiente de uso, como los jugos gástricos, los fluidos acídicos o los líquidos polares, y 10 pero es soluble o erosionable en el fluido del segundo ambiente de uso, como los jugos intestinales, sustancialmente neutral al pH o fluidos básicos, o líquidos apolares. Una amplia variedad de otros materiales poliméricos son conocidos por poseer estas diferentes propiedades de solubilidad y pueden ser incluidos en el recubrimiento o capa. Estos materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acetato de 15 celulosa ftalato (CAP), acetato de celulosa trimelletato (CAT), acetato de polivinilo ftalato (PVAP), hidroxipropilmetylcelulosa ftalato (HP), copolímero de polimetacrilato etilacrilato (1:1) (MA-EA), copolímero de polimetacrilato metilmetakrilato (1:1) (MA-MMA), copolímero de polimetacrilato metilmetakrilato (1:2), EudragitTM L-30-D (MA-EA, 1:1), 20 EudragitTM L-100-55 (MA-EA, 1:1), hidroxipropilmetylcelulosa acetato succinato (HPMCAS), CoatericTM (PVAP), AquatericTM (CAP), AQOATTM (HPMCAS) y combinaciones de los mismos. El recubrimiento soluble o erosionable en agua también puede comprender ayudantes de disolución, modificadores de estabilidad y mejoradores de la bioabsorción.

Un material polimérico opcional para utilizar en la capa o recubrimiento de 25 liberación retrasada incluye materiales que se disuelven lentamente como copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, como el material provisto por BASF bajo su marca registrada Kollidon VA64. Kollidon VA64 es utilizado con muchas drogas en preparaciones de liberación sostenida, opcionalmente mezclado con otros excipientes, como se revela en Kollidon® Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry 30 (BASF Aktiengesellschaft, 6th edition, September 2001), cuya entera descripción se incorpora aquí como referencia. Kollidon VA64 se utiliza también en recubrimientos como se revela en la Patente Estadounidense Nro. 6.004.582.

Una capa o recubrimiento de liberación retrasada también puede comprender otros materiales apropiados que son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y los cuales lograrán la liberación entérica o colónica. Para este propósito, la capa puede comprender uno o más materiales que no se disuelven, erosionan o desintegran o 5 cambian su estructura en el estómago y durante el período de tiempo que la forma de dosificación reside en el estómago. Algunos materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo formado por (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato fenílico), salol betanaftilbenzoato y acetotanino, salol con bálsamo de Perú, salol con tolu, salol con goma 10 mastic, salol y ácido esteárico y salol laqueado; (b) un miembro seleccionado del grupo formado por proteína formolada, gelatina formolada y gelatina formolada entrecruzada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo formado por ácido mirístico - aceite de castor hidrogenado - colesterol, ácido esteárico - grasa de oveja, ácido esteárico - bálsamo de tolu, y ácido esteárico - aceite de castor; (d) un miembro 15 seleccionado del grupo formado por laca, laca amoniada, laca amoniada - salol, laca - grasa de lana, laca - acetil alcohol, laca - ácido esteárico - bálsamo de tolu, y laca estearato n-butílico; (e) un miembro seleccionado del grupo formado por ácido abiético, metil abictato, benzoína, bálsamo de tolu, sandarac, mastic con tolu, y mastic con acetil alcohol; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados a partir 20 de ácido de metacrilato y metilésteres de ácido metacrílico, resinas acrílicas copoliméricas de ácido metacrílico y alquilésteres de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y alquilésteres de ácido alcacrílico, resinas acrílicas como el copolímero dimetilaminoetilmetacrilato-butilmetacrilato-metilmétacrilato de peso molecular 150.000, copolímero ácido metacrílico-metilmétacrilato 50:50 de 135.000 de 25 peso molecular, copolímero ácido metacrílico-metilmétacrilato 30:70 de 135.000 de peso molecular, ácido metacrílico-dimetilaminoetilo-metacrilato-etilacrilato de 750.000 de peso molecular, ácido metacrílico-metilmétacrilato-etilacrilato de 1.000.000 de peso molecular y etilacrilato-metilmétacrilato-etilacrilato de 550.000 de peso molecular; y (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo 30 formado por acetil ftalato de celulosa, diacetil ftalato de celulosa, triacetil ftalato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmétacelulosa, ftalato acetato de celulosa sódica, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa, ftalato de metilmétacelulosa, éster de celulosa- éter de ftalato, ftalato de hidroxipropilmétacelulosa, sales

álcalis de ftalato acetato de celulosa, sales alcalino-térreas de ftalato acetato de celulosa, sal calcio de ftalato acetato de celulosa, sal amonio de ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, dietilftalato ftalato acetato de polivinilo, dibutil ftalato, 5 dialquil ftalato en el cual el grupo alquilo comprende de 1 a 7 grupos alquilos lineales o ramificados, aril ftalatos y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos en el arte.

Las formulaciones de dosificación sólidas de la invención pueden asumir cualquier forma conocida en el arte de las ciencias farmacéuticas. El comprimido 10 multicapa de la invención puede ser una píldora, esfera, comprimido, barra, plato, paraboloide de revolución, elipsoide de revolución u otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Los comprimidos también pueden incluir en su superficie marcas, cortes, sellos, letras y/o números para propósitos de decoración, identificación y/o otros propósitos.

15 La forma de las capas individuales puede adaptarse para proveer perfiles predeterminados de liberación aproximados. En particular, la curvatura de las caras de las capas en el comprimido puede ser modificada. Los comprimidos de las FIGURAS 6a a 6f muestran varias realizaciones de la geometría de las capas individuales del comprimido multicapa. El comprimido (1) de la FIGURA 6a comprende la capa que 20 contiene droga (4) que posee dos superficies (caras) convexas opuestas, cada una de las cuales concuerda con una correspondiente superficie cóncava de las capas inertes (3a, 3b). Cada capa inerte comprende superficies opuestas convexas y cóncavas. Las capas exteriores que contienen droga (2a, 2b) comprenden superficies interiores cóncavas que concuerdan con las correspondientes superficies convexas de su respectiva capa barrera 25 inerte adyacente (3a, 3b). La FIGURA 6b muestra un comprimido (5) que comprende una capa media (8) que posee superficies cóncavas opuestas. Las capas barreras inertes adyacentes (7a, 7b) comprenden superficies convexas que concuerdan con las superficies cóncavas de la capa media y superficies cóncavas opuestas que concuerdan 30 con las superficies convexas de sus respectivas capas adyacentes exteriores que contienen droga (6a, 6b). El comprimido (10) de la FIGURA 6c incluye una parte de la construcción de cada uno de los comprimidos (1) y (5). El comprimido (10) comprende una capa interior que contiene droga (13) que posee superficies opuestas cóncavas y convexas que concuerdan con las respectivas superficies adyacentes convexas y

cóncavas de las capas barrera (12a, 12b). Las capas exteriores del comprimido incluyen capas que contienen droga (11a, 11b) que poseen superficies internas convexas y cóncavas respectivamente. La FIGURA 6d muestra un comprimido (15) que comprende una capa media que contiene droga (18) interpuesta entre dos capas barrera (17a, 17b) y dos capas externas que contienen droga (16a, 16b). Las caras opuestas de cada una de estas capas son planas. La FIGURA 6e muestra un comprimido (20) que posee características combinadas de comprimidos (5) y (15). El comprimido (20) comprende una capa interior (23) que posee capas opuestas cóncavas interpuestas entre capas barrera (22a, 22b) que comprenden superficies convexas que concuerdan con las caras cóncavas de la capa media. Sin embargo, las caras entre las capas barrera (22a, 22b) y la respectiva capa exterior que contiene droga (21a, 21b) son planas así como lo son las capas externas de esas capas (21a, 21b). El comprimido (25) de la FIGURA 6f incluye una capa interior biconvexa (28) completamente rodeada por la capa barrera inerte (27). Las caras opuestas de la capa barrera (27) están en contacto con las capas exteriores que contienen droga (26a, 26b), cada una de las cuales comprende una cara externa convexa.

Mientras que los comprimidos de las FIGURAS 6a-6e son comprimidos de cinco capas, aquellos de las FIGURAS 7a-7d son comprimidos de tres capas, en los cuales la capa barrera es la capa media. El comprimido (30) de la FIGURA 7a comprende una capa barrera plana (32) interpuesta entre capas planas que contienen droga (31 y 33). La FIGURA 7b muestra un comprimido (35) de tres capas que comprende una capa barrera media biconvexa (37) dispuesta entre capas que contienen droga (38 y 36) que concuerdan. Las superficies exteriores de las capas (38) y (36) son planas. El comprimido (40) de la FIGURA 7c incluye algunas características de cada uno de los comprimidos (30) y (35). Específicamente, la capa barrera (42) comprende una cara convexa que concuerda con la cara cónica de una capa que contiene droga (43) y una cara plana que concuerda con la cara plana de una capa que contiene droga (41). Todas las capas de liberación (43, 41) incluyen caras exteriores planas. La FIGURA 7d muestra un comprimido (45) en el cual cada capa (46-48) posee sustancialmente la misma forma que las superficies convexas y cóncavas opuestas.

Aún cuando las caras exteriores de los comprimidos detallados en las FIGURAS 6a-6f y 7a-7d se muestran como superficies planas, también pueden ser curvas, cóncavas o convexas; aún más, pueden poseer otra marcación como es común realizar en las ciencias farmacéuticas.

5 El comprimido comprende una única droga que se libera según dos o más perfiles de liberación diferentes, o al menos dos drogas donde cada una se libera según un perfil de liberación similar o diferente. Por ejemplo, si el comprimido contiene una única droga, entonces una primera carga de droga se libera según un perfil de liberación rápida y una segunda carga de droga se libera según un perfil de liberación extendida. Si el comprimido 10 contiene dos drogas, entonces: a) ambas drogas se liberan según un perfil de liberación rápida; b) ambas drogas se liberan según un perfil de liberación extendida; o c) una droga se libera según un perfil de liberación rápida y la otra droga se libera según un perfil de liberación extendida. Si el comprimido contiene tres drogas, entonces: a) las tres drogas se liberan según un perfil de liberación rápida; b) las tres drogas se liberan según un perfil de 15 liberación extendida; c) dos drogas se liberan según un perfil de liberación rápida y una droga se libera según un perfil de liberación extendida; o d) dos drogas se liberan según un perfil de liberación extendida y una droga se libera según un perfil de liberación inmediata.

Las capas en el comprimido multicapa de la invención pueden estar dispuestas de 20 diferentes maneras. Por ejemplo, cuando el comprimido comprende dos capas que contienen droga, las capas pueden estar apiladas en el siguiente orden: a) una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, y una segunda capa de liberación rápida que contiene droga; b) una capa de liberación rápida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, y una capa de liberación 25 extendida que contiene droga; o c) una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga. Cuando el comprimido comprende tres capas que contienen droga, las capas pueden estar apiladas en el siguiente orden: a) una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; b) una primera capa de liberación rápida 30

que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación rápida que contiene droga; c) una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera 5 que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; d) una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda 10 capa barrera, y una capa de liberación extendida que contiene droga; o e) una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación extendida que contiene droga; o f) una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y 15 una tercera capa de liberación rápida que contiene droga.

Las drogas pueden tener vida media plasmática similares o diferentes. Generalmente, una droga con un período corto de acción y/o corta vida media, por 20 ejemplo menos de 12 horas, generalmente se administra según un perfil de liberación extendida. Contrariamente, una droga con un período moderado a largo de acción y/o vida media, por ejemplo mayor a las 12 horas, generalmente se administra según un perfil de liberación rápida. Cuando dos o más drogas están presentes en la forma de dosificación, las mismas son seleccionadas independientemente en cada caso.

25 Combinaciones particulares de agentes activos (drogas) ejemplificativas provistas por la presente forma de dosificación multicapa incluyen aquellas donde: 1) la primera droga es de una primera clase terapéutica, y la segunda droga es una droga diferente de la misma clase terapéutica; 2) la primera droga es de una primera clase terapéutica, y la segunda droga es de una clase terapéutica diferente; 3) la primera droga posee un primer tipo de actividad biológica, y la segunda droga es una droga diferente que posee aproximadamente la misma actividad biológica que la primera droga; 4) la primera droga posee un primer tipo de actividad biológica y la segunda droga posee un tipo diferente de actividad biológica; 5) el primer agente activo es pridinol, y el segundo agente activo es un

agente inhibidor selectivo o específico de COX-II; 6) la primera droga es un agente analgésico y la segunda droga es un agente antiinflamatorio; 7) los agentes analgésicos y antiinflamatorios son seleccionados del grupo formado por un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antiinflamatorio esteroide, un agente agonista del receptor opioide, y 5 un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II; 8) el primer y el segundo agente son agentes antihipertensivos seleccionados del grupo formado por un agente bloqueador del canal de calcio, un agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; una agente diurético y un agente antagonista betaadrenérgico; 9) el primer y el segundo agente son agentes diabéticos seleccionados de los siguientes grupos principales de drogas orales 10 antidiabetes: sulfonilureas, tales como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tolciclamida; tiazolidinedionas (glitazonas), tales como rosiglitazona, pioglitazona, y troglitazona; biguanidinas, como metformina; y otros 15 agentes antidiabéticos, como nateglinida, y repaglinida; 10) la primera droga es un descongestivo y la segunda droga es un antihistamínico; 11) la primera droga y la segunda droga son drogas antiincontinencia; 12) las drogas antiincontinencia son seleccionadas del grupo formado por oxibutinina, tolterodina y darifenacina; 13) la primera droga es un 20 antidepresivo y la segunda droga es para el tratamiento de la demencia; 14) la primera droga es un antidepresivo y la segunda droga en una droga ansiolítica; 15) la primera droga es un antidepresivo y la segunda droga es una droga antipsicótica; 16) la primera droga es una droga ansiolítica y la segunda droga es para el tratamiento de la demencia; 17) la primera droga es una droga ansiolítica y la segunda droga es una droga 25 antipsicótica; 18) la primera droga es una droga ansiolítica y la segunda droga es una droga para el manejo de manías; 19) la primera droga es una droga antipsicótica y la segunda droga es una droga para el manejo de manías; 20) la primera droga y la segunda droga son para el tratamiento de la demencia; 21) la primera droga es para el tratamiento de la demencia y la segunda droga es una droga ansiolítica; 22) la primera droga es una droga anticonvulsivante y la segunda droga es una droga ansiolítica; 23) la primera droga 30 es una droga anticonvulsivante y la segunda droga en una droga antipsicótica; 24) la primera droga es una droga anticonvulsivante y la segunda droga es para el tratamiento de la demencia; 25) la primera droga es un anticonvulsivante y la segunda droga es una droga para el manejo de manías; 26) la primera droga es una droga antiparkinsoniana y la

segunda droga es un antidepresivo; 27) la primera droga es una droga antiparkinsoniana y la segunda droga es para el tratamiento de la demencia; 28) la primera droga y la segunda droga son drogas antiparkinsonianas; 29) la primera droga y la segunda droga son estimulantes del Sistema Nervioso Central moderados; 30) la primera droga y la segunda droga son analgésicos opioides; 31) la primera droga es un analgésico opioide y la segunda droga es una droga antiinflamatoria no esteroide; 32) la primera droga y la segunda droga son drogas antiinflamatorias no esteroide; 33) la primera droga es una droga antiinflamatoria no esteroide y la segunda droga es una droga esteroide; 34) la primera droga y la segunda droga son drogas antigota; 35) la primera droga y la segunda droga son drogas antilipémicas; 36) la primera droga es carisoprodol y la segunda droga es diclofenac; 37) el primer agente activo es un agente procinético y el segundo agente activo es un agente inhibidor de la secreción ácida gástrica; 38) el primer agente activo es un primer agente antiincontinencia y el segundo agente activo es un segundo agente antiincontinencia diferente; 39) el primer agente activo es un primer agente antihipertensivo y el segundo agente activo es un segundo agente antihipertensivo diferente; 40) los agentes antihipertensivos son seleccionados del grupo formado por un agente bloqueador del canal de calcio, un agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; un agente diurético y un agente antagonista betaadrenérgico; 41) el primer agente activo es un primer analgésico o agente antiinflamatorio y el segundo agente activo es un segundo analgésico o agente antiinflamatorio diferente; 42) el primer agente activo es un agente antiviral y el segundo agente activo es un agente antihistamínico; 43) el primer agente activo es un agente relajante muscular y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio o analgésico; 44) dos o más agentes activos son diferentes y son seleccionados independientemente en cada caso del grupo formado por un agente antibiótico, agente antihistamínico, descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparasitario, agente antiviral, anestésico local, agente fungicida, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivante, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, agente hipnótico, agente sedativo, agente ansiolítico energizante, agente antiparkinsoniano, agente relajante muscular, agente antimalaria, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglicémico, agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente diagnóstico, agente procinético, agente

inhibidor de la secreción ácida gástrica, agente antiulcerante, agente antiflatulento, agente antiincontinencia, y agente cardiovascular; 45) el primer agente activo es un relajante muscular y el segundo agente activo es un antiinflamatorio no esteroide; 46) el primer agente activo es pridinol y el segundo agente activo es diclofenac; 47) el primer agente activo es un relajante muscular y el segundo agente activo es celecoxib; 48) el primer agente activo es alopurinol y el segundo agente activo es colchicina; 49) el primer agente activo es ácido acetilsalicílico y el segundo agente activo es ácido ascórbico; 50) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiparkinsonianas o drogas indicadas como accesorias en el manejo de los pacientes con Parkinson seleccionadas entre amantadina, ropirinol y selegilina; 51) el primer agente activo y el segundo agente activo son la misma estatina; 52) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes estatinas; 53) el primer agente activo es ezetimibe y el segundo agente activo es atorvastatin; 54) el primer agente activo es ezetimibe y el segundo agente activo es pitavastatin; y 55) el primer agente activo es ezetimibe y el segundo agente activo es simvastatina.

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa que cataliza la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato en un paso temprano limitante en la vía de biosíntesis del colesterol. Los inhibidores conocidos de la HMG-CoA reductasa incluyen estatinas, tales como lovastatin, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatin, mevastatin, rivastatin (cerivastatin), pitavastatin (nisvastatin, itavastatin), rosuvastatin (visastatin), por ejemplo útiles para el tratamiento de hipercolesterolemia.

Simvastatina es el nombre químico común para ácido butanoico, 2,2-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-yl)-etil]-1-naftaenil ester, [1S-[1a,3a,7b,8b(2S*,4S*),-8ab]], descripta en la Patente Estadounidense No. 4,444,784.

Pitavastatin es el nombre químico común para el (E)-3,5-dihidroxi-7-[4'-(4'-fluorofenil)-2'-ciclopropil-quinolin-3'-il]-hept-6-ácido enoico. Pitavastatin, su sal cálcica (2:1), y su lactona están reveladas en tres Patentes Estadounidenses relacionadas Nos. 5,011,930, 5,856,336 y 5,872,130.

Ezetimibe, un inhibidor de la absorción del colesterol, reduce el colesterol sanguíneo por inhibición de la absorción de colesterol en el intestino delgado. Ezetimibe es el nombre químico común para 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-

hidroxipropil)]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidiona, descripta en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,767,115 y 5,846,966.

Los Ejemplo 6 – 9 describen comprimidos multicapa de la invención que comprenden la combinación de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, como pitavastatin, simvastatina, y atorvastatin, con un inhibidor de la absorción del colesterol, particularmente ezetimibe. Estas combinaciones de drogas son útiles para el manejo de lípidos y para la prevención y el tratamiento de enfermedades ateroescleróticas y condiciones relacionadas. Un comprimido multicapa de la invención puede incluir dos, tres o más agentes activos diferentes. El comprimido del Ejemplo 5 incluye tres agentes activos diferentes: codeína (liberación inmediata), aspirina (liberación controlada) y carisoprodol (liberación controlada). Este producto combinado, vendido en comprimidos de liberación inmediata se utiliza para eliminar los dolores y el malestar asociados con heridas / condiciones musculoesqueléticas. La liberación controlada de carisoprodol del comprimido multicapa de la invención intenta reducir la somnolencia y otros efectos del Sistema Nervioso Central que requieren reducción de la dosis, tales como mareos, vértigo, ataxia, temblores, agitación, irritabilidad, dolores de cabeza, reacciones depresivas, síncope y/o insomnio. De esta manera, el perfil de liberación de cada droga presente en una forma de dosificación multicapa puede ser dependiente o independiente una de otra. Otra combinación ejemplificativa de tres drogas incluye niacina (liberación controlada), una estatina (liberación inmediata) y ezetimibe (liberación inmediata). Este producto combinado intenta mejorar la eficacia y/o seguridad de los productos que combinan niacina y estatina y que se encuentran en el mercado como Advicor™, comprimidos de liberación extendida de niacina / lovastatina de Kos Pharmaceuticals y Vytorin™ comprimidos de ezetimibe / simvastatina de Merk/Schering-Plough Pharmaceuticals, basados en los mecanismos complementarios de acción de tres compuestos que reducen lípidos. El comprimido del Ejemplo 6 incluye dos agentes activos diferentes: alopurinol (liberación controlada) y colchicina (liberación controlada). Esta combinación está indicada en el tratamiento de pacientes con signos y síntomas de gota primaria o secundaria (ataques agudos, tofo, destrucción de los articulaciones, litiasis urinaria ácida y/o nefropatía). Los perfiles de liberación de ambas drogas en el comprimido multicapa de la invención estarán diseñados para alcanzar concentraciones plasmáticas pico de ambas drogas al mismo tiempo para mayor eficacia mientras que provee efectos colaterales mínimos.

El efecto clínico provisto por una forma de dosificación de múltiples drogas es resultado de la combinación de drogas, entre otras cosas, incluidas en la forma de dosificación. Las drogas pueden proveer efectos aditivos, sinergísticos, opuestos o complementarios. Por ejemplo, una primera droga provee un efecto terapéutico deseado y efectos colaterales no deseados, mientras que una segunda droga provee un efecto reductor del efecto colateral reduciendo por lo tanto la incidencia o severidad de los efectos colaterales causados por la primera droga. Alternativamente, una primera droga provee un primer efecto terapéutico y una segunda droga provee un efecto terapéutico complementario.

Cuando se utilizan combinaciones de agentes activos, uno o más de los agentes activos pueden estar presentes en una cantidad subterapéutica. Como se lo utiliza aquí, una cantidad subterapéutica es aquella cantidad de primera droga que provee menos de la respuesta terapéutica normal en un paciente al cual se le administró la primera droga en ausencia de la segunda droga de la combinación. En otras palabras, la primera y segunda droga pueden proveer juntas un beneficio terapéutico intensificado, mejorado, aditivo o sinergístico si se lo compara con la administración de cada droga sola, es decir en ausencia de la otra droga.

Agentes activos apropiados incluyen sustancias fisiológicas o sustancias farmacológicamente activas que producen un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales y seres humanos. El agente activo puede estar presente en su forma neutral, iónica, de sal, base, acídica, natural, sintética, diasteronomérica, isomérica, enantiomericamente pura, racémica, hidrato, quelato, derivado, análoga u otra forma común.

Agentes activos representativos incluyen nutrientes y agentes nutricionales, agentes hematológicos, agentes endócrinos y metabólicos, agentes cardiovasculares, agentes renales y genitourinarios, agentes respiratorios, agentes del sistema nervioso central, agentes gastrointestinales, agentes antiinfecciosos, agentes biológicos e inmunológicos, agentes dermatológicos, agentes oftálmicos, agentes antineoplásicos, y agentes diagnósticos. Ejemplos de nutrientes y agentes nutricionales incluyen minerales, elementos en trazas, aminoácidos, agentes lipotrópicos, enzimas y agentes quelantes. Ejemplo de agentes hematológicos incluyen agentes hematopoyéticos, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, derivados cumarínicos y de la indandiona, coagulantes, agentes trombolíticos, agentes para la anemia falciforme, agentes hemorreológicos,

agentes antihemofílicos, hemostáticos, expansores plasmáticos y hemina. Ejemplos de agentes endócrinos y metabólicos incluyen hormonas sexuales, agentes activos en el útero, bisfosfonatos, agentes antidiabéticos, agentes que aumentan la glucosa, adrenocorticoides, hormona paratiroidea, drogas tiroideas, hormonas de crecimiento, hormonas de la pituitaria posterior, acetato de octreotida, imiglucerasa, calcitonina de salmón, fenilbutirato de sodio, betaina anhidra, bitartrato de cisteamina, benzoato de sodio y fenilacetato de sodio, mesilato de bromocriptina, cabergolina, agentes para la gota y antídotos.

Ejemplos de agentes cardiovasculares incluyen agentes nootrópicos, agentes 10 antiarrítmicos, agentes bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, antiadrenérgicos/simpatolíticos, antagonistas del sistema renina-angiotensina, combinaciones antihipertensivas, agentes para feocromocitoma, agentes para emergencias hipertensivas, agentes antihiperlipémicos, combinación de productos antihiperlipémicos, vasopresores utilizados en shock, resinas removedoras de potasio, 15 edetato disódico, soluciones cardioplégicas, agentes para ducto arterioso patente y agentes esclerosantes. Ejemplos de agentes renales y genitourinarios incluyen agentes para la cistitis intersticial, fosfato de celulosa de sodio, agentes antiimpotencia, ácido acetohidroxámico, irrigantes genitourinarios, agentes reductores de uniones tipo cisteína, alcalinizantes urinarios, acidificantes urinarios, anticolinérgicos, colinérgicos 20 urinarios, fosfato de aglutinantes poliméricos, preparaciones vaginales, y diuréticos. Ejemplos de agentes respiratorios incluyen broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrienos, descongetivos nasales, enzimas respiratorias, surfactantes pulmonares, antihistamínicos, antitusivos no narcóticos, y expectorantes. Ejemplos de agentes del sistema nervioso central incluyen 25 estimulantes del SNC, analgésicos agonistas narcóticos, analgésicos agonistas-antagonistas narcóticos, analgésicos centrales, acetaminofeno, salicilatos, analgésicos no narcóticos, agentes antiinflamatorios no esteroides, agentes para la migraña, agentes antieméticos/antivértigo, agentes ansiolíticos, antidepresivos, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, sedantes e hipnóticos no barbitúricos, reguladores del 30 ritmo sueño-vigilia de venta libre, sedantes e hipnóticos barbitúricos, anestésicos generales, anticonvulsivantes, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos, adenosín fosfato, estimulantes musculares colinérgicos, disulfurán, agentes antitabáquicos, riluzole, derivados del ácido hialurónico, y toxinas botulínicas.

Ejemplos de agentes gastrointestinales incluyen agentes *H pylori*, antagonistas de la histamina H₂, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, prostaglandinas, antiácidos, anticolinérgicos/antiespasmódicos gastrointestinales, mesalamina, olsalazina de sodio, balsalazida disódica, sulfasalazina, celecoxib, infliximab, esomeprazol, 5 famotidina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, maleato de tegaserod, laxantes, antidiarréicos, antiflatulentos, inhibidores de lipasa, estimulantes gastrointestinales, enzimas digestivas, acidificantes gástricos, hidrocoleréticos, agentes solubilizantes de cálculos biliares, productos para la boca y la garganta, desodorantes sistémicos y preparaciones anorrectales. Ejemplos de agentes antiinfecciosos incluyen 10 penicilinas, tales como amoxicilina, cefalosporinas y antibióticos relacionados, carbapenem, monobactams, cloranfenicol, quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrolidos, tales como azitromicina, claritromicina, y similares, espectinomicina, estreptograminas, vancomicina, oxalodinonas, lincosamidas, aminoglicósidos orales y parenterales, colistimeta de sodio, polimixina B sulfato, bacitracina, metronidazol, 15 sulfonamidas, nitrofuranos, metenaminas, antagonistas de folato, agentes antimicóticos, tales como fluconazol, voriconazol, y similares, preparaciones antimalaria, agentes antituberculosis, amebicidas, agentes antivirales, agentes antiretrovirales, leprostáticos, antiprotozoales, antihelmínticos, y agentes antiinfecciosos del CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos). Ejemplos de agentes biológicos e 20 inmunológicos incluyen inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales, suero antiofídico, agentes para inmunización activa, extractos alergénicos, agentes inmunológicos, y agentes antirreumáticos. Ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimicóticos, epipodofilotoxinas, antibióticos, hormonas, enzimas, radiofármacos, complejos de 25 platino, antracenediona, ureas sustituidas, derivados de metilhidracina, derivados de imidazotetrazina, agentes citoprotectores, inhibidores de ADN-topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, retinoides, rexinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de proteína tirosín quinasa, sodio porfimer, mitotano (o, p'-ddd), y trióxido de arsénico. Ejemplos de agentes diagnósticos incluyen agentes para 30 diagnóstico *in vivo*, agentes biológicos de diagnóstico *in vivo*, y agentes radioopacos.

Sustancias representativas antibacterianas son los antibióticos beta-lactámicos, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos aminoglicósidos, tobramicina, nitrofurazona, ácido nalidíxico, penicilina,

tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, eritromicina, cefalosporinas y análogos y la combinación antimicrobiana de fludalanina/pentizidona. Otros agentes antibacterianos representativos incluyen el tipo de los ácido carboxílico-pirrolidona poco solubles en agua tales como benofloxacina, ácido nalidíxico, enoxacina, ofloxacina, amifloxacina, 5 flumequina, tosfloxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico, miloxacina, ácido oxolínico, cinoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, binfloxacina, sarafloxacina, ibafloxacina, difloxacina y las sales de los mismos.

Compuestos representativos antiparasitarios son la ivermectina, befenium, 10 hidroxinaftoato, prazinquantel, nifurtimox, benznidasol, diclorofeno y dapsona. Compuestos antimaláricos representativos son la 4-aminoquinolina, 8-aminoquinolina y la pirimetamina.

Compuestos representativos antivirales son los inhibidores de proteasas, inhibidores de neuraminidasa, compuestos comercialmente disponibles, aciclovir e 15 interferón.

Drogas representativas antiinflamatorias incluyen inhibidores específicos o selectivos del receptor COX-2, rofecoxib, celecoxib, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolac, nabumetona, piroxicam, suprofeno, tolmetin, zileuton, esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa, cortisona, hidrocortisona, 20 betametasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, fenilbutazona, triamcinolona, sulindac, indometacina, salicilamida, naproxeno, colchicina, fenoprofeno, diclofenac, indoprofeno, dexametasona, alopurinol, oxifenbutazona, probenecid y salicilamida sódica.

Sustancias representativas analgésicas son el diflunisal, aspirina, ibuprofeno, 25 compuestos del tipo profeno, morfina, codeína, levorfanol, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, hidrocodona, naloxeno, levalorfano, etorfina, fentanil, bremazocina, meperidina, nalorfina, tramadol y acetaminofeno.

Sustancias representativas antihistamínicas y descongestivas son acrivastina, astemizol, norastemizol, bromfeniramina, cetirizina, clemastina, difenidramina, 30 ebastina, famotidina, fexofenadina, meclizina, nizatidina, pirilamina, prometazina, ranitidina, terfenadina, clorfeniramina, cimetidina, tetrahidrozolina, tripolidina, loratadina, desloratadina, antazolina y pseudoefedrina.

Sustancias antiasmáticas representativas son la teofilina, efedrina, beclometasona dipropionato y epinefrina.

Sustancias anticoagulantes representativas son la heparina, bishidroxicumarina y warfarina.

5 Sustancias energizantes psíquicas representativas son la isocarboxazida, nialamida, fenelzina, imipramina, traniilcipromina y pargliena.

Sustancias anticonvulsivantes representativas son clonazepam, fenobarbital, mefobarbital, primidona, enitabas, difenilhidantoína, etiltión, feneturida, etosuximida, diazepam, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, lorazepam, levetiracetam, 10 oxcarbazepina, topiramato, ácido valproico, clorazepato, gabapentina, felbamato, tiagabine y zonisamida.

15 Sustancias antidepresivas representativas son amitriptilina, clordiazepóxido, perfenazina, protriptilina, imipramina, doxepina, venlafaxina, o-desmetilvenlafaxina, citalopram, escitalopram, bupropiona, clomipramina, desipramina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, fenelzina, 20 traniilcipromina, sertralina, trazodona, trimipramina, y amoxapina.

Sustancias antidiabéticas representativas son sulfonilureas, como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepid, 25 glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, y tol ciclamida; tiazolidinedionas (glitazonas), como rosiglitazona, pioglitazona, y troglitazona; biguanidinas, como metformina; y otros agentes antidiabéticos, como nateglinida, repaglinida, insulina, somatostatina y sus análogos, clorpropamida, insulina isofano, suspensión de insulina zinc protamina, insulina zinc globina, y suspensión de insulina zinc extendida.

Sustancias antineoplásicas representativas son clorambucil, ciclofosfamida, trietilenemelamina, tiotepa, hexametilmelamina, busulfan, carmustina, lomustina, dacarbazina, arabinosida citosina, mercaptopurina, azatiprina, vincristina, vinblastina, taxol, etoposida, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; 30 cisplatina; hidroxiurea, procarbazina, aminoglutetimida, tamoxifeno, adriamicina, fluorouracilo, metotrexato, mecloretamina, mostaza de uracilo, 5-fluoruracilo, 6-6-tioguanina, procarbazina y asparaginasa.

Drogas esteroides representativas son prednisona, prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona; esteroides androgénicos tales como la metilesterona y fluoximesterona; esteroides estrogénicos tales como el 17 β -estradiol, α -estradiol, estriol, α -estradiol 3 benzoato y 17-ethinilestradiol-3-metil éter; esteroides 5 progestacionales tales como la progesterona, 19-nor-pregn-4-en-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17- α -pregn-5(10)-en-20-in-3-ona, 17 α -ethinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona y 9 β -, 10 α -pregna-4,6-dien-3,20-diona.

Drogas representativas antagonistas-agonistas de estrógeno son citrato de clomifeno y raloxifeno clorhidrato.

10 Sustancias antipsicóticas representativas son la proclorperazina, litio carbonato, litio citrato, tioridazina, molindona, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, trifluopromazina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, pimozida, mesoridazina besilato, clorprotixeno y tiotixeno.

15 Sustancias hipnóticas y sedantes son el pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental, hipnóticos heterocíclicos, dioxopiperidinas, imidazopiridinas, tales como zolpidem tartrato, glutarimidas, dietilisovaleramida, α -bromoisovaleril urea, uretanos, bisulfanos.

20 Sustancias antihipertensivas representativas son nifedipina, verapamil, diltiazem, felodipina, amlodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina, bepridil, enalapril, captopril, lisinopril, benazepril, enalaprilat, espirapril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, trandolapril, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, muzolimida, azosemida, piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metozalona, ciclopentiazida, xipamida, mefrusida, 25 dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, ciclotiazida, clopamida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, espiranolactona, metildopa, hidralazina, clonidina, clorotiazida, deserpidina, timolol, propanolol, metoprolol, pindolol, acebutolol, clorhidrato de prazosin, metildopa (L- β -3,4-dihidroxifenilalanina), éster oxietílico de pivaloil, clorhidrato de α -metildopa dihidrato, 30 candesartán cilexetil, mesilato de eprosartán, losartán potasio, olmersartán medoxomil, telmisartán, valsartán, y reserpina.

Sustancias tranquilizantes representativas son clorpromazina, promazina, flufenazina, reserpina, deserpidina, meprobamato y benzodiazepinas (ansiolíticos, sedantes e hipnóticos) tales como alprazolam, clordiazepoxida, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, y triazolam.

5 Sustancias antiespasmódicas y contractores musculares representativas son atropina, escopolamina, metaescopolamina, oxifenonium, papaverina y prostaglandinas tales como PGE₁ PGE₂ PGE_{1α} PGE_{2α} y PGA.

Sustancias anestésicas locales representativas son benzocaína, procaína, lindocaína, naepaína, piperocaína, tetracaína y dibucaína.

10 Sustancias relajantes musculares representativas son alcuronium, alosetron, aminofilina, baclofeno, carisoprodol, clorfenesin, carbamato de clorfenesin, clorzoxazona, clormezanona, dantroleno, decametonio, difilina, eperisona, etaverina, galamina trietiodida, hexafluorenium, metaxalona, metocurina iodo, orfenadrina, pancuronium, papaverina, pipecuronium, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, 15 vecuronium, idrocilamida, ligustilide, cnidilide, senkyunolide, succinilcolina-cloruro, danbroleno, ciclobenzaprina, metocarbamol, diazepam, mefenesina, metocarbamol, trihexifenidilo, pridinol (pridinolum), y biperideno.

20 Agentes representativos antiparkinsonianos son carbidopa, levodopa, ropinirol, pergolide mesilato, rasagilina, pramipexol, entacapone, benzacida bromocriptina, selegilina, amantadina, trihexifenidilo, biperideno, pridinol mesilato, y tolcapone.

Agentes representativos antidemencia y anti Enfermedad de Alzheimer son memantina, donepezil, galantamina, rivastigmina, y tacrina.

Drogas simpatomiméticas representativas son albuterol, epinefrina, anfetamina, efedrina y norepinefrina.

25 Sustancias cardiovasculares representativas son la procainamida, procainamida clorhidrato, nitrito de amilo, nitroglicerina, dipiridamol, nitrato de sodio y nitrato de manitol.

Sustancias diuréticas representativas son clorotiazida, acetazolamida, metazolamida, triamterene, furosemida, indapamida y flumetiazida.

30 Sustancias β-bloqueantes representativas son caravedilol, pindolol, propanolol, practolol, metoprolol, esmolol, oxprenolol, timolol, atenolol, alprenolol y acebutolol.

Inhibidores de fosfodiesterasa representativos son clorhidrato de vardenafil y citrato de sildenafil.

Agentes antilipémicos representativos son atorvastatin, cerivastatin (rivastatin), clofibrato, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, ácido mevalónico, niacina, pravastatin, simvastatina, mevastatin, pitavastatin (nisvastatin, itavastatin), y rosuvastatin (visastatin).

5 Drogas antigota representativas son colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromadona.

Agentes nutricionales representativos son ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, colina, biotina, ácido pantoténico y vitamina B₁₂, aminoácidos esenciales, grasas esenciales.

10 Sustancias electrolitos representativas son gluconato de calcio, lactato de calcio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, cloruro de sodio, floruro de potasio, lactato de hierro, gluconato de hierro, sulfato de hierro, fumarato de hierro y lactato de sodio.

Sustancias representativas que actúan sobre los receptores α -adrenérgicos son clorhidrato de clonidina, prazosina, tamsulosina, terazosina y doxazosina.

15 Sustancias representativas estimulantes del sistema nervioso central son cafeína, modafinil, y clorhidrato de metilfenidato.

La formulación de la invención también puede ser utilizada con agentes terapéuticos no clasificados como clopidogrel, el cual está indicado para la reducción de los eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte 20 vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por accidente cerebrovascular reciente, infarto de miocardio reciente, o enfermedad arterial periférica establecida.

Los agentes activos (drogas) listados en la presente no deben ser considerados exhaustivos sino meramente ilustrativos de muchas de las realizaciones consideradas dentro del alcance de la invención. Muchos otros agentes activos pueden ser 25 administrados con la formulación de la presente invención. Las drogas apropiadas son seleccionadas de la lista de drogas incluidas en la presente como así también cualquier otra droga aceptada por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos u otra autoridad similar reconocida en Canadá (Salud de Canadá), Méjico (Departamento de Salud de Méjico), Europa (Agencia Europea de Medicamentos - EMEA), 30 Sudamérica (en particular en Argentina – Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT – y Brasil – *Ministério da Saúde*), Australia (Departamento de Salud y de la Tercera Edad), África (en particular Sudáfrica – Departamento de Salud - y Zimbabwe – Ministerio de Salud y Bienestar Infantil-) o Asia

(en particular Japón – Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar –, Taiwán – Departamento de Salud del Poder Ejecutivo – y China – Ministerio de Salud de la República Popular China –) mientras sean apropiadas para la administración en humanos o animales. Realizaciones preferidas de la invención incluyen aquellas donde

5 la sustancia activa es activa farmacológicamente o donde el ambiente de uso es el tracto gastrointestinal de un mamífero.

El compuesto terapéutico contenido dentro de la presente forma de dosificación puede estar formulado como sales farmacéuticamente aceptables. Como se lo utiliza aquí, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a los derivados de los compuestos

10 revelados donde el compuesto terapéutico se modifica al realizar sales ácidas o base de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas orgánicas o minerales de residuos básicos como aminas; álcali o sales orgánicas de residuos acídicos como ácido carboxílico; y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales

15 convencionales no tóxicas sales cuaternarias de amonio del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos no tóxicos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes; y las sales preparadas con ácidos

20 orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Las sales

25 farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas del compuesto terapéutico original que contiene un grupo básico o acídico por métodos químicos convencionales. Listas de sales apropiadas se encuentran en textos tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985; pag. 1418. cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

30 Las formas de dosificación de la invención también pueden comprender un agente acidificante, adsorbente, alcanilizante, antioxidante, agente buffer, colorante, saborizante, agente endulzante, antiadherente, aglutinante, diluyente, excipiente para

compresión directa, desintegrante, deslizante, lubricante, opacante, agente de pulido, agente complejante, fragancias, preservantes y combinaciones de los mismos.

Como se lo utiliza aquí, un agente complejante es un agente que compleja iones metálicos. Ejemplos de agentes complejantes incluyen EDTA disódico, edetato, pentato y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “agente acidificante” se refiere a un compuesto utilizado para proveer un medio acídico (o componente) a una composición o compuesto que puede servir como una fuente de protón y puede reaccionar con el precursor formador de gas descripto anteriormente para formar un gas. El agente acidificante puede tener una o más constantes ácidas de disociación, es decir uno o más de un grupo acídico funcional. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitante, ácido orgánico, ácido inorgánico, ácido mineral, ácido anhídrido, sal ácida, ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfahidroxi ácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido ascórbico y sus sales ácidas de álcali hidrogenado, ácido nítrico y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Una sustancia ácida como ácido fosfórico o ácido pirofosfórico u otros ácidos inorgánicos, que pueden ser líquidos o estar en estado líquido a temperatura ambiente y cuyas sales ácidas de metales alcalinos son sólidas a temperatura ambiente se puede utilizar como agente acidificante.

Como se lo utiliza aquí, el término “adsorbente” se refiere a aquellos agentes capaces de mantener otras moléculas en su superficie por medios físicos o químicos (quimioadsorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, carbón en polvo y carbón activado y otros materiales conocidos por aquellas personas con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “agente alcalinizante” se refiere a un compuesto utilizado para proveer un medio alcalino (o componente) a una composición. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, base orgánica, base inorgánica, amina (primaria, secundaria o terciaria), solución de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, y trolamina y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “antioxidante” se refiere a aquellos agentes que inhiben la oxidación y sirven para prevenir el deterioro de preparaciones por

proceso oxidativo. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxibutil anisol, hidroxibutil tolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propilgalato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por aquellas personas con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "agente buffer" se refiere a un compuesto utilizado para resistir al cambio de pH cuando hay dilución o adición de ácidos o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y citrato de sodio anhidro y dihidratado y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "agente endulzante" se refiere a un compuesto utilizado para impartir sabor dulce a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, jarabe de maíz, azúcar y sucrosa y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "antiadherente" se refiere a un agente que previene la adhesión de los ingredientes de la formulación a los punzones y moldes en una máquina de fabricación de comprimidos durante el proceso de producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, glicerilbehenato, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia utilizada para causar la adhesión de las partículas de polvo en formulaciones de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcar compresible (por ejemplo NuTab™), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Cuando se lo requiera, un aglutinante también puede ser incluido en la presente forma de dosificación. Ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica,

ácidos algínicos y sales de los mismos, polietilénglicol, goma guar, polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, solventes celulósicos no acuosos, combinaciones de los mismos y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilénglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilenosorbitano, óxido de polietileno, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "diluyente" se refiere a una sustancia inerte empleada como material diluyente para crear la disolución deseada, las propiedades de fluidez y características de compresión en la preparación de formas de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio, caolín, dextrosa, carbonato de magnesio, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, y almidón y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "excipiente de compresión directa" se refiere a un compuesto utilizado en la compresión de formas de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio (por ejemplo Ditab™) y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, una fragancia es una sustancia relativamente volátil o combinación de sustancias que producen un aroma, olor o esencia detectable. Ejemplo de fragancias incluyen aquellos generalmente aceptados como FD&C.

Como se lo utiliza aquí, el término "deslizante" se refiere a un agente utilizado en formulaciones de dosificación sólidas para promover la fluidez de la granulación. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, fosfato de calcio tribásico, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término "lubricante" designa una sustancia que se emplea en formulaciones de dosificación sólidas para reducir la fricción durante la compresión. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes,

estearato de calcio, estearato de magnesio, PEG, talco, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “opacante” se refiere a un compuesto 5 empleado para brindar un recubrimiento opaco. Puede ser empleado aisladamente o en combinación con un colorante. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio, talco y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “agente de pulido” se refiere a un compuesto 10 empleado para dotar a las formas de dosificación sólidas con un brillo atractivo. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, cera blanca, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “desintegrante” se refiere a un compuesto 15 empleado en formas de dosificación sólidas para promover la disgregación de la masa sólida (capa) en partículas pequeñas que son más fácilmente dispersables o disueltas. Ejemplos de desintegrantes incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, almidones como el almidón de maíz, almidón de papa, y los almidones pre-gelatinizados y modificados de los mismos, endulzantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina 20 (por ej. AvicelTM), carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilina de potasio (por ej. AmberliteTM), alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como se lo utiliza aquí, el término “colorante” se refiere a un compuesto 25 empleado para dar color a las composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, a los comprimidos). Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Naranja N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo, óxido férrico, rojo, otros 30 colorantes FD&C y otros colorantes naturales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, bijol, carmín, cúrcuma, páprika, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. La cantidad de agente colorante que se emplee puede variar según se desee.

Como se lo utiliza aquí, el término “saborizante” se refiere a un compuesto empleado para dar un sabor y, a veces, un aroma placentero, a una preparación farmacéutica. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen aceites saborizantes y aromáticos saborizantes sintéticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y otras combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceites cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de fruta, incluyendo manzana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco, etcétera. Sabores que han demostrado ser particularmente útiles incluyen los comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y de chicle y mezclas de estos. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluido el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en la cantidad que deseen aquellos con conocimientos comunes en el arte. Los sabores particularmente preferidos son los de uva y cereza y los sabores cítricos como la naranja.

Como se lo utiliza aquí, un preservante es un agente o combinación de agentes que inhiben, reducen o eliminan el desarrollo de bacterias en una forma de dosificación farmacéutica. Ejemplo de preservantes incluyen nipagin, nipasol, isopropil alcohol, otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte y combinaciones de los mismos.

La forma de dosificación sólida de la presente invención también puede emplear uno o más agentes surfactantes activos conocidos o cosolventes que mejoran la humectación o la desintegración del núcleo y/o las capas de forma de dosificación sólida.

Plastificantes pueden ser incluidos en los comprimidos para modificar las propiedades y características de los polímeros utilizados en los comprimidos. Como es utilizado en la presente, el término “plastificante” incluye todo compuesto capaz de plastificar o suavizar un polímero o aglutinante utilizado en la invención. El plastificante debería ser capaz de bajar la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura de ablandamiento) del polímero o aglutinante. Los plastificantes, tales como los PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio de un polímero en el cual están incluidos y es por eso que

reducen la temperatura de transición vítrea o temperatura de ablandamiento. Los plastificantes generalmente también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que los plastificantes confieran alguna propiedad física particularmente ventajosa al comprimido multicapa de la invención.

5 Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, como ejemplo y sin ser limitantes, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes del tipo ésteres, éteres glicólicos, polipropilénglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilénglicol de bajo peso molecular, 10 plastificantes del tipo ésteres de citrato, triacetina, propilénglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden también incluir etilénglicol, 1,2-butilénglicol, 2,3-butilénglicol, estirénglicol, dietilénglicol, trietilénglicol, tetraetilénglicol, y otros compuestos polietilénglicos, monopropilénglicol monoisopropil éter, propilénglicol monoetil éter, etilénglicol monoetil éter, dietilénglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de 15 etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutilsebacato, acetiltributilcitrato, trietil citrato, acetil trietil citrato, tributil citrato y alil glicolato. Todos estos plastificantes están comercialmente disponibles en proveedores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También está contemplado y dentro del alcance de la invención, que una combinación de plastificantes pueda ser utilizada en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos por una 20 variedad de métodos, tales como los descriptos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

La forma de dosificación de la invención pueden también incluir aceites, por 25 ejemplo, aceites no volátiles tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos tales como etil oleato, isopropil miristato, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. También pueden ser mezclados con alcoholes tal como etanol, isopropanol, hexadecil 30 alcohol, glicerol y propilénglicol; con cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol; con éteres tales como polietilénglicol 450, con hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y vaselina; con agua o con mezclas de los mismos;

con o sin el agregado de un surfactante farmacéutico apropiado, un agente de suspensión o un agente emulsificante.

Jabones y detergentes sintéticos pueden ser empleados como surfactantes y como vehículos para composiciones farmacéuticas. Jabones adecuados incluyen ácidos grasos, metales alcalinos, amonio y sales de trietanolamina. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo sulfonatos de alquilo, arilo y olefinas, sulfatos de alquilo, olefinas, éteres y monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de grasas aminadas, ácidos grasos alcanolamidas y copolímero de polioxielileno-bloque-polipropileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo alquil beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2- alquilimidazolino; y sus mezclas.

Varios otros componentes, no listados anteriormente, pueden ser agregados a la presente formulación para la optimización del perfil de liberación deseado del agente activo incluyendo, como ejemplo y sin ser limitantes, gliceril monoestearato, nylon, butirato de acetato de celulosa, ácido d, l-poliláctico, 1,6-hexanodiamina, dietilenetriamina, almidones, derivados de almidón, monoglicéridos acetilados, coacervado de gelatina, copolímero de poliestireno-ácido maleico, glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-metacrilato de butilénglico, dimetacrilato de etilénglico e hidrogeles de metacrilatos.

Debe quedar entendido que, compuestos utilizados en el arte de las formulaciones farmacéuticas generalmente tienen una variedad de funciones o propósitos. Por ello, si un compuesto es aquí mencionado una sola vez o es utilizado aquí para definir más de un término, su propósito o su función no debe ser pensada como si estuviera limitada solamente por el propósito/s o función/es mencionadas.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en este contexto como referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, bajo criterio médico, aceptables para ser utilizados en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otros problemas o complicaciones, conmensurables con una razonable relación riesgo / beneficio.

Como es utilizado en la presente, el término “vitamina” se refiere a las trazas de sustancias orgánicas que son requeridas en la dieta. Con este propósito en la presente invención, el término vitamina/s incluye, sin limitaciones, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También incluidas en el término vitaminas están las correspondientes coenzimas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas y pueden incluir a la tiamina pirofosfato (TPP), flavina mononucleótido (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), coenzima A (CoA), piridoxal fosfato, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B₁₂, lipolisina, 11-cis-retinal y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina/s también incluye colina, carnitina y alfa, beta y gama carotenos.

Como es utilizado en la presente, el término “mineral” se refiere a sustancias inorgánicas, metales y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes, requeridas en la dieta humana. Por ello, el término “mineral” utilizado en este contexto, incluye sin ser limitantes, calcio, hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y mezclas de los mismos y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

El término “suplemento dietario” como es utilizado la presente significa una sustancia que tiene un efecto nutricional apreciable cuando es administrado en pequeñas cantidades. Suplementos dietarios incluyen, sin ser limitantes, ingredientes tales como polen, salvado, germen de trigo, algas marinas, aceite de hígado de bacalao, ginseng y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas, extracto de plantas, polvo de plantas, hierbas, extractos y polvos vegetales, vitaminas, minerales y combinaciones de las mismas y otros conocidos por aquellos con conocimientos en el arte. Como puede ser apreciado, esencialmente cualquier suplemento dietario puede ser incorporado en el presente comprimido multicapa.

La cantidad de compuesto terapéutico incorporada en cada forma de dosificación será por lo menos de una o más unidad de dosis y puede ser seleccionada de acuerdo con los principios farmacéuticos conocidos. Una cantidad efectiva del compuesto terapéutico es específicamente contemplada. Con el término “cantidad efectiva”, se entiende que, con respecto a, por ejemplo, drogas farmacéuticas, una cantidad farmacéuticamente efectiva es contemplada. Una cantidad farmacéuticamente efectiva

es la cantidad de droga o de sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando es administrada a un paciente. La respuesta biológica apreciable puede ocurrir como resultado de la 5 administración de una única o múltiples unidad de dosis de una sustancia activa. Una forma de dosificación según la invención que comprende dos o más agentes activos puede incluir cantidades subterapéuticas de uno o más agentes activos de manera que la forma de dosificación provee un beneficio clínico mejorado, aditivo o sinergístico. Se entiende por “cantidad subterapéutica” una cantidad menor que la que es típicamente 10 reconocida como terapéutica en un sujeto al cual se le administró la forma de dosificación. Por lo tanto, una forma de dosificación puede comprender una cantidad subterapéutica de una primera droga y una cantidad terapéutica de una segunda droga. Alternativamente, una forma de dosificación puede comprender una cantidad subterapéutica de una primera droga y una cantidad subterapéutica de una segunda 15 droga.

Cuando es utilizado con relación a vitaminas o minerales el término “cantidad efectiva” significa una cantidad de por lo menos 10% de la dosis diaria recomendada por los Estados Unidos (“RDA”) para ese ingrediente particular en un paciente. Por ejemplo, si un ingrediente es vitamina C, entonces una cantidad efectiva de vitamina C 20 incluirá una cantidad de vitamina C suficiente para proveer 10% o más de RDA. Normalmente, cuando los comprimidos incluyen un mineral o una vitamina, incorporarán cantidades mayores, preferentemente alrededor del 100% o más que las cantidades aplicables por la RDA.

El término “unidad de dosis” es utilizado para significar una forma de dosificación que contiene una cantidad del compuesto terapéutico, de forma que dicha cantidad es tal que una o más unidades predeterminadas pueden ser provistas como una única administración terapéutica.

La cantidad de droga en cada capa puede variar según las necesidades para proveer el efecto clínico deseado, es decir un perfil plasmático definido, un efecto terapéutico o *endpoint*, y/o un perfil toxicológico. En general, la cantidad de droga en 30 cada capa que contiene droga variará entre aproximadamente 0,004% hasta aproximadamente 91% en peso sobre el peso de la capa.

Como son utilizados en la presente, los términos “muy soluble”, “libremente soluble”, “soluble”, “escasamente soluble”, “algo soluble”, “poco soluble”, y “prácticamente insoluble” o “insoluble” se definen como en la USP 23rd Ed. de la siguiente manera:

Término	Solubilidad del componente en agua (partes de solvente por parte de componente)
Muy soluble	<1
Libremente soluble	1-10
Soluble	10-30
Escasamente soluble	30-100
Algo soluble	100-1.000
Poco soluble	1.000-10.000
Prácticamente insoluble o insoluble	Más de 10.000

5

En general, los comprimidos de la invención se realizan por compresión de manera que las capas finales se formen por compresión. Por ejemplo, los comprimidos de la FIGURA 6a pueden prepararse al comprimir la primera composición que contiene droga (2a) en un molde con fondo plano con un punzón convexo, luego comprimir con un punzón convexo la capa barrera (3a) sobre la composición de liberación rápida (2b). La segunda capa que contiene droga (4) luego se comprime sobre la primera capa barrera (3a) con un punzón cóncavo, y la segunda capa barrera (3b) se comprime sobre la segunda capa que contiene droga (4) con un punzón cóncavo. Finalmente, la tercera capa que contiene droga (2b) se comprime sobre la segunda capa barrera (3b) con un punzón plano. Los comprimidos (5, 10, 15, 20 y 25) pueden realizarse de una manera similar con la excepción de que las formas de los punzones pueden cambiarse. Por ejemplo, un punzón cóncavo se utiliza para formar una superficie convexa en una capa, un punzón convexo se utiliza para formar una superficie cóncava en una capa, y un punzón plano se utiliza para formar una superficie plana en una capa. Alternativamente, la composición de liberación extendida puede formarse de manera separada por compresión o por otros medios y luego ser incluida en el comprimido multicapa. Por ejemplo, el comprimido (25) de la FIGURA 6f puede ser realizado formando primero el primer núcleo (28) de liberación que contiene droga, comprimiendo la capa barrera (27) sobre el núcleo y luego comprimiendo la segunda capa que contiene droga (26a,

26b) sobre las capas opuestas de la capa barrera. O la capa que contiene droga (26a) se comprime, luego una primera parte de la composición para la barrera (27) se carga en la comprimidora, la capa que contiene droga (28) se carga en la comprimidora, y luego una segunda porción de la barrera (27) se carga en la comprimidora y las capas se comprimen 5 otra vez. Finalmente la composición de la capa que contiene droga (26b) se carga en la comprimidora y se comprime para formar el comprimido multicapa final.

Los comprimidos con tres capas pueden fabricarse utilizando *Triple Layer Tablet Press – UNIK III ML*, de Karnavati Neg. (North Gujarat, India) o una tableteadora compacta rotativa multicapa Stokes Model 566. También se pueden utilizar máquinas tableteadoras 10 rotativas multiestación con estaciones de transferencia entre las mismas para fabricar comprimidos multicapa.

La forma de dosificación de la invención puede ser recubierta con un recubrimiento final como se hace generalmente en el arte para proveer el brillo, color, gusto y otras características estéticas deseadas. Los materiales apropiados para la preparación del 15 recubrimiento final son conocidos en el arte y se encuentran en las revelaciones de muchas de las referencias citadas e incorporadas como referencia.

Los siguientes ejemplos no deben ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de algunas de las muchas realizaciones contempladas en la presente invención.

20

EJEMPLO 1

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa ejemplificativo que comprende un relajante muscular y un compuesto antiinflamatorio, por ejemplo un inhibidor específico o selectivo del receptor COX-2.

25

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)
Dosis de pridinol mesilato ER	4,00
Dosis de celecoxib IR	100,00
Capa de pridinol ER	
Pridinol mesilato	4,00
Lactosa (excipiente diluyente)	69,05
Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero CR)	95,00
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,50
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53
Isopropil alcohol (solvente)*	0,40

Capa inerte	
Fosfato de calcio dibásico (excipiente diluyente)	30,00
Almidón glicolato de sodio (desintegrante)	19,50
Oxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53
Capa de celecoxib IR	
Celecoxib	100,00
Oxido de hierro rojo (pigmento inorgánico)	0,50
Croscarmelosa (desintegrante)	5,00
Lactosa (excipiente diluyente)	15,05
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,50
Hidroxipropilcelulosa (polímero diluyente)	4,80
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53
Isopropil alcohol (solvente)*	0,40

El * indica un material que se incluye en la formulación durante la preparación de la composición diluyente de la respectiva capa pero que es sustancialmente removido (o ausente) del comprimido multicapa durante la fabricación.

5 Una primera composición que provee la liberación controlada de pridinol se prepara de la siguiente manera: se mezclan lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, hidroxipropilmetylcelulosa y pridinol mesilato para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol, y luego se seca
10 la mezcla húmeda en un horno. Despues, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16 y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos.

Una segunda composición que provee la capa barrera inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

15 Una tercera composición que provee celecoxib de liberación inmediata se prepara de la siguiente manera: se mezclan óxido de hierro rojo, croscarmelosa y lactosa y se tamizan a través de una malla de 100 USP para producir una mezcla homogénea. Luego se agrega lentamente el celecoxib a una solución tibia que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol mezclando continuamente para obtener un
20 fluido de granulación. Despues la mezcla seca se humedece con el fluido de granulación y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16, se mezclan con hidroxipropilcelulosa LH 11 durante 10 minutos y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos más.

La primera composición se comprime en una máquina tableteadora rotativa multicapa en un comprimido de forma cóncava de 10 mm de diámetro para producir una composición sólida de forma cóncava. Luego la segunda composición se comprime en la misma máquina rotatoria de comprimidos y el mismo diámetro sobre la 5 composición sólida de forma cóncava para obtener un comprimido bicapa. Despues, la tercera composición se comprime sobre el comprimido bicapa para obtener el comprimido de celecoxib de liberación controlada cóncavo-pridinol de liberación inmediata convexo.

EJEMPLO 2

10 El siguiente procedimiento se utiliza para preparar la composición de la capa barrera inerte en un comprimido multicapa de la invención. La composición inerte se prepara mezclando bicarbonato de sodio, ácido adípico, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio.

Capa inerte	Cantidad (mg)
Bicarbonato de sodio (precursor formador de gas, excipiente de granulación)	76,40
Ácido adípico (agente acidificante, lubricante)	20,00
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50
Esterato de magnesio (lubricante)	0,50

15

EJEMPLO 3

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar la composición de la capa barrera inerte en un comprimido multicapa de la invención. La composición inerte se prepara mezclando ácido glicólico, dextrina y óxido de hierro amarillo.

20

Capa inerte	Cantidad (mg)
Ácido glicólico (desintegrante)	48,20
Dextrina (aglutinante y lubricante)	48,20
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50

EJEMPLO 4

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar la composición de la capa barrera inerte en un comprimido multicapa de la invención. La composición inerte se prepara mezclando hidroxipropilcelulosa LH21, cloruro de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio.

Capa inerte	Cantidad (mg)
Hidroxipropilcelulosa LH21 (aglutinante)	70,00
Cloruro de sodio(diluyente)	26,40
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50
Estarato de magnesio (lubricante)	0.50

EJEMPLO 5

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa de la invención que comprende carisoprodol, aspirina y codeína. El comprimido multicapa comprende de manera ordenada y apilada una primera capa de liberación controlada, una primera capa barrera inerte, una capa de liberación inmediata, una segunda barrera inerte y una segunda capa de liberación controlada.

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)
Dosis de carisoprodol CR	200,00
Dosis de Aspirina CR	325,00
Dosis de codeína IR	16,00
Capa de carisoprodol CR	
Carisoprodol	200,00
Lactosa (excipiente diluyente)	63,45
Hidroxipropilmetylcelulosa (polímero CR)	95,00
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,50
Estarato de magnesio (lubricante)	0,53
Isopropil alcohol (solvente)*	0,40
Primera capa inerte	
Fosfato de calcio dibásico (excipiente)	30,00
Almidón glicolato de sodio (desintegrante)	19,50
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50
Estarato de magnesio (lubricante)	0,53
Capa de codeína IR	
Codeína	16,00

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)
Óxido de hierro rojo (pigmento inorgánico)	0,50
Croscarmelosa (desintegrante)	5,00
Lactosa (excipiente diluyente)	65,05
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,50
Hidroxipropilcelulosa (polímero diluyente)	4,80
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53
Isopropil alcohol (solvente)*	0,40
Segunda capa inerte	
Fosfato de calcio dibásico (excipiente)	30,00
Almidón glicolato de sodio (desintegrante)	19,50
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53
Capa de aspirina CR	
Aspirina	325,00
Hidroxipropilmetylcelulosa (polímero de liberación controlada)	95,00
Copolividona (aglutinante)	2,50
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53

Una primera composición que provee la liberación controlada de carisoprodol se prepara de la siguiente manera: se mezclan lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, hidroxipropilmetylcelulosa y carisoprodol para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol, y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Después, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16 y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos.

Una segunda composición que provee una capa inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

Una tercera composición que provee codeína de liberación inmediata se prepara de la siguiente manera: se mezclan óxido de hierro rojo, croscarmelosa y lactosa y se tamizan a través de una malla de 100 USP para producir una mezcla homogénea. Luego se agrega lentamente la codeína a una solución tibia que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol mezclando continuamente para obtener un fluido de granulación. Después la mezcla seca se humedece con el fluido de granulación y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla

de 16, se mezclan con hidroxipropilcelulosa LH 11 durante 10 minutos y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos más.

Una cuarta composición que provee una capa inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y 5 estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

Una quinta composición que provee liberación controlada de aspirina se prepara de la siguiente manera: se mezclan hidroxipropilmetylcelulosa y aspirina para producir una mezcla homogénea; se agrega copolividona y se mezcla durante 5 minutos. Luego se mezcla con estearato de magnesio durante 2 minutos.

10 La primera composición se comprime en una máquina tableteadora rotativa multicapa en un comprimido de forma convexa de 14 mm de diámetro. Luego la segunda composición se comprime en la misma máquina rotatoria de comprimidos y el mismo diámetro sobre la composición sólida de forma convexa para obtener un comprimido bicapa. Despues, la tercera composición se comprime sobre el comprimido 15 bicapa, y luego la cuarta composición se comprime sobre la tercera, utilizando un punzón cóncavo. La capa final, la quinta composición, se comprime sobre la cuarta para obtener el comprimido de carisoprodol de liberación controlada convexo-codeína de liberación inmediata convexo-aspirina de liberación controlada con un peso final de 980 miligramos.

20 Las capas inertes pueden ser fabricadas opcionalmente según los ejemplos 2, 3 y 4.

EJEMPLO 6

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa de la invención que comprende allopurinol y colchicina. El comprimido multicapa comprende de manera ordenada y apilada una capa de liberación controlada que contiene allopurinol, una primera capa barrera inerte y una capa de liberación controlada que contiene colchicina.

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Dosis de allopurinol CR	200,00	400,00
Dosis de colchicina CR	2,00	4,00
Capa de allopurinol CR		
Alopurinol	200,00	400,00
Lactosa (excipiente diluyente)	64,00	89,30

Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero de liberación controlada)	75,00	96,50
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	7,00	9,00
Dióxido de silicio coloidal (deslizante)	1,00	1,30
Estearato de magnesio (lubricante)	3,00	3,90
Etil alcohol (solvente)*	17,00	22,00
Capa inerte		
Fosfato de calcio dibásico (excipiente diluyente)	29,47	38,61
Almidón glicolato de sodio (desintegrante)	19,50	25,07
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,50	0,64
Estearato de magnesio (lubricante)	0,53	0,68
Capa de colchicina CR		
Colchicina	2,00	4,00
Lactosa (excipiente diluyente)	50,50	70,65
Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero de liberación controlada)	70,00	90,00
Óxido de polietileno 205 NF (polímero de liberación controlada)	20,00	25,71
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	4,00	5,14
Dióxido de silicio coloidal (deslizante)	0,50	0,64
Estearato de magnesio (lubricante)	3,00	3,86
Etil alcohol (solvente)*	12,00	15,43

El * indica un material que se incluye en la formulación durante la preparación de la composición diluyente de la respectiva capa pero que es sustancialmente removido (o ausente) del comprimido multicapa durante la fabricación.

5 Una primera composición que provee la liberación controlada de alopurinol se prepara de la siguiente manera: se mezclan lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, hidroxipropilmetilcelulosa y alopurinol para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 30 y etil alcohol, y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Después, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16 y se mezclan con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal durante 5 minutos.

10 Una segunda composición que provee la capa barrera inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

15 Una segunda composición que provee la capa barrera inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

Una tercera composición que provee colchicina de liberación controlada se prepara de la siguiente manera: se mezclan colchicina, lactosa, previamente tamizada en una malla de 20 USP, óxido de polietileno e hidroxipropilmelcelulosa para producir una mezcla homogénea. Despues la mezcla seca se humedece por la adición gradual de 5 una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 30 y etil alcohol luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla de 20 y se mezclan con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal durante 5 minutos.

La primera, segunda y tercera composición se comprimen en una máquina 10 tableteadora rotativa multicapa (Manesty) con un punzón cóncavo de 13 mm de diámetro para producir una composición sólida de forma convexa.

EJEMPLO 7

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa de la invención que comprende pitavastatin y ezetimibe. El comprimido multicapa 15 comprende de manera ordenada y apilada una capa de liberación controlada que contiene pitavastatin, una primera capa barrera inerte y una capa de liberación inmediata/rápida que contiene ezetimibe.

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Dosis de pitavastatin CR	1	2
Dosis de ezetimibe IR/RR	10	10
Capa de pitavastatin CR		
Pitavastatin	1	2
Lactosa (excipiente diluyente)	72	71
Hidroxipropilmelcelulosa (polímero CR)	94	94
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,5	2,5
Esterato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5
Isopropil alcohol (solvente)*	0,40	0,4
Capa inerte		
Fosfato de calcio dibásico (excipiente diluyente)	30	30
Almidón glicolato de sodio (desintegrante)	19	19
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5
Esterato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5
Capa de ezetimibe IR		
Ezetimibe	10	10
Oxido de hierro rojo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5
Croscarmelosa (desintegrante)	5,0	5,0

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Lactosa (excipiente diluyente)	105,	105,
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa (polímero diluyente)	4,5	4,5
Estearato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5
Isopropil alcohol (solvente)*	0,4	0,4

El * indica un material que se incluye en la formulación durante la preparación de la composición diluyente de la respectiva capa pero que es sustancialmente removido (o ausente) del comprimido multicapa durante la fabricación.

5 Una primera composición que provee la liberación controlada de pitavastatin se prepara de la siguiente manera: se mezclan lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, hidroxipropilmelcelulosa y pitavastatin para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol, y luego se seca
10 10 la mezcla húmeda en un horno. Despues, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16 y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos.

Una segunda composición que provee una capa barrera inerte se prepara mezclando fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio para obtener una mezcla en polvo seca.

15 Una tercera composición que provee ezetimibe de liberación inmediata se prepara de la siguiente manera: se mezclan óxido de hierro rojo, croscarmelosa, y lactosa , y se tamizan en una malla de 100 USP, para producir una mezcla homogénea. . Luego se agrega lentamente el ezetimibe a una solución tibia que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol mezclando continuamente para obtener un
20 fluido de granulación. Despues la mezcla seca se humedece con el fluido de granulación y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16, se mezclan con hidroxipropilcelulosa LH 11 durante 10 minutos y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos más.

La primera composición se comprime en una máquina tableteadora rotativa
25 multicapa en un comprimido de forma cóncava de 10 mm de diámetro para producir una composición sólida de forma cóncava. Luego la segunda composición se comprime en la misma máquina rotatoria de comprimidos y el mismo diámetro sobre la composición sólida de forma cóncava para obtener un comprimido bicapa. Despues, la tercera composición se comprime sobre el comprimido bicapa para obtener el

comprimido de pitavastatin de liberación controlada cóncavo-ezetimibe de liberación inmediata convexo.

EJEMPLO 8

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa de la invención que comprende simvastatina y ezetimibe. El comprimido multicapa comprende de manera ordenada y apilada una capa de liberación controlada que contiene simvastatina, una primera capa barrera inerte y una capa de liberación inmediata/rápida que contiene ezetimibe.

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)				
Dosis de simvastatina CR	5	10	20	40	80
Dosis de ezetimibe IR	10	10	10	10	10
Capa de simvastatina CR					
Simvastatina	5	10	20	40	80
Lactosa (excipiente diluyente)	68	63	53	47	53,28
Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero CR)	94	94	94	109,50	142,32
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,5	2,5	2,5	2,92	3,62
Esterato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5	0,5	0,58	0,78
Isopropil alcohol (solvente)*	0,4	0,4	0,4	0,47	0,66
Capa inerte					
Hidroxipropilcelulosa LH 21 (aglutinante)	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Cloruro de sodio (diluyente)	26,5	26,5	26,5	26,5	26,5
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Esterato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Capa de ezetimibe IR					
Ezetimibe	10	10	10	10	10
Oxido de hierro rojo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Croscarmelosa (desintegrante)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Lactosa (excipiente diluyente)	105,0	105,0	105,0	105,0	105,0

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)				
Dosis de simvastatina CR	5	10	20	40	80
Dosis de ezetimibe IR	10	10	10	10	10
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa (polímero diluyente)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Estearato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Isopropil alcohol (solvente)*	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

El * indica un material que se incluye en la formulación durante la preparación de la composición diluyente de la respectiva capa pero que es sustancialmente removido (o ausente) del comprimido multicapa durante la fabricación.

5 Una primera composición que provee la liberación controlada de simvastatina se prepara de la siguiente manera: se mezclan lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, hidroxipropilmetylcelulosa y simvastatina para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol, y luego se seca 10 la mezcla húmeda en un horno. Después, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16 y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos.

Una segunda composición que provee la capa barrera inerte se prepara mezclando hidroxipropilcelulosa LH 21, cloruro de sodio, óxido de hierro amarillo y estearato de magnesio.

15 Una tercera composición que provee ezetimibe de liberación inmediata se prepara de la siguiente manera: se mezclan óxido de hierro rojo, croscarmelosa, y lactosa, y se tamizan en una malla de 100 USP, para producir una mezcla homogénea. Luego se agrega lentamente el ezetimibe a una solución tibia que contiene 20 polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol mezclando continuamente para obtener un fluido de granulación. Después la mezcla seca se humedece con el fluido de granulación y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16, se mezclan con hidroxipropilcelulosa LH 11 durante 10 minutos y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos más.

La primera composición se comprime en una máquina tableteadora rotativa multicapa en un comprimido de forma cóncava para producir una composición sólida de forma cóncava. Luego la segunda composición se comprime en la misma máquina rotatoria de comprimidos y el mismo diámetro sobre la composición sólida de forma 5 cóncava para obtener un comprimido bicapa. Después, la tercera composición se comprime sobre el comprimido bicapa para obtener el comprimido de simvastatina de liberación controlada cóncavo-ezetimibe de liberación inmediata convexo.

Se utiliza un comprimido de 10 mm de diámetro para las dosis de 5, 10 y 20 de simvastatina y un comprimido de 12 mm de diámetro es usado para las dosis de 40 y 10 80.

EJEMPLO 9

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar un comprimido multicapa de la invención que comprende atorvastatin y ezetimibe. El comprimido multicapa comprende de manera ordenada y apilada una capa de liberación controlada que contiene atorvastatin, una primera capa barrera inerte y una capa de liberación 15 inmediata/rápida que contiene ezetimibe.

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)		
Dosis de atorvastatin CR	10	20	40
Dosis de ezetimibe IR	10	10	10
Capa de atorvastatin CR			
Atorvastatin	10	20	40,0
Lactosa (excipiente diluyente)	42,5	54,65	68,85
Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero CR)	70,0	90,0	115,71
Oxido de polietileno 205 NF (polímero CR)	20,0	25,71	33,05
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	4,0	5,14	6,60
Dióxido de silicio coloidal (deslizante)	0,5	0,64	0,82
Estearato de magnesio (lubricante)	3,0	3,86	4,97
Etil alcohol (solvente)*	12,0	15,43	19,84
Capa inerte			
Acido glicólico (desintegrante)	48,2	48,2	48,2
Dextrina (aglutinante y lubricante)	48,2	48,2	48,2
Óxido de hierro amarillo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5	0,5
Capa de ezetimibe IR			
Ezetimibe	10	10	10

Ingredientes (categoría funcional)	Cantidad (mg)		
Dosis de atorvastatin CR	10	20	40
Dosis de ezetimibe IR	10	10	10
Oxido de hierro rojo (pigmento inorgánico)	0,5	0,5	0,5
Croscarmelosa (desintegrante)	5,0	5,0	5,0
Lactosa (excipiente diluyente)	105,0	105,0	105,0
Polivinilpirrolidona (aglutinante)	2,5	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa (polímero diluyente)	4,5	4,5	4,5
Estearato de magnesio (lubricante)	0,5	0,5	0,5
Isopropil alcohol (solvente)*	0,4	0,4	0,4

El * indica un material que se incluye en la formulación durante la preparación de la composición diluyente de la respectiva capa pero que es sustancialmente removido (o ausente) del comprimido multicapa durante la fabricación.

5 Una primera composición que provee la liberación controlada de atorvastatin se prepara de la siguiente manera: se mezclan atorvastatin, lactosa previamente tamizada en una malla de 20 USP, óxido de polietileno e hidroxipropilmetylcelulosa para producir una mezcla homogénea. Luego, la mezcla seca se humedece por la adición gradual de una solución granuladora que contiene polivinilpirrolidona K 30 y etil alcohol, y luego 10 se seca la mezcla húmeda en un horno. Después, los gránulos secos se pasan a través de una malla de 20 y se mezclan con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal durante 5 minutos.

Una segunda composición que provee la capa barrera inerte se prepara mezclando ácido glicólico, dextrina y óxido de hierro amarillo.

15 Una tercera composición que provee ezetimibe de liberación inmediata se prepara de la siguiente manera: se mezclan óxido de hierro rojo, croscarmelosa, y lactosa , y se tamizan en una malla de 100 USP, para producir una mezcla homogénea. Luego se agrega lentamente el ezetimibe a una solución tibia que contiene 20 polivinilpirrolidona K 90 e isopropil alcohol mezclando continuamente para obtener un fluido de granulación. Después la mezcla seca se humedece con el fluido de granulación y luego se seca la mezcla húmeda en un horno. Luego los gránulos secos se pasan a través de una malla de 16, se mezclan con hidroxipropilcelulosa LH 11 durante 10 minutos y se mezclan con estearato de magnesio durante 2 minutos más.

La primera, segunda y tercera composición se comprimen en una máquina tableteadora rotativa multicapa (Manesty) con un punzón cóncavo de 12 mm de diámetro para producir una composición sólida de forma convexa. Lo que antecede es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. Se reconoce que 5 se pueden realizar cambios de las realizaciones reveladas dentro del alcance de la invención y que modificaciones obvias serán evidentes para aquellos con conocimientos en el arte. Será apreciado que se pueden realizar numerosos cambios en las realizaciones específicas que se revelan en la presente y aún así obtener un resultado igual o similar sin alejarse del concepto y del alcance de esta invención. Todas las 10 realizaciones aquí descriptas y reivindicadas pueden ser llevadas a cabo y ejecutadas sin necesidad de excesiva experimentación y bajo la luz de las descripciones aquí presentadas.

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una forma de dosificación oral sólida multicapa que comprende de manera apilada y
5 en orden:
una primera capa que contiene droga;
una segunda capa que contiene droga; y
una primera capa barrera inerte que se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve
10 inmediatamente interpuesta entre la primera y la segunda capa y comprende un agente
disruptivo y opcionalmente uno o más excipientes, donde la capa barrera, durante el
uso y luego de la exposición a un ambiente acuoso, se degrada, desintegra, erosiona
y/o disuelve antes de que una gran parte de la droga se haya liberado de cualquiera de
15 las capas que contienen droga.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la primera capa
que contiene droga es una capa de liberación rápida y la segunda capa que contiene
droga es una capa de liberación extendida.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la capa de
liberación extendida que contiene droga libera la droga durante un período de al menos
20 3 horas cuando la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la capa de
liberación rápida que contiene droga libera la droga durante un período de al menos un
minuto a no más de 59 minutos cuando la forma de dosificación es ubicada en un
ambiente acuoso de uso.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la liberación
25 inicial de droga de la capa de liberación extendida que contiene droga o de la capa de
liberación rápida que contiene droga se retrasa por un período de al menos 1 hora
después de que la forma de dosificación es ubicada en un ambiente de acuoso de uso.
6. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la capa de
liberación extendida que contiene droga libera droga según un perfil de liberación de
30 cero orden, pseudo cero orden, primer orden, pseudo primer orden, sigmoidal,
sostenido, pulsátil o controlado cuando la forma de dosificación es ubicada en un
ambiente acuoso de uso.

7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, caracterizada porque la liberación de droga se retrasa por un período de la menos 1 hora después de que la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la liberación de droga de la capa de liberación rápida se completa dentro de las 2 horas después de que haya comenzado la liberación.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque las drogas en las capas que contienen droga son la misma droga.
10. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque las drogas en las capas que contienen droga son diferentes.
11. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque además comprende una segunda capa de liberación extendida que contiene droga y una segunda capa barrera, estando las capas de la forma de dosificación de manera ordenada y apilada como sigue:
 - 15 Una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga; o
 - Una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga.
12. La forma de dosificación de la reivindicación 11, caracterizada porque la capa de liberación inmediata que contiene droga comprende codeína, la primera capa de liberación extendida que contiene droga comprende aspirina y la segunda capa que contiene droga comprende carisoprodol.
13. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque además comprende una segunda capa de liberación rápida que contiene droga y una segunda capa barrera, estando las capas de la forma de dosificación de manera ordenada y apilada como sigue:
 - 30 una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de

liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera y una segunda capa de liberación rápida que contiene droga; o

una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera y una primera capa de liberación extendida que contiene droga.

14. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la forma de dosificación se realiza por compresión.

15. La forma de dosificación de la reivindicación 14, caracterizada porque cada capa del comprimido se realiza por compresión.

16. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque más del 75% de la droga en la capa de liberación rápida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o se haya separado de cualquier otra manera de la capa de liberación rápida.

15 17. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque más del 90% de la droga en la capa de liberación rápida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o se haya separado de cualquier otra manera de la capa de liberación rápida.

20 18. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque más del 75% de la droga en la capa de liberación extendida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o se haya separado de cualquier otra manera de la capa de liberación extendida.

25 19. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque más del 90% de la droga en la capa de liberación extendida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o se haya separado de cualquier otra manera de la capa de liberación extendida.

30 20. La forma de dosificación de la reivindicación 2, caracterizada porque la droga se libera de la capa de liberación extendida que contiene droga según un mecanismo que es pH dependiente, pH independiente, por difusión controlada, por disolución controlada, o combinaciones de los mismos cuando la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.

21. La forma de dosificación de la reivindicación 20, caracterizada porque la liberación de la droga se retrasa por un período de al menos 1 hora después de que la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
22. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la liberación inicial de la droga de una o ambas capas que contienen droga se retrasa por un período de al menos 1 hora después de que la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
- 5 23. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga.
- 10 24. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación extendida que contiene droga.
- 15 25. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende, de manera ordenada y apilada, una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación rápida que contiene droga.
- 20 26. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la capa barrera se degrada, desintegra, disuelve, erosiona y/o se separa de cualquier otra forma de ambas capas que contienen droga dentro de un período de no más de aproximadamente 5 minutos después de que la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
- 25 27. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación es un comprimido de cinco capas.
- 30 28. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la superficie de la primera capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es convexa o cóncava.
29. La forma de dosificación de la reivindicación 28, caracterizada porque las superficies opuestas de la primera capa que contiene droga son convexas.

30. La forma de dosificación de la reivindicación 28, caracterizada porque las superficies opuestas de la primera capa que contiene droga son cóncavas.
31. La forma de dosificación de la reivindicación 28, caracterizada porque las superficies opuestas de la capa barrera son convexas.
- 5 32. La forma de dosificación de la reivindicación 28, caracterizada porque las superficies opuestas de la capa barrera son cóncavas.
33. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la superficie de la primera capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es convexa.
34. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la superficie de 10 la primera capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es cóncava.
35. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la superficie de la capa que contiene droga, que está opuesta a la capa barrera, es plana.
36. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la superficie de la capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es plana.
- 15 37. La forma de dosificación de la reivindicación 36, caracterizada porque las superficies opuestas de la capa que contiene droga son planas.
38. La forma de dosificación de la reivindicación 36, caracterizada porque las superficies opuestas de la capa barrera son planas.
39. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de 20 dosificación comprende una única droga que se libera según dos o más perfiles de liberación diferentes, o comprende al menos dos drogas donde cada droga se libera según un perfil de liberación diferente cuando la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
40. La forma de dosificación de la reivindicación 39, caracterizada porque la forma de dosificación comprende una única droga, y una primera carga de la droga se libera 25 según un perfil de liberación rápido y una segunda carga de la droga se libera según un perfil de liberación extendido cuando la forma de dosificación es ubicada en un ambiente acuoso de uso.
41. La forma de dosificación de la reivindicación 39, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y una carga de la primera droga se libera según un perfil de liberación rápido, y una carga de la segunda droga se libera 30 según un perfil de liberación extendido.

42. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y las drogas poseen vidas media plasmática similares cuando se administran a un mamífero.
43. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y las drogas poseen vidas media plasmática diferentes cuando se administran a un mamífero.
44. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y la primera droga pertenece a una primera clase terapéutica, y la segunda droga es una droga diferente de la misma clase terapéutica.
45. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y la primera droga pertenece a una primera clase terapéutica, y la segunda droga pertenece a una clase terapéutica diferente.
46. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y la primera droga posee un primer tipo de actividad biológica, y la segunda droga es una droga diferente que posee aproximadamente la misma actividad biológica de la primera droga.
47. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos drogas diferentes, y la primera droga posee un primer tipo de actividad biológica, y la segunda droga posee un tipo de actividad biológica diferente.
48. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos agentes activos diferentes, y
 - a) el primer agente activo es pridinol, y el segundo agente activo es un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;
 - b) el primer agente activo es un agente analgésico, y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio;
 - c) el primer agente activo y el segundo agente activo son agentes antihipertensivos seleccionados independientemente del grupo formado por un agente bloqueador del canal de calcio, un agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente diurético y un agente antagonista betaadrenérgico;

- d) el primer y el segundo agente activo son agentes antidiabéticos orales diferentes seleccionados independientemente del grupo formado por sulfonilureas, tiazolidinedionas, glitazonas, biguanidinas, nateglinida y repaglinida;
- 5 e) el primer agente activo es un descongestivo, y la segunda droga es un antihistamínico;
- f) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiincontinencia;
- 10 g) el primer agente activo es un antidepresivo, y el segundo agente activo es un droga antidemencia, droga ansiolítica, droga antiparkinsoniana o droga antipsicótica;
- h) el primer agente activo es una droga ansiolítica, y el segundo agente activo es una droga antidemencia, droga antipsicótica, droga anticonvulsivante o droga para el manejo de manías;
- 15 i) el primer agente activo es una droga antipsicótica, y el segundo agente activo es una droga para el manejo de manías, droga antipsicótica;
- j) el primer y el segundo agente activo son drogas antidemencia;
- 20 k) el primer agente activo es una droga antidemencia, y el segundo agente activo es una droga ansiolítica, droga antiparkinsoniana o un anticonvulsivante;
- l) el primer agente activo es una droga anticonvulsivante, y el segundo agente activos es una droga para el manejo de manías;
- m) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiparkinsonianas;
- 25 n) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes estimulantes del sistema nervioso central;
- o) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes analgésicos opioides;
- p) el primer agente activo es una droga analgésica opioide o una droga antiinflamatoria no esteroide, y el segundo agente activo es una droga antiinflamatoria no esteroide;
- 30 q) el primer agente activo es una droga analgésica opioide o una droga antiinflamatoria no esteroide, y el segundo agente activo es una droga esteroide;
- r) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antigota;
- s) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antilipémicas;

- t) el primer agente activo es carisoprodol, y el segundo agente activo es diclofenac;
- u) el primer agente activo es un agente procinético, y el segundo agente activo es un agente inhibidor de la secreción ácida gástrica;
- v) el primer agente activo es un primer agente analgésico o antiinflamatorio, y el segundo agente activo es un segundo agente analgésico o antiinflamatorio diferente;
- w) el primer agente activo es un agente antiviral, y el segundo agente activo es un agente antihistamínico; o
- x) el primer agente activo es un agente relajante muscular, y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio o analgésico.

49. La forma de dosificación de la reivindicación 48, caracterizada porque:

- a) el primer agente activo es un agente analgésico, y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio, y los agentes analgésico y antiinflamatorio son seleccionados independientemente del grupo formado por agente antiinflamatorio no esteroide, agente antiinflamatorio esteroide, agente agonista del receptor opioide, y un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;
- b) el primer y el segundo agente activo son agentes antidiabéticos orales diferentes seleccionados del grupo formado por tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, glicazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamina, y tolciclamida; rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, metformina, nateglinida y repaglinida;
- c) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiincontinencia seleccionadas del grupo formado por oxibutinina, tolterodina y darifenacina; o
- d) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiparkinsonianas o drogas indicadas como accesorias en el manejo de los pacientes con Parkinson seleccionadas del grupo formado por amantadina, ropinirol y selegilina.

50. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque la forma de dosificación comprende dos agente activos diferentes, y los agentes activos son seleccionados independientemente en cada caso del grupo formado por un agente antibiótico, agente antihistamínico, descongestivo, agente antiinflamatorio, agente

antiparasitario, agente antiviral, anestésico local, agente funguicida, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivante, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, agente hipnótico, agente sedativo, agente ansiolítico energizante, agente antiparkinsoniano, agente relajante muscular, agente antimalaria, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglicémico, agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente diagnóstico, agente procinético, agente inhibidor de la secreción ácida gástrica, agente antiulcerante, agente antiflatulento, agente antiincontinencia, y agente cardiovascular.

5 51. La forma de dosificación de la reivindicación 50, caracterizada porque los agentes activos proveen efectos terapéuticos aditivos, sinérgicos y/o complementarios o efectos reductores de efectos colaterales.

52. La forma de dosificación de la reivindicación 1, caracterizada porque el agente disruptivo es seleccionado del grupo formado por un desintegrante, superdesintegrante, precursor formador de gas, par efervescente, material rápidamente soluble en agua, o combinaciones de los mismos.

53. Un comprimido multicapa que comprende:

una primera capa que contiene droga;

20 una segunda capa que contiene droga;

una primera capa barrera inerte que se degrada, desintegra, erosiona y/o disuelve inmediatamente interpuesta entre la primera y la segunda capa que contiene droga y que comprende un agente disruptivo y opcionalmente uno o más excipientes, en donde durante el uso y después de la exposición a un ambiente acuoso la capa barrera se degrada, desintegra, erosiona, disuelve y/o de cualquier otra manera se separa de cada capa que contiene droga antes de que la mayor parte de la droga haya sido liberada de cualquier capa que contiene droga; y

cada capa que contiene droga libera independientemente droga según un perfil de liberación rápido o extendido, y opcionalmente retrasado o a tiempos, cuando el comprimido es expuesto a un ambiente acuoso de uso.

30 54. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque:

una capa de liberación extendida que contiene droga, si está presente, libera droga según un perfil de liberación de cero orden, pseudo cero orden, primer orden, pseudo primer orden o sigmoidal; y/o

la liberación de droga de una capa de liberación rápida, si está presente, se completa

5 dentro de las 2 horas después de que la liberación de droga haya comenzado.

55. El comprimido de la reivindicación 54, caracterizado porque:

la capa de liberación extendida que contiene droga libera droga durante un período de al menos 3 horas cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso;

la capa de liberación rápida que contiene droga libera droga durante un período de al

10 menos 1 minuto a no más de 59 minutos cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso; y/o

la capa barrera se degrada, desintegra, disuelve, erosiona y/o de cualquier otra manera se separa de ambas capas que contienen droga dentro de un período de no más de aproximadamente 5 minutos cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso

15 de uso.

56. El comprimido de la reivindicación 54, caracterizado porque más del 75% de la droga en la capa de liberación extendida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o separado de cualquier otra forma de la capa de liberación extendida.

20 57. El comprimido de la reivindicación 54, caracterizado porque más del 75% de la droga en la capa de liberación rápida se libera después de que la capa barrera se haya degradado, desintegrado, erosionado y/o disuelto o separado de cualquier otra forma de la capa de liberación rápida.

25 58. El comprimido de la reivindicación 54, caracterizado porque la droga se libera de la capa de liberación extendida que contiene droga según un mecanismo que es pH dependiente, pH independiente, por difusión controlada, por disolución controlada o combinaciones de los mismos cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso.

30 59. El comprimido de la reivindicación 58, caracterizado porque la liberación de la droga se retrasa por un período de retraso aproximado cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso.

60. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque las drogas en las capas que contienen droga son la misma.

61. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque además comprende una tercera capa que contiene droga y una segunda capa barrera entre la segunda capa que contiene droga y la tercera capa que contiene droga.

62. El comprimido de la reivindicación 61, caracterizado porque comprende, en orden y de

5 manera apilada:

una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga;

10 una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga;

una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una segunda capa de liberación rápida que contiene droga;

15 una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una primera capa de liberación extendida que contiene droga;

20 una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una primera capa de liberación extendida que contiene droga;

25 una primera capa de liberación extendida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación extendida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación extendida que contiene droga;

una primera capa de liberación rápida que contiene droga, una primera capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve inmediatamente, una segunda capa de liberación rápida que contiene droga, una segunda capa barrera, y una tercera capa de liberación rápida que contiene droga.

30 63. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque comprende, en orden y de manera apilada, una primera capa de liberación extendida que contiene droga, un capa barrera que se desintegra, erosiona, degrada y/o disuelve, y una segunda capa de liberación extendida que contiene droga.

64. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque el comprimido se realiza por compresión.
65. El comprimido de la reivindicación 64, caracterizado porque cada capa del comprimido se realiza por compresión.
- 5 66. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque la liberación de la droga se retrasa por un período de retraso aproximado después de que el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso.
- 10 67. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque el comprimido comprende una única droga que se libera según dos o más perfiles de liberación diferentes, o comprende al menos dos drogas donde cada una se libera según un perfil de liberación diferente cuando el comprimido es ubicado en un ambiente acuoso de uso.
- 15 68. El comprimido de la reivindicación 67, caracterizado porque el comprimido comprende una única droga, y una primera carga de la droga se libera según un perfil de liberación rápida y una segunda carga de la droga se libera según un perfil de liberación extendida.
- 20 69. El comprimido de la reivindicación 67, caracterizado porque el comprimido comprende dos drogas diferentes, y una carga de la primera droga se libera según un perfil de liberación rápida y una carga de la segunda droga se libera según un perfil de liberación extendida.
70. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque comprende dos drogas diferentes.
71. El comprimido de la reivindicación 70, caracterizado porque las dos drogas pertenecen a la misma clase terapéutica o poseen aproximadamente la misma actividad biológica o poseen vida media plasmática similares cuando se administran a un mamífero.
- 25 72. El comprimido de la reivindicación 70, caracterizado porque las dos drogas diferentes pertenecen a clases terapéuticas diferentes o poseen diferentes tipos de actividad biológica o poseen diferentes vida media plasmática cuando se administran a un mamífero.
- 30 73. El comprimido de la reivindicación 70, caracterizado porque:
- a) la primera droga es pridinol, y la segunda droga es un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;

- b) la primera droga es un agente analgésico, y la segunda droga es un agente antiinflamatorio;
- c) la primera droga y la segunda droga son agentes antihipertensivos seleccionados independientemente del grupo formado por un agente bloqueador del canal de calcio, un agente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente diurético y un agente antagonista betaadrenérgico;
- 5 d) la primera y la segunda droga son agentes antidiabéticos orales diferentes seleccionados independientemente del grupo formado por sulfonilureas, tiazolidinedionas, glitazonas, biguanidinas, nateglinida y repaglinida;
- 10 e) la primera droga es un descongestivo, y la segunda droga es un antihistamínico;
- f) la primera droga y la segunda droga son diferentes drogas antiincontinencia;
- g) la primera droga es un antidepresivo, y la segunda droga es un droga antidemencia, droga ansiolítica, droga antiparkinsoniana o droga antipsicótica;
- 15 h) la primera droga es una droga ansiolítica, y la segunda droga es una droga antidemencia, droga antipsicótica, droga anticonvulsivante o droga para el manejo de manías;
- i) la primera droga es una droga antipsicótica, y la segunda droga es una droga para el manejo de manías, droga antipsicótica;
- j) la primera y la segunda droga son drogas antidemencia;
- 20 k) la primera droga es una droga antidemencia, y la segunda droga es una droga ansiolítica, droga antiparkinsoniana o un anticonvulsivante;
- l) la primera droga es una droga anticonvulsivante, y la segunda droga es una droga para el manejo de manías;
- m) la primera droga y la segunda droga son diferentes drogas antiparkinsonianas;
- 25 n) la primera droga y la segunda droga son diferentes estimulantes del sistema nervioso central;
- o) la primera droga y la segunda droga son diferentes analgésicos opioides;
- p) la primera droga es una droga analgésica opioide o una droga antiinflamatoria no esteroide, y la segunda droga es una droga antiinflamatoria no esteroide;
- 30 q) la primera droga es una droga analgésica opioide o una droga antiinflamatoria no esteroide, y la segunda droga es una droga esteroide;
- r) la primera droga y la segunda droga son diferentes drogas antigota;
- s) la primera droga y la segunda droga son diferentes drogas antilipémicas;

- t) la primera droga es carisoprodol, y la segunda droga es diclofenac;
- u) la primera droga es un agente procinético, y la segunda droga es un agente inhibidor de la secreción ácida gástrica;
- v) la primera droga es un primer agente analgésico o antiinflamatorio, y la segunda droga es un segundo agente analgésico o antiinflamatorio diferente;
- 5 w) la primera droga es un agente antiviral, y la segunda droga es un agente antihistamínico; o
- x) la primera droga es un agente relajante muscular, y la segunda droga es un agente antiinflamatorio o analgésico.

10 74. El comprimido de la reivindicación 73, caracterizado porque:

- a) la primera droga es un agente analgésico, y la segunda droga es un agente antiinflamatorio, y los agentes analgésico y antiinflamatorio son seleccionados independientemente del grupo formado por agente antiinflamatorio no esteroide, agente antiinflamatorio esteroide, agente agonista del receptor opioide, y un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;
- b) la primera y la segunda droga son agentes antidiabéticos orales diferentes seleccionados del grupo formado por tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, glicazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glibexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamina, tolciclamida; rosiglitazona, 20 pioglitazona, troglitazona, metformina, nateglinida y repaglinida; o
- c) la primera droga y la segunda droga son diferentes drogas antiincontinencia seleccionadas del grupo formado por oxibutinina, tolterodina y darifenacina; o
- d) el primer agente activo y el segundo agente activo son diferentes drogas antiparkinsonianas o drogas indicadas como accesorias en el manejo de los pacientes con Parkinson seleccionadas del grupo formado por amantadina, 25 ropinirol y selegilina.

75. El comprimido de la reivindicación 70, caracterizado porque las drogas son seleccionadas independientemente en cada caso del grupo formado por un agente antibiótico, agente antihistamínico, descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparasitario, agente antiviral, anestésico local, agente fungicida, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivante, agente antidepresivo, agente

antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, agente hipnótico, agente sedativo, agente ansiolítico energizante, agente antiparkinsoniano, agente relajante muscular, agente antimalaria, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglicémico, 5 agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente diagnóstico, agente procinético, agente inhibidor de la secreción ácida gástrica, agente antiulcerante, agente antiflatulento, agente antiincontinencia, y agente cardiovascular.

76. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque la superficie de la primera capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es convexa

10 o cóncava.

77. El comprimido de la reivindicación 76, caracterizado porque las superficies opuestas de la primera capa que contiene droga son convexas.

78. El comprimido de la reivindicación 76, caracterizado porque las superficies opuestas de la primera capa que contiene droga son cóncavas.

15 79. El comprimido de la reivindicación 76, caracterizado porque las superficies opuestas de la capa barrera son las dos cóncavas o las dos convexas.

80. El comprimido de la reivindicación 53, caracterizado porque la superficie de la capa que contiene droga, que está en contacto con la capa barrera, es plana.

81. El comprimido de la reivindicación 80, caracterizado porque la superficie de la 20 primera capa que contiene droga, que es opuesta a la capa barrera, es convexa, cóncava o plana.

82. El comprimido de la reivindicación 80, caracterizado porque las superficies opuestas de la capa barrera son planas.

83. El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 48 y 73, caracterizado porque la 25 primera droga es ezetimibe y la segunda droga es seleccionada del grupo formado por lovastatin, simvastatina, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, mevastatin, rivastatin (cerivastatin), pitavastatin (nisvastatin, itavastatin), y rosuvastatin (visastatin).

84. El comprimido de la reivindicación 83, caracterizado porque la segunda droga es pitavastatin.

30 85. El comprimido de la reivindicación 83, caracterizado porque la segunda droga es simvastatina.

86. El comprimido de la reivindicación 83, caracterizado porque la segunda droga es atorvastatin.

FIG 1.

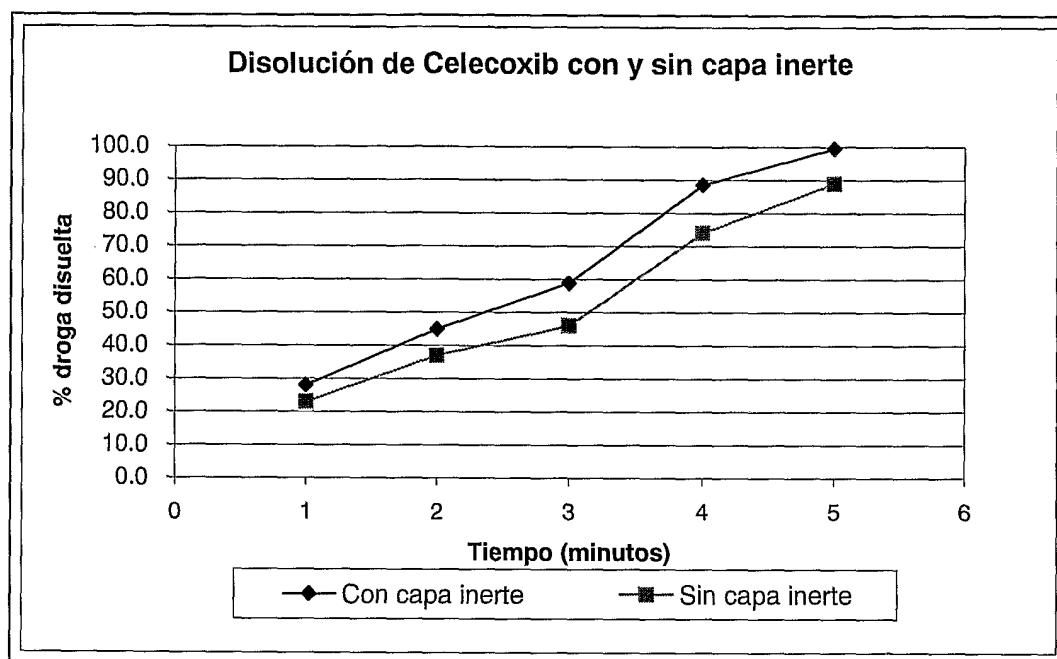


FIG. 2

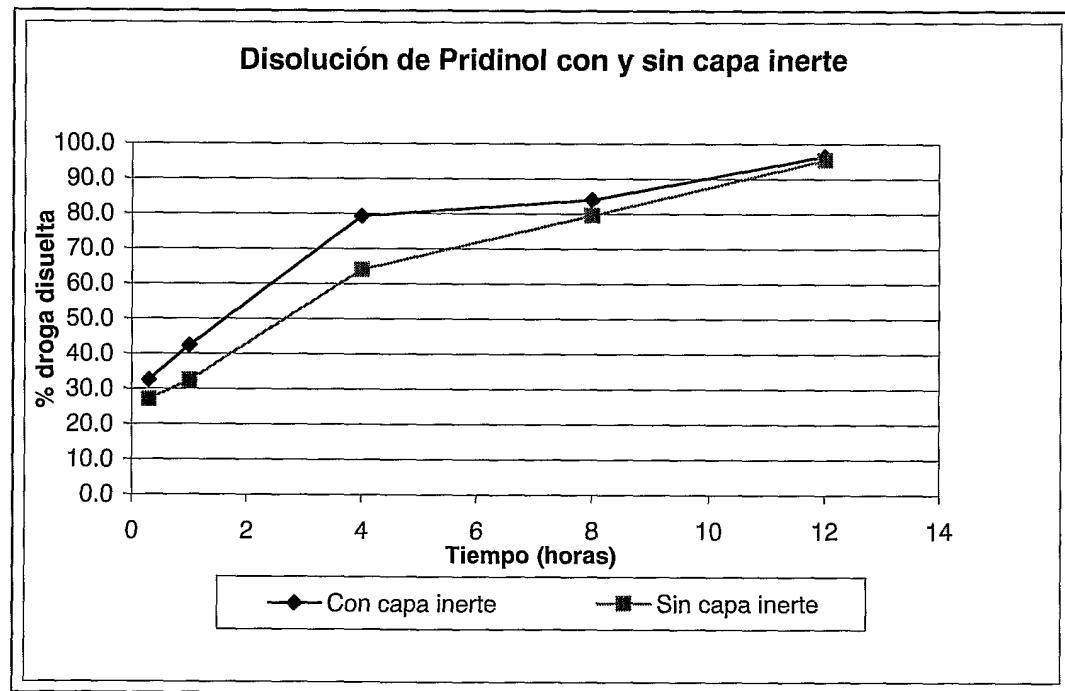


FIG. 3

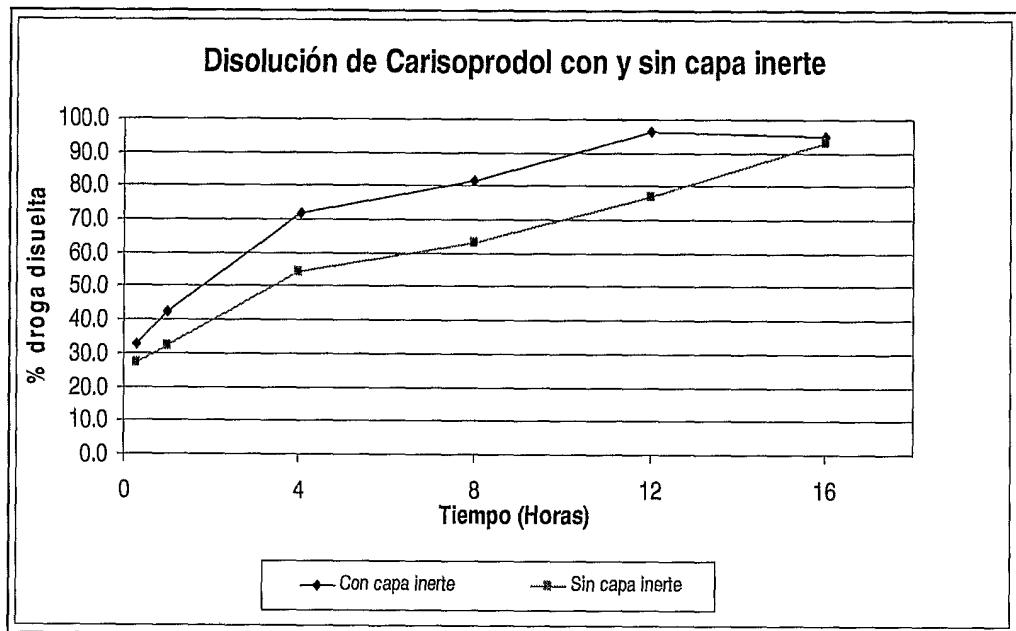


FIG. 4

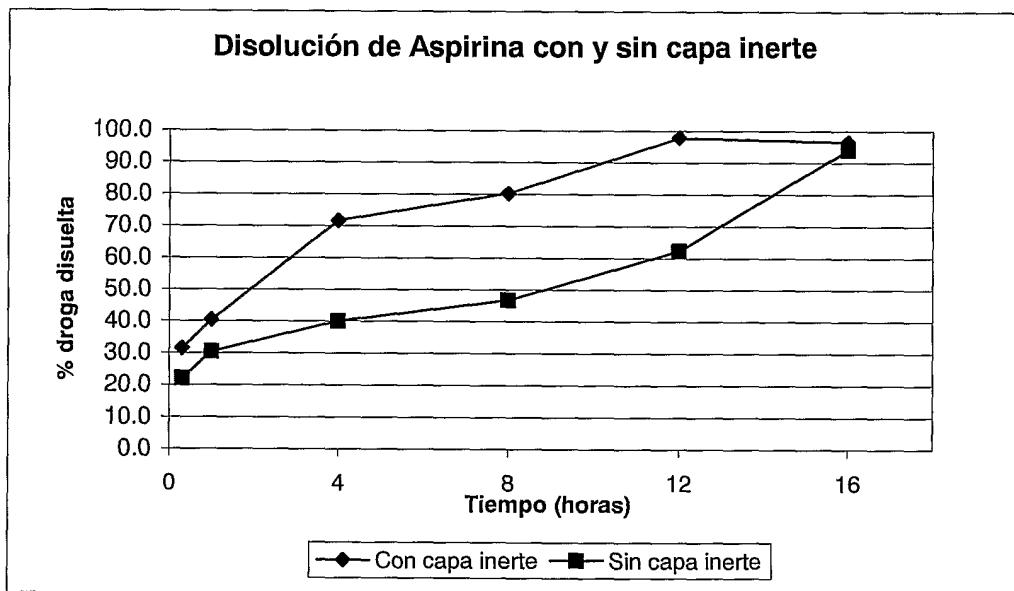
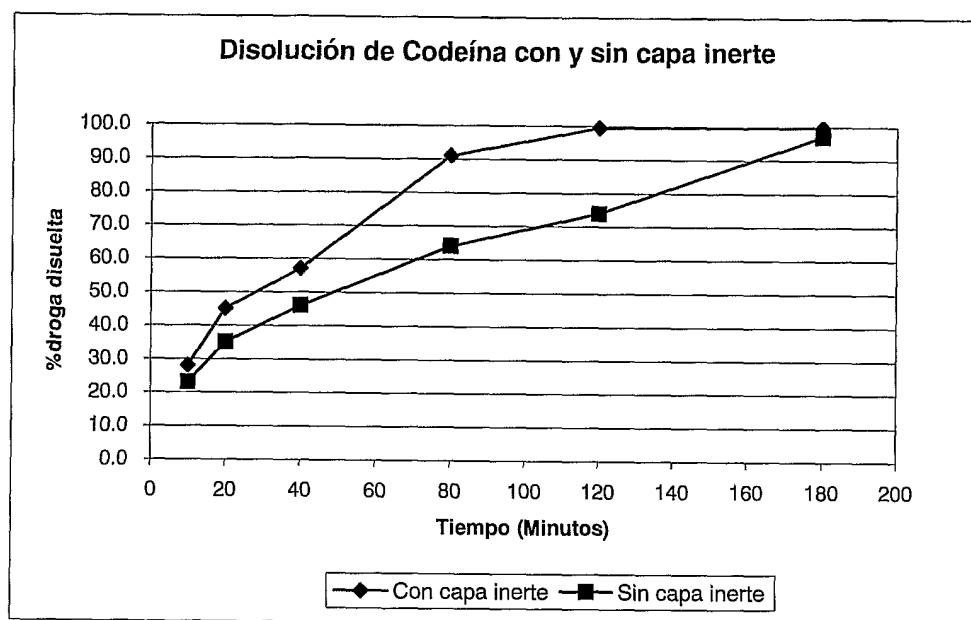


FIG. 5



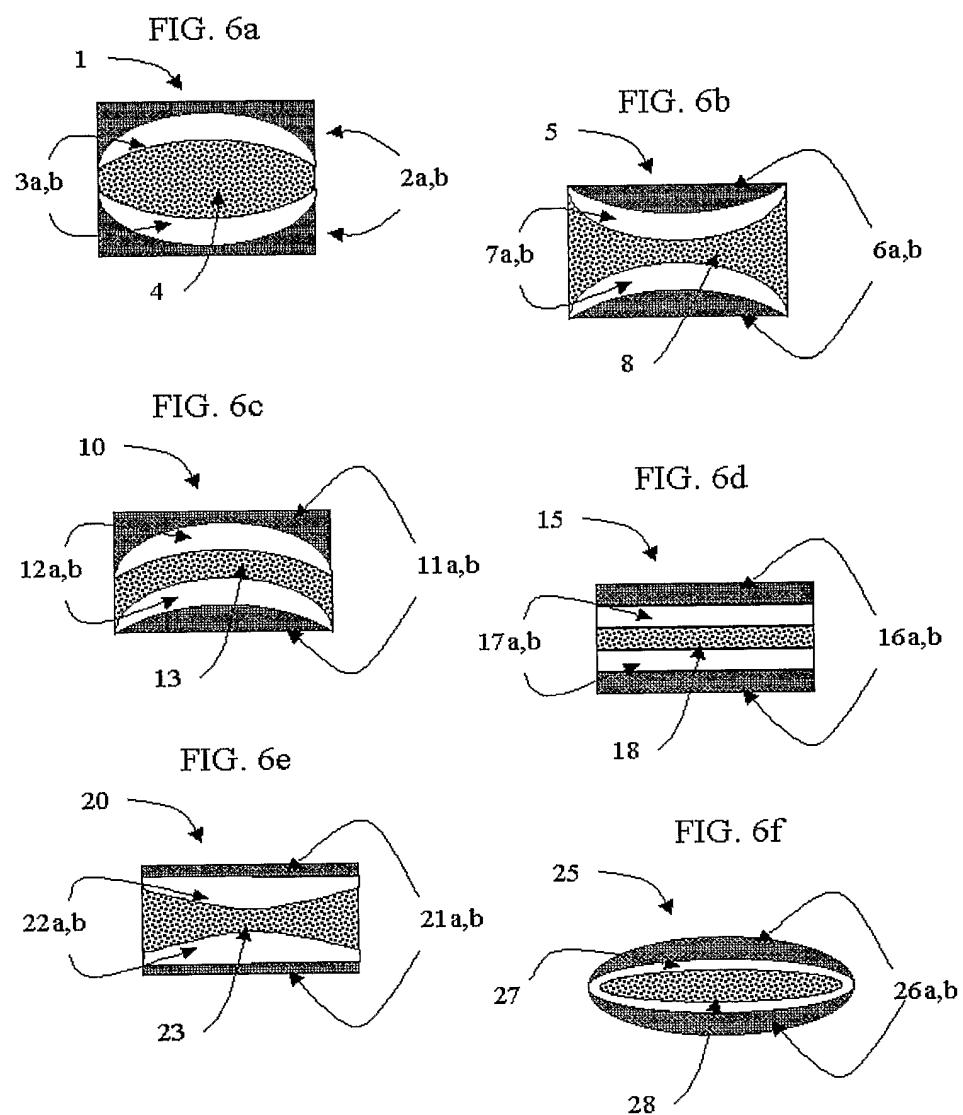


FIG. 7a

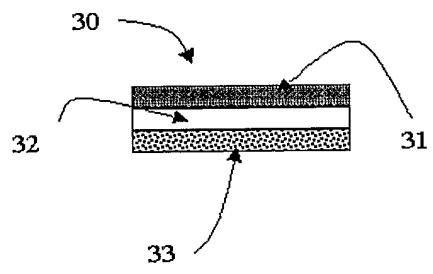


FIG. 7b

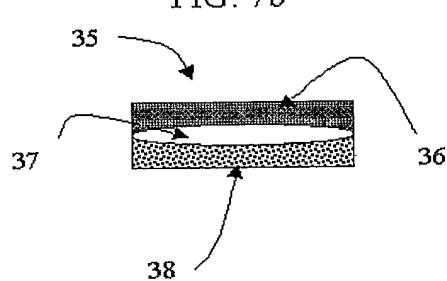


FIG. 7c

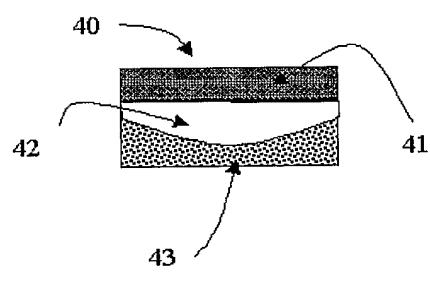


FIG. 7d

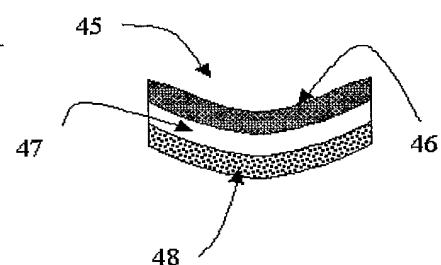


FIG. 8

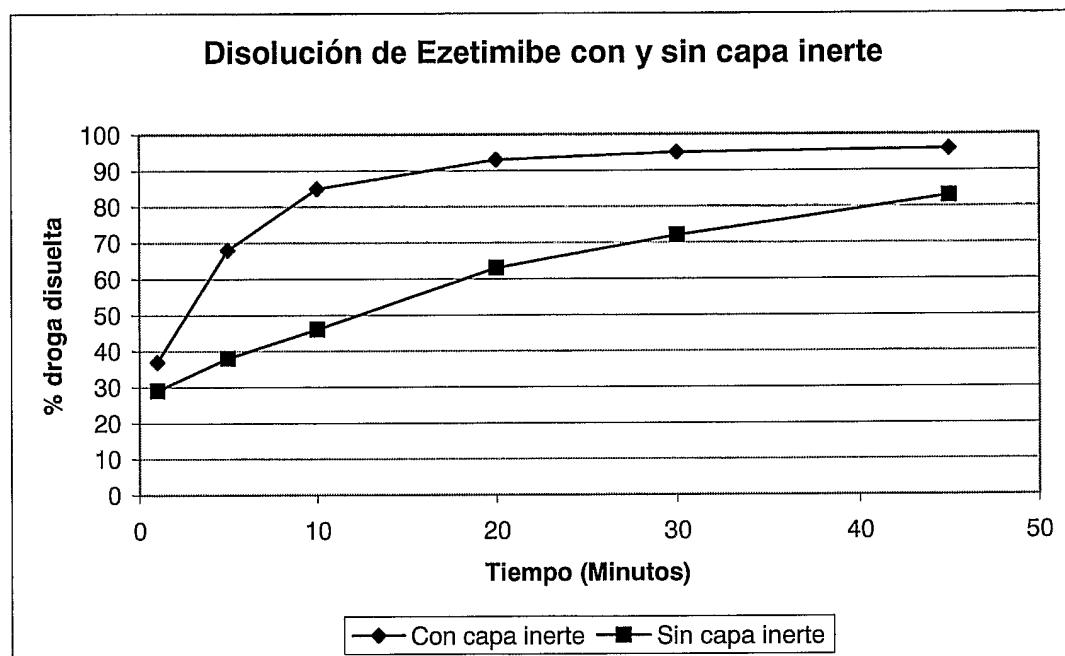


FIG. 9

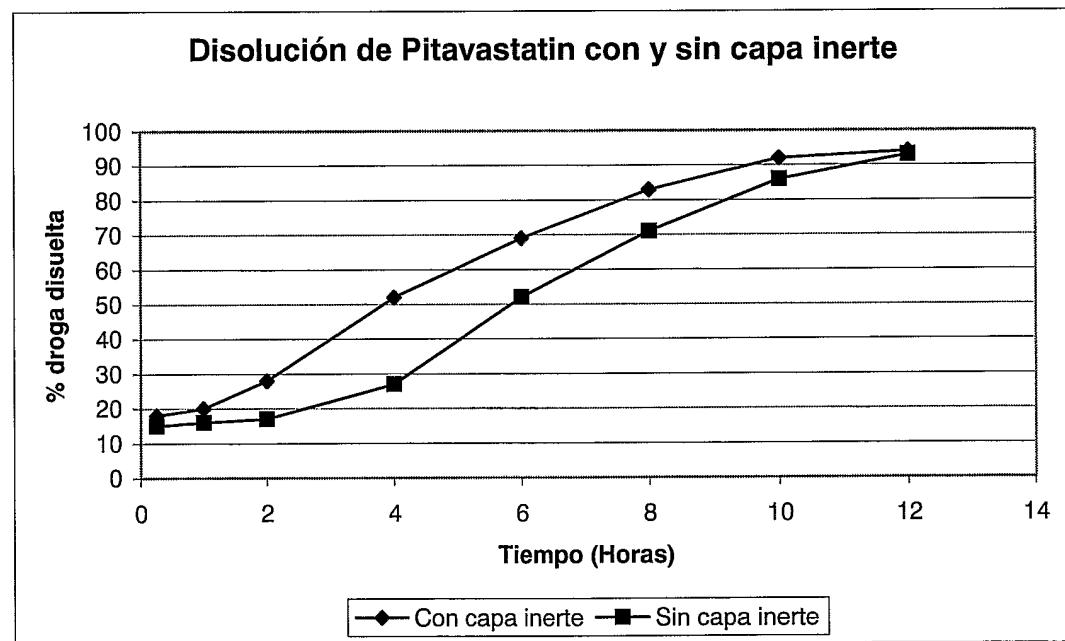
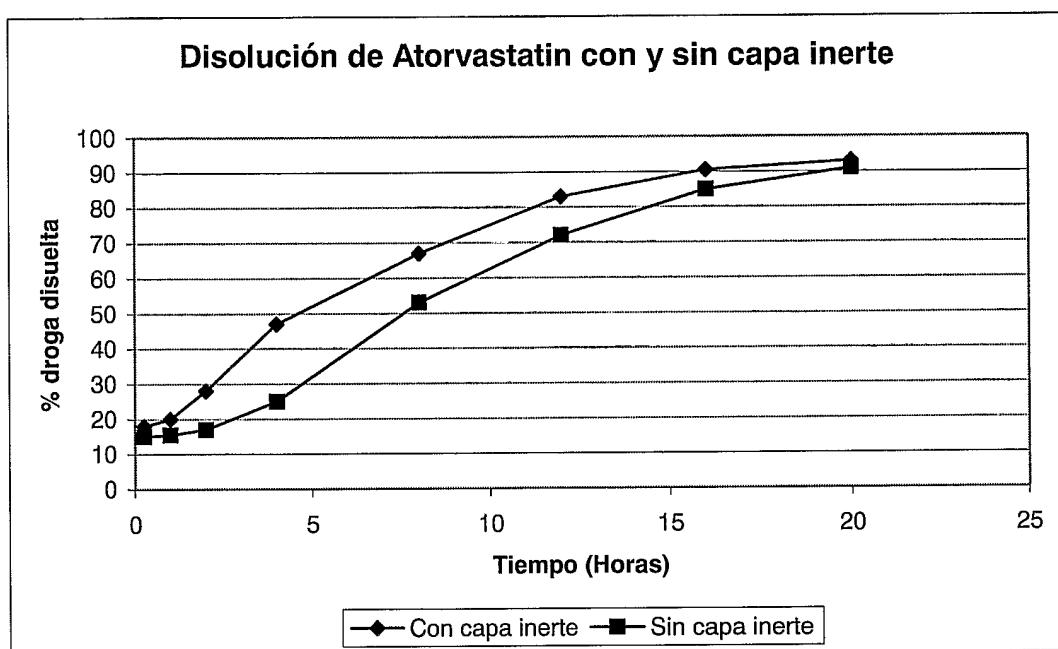


FIG. 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CR2005/000004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2002/132850 A1 (BARTHOLOMAEUS JOHANNES ET AL) 19 September 2002 (2002-09-19)</p> <p>column 1, lines 57-67 column 3, lines 33-62 columns 6-9; examples 1-3 figures 1-3</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	<p>1-3, 5-7, 10, 12, 15, 20-22, 27, 39, 41, 44, 45, 48-53, 61, 64, 65, 67, 69-75</p>

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 July 2006	07/08/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer van de Wetering, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CR2005/000004

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/232081 A1 (DOSHI MADHUKAT MANSUKHLAL ET AL) 18 December 2003 (2003-12-18) page 2, paragraph 23 pages 3-4, paragraphs 32-35, 44 claims 1,2,20 -----	1,2,9, 10,14, 15,20, 39,40, 53,60, 64-68
X	GB 2 155 332 A (JACOB A * GLASSMAN) 25 September 1985 (1985-09-25) page 1, lines 11-30 page 2, lines 16-54 figures 2-4,6 -----	1-3,6,8, 9,14,15, 20, 35-40, 52-55, 58,60, 64,65, 67,68, 75,80-82
Y	US 5 853 760 A (CREMER ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) column 2, lines 7-12 column 4, line 48 - column 5, line 61 figures 1,2 -----	1-86
Y	GB 1 346 609 A (DAIICHI SEIYAKU COMPANY LTD.) 13 February 1974 (1974-02-13) page 1, column 2, lines 63-80 page 2, column 1, lines 7-55 page 2, column 2, lines 91-112 figures 1-28; examples 1-26 -----	1-86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International application No
 PCT/CR2005/000004

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 2002132850	A1	19-09-2002	AT 279915 T AU 770777 B2 AU 5972200 A CA 2377167 A1 DE 19927688 A1 WO 0078289 A1 EP 1183015 A1 ES 2231221 T3 HU 0201686 A2 JP 2003502358 T MX PA01013047 A PT 1183015 T	15-11-2004 04-03-2004 09-01-2001 28-12-2000 21-12-2000 28-12-2000 06-03-2002 16-05-2005 28-09-2002 21-01-2003 04-06-2002 28-02-2005
US 2003232081	A1	18-12-2003	WO 03101431 A1	11-12-2003
GB 2155332	A	25-09-1985	DE 3506895 A1 JP 4025925 B JP 60193916 A	28-08-1986 06-05-1992 02-10-1985
US 5853760	A	29-12-1998	AT 195251 T AU 694984 B2 AU 1191595 A CA 2177972 A1 CZ 9601483 A3 DE 4341442 A1 DK 731692 T3 WO 9515156 A1 EP 0731692 A1 ES 2151045 T3 FI 962219 A GR 3034737 T3 HU 74433 A2 IL 111856 A JP 9505814 T NO 962287 A NZ 277034 A PL 314839 A1 PT 731692 T SK 70396 A3 ZA 9409605 A	15-08-2000 06-08-1998 19-06-1995 08-06-1995 16-10-1996 08-06-1995 18-12-2000 08-06-1995 18-09-1996 16-12-2000 05-07-1996 31-01-2001 30-12-1996 12-03-1999 10-06-1997 02-08-1996 28-07-1998 30-09-1996 29-12-2000 05-03-1997 01-09-1995
GB 1346609	A	13-02-1974	DE 2133122 A1 FR 2100858 A5	20-01-1972 24-03-1972

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/CR2005/000004

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K9/20

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) **EPO-Internal**

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	<p>US 2002/132850 A1 (BARTHOLOMAEUS JOHANNES ET AL) 19 Septiembre 2002 (2002-09-19)</p> <p>columna 1, líneas 57-67 columna 3, líneas 33-62 columnas 6-9; examples 1-3 figuras 1-3</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	<p>1-3, 5-7, 10, 12, 15, 20-22, 27, 39, 41, 44, 45, 48-53, 61, 64, 65, 67, 69-75</p>

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

31 Julio 2006

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

07/08/2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

Funcionario autorizado

Nº de fax

Nº de teléfono

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/CR2005/000004

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 2003/232081 A1 (DOSHI MADHUKAT MANSUKHLAL ET AL) 18 Diciembre 2003 (2003-12-18) pagina 2, paragraph 23 paginas 3-4, paragraphs 32-35,44 claims 1,2,20 -----	1,2,9, 10,14, 15,20, 39,40, 53,60, 64-68
X	GB 2 155 332 A (JACOB A * GLASSMAN) 25 Septiembre 1985 (1985-09-25) pagina 1, lineas 11-30 pagina 2, lineas 16-54 figuras 2-4,6 -----	1-3,6,8, 9,14,15, 20, 35-40, 52-55, 58,60, 64,65, 67,68, 75,80-82
Y	US 5 853 760 A (CREMER ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) columna 2, lineas 7-12 columna 4, linea 48 - columna 5, linea 61 figuras 1,2 -----	1-86
Y	GB 1 346 609 A (DAIICHI SEIYAKU COMPANY LTD.) 13 February 1974 (1974-02-13) pagina 1, columna 2, lineas 63-80 pagina 2, columna 1, lineas 7-55 pagina 2, columna 2, lineas 91-112 figuras 1-28; examples 1-26 -----	1-86

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/CR2005/000004

US 2002132850	A1	19-09-2002	AT	279915	T	15-11-2004
			AU	770777	B2	04-03-2004
			AU	5972200	A	09-01-2001
			CA	2377167	A1	28-12-2000
			DE	19927688	A1	21-12-2000
			WO	0078289	A1	28-12-2000
			EP	1183015	A1	06-03-2002
			ES	2231221	T3	16-05-2005
			HU	0201686	A2	28-09-2002
			JP	2003502358	T	21-01-2003
			MX	PA01013047	A	04-06-2002
			PT	1183015	T	28-02-2005
US 2003232081	A1	18-12-2003	WO	03101431	A1	11-12-2003
GB 2155332	A	25-09-1985	DE	3506895	A1	28-08-1986
			JP	4025925	B	06-05-1992
			JP	60193916	A	02-10-1985
US 5853760	A	29-12-1998	AT	195251	T	15-08-2000
			AU	694984	B2	06-08-1998
			AU	1191595	A	19-06-1995
			CA	2177972	A1	08-06-1995
			CZ	9601483	A3	16-10-1996
			DE	4341442	A1	08-06-1995
			DK	731692	T3	18-12-2000
			WO	9515156	A1	08-06-1995
			EP	0731692	A1	18-09-1996
			ES	2151045	T3	16-12-2000
			FI	962219	A	05-07-1996
			GR	3034737	T3	31-01-2001
			HU	74433	A2	30-12-1996
			IL	111856	A	12-03-1999
			JP	9505814	T	10-06-1997
			NO	962287	A	02-08-1996
			NZ	277034	A	28-07-1998
			PL	314839	A1	30-09-1996
			PT	731692	T	29-12-2000
			SK	70396	A3	05-03-1997
			ZA	9409605	A	01-09-1995
GB 1346609	A	13-02-1974	DE	2133122	A1	20-01-1972
			FR	2100858	A5	24-03-1972