



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 477**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00905186 .3**  
86 Fecha de presentación : **22.02.2000**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1154761**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que contiene un potenciador.**

30 Prioridad: **22.02.1999 US 121048 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

73 Titular/es: **Merrion Research I Limited**  
**3rd Floor, Biotechnology Building**  
**Trinity College**  
**Dublin 2, IE**

72 Inventor/es: **Cumming, Kenneth, Iain y**  
**Ramtoola, Zebunnissa**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 301 477 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Forma de dosificación oral sólida que contiene un potenciador.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que contiene un potenciador. En concreto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo en combinación con un potenciador, el cual potencia la biodisponibilidad y/o la absorción del ingrediente activo, y la cual puede ser una forma de dosificación de liberación controlada tal como una forma de dosificación con liberación retrasada.

**Antecedentes de la invención**

Las células epiteliales que recubren el lado luminal del tracto gastrointestinal (GIT) son una barrera principal contra el suministro de fármacos después de su administración oral. Sin embargo, hay cuatro vías de transporte reconocidas que pueden aprovecharse para facilitar el transporte y suministro de fármacos: la transcelular, la paracelular, la mediada por transportador, y las vías de transporte transcitóticas. La capacidad de un fármaco, tal como un fármaco convencional, un péptido, una proteína, una macromolécula, o un sistema de nano- o micropartículas, para “interactuar” con una o más de estas vías de transporte puede resultar en un suministro incrementado de ese fármaco desde el GIT a la circulación subyacente.

Ciertos fármacos utilizan sistemas de transporte para nutrientes que están ubicados en las membranas apicales (ruta mediada por transportador). Las macromoléculas pueden transportarse también a través de las células en vesículas endocíticas (ruta transcitosis). Sin embargo, muchos fármacos son transportados a través del epitelio intestinal mediante difusión pasiva, sea a través de las células (ruta transcelular) o entre las células (ruta paracelular). La mayoría de los fármacos administrados oralmente se absorben mediante transporte pasivo. Los fármacos que son lipofílicos permean el epitelio mediante la ruta transcelular, mientras que los fármacos que son hidrofílicos están restringidos a la ruta paracelular.

Las vías paracelulares ocupan menos del 0,1% del área de superficie total del epitelio intestinal. Además, las uniones estrechas, que forman un anillo continuo alrededor de la parte apical de las células, restringen la permeación entre las células mediante la creación de un precinto entre células adyacentes. De esta manera, la absorción oral de fármacos hidrofílicos, tales como los péptidos, puede estar severamente restringida. Otras barreras contra la absorción de fármacos pueden incluir: los enzimas hidrolíticos en el borde de cepillo del lumen o en las células epiteliales intestinales, la existencia de la capa límite acuosa sobre la superficie de la membrana epitelial, la cual puede proporcionar una barrera de difusión adicional, la capa mucosa asociada con la capa límite acuosa, y el microclima ácido que crea un gradiente de protones a través de la membrana apical. La absorción y, en última instancia, la biodisponibilidad de un fármaco puede verse reducida también por otros procesos tales como el transporte de vuelta del fármaco al lumen intestinal regulado por la P-glicoproteína, y por el metabolismo del citocromo P450.

Por tanto, se precisan nuevas estrategias para suministrar fármacos a través de las capas celulares del GIT, particularmente para fármacos hidrofílicos, incluyendo los péptidos, proteínas, y fármacos macromoleculares.

Se han identificado numerosos potenciales potenciadores de la absorción. Por ejemplo, los glicéridos de cadena media han mostrado la capacidad de potenciar la absorción de fármacos hidrofílicos a través de la mucosa intestinal (*Pharm. Res.*, 11:1148-1154 (1994)). Sin embargo, no está clara la importancia de la longitud de la cadena y/o de la composición, y, por tanto, su mecanismo de acción permanece desconocido en gran parte. Se ha descrito que el caprato sódico potencia la absorción de fármacos intestinal y colónica por medio de la ruta paracelular (*Pharm. Res.*, 10:857-864 (1993); *Pharm. Res.*, 5:341-346 (1988)). La patente estadounidense n° 4.656.161 (BASF AG) describe un proceso para incrementar la absorbabilidad entérica de la heparina y de los heparinoides mediante la adición de tensioactivos no iónicos, tales como aquéllos que pueden prepararse haciendo reaccionar el óxido de etileno con un ácido graso, un alcohol graso, un alquilfenol, o un sorbitano, o un éster de glicerol y ácido graso. La patente estadounidense n° 5.229.130 (Cygnus Therapeutics Systems) describe una composición que incrementa la permeabilidad de la piel a un agente farmacológicamente activo administrado transdérmicamente, y formulado con uno o más aceites vegetales como potenciadores de la permeación de la piel. Es también conocido que la penetración dérmica puede potenciarse mediante una rango de carboxilatos sódicos [*Int. J. of Pharmaceutics*, 108:141-148 (1994)]. Adicionalmente, es conocido el uso de aceites esenciales para potenciar la biodisponibilidad (patente estadounidense n° 5.665.386 AvMax Inc. y otros). Se muestra que los aceites esenciales actúan para reducir uno de los dos, o ambos, de los transportes del fármaco, desde el torrente sanguíneo y de vuelta hacia el intestino, regulados por el metabolismo del citocromo P450 y por la P-glicoproteína.

Sin embargo, a menudo, la potenciación de la absorción celular se correlaciona con la lesión de la pared intestinal. En consecuencia, las limitaciones al amplio uso de los potenciadores del GIT están frecuentemente determinadas por sus potenciales toxicidades y efectos secundarios. Adicionalmente y especialmente en relación a los fármacos peptídicos, proteicos o de macromoléculas, la “interacción” del potenciador del GIT con una de las vías de transporte debe ser transitoria o reversible, tal como una interacción transitoria con las uniones estrechas, o la apertura de las mismas, con objeto de potenciar el transporte a través de la ruta paracelular.

Las combinaciones de ácidos grasos, o de sus sales, con otro componente se han propuesto como sistemas potenciadores de dos componentes. Por ejemplo, EP-0.370.481 describe el uso de un ácido graso, o sal de ácido graso, combinado con un éter de un alcohol C<sub>6-18</sub> y un polietilenglicol como un potenciador en una forma de dosificación oral. WO-97/05903 describe una combinación de un ácido graso o una sal de ácido graso C<sub>6-16</sub> con un agente dispersante para potenciar la absorción de un fármaco polar en el colon.

Como se ha mencionado más arriba, se conocen numerosos potenciadores potenciales. Sin embargo, esto no ha conducido a un número correspondiente de productos que incorporan los potenciadores. Uno de tales productos, cuyo uso ha sido recientemente aprobado en Suecia y Japón, es el supositorio de Doktacillin™ [Lindmark *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 14:930-935 (1997)]. El supositorio comprende ampicilina y el ácido graso de cadena media, caprato sódico (C<sub>10</sub>).

Es deseable la provisión de una forma de dosificación oral sólida que facilite la administración de un fármaco junto con un potenciador. Las ventajas de las formas de dosificación oral frente a otras formas de dosificación incluyen la facilidad de fabricación, la capacidad para formular diferentes formulaciones de liberación controlada y liberación prolongada, y la facilidad de administración. La administración de fármacos en forma de solución no facilita de forma manejable el control del perfil de la concentración de fármaco en el torrente sanguíneo. Las formas de dosificación oral, por otra parte, son versátiles y pueden modificarse, por ejemplo, para maximizar el alcance y la duración de la liberación de fármaco, y para liberar un fármaco de acuerdo con un perfil de liberación terapéuticamente deseable. También podría haber ventajas relativas a que la comodidad de administración incrementara el cumplimiento de los pacientes, y al coste de fabricación asociado con las formas de dosificación orales sólidas.

La presente invención proporciona una composición en una forma de dosificación sólida que comprende un fármaco hidrofílico o macromolecular, una sal de ácido graso de cadena media, la cual es sólida a temperatura ambiente y tiene una longitud de 8 a 14 átomos de carbono, como un potenciador para promover la absorción del fármaco en el intestino, y opcionalmente, de forma adicional cualquiera de un polímero controlador de la velocidad, un diluyente, un lubricante, un desintegrante, un plastificante, un agente antiadherente, un agente opacificante, un pigmento, un aromatizante, en donde la forma de dosificación oral es un comprimido, un multiparticulado compresible para formar un comprimido, o una cápsula que contiene un multiparticulado.

Preferiblemente, el potenciador es una sal sódica del ácido graso de cadena media que tiene una longitud de cadena carbonada de desde 8 hasta 14 átomos de carbono; siendo la sal sódica sólida a temperatura ambiente. Lo más preferiblemente, el potenciador es caprilato sódico, caprato sódico, o laurato sódico. El fármaco y el potenciador pueden estar presentes en una proporción de desde 1:100000 hasta 10:1 (fármaco:potenciador) preferiblemente, desde 1:1000 hasta 10:1.

En una realización preferida de la invención, el fármaco es una macromolécula tal como un péptido, proteína, oligosacárido o polisacárido, incluyendo la TRH, la heparina sin fraccionar, la heparina de bajo peso molecular, la insulina, la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), el acetato de leuprólido, la goserelina, la nafereлина, la buserelina, la ciclosporina, la calcitonina, la vasopresina, la desmopresina, un oligonucleótido no codificante, un alendronato, un etidronato o sales de los mismos.

La forma de dosificación oral puede ser un comprimido, un multiparticulado, o una cápsula. El multiparticulado presentarse en forma de un comprimido, o contenido en una cápsula. El comprimido puede ser un comprimido único o multicapa que tiene el multiparticulado comprimido en una, todas o ninguna de las capas. Es preferible una forma de dosificación de liberación controlada. Más preferiblemente, es una forma de dosificación de liberación retrasada. La forma de dosificación puede estar recubierta con un polímero, preferiblemente un polímero controlador de la velocidad o un polímero de liberación retrasada. El polímero puede comprimirse también con el potenciador y el fármaco para formar una forma de dosificación con matriz, tal como una forma de dosificación con matriz de liberación controlada. A continuación puede aplicarse un recubrimiento de polímero a la forma de dosificación con matriz.

Otros aspectos de la invención incluyen el proceso de preparación de las formas de dosificación oral y el uso del fármaco y del potenciador en la fabricación de un medicamento.

### 55 Descripción resumida de las figuras

La Figura 1 muestra el efecto de las sales sódicas de C8, C10, C12, C14, C18 y C18:2 con <sup>3</sup>H-TRH sobre TEER (□cm<sup>2</sup>) en monocapas de Caco-2 a tiempo 0 y a intervalos de 30 minutos hasta las 2 horas, según se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el efecto de las sales sódicas de C8, C10, C12, C14, C18 y C18:2 con <sup>3</sup>H-TRH sobre P<sub>app</sub> para el transporte de <sup>3</sup>H-TRH en monocapas de Caco-2, según se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra los perfiles de concentración-tiempo de la TRH a continuación de una dosis interduodenal en embolada de 500 μg en presencia de potenciador NaC8 o NaC10 (35 mg), según el modelo de bucle cerrado en rata descrito en el Ejemplo 1.

## ES 2 301 477 T3

La Figura 4 muestra los perfiles de concentración-tiempo de la TRH a continuación de una dosis interduodenal en embolada de 1000  $\mu$ g en presencia de potenciador NaC8 o NaC10 (35 mg), según el modelo de bucle cerrado en rata descrito en el Ejemplo 1.

5 La Figura 5 muestra la respuesta de la APTT a lo largo de un período de 4 horas, a continuación de la administración de heparina USP (1000 IU) con diferentes niveles (10 y 35 mg) de caprato sódico (C10) de acuerdo con el modelo de bucle cerrado en rata descrito en el Ejemplo 2.

10 La Figura 6 muestra la respuesta anti-Factor Xa a lo largo de un período de 5 horas, a continuación de la administración de heparina USP (1000 IU), en presencia de diferentes niveles (10 mg y 35 mg) de caprilato sódico (C8), de acuerdo con el modelo de bucle cerrado en rata descrito en el Ejemplo 2.

15 La Figura 7 muestra la respuesta anti-Factor Xa a lo largo de un período de cinco horas, a continuación de la administración de heparina USP (1000 IU), en presencia de diferentes niveles (10 mg y 35 mg) de caprato sódico (C10), de acuerdo con el modelo de bucle cerrado en rata descrito en el Ejemplo 2.

20 La Figura 8 muestra la respuesta anti-Factor Xa promedio en perros a lo largo de un período de hasta 8 a continuación de la administración de: a) solución subcutánea de heparina USP (5000 IU); b) formulación en comprimido de liberación instantánea, oral y no recubierto, que contiene heparina USP (90000 IU) y NaC10; c) formulación en comprimido de liberación instantánea, oral y no recubierto, que contiene heparina USP (90000 IU) y NaC8; y d) formulación en comprimido de liberación instantánea, oral y no recubierto, que contiene heparina USP (90000 IU) y caprato sódico, preparado de acuerdo con la invención tal como se describe en el Ejemplo 2.

25 La Figura 9 muestra la respuesta anti-Factor Xa, a lo largo de un período de tres horas, a continuación de la administración intraduodenal a ratas de soluciones salinas tamponadas con fosfato de parnaparina sódica (heparina de bajo peso molecular (LMWH)) (1000 IU), en presencia de 35 mg de diferentes potenciadores [caprilato sódico (C8), nonanoato sódico (C9), caprato sódico (C10), undecanoato sódico (C11), laurato sódico (C12)] y diferentes mezclas binarias 50:50 de potenciadores, a ratas (n = 8) en un modelo de bucle abierto. El producto de referencia comprendió la administración de 250 IU de parnaparina sódica de forma subcutánea. La solución de control comprendió la administración de forma intraduodenal de una solución que contenía 1000 IU de parnaparina sódica sin ningún potenciador.

30 LA Figura 10 muestra los niveles promedio en plasma de leuprólido a lo largo de un período de ocho horas, a continuación de la administración intraduodenal a perros de soluciones de leuprólido (20 mg) conteniendo diferentes niveles de caprato sódico (0,0 g (control), 0,55 g, 1,1 g).

35 La Figura 11 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa en perros a lo largo de un período de ocho horas, a continuación de la administración oral de parnaparina sódica (90.000 IU) en presencia de 550 mg de caprato sódico, tanto en solución (10 ml) como en forma de dosificación en comprimido de liberación instantánea.

40 La Figura 12 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa en humanos a lo largo de un período de 24 horas, a continuación de la administración oral de parnaparina sódica (90.000 IU) en presencia de 550 mg de caprato sódico, tanto en solución (10 ml) como en forma de dosificación en comprimido de liberación instantánea.

45 La Figura 13 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa en humanos a lo largo de un período de 24 horas, a continuación de la administración intrayeyunal de 15 ml de soluciones conteniendo diferentes dosis de parnaparina sódica (20.000 IU, 45.000 IU, 90.000 IU) en presencia de diferentes dosis de caprato sódico (0,55 g, 1,1 g, 1,65 g).

50 La Figura 14 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa en perros a lo largo de un período de 8 horas, a continuación de la administración oral de 45.000 IU de parnaparina sódica como: (a) cápsulas de liberación inmediata conteniendo 0,55 g de caprato sódico, (b) comprimidos de desintegración rápida recubiertos con Eudragit L conteniendo 0,55 g de caprato sódico, y (c) comprimidos de desintegración rápida recubiertos con Eudragit L, sin potenciador.

55 La Figura 15 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa en perros a lo largo de un período de 8 horas, a continuación de administrar conjuntamente de 45.000 IU de LMWH y 0,55 g de caprato sódico, de forma oral, intrayeyunal e intracolónica, en comparación con la administración subcutánea.

### Descripción detallada de la invención

60 Tal como se usan en esta memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno/a” y “el/la” incluyen los artículos plurales, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Así pues, por ejemplo, la referencia a “un potenciador” incluye una mezcla de uno o más potenciadores, la referencia “un fármaco” incluye la referencia a uno o más fármacos, y similares.

65 Tal como se usa en la presente invención, el término “potenciador” se refiere a un compuesto (o mezcla de compuestos) que es capaz de potenciar el transporte de un fármaco, particularmente un fármaco hidrofílico y/o macromolecular, a través del GIT en un animal tal como un humano, en donde el potenciador es una sal de ácido graso de cadena media, que es sólida a temperatura ambiente, y que tiene una longitud de cadena carbonada de desde 8 hasta 14 átomos de carbono. Preferiblemente, el potenciador es una sal sódica del ácido graso de cadena media. Más preferiblemente, el potenciador es caprato sódico.

Tal como se usa en la presente invención, el término “fármaco” incluye cualquier fármaco, incluyendo los fármacos convencionales, apropiado para su administración a través de la ruta oral a un animal, incluyendo un humano. El término “fármaco” también incluye explícitamente aquellas entidades que se absorben pobremente a través de la ruta oral, incluyendo los fármacos hidrofílicos o los fármacos macromoleculares tales como los péptidos, proteínas, oligosacáridos, polisacáridos u hormonas, incluyendo, pero no limitándose a, la insulina; la calcitonina, la proteína reguladora del gen de la calcitonina, la proteína natriurética atrial, el factor estimulador de colonias, el betaserón, la eritropoietina (EPO), los interferones, la somatropina, la somatotropina, la somatostatina, el factor de crecimiento parecido a la insulina (somatomedinas), la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), el activador del plasminógeno tisular (TPA), la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), la hormona antidiurética (ADH), o la vasopresina y los análogos de la misma tales como, por ejemplo, la desmopresina, la hormona paratiroide (PTH), la oxitocina, el estradiol, las hormonas del crecimiento, el acetato de leuprólido, el acetato de goserelina, la nafarelina, la buserelina, el factor VIII, las interleuquinas tales como la interleuquina-2, y los análogos de las mismas, y los agentes anticoagulantes tales como la heparina, los heparinoides, la heparina de bajo peso molecular, la hirudina, y los análogos de las mismas, los bisfosfonatos incluyendo el alendronato y el etidronato, los pentasacáridos incluyendo los pentasacáridos anticoagulantes, los antígenos, los adyuvantes y similares. El compuesto del fármaco puede estar el mismo en forma de nanopartículas, micropartículas o partículas mayores, en forma cristalina o amorfa.

El fármaco puede incluirse en sistemas de suministro de nano o micropartículas, en los cuales el fármaco está atrapado, encapsulado por, asociado con, o unido a una nano o micropartícula. Preferiblemente, el fármaco está en una forma cristalina o amorfa, o en una forma que no incluye estar asociado con una nano o micropartícula.

Tal como se usa en la presente invención, una “cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco” se refiere a una cantidad de fármaco que provoca una respuesta terapéuticamente útil en un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano.

Tal como se usa en la presente invención, una “cantidad terapéuticamente efectiva de un potenciador” se refiere a una cantidad de potenciador que permite la captación de cantidades terapéuticamente efectivas del fármaco a través de la administración oral. Se ha mostrado que la efectividad de un potenciador para potenciar el suministro gastrointestinal de fármacos poco permeables depende del sitio de administración (ver Ejemplos 6, 7 y 12), dependiendo el sitio de suministro óptimo del fármaco y del potenciador.

Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención puede ser un comprimido, un multiparticulado, o una cápsula. Una forma de dosificación oral sólida preferida es una forma de dosificación de liberación retrasada que minimiza la liberación del fármaco y del potenciador en el estómago, y, por tanto, la dilución de la concentración local del potenciador en el mismo, y libera el fármaco y el potenciador en el intestino. Una forma de dosificación oral sólida particularmente preferida es una forma de dosificación de comienzo rápido. Semejante forma de dosificación minimiza la liberación de fármaco y potenciador en el estómago, y, por tanto, la dilución de la concentración local del potenciador en el mismo, pero libera el fármaco y el potenciador rápidamente una vez se ha alcanzado el sitio apropiado en el intestino, maximizando la liberación del fármaco pobremente permeable mediante la maximización de la concentración local del fármaco y del potenciador en el sitio de absorción.

El término “comprimido” tal como se usa en la presente invención incluye, pero no se limita a los comprimidos de liberación inmediata (IR), los comprimidos de liberación sostenida (SR), los comprimidos con matriz, los comprimidos multicapa, los comprimidos con matriz multicapa, los comprimidos de liberación prolongada, los comprimidos de liberación retrasada, y los comprimidos de liberación pulsada, cualquiera de los cuales o todos pueden opcionalmente estar recubiertos con uno o más materiales de recubrimiento, incluyendo los materiales de recubrimiento poliméricos, tales como los recubrimientos entéricos, los recubrimientos controladores de la velocidad, los recubrimientos semipermeables, y similares. El término “comprimido” incluye también los sistemas de liberación osmótica en los cuales un compuesto de fármaco se combina con un osmoagente (y opcionalmente otros excipientes) y está recubierto con una membrana semipermeable, definiendo la membrana semipermeable un orificio a través del cual puede liberarse el compuesto de fármaco. Las formas de dosificación orales sólidas en comprimido son particularmente útiles en la práctica de la invención, e incluyen aquellas seleccionadas de entre el grupo consistente en comprimidos de IR, comprimidos de SR, comprimidos de IR recubiertos, comprimido con matriz, comprimidos con matriz recubiertos, comprimidos multicapa, comprimidos multicapa recubiertos, comprimidos con matriz multicapa, y comprimidos con matriz multicapa recubiertos. Una forma preferida de dosificación en comprimido es una forma de dosificación en comprimido con recubrimiento entérico. Una forma de dosificación en comprimido particularmente preferida es una forma de dosificación en comprimido de comienzo rápido, con recubrimiento entérico.

Las formas de dosificación oral sólidas en cápsula particularmente útil en la práctica de la presente invención incluye aquellas seleccionadas de entre el grupo consistente en cápsulas de liberación instantánea, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas de liberación instantánea recubiertas, cápsulas de liberación sostenida recubiertas, incluyendo las cápsulas de liberación retrasada. Una forma de dosificación en cápsula preferida es una forma de dosificación en cápsula con recubrimiento entérico. Una forma de dosificación en cápsula particularmente preferida es una forma de dosificación en cápsula de comienzo rápido, con recubrimiento entérico.

El término “multiparticulado” tal como se usa en la presente invención se refiere a una diversidad de partículas, discretas, pellas, minicomprimidos, y mezclas o combinaciones de los mismos. Si la forma oral es una cápsula de

multiparticulado, pueden usarse tales cápsulas de gelatina, duras o blandas, de forma apropiada, para contener el multiparticulado. Alternativamente, puede usarse de manera adecuada un sobre para contener el multiparticulado. Si se desea, el multiparticulado puede recubrirse con una capa que contiene el material polimérico controlador de la velocidad. Una forma de dosificación oral de multiparticulado acorde con la invención puede comprender una mezcla de dos o más poblaciones de partículas, pellas, o minicomprimidos, que tengan diferentes características de liberación *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, una forma de dosificación oral de multiparticulado puede comprender una mezcla de un componente de liberación instantánea y un componente de liberación retrasada contenidos en una cápsula apropiada.

Alternativamente, el multiparticulado y uno o más materiales excipientes pueden comprimirse en forma de comprimido, tal como un comprimido multicapa. Típicamente, un comprimido multicapa puede comprender dos capas que contienen el mismo o diferentes niveles del mismo ingrediente activo, que tienen las mismas o diferentes características de liberación. Alternativamente, un comprimido multicapa puede contener diferentes ingredientes activos en cada capa. Semejante comprimido, tanto si es de capa única o multicapa, puede estar opcionalmente recubierto con un polímero de liberación controlada con objeto de proporcionar propiedades de liberación controlada adicionales. Una forma de dosificación de multiparticulado preferida comprende una cápsula que contiene minicomprimidos de liberación retrasada y comienzo rápido. Una forma de dosificación de multiparticulado particularmente preferida comprende una cápsula de liberación retrasada que comprende minicomprimidos de liberación instantánea. Una forma de dosificación de multiparticulado más preferida comprende una cápsula que comprende gránulos de liberación retrasada. Una forma de dosificación de multiparticulado más particularmente preferida comprende una cápsula de liberación retrasada que comprende gránulos de liberación instantánea.

A continuación se describirán un cierto número de realizaciones preferidas de la invención. En cada caso el fármaco puede estar presente en cualquier cantidad que sea suficiente para elicitar un efecto terapéutico y, cuando sea aplicable, puede estar presente sustancialmente en forma de un enantiómero ópticamente puro o como una mezcla racémica o de otro tipo, de enantiómeros. El compuesto del fármaco está convenientemente presente en cualquier cantidad suficiente para elicitar un efecto terapéutico. Tal como será apreciado por los especialistas en la técnica, la cantidad real de compuesto del fármaco usado dependerá de la potencia del compuesto de fármaco en cuestión. La cantidad de compuesto de fármaco puede estar convenientemente en el rango de desde aproximadamente 0,5  $\mu\text{g}$  hasta aproximadamente 1000 mg. El potenciador está convenientemente presente en cualquier cantidad suficiente para permitir la captación de cantidades terapéuticamente efectivas del fármaco por vía oral. Preferiblemente, el fármaco y el potenciador están presentes en una proporción de desde 1:100000 hasta 10:1 (fármaco:potenciador) preferiblemente la proporción es desde 1:1000 hasta 10:1. La proporción final de fármaco respecto al potenciador usado dependerá de la potencia del compuesto del fármaco y de la actividad potenciadora del potenciador.

En una primera realización, una forma de dosificación oral sólida acorde con la invención comprende el fármaco y un potenciador en mezcla, comprimidos en un comprimido.

En una segunda realización, una forma de dosificación oral sólida acorde con la invención comprende el fármaco, el potenciador, y un material polimérico controlador de la velocidad, en mezcla, comprimidos en un comprimido. El término "material polimérico controlador de la velocidad", tal como se usa en la presente invención, incluye los polímeros hidrofílicos, los polímeros hidrofóbicos, y las mezclas de polímeros hidrofílicos y/o hidrofóbicos, que son capaces de controlar o retardar la liberación del compuesto de fármaco desde una forma de dosificación oral sólida de la presente invención. Los materiales poliméricos controladores de la velocidad apropiados incluyen los seleccionados de entre el grupo consistente en hidroxialquilcelulosa, tales como la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa; el óxido de poli(etileno); la alquilcelulosa tal como la etilcelulosa y la metilcelulosa; la carboximetilcelulosa, los derivados hidrofílicos de la celulosa; el polietilenglicol; la polivinipirrolidona; el acetato de celulosa; el acetato butirato de celulosa; el acetato ftalato de celulosa; el acetato trimetilato de celulosa; el polivinil acetato ftalato; el hidroxipropilmetil celulosa ftalato; el hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato; el polivinil acetaldietilamino acetato; el poli(alquilmecrilato) y el poli(vinil acetato). Otros polímeros hidrofóbicos apropiados incluyen los polímeros y/o copolímeros derivados del ácido acrílico o metacrílico, y de sus respectivos ésteres, de la zeína, de las ceras, de la goma laca, y de los aceites vegetales hidrogenados. Son particularmente útiles en la práctica de la presente invención el ácido poliacrílico, el poliacrilato, el ácido polimetacrílico y los polímeros de polimetacrilato, tales como los vendidos bajo el nombre comercial Eudragit (Rohm GmbH, Darmstadt, Alemania), específicamente los materiales de recubrimiento Eudragit<sup>®</sup> L, Eudragit<sup>®</sup> S, Eudragit<sup>®</sup> RL, Eudragit<sup>®</sup> RS, y mezclas de los mismos. Algunos de estos polímeros pueden usarse como polímeros de liberación retrasada para controlar el sitio en donde se libera el fármaco. Estos incluyen los polímeros de polimetacrilato, tales como los vendidos bajo el nombre comercial Eudragit (Rohm GmbH, Darmstadt, Alemania), específicamente los materiales de recubrimiento Eudragit<sup>®</sup> L, Eudragit<sup>®</sup> S, Eudragit<sup>®</sup> RL, Eudragit<sup>®</sup> RS, y mezclas de los mismos.

En una tercera realización, una forma de dosificación oral sólida acorde con la invención comprende un comprimido multicapa. Típicamente, semejante comprimido multicapa puede comprender una primera capa que contiene un fármaco y un potenciador en una forma de liberación instantánea, y una segunda capa que contiene un fármaco y un potenciador en una forma de liberación sostenida, prolongada, controlada o modificada. En una realización alternativa, un comprimido multicapa puede comprender una primera capa conteniendo un fármaco, y una segunda capa conteniendo un potenciador. Cada capa puede comprender independientemente excipientes adicionales escogidos para modificar la liberación del fármaco o del potenciador. De ese modo, el fármaco y el potenciador pueden liberarse de sus respectivas primera y segunda capas a velocidades que son la misma o diferentes. Alternativamente, cada capa del comprimido multicapa puede comprender ambos, el fármaco y el potenciador, en la misma o diferentes cantidades.

Una cuarta realización de forma de dosificación oral sólida acorde con la invención comprende el fármaco y el potenciador en mezcla, en forma de un microparticulado. El fármaco y el potenciador pueden estar contenidos en la misma población o en diferentes poblaciones de partículas, pellas, o minicomprimidos que forma el multiparticulado. Si la forma de dosificación oral sólida es un multiparticulado, pueden usarse de forma apropiada sobres y cápsulas, tales como cápsulas de gelatina duras o blandas, para contener el multiparticulado. Una forma de dosificación oral sólida de multiparticulado acorde con la invención puede comprender una mezcla de dos o más poblaciones de partículas, pellas, o minicomprimidos, que tengan diferentes características de liberación *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, una forma de dosificación oral de multiparticulado puede comprender una mezcla de un componente de liberación inmediata y un componente de liberación retrasada contenidos en una cápsula apropiada.

En el caso de cualquiera de las realizaciones anteriores, puede aplicarse un recubrimiento de liberación controlada a la forma de dosificación final (cápsula, comprimido, comprimido multicapa, etcétera). El recubrimiento de liberación controlada puede comprender típicamente un material polimérico controlador de la velocidad, tal como se ha definido más arriba. Las características de disolución de semejante material de recubrimiento pueden depender del pH o ser independientes del pH.

Las diversas realizaciones de las formas de dosificación oral sólida de la invención pueden comprender además excipientes auxiliares, tales como, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, desintegrante, plastificantes, agentes antiadherentes, agentes opacificantes, pigmentos, aromatizante, y similares. Tal como será apreciado por los especialistas en la técnica, el elección exacta de los excipientes y de sus cantidades relativas dependerá hasta cierto punto de la forma de dosificación final.

Los diluyentes apropiados incluyen por ejemplo los rellenos inertes farmacéuticamente aceptables tales como la celulosa microcristalina, la lactosa, el fosfato cálcico dibásico, los sacáridos, y/o las mezclas de cualquiera de los precedentes. Los ejemplos de diluyentes incluyen la celulosa microcristalina tales como la vendida bajo el nombre comercial Avicel (FMC Corp., Filadelfia, PA), por ejemplo, la Avicel™ pH101, la Avicel™ pH102 y la Avicel™ pH112; la lactosa, tal como el monohidrato de lactosa, la lactosa anhidra, y la Pharmatose DCL21; el fosfato cálcico dibásico tal como el Emcompress; el manitol; el almidón; el sorbitol; la sacarosa; y la glucosa.

Los lubricantes apropiados, incluyendo los agentes que actúan sobre la flotabilidad del polvo que va a comprimirse, son, por ejemplo, el dióxido de silicón coloidal, tal como el Aerosil™ 200; el talco; el ácido esteárico, el estearato de magnesio, y el estearato cálcico.

Los desintegrantes apropiados incluyen, por ejemplo, la polivinilpirrolidona ligeramente entrecruzada, el almidón de trigo, el almidón de patata, el almidón de maíz, y los almidones modificados, la croscarmelosa sódica, la povidona entrecruzada, el glicolato sódico de almidón, y las combinaciones y mezclas de los mismos.

#### Ejemplo 1

##### *Comprimidos que contienen TRH*

###### *(a) Monocapas de Caco-2*

*Cultivo de células:* Se cultivaron células caco-2 en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), 4,5 g/L glucosa, suplementado con 1% (v/v) de aminoácidos no esenciales; 10% de suero fetal bovino, y 1% de penicilina/estreptomicina. Las células se cultivaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> en un 95% de humedad. Las células se hicieron crecer y se expandieron en frascos de cultivo celular estándares, y se transfirieron una vez alcanzaban el 100% de confluencia. Las células caco-2 se sembraron a continuación sobre insertos de filtro de policarbonato (Costar, 12 mm de diámetro, 0,4 µm de tamaño de poro) a una densidad de 5 × 10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup>, y se incubaron en placas de cultivo de seis pocillos con un cambio de medio cada dos días. Las monocapas confluentes entre el día 20 y el día 30 se sembraron sobre filtros, y en los pasajes 30-40 se usaron a lo largo de estos estudios.

*Estudios del transporte transepitelial:* Se examinaron los efectos de varias sales sódicas de varios MCFA sobre el transporte de la <sup>3</sup>H-TRH (flujo apical a basolateral) como sigue: se añadieron apicalmente 15,0 µCi/ml (0,2 PM) de <sup>3</sup>H-TRH a tiempo cero para los experimentos de flujo de TRH. Los experimentos de transporte se realizaron en una solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) que contenía tampón N-[2-hidroxietil]-piperazina-N'-[2-ácido etanosulfónico] (HEPES) 25 mM, pH 7,4 a 37°C. Debido a las diferencias en solubilidad, se usaron varias concentraciones de las diferentes sales sódicas de MCFA y varios tampones apicales, tal como se muestra en la Tabla 1. En todos los casos, la cámara basolateral contenía el HBSS + HEPES habitual.

**TABLA 1: Concentraciones y tampones usados para varias sales sódicas de MCFA**

Sal de MCFA*	Conc. (mM)	Tampón
NaC8:0	0,32	HBSS + HEPES
NaC10:0	0,4	HBSS sin Ca <sup>2+</sup>
NaC12:0	3,77	PBS**
NaC14:0	1,44	PBS
† NaC18:0	0,16	HBSS + HEPES
† NaC18:2	0,16	HBSS + HEPES

\*En la nomenclatura CX:Y para una sal de MCFA, X indica la longitud de la cadena carbonada, e Y indica la posición de la insaturación, si es que hay alguna.

\*\*PBS - solución tamponada con fosfato.

† No forma parte de la invención.

Después de eliminar el medio de cultivo celular, las monocapas se colocaron en pocillos que contenían HBSS precalentado (37°C); 1 ml apicalmente y 2 ml basolateralmente. Las monocapas se cultivaron a 37°C durante 30 minutos. A continuación, a tiempo cero, el HBSS apical se reemplazó con la solución de ensayo apical relevante que contenía los compuestos radiomarcados, con y sin el compuesto potenciador. La resistencia eléctrica transepitelial (TEER) de la monocapa se midió a tiempo cero, y a intervalos de 30 minutos hasta los 120 minutos, usando un aparato ERS Millicell y electrodo de palillo chino (Millipore (Reino Unido) Ltd., Hertfordshire, Reino Unido) con Evom para monitorizar la integridad de la monocapa. Las placas se colocaron sobre un agitador orbital en un incubador (37°C). El transporte a través de las monocapas se siguió mediante muestreo basolateral (1 ml) a intervalos de 30 minutos hasta los 120 minutos. A cada intervalo de 30 minutos, se transfirió cada inserto a un nuevo pocillo que contenía 2 ml de HBSS nuevo precalentado. La radiactividad estándar apical se determinó tomando muestras de 10  $\mu$ l a t = 0 y t = 120 minutos. Se añadió fluido de centelleo (10 ml) a cada muestra, y se determinaron las desintegraciones por minuto de cada muestra en un contador de centelleo Wallac System 1409. Los valores promedio para las concentraciones de <sup>3</sup>H-TRH se calcularon para las soluciones apical y basolateral a cada intervalo de tiempo. Los coeficientes de permeabilidad aparente se calcularon usando el procedimiento descrito por Artursson [Artursson P., *J. Pharm. Sci.*, 79:476-482 (1990)].

La Figura 1 muestra el efecto de las sales sódicas de C8, C10, C12, C14, C18 y C18:2 con <sup>3</sup>H-TRH sobre TEER ( $\square$ cm<sup>2</sup>) en monocapas de Caco-2 a lo largo de 2 horas. Los datos para el C8, C10, C14 y C18 indican una reducción mínima en la TEER en comparación con el control. Mientras que los datos para C12 indican cierto daño celular (reducción en TEER), esta reducción es probablemente un resultado de la mayor concentración de potenciador usada en este caso.

La Figura 2 muestra el efecto de las sales sódicas de C8, C10, C12, C14, C18 y C18:2 sobre la P<sub>app</sub> para el transporte de <sup>3</sup>H-TRH a través de monocapas de Caco-2. En comparación con el control, las sales sódicas de C8, C10, C12 y C14 mostraron incrementos considerables en la constante de permeabilidad, P<sub>app</sub>, en las concentraciones usadas. Debe destacarse que el elevado de P<sub>app</sub> observado para la sal de C12 puede ser indicativo de daño celular a esta concentración elevada de potenciador.

Ensayo de toxicidad mitocondrial: Se verificó la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial (MDH) como un marcador de la viabilidad celular usando un procedimiento basado en el cambio de color de la sal de tetrazolio en presencia de la MDH. Se recolectaron las células, se contaron y se sembraron sobre placas de 96 pocillos a una densidad aproximada de 10<sup>6</sup> células/ml (100  $\mu$ l de suspensión de células por pocillo). Las células se cultivaron a continuación a 37°C durante 24 horas, en una atmósfera humidificada, y a 5% de CO<sub>2</sub>. Un cierto número de pocillos se trataron con cada solución de sal sódica de MCFA a las concentraciones mostradas en la Tabla 1, y la placa se incubó durante 2 horas. Después de la incubación, se añadieron 10  $\mu$ l de reactivo marcador de MTT a cada pocillo durante 4



## ES 2 301 477 T3

horas. Se añadió tampón de solubilización (100 µl; ver Tabla 1) a cada pocillo, y la placa se incubó durante otras 24 horas. Se midió la absorbancia a 570 nm de cada muestra usando un espectrofotómetro (Dynatech MR7000).

### 5 (b) Administración *in vivo* (modelo en rata de bucle cerrado)

Los estudios de bucle cerrado en rata *in vivo* se modificaron a partir de los procedimientos de Doluisio *et al.* [Doluisio J. T. *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Science*, 58:1196-1200, (1969)] y Brayden *et al.* [Brayden D.: *Drug Delivery Pharmaceutical News* (1997) 4(1)]. Se anestesiaron ratas Wistar macho (rango de peso: 250 g - 350 g) con hidrocloreuro de ketamina/acepromazina. Se realizó una incisión en la línea media del abdomen, y se aisló un segmento del duodeno (7-9 cm de tejido) aproximadamente 5 cm distal respecto del esfínter pilórico, teniendo cuidado de evitar dañar los vasos sanguíneos circundantes. Las soluciones de muestra (PBS conteniendo C8 o C10 (35 mg) y TRH (500 µg y 1000 µg)) y control (PBS conteniendo TRH solo (500 µg y 1000 µg)), calentadas a 37°C, se administraron directamente dentro del lumen del segmento duodenal usando una aguja de 26 G. Todos los volúmenes de dosis intraduodenal (para las muestras y control) fueron de 1 ml/kg. Se ligó el extremo proximal del segmento, y se roció el bucle con solución salina isotónica (37°C) para proporcionarle humedad, y a continuación se colocó de nuevo en la cavidad abdominal evitando la distensión. La incisión se cerró con clips quirúrgicos. A un grupo de animales se les administró TRH en PBS (100 µg en 0,2 ml) mediante inyección subcutánea como una referencia.

20 La Figura 3 muestra los perfiles de concentración-tiempo de la TRH a continuación de una dosis interduodenal en embolada de 500 µg con el potenciador NaC8 o NaC10 (35 mg) presente, de acuerdo con el modelo de bucle cerrado en rata. La Figura 4 muestra los perfiles de concentración-tiempo de la TRH en suero a continuación de una dosis interduodenal en embolada de 1000 µg con el potenciador NaC8 o NaC10 (35 mg) presente, de acuerdo con el modelo de bucle cerrado en rata. A partir de las Figuras 3 y 4 puede verse que la presencia del potenciador en cada casa incrementa significativamente los niveles en suero de la TRH respecto la solución control de TRH, indicando una absorción incrementada del fármaco en presencia del potenciador.

### 30 (c) Preparación de los comprimidos

Una vez establecido el efecto potenciador del NaC8 y NaC10 sobre la TRH en solución, se pudieron preparar comprimidos de TRH de liberación inmediata (IR) y de liberación sostenida (SR), y similares. Las formulaciones de IR y SR se detallan en las Tablas 2 y 3 siguientes.

**TABLA 2: Detalles de la formulación del comprimido de IR de THR (todas las cantidades están en % de peso húmedo)**

TRH	NaC8	NaC10	Dióxido de Silicona	Esteato de Mg	Lactosa	Desintegrante	Micro Celulosa	PVP
0,64	70,36	-	0,5	0,5	20	8	-	-
1,27	69,73	-	0,5	0,5	20	8	-	-
1,23	-	67,64	0,5	0,5	20	8	-	2,13
2,42	-	66,45	0,5	0,5	-	8	20	2,13
2,42	-	66,45	0,5	0,5	20	8	-	2,13

**TABLA 3: Detalles de la formulación del comprimido de SR de THR (todas las cantidades están en % de peso húmedo)**

TRH	NaClO	Dióxido de Sili- cona	Esteara to de Mg	HPMC(a)	Celu- losa Micro- crista- lina	PVP
1,41	77,59	0,5	0,5	20	-	-
1,05	57,95	0,5	0,5	20	20	-
2,68	73,94	0,5	0,5	20	-	2,37

## 25 Ejemplo 2

### *Comprimidos que contienen heparina*

#### (a) *Segmento de bucle cerrado en rata*

30 El procedimiento llevado a cabo en el Ejemplo 1 (a) anterior se repitió usando heparina USP en lugar de la TRH y dosificándola de forma intraileal en vez de intraduodenalmente. Se realizó una incisión en la línea media del abdomen, y se localizó el extremo distal del íleon (aproximadamente 10 cm proximal respecto la unión íleon-cecal). Se aislaron 7-9 cm de tejido, y se ligó el extremo distal, teniendo cuidado de evitar dañar los vasos sanguíneos circundantes. 35 La absorción de la heparina, tal como la indicaba por el tiempo de respuesta de la protrombina activada (APTT), se midió colocando una gota de sangre completa (recién recogida de la arteria caudal) sobre el cartucho de ensayo de un monitor de coagulación Biotrack 512. Las mediciones de la APTT se tomaron a varios intervalos de tiempo. La Figura 5 muestra la respuesta de la APTT a la heparina USP (1000 IU) a diferentes niveles (10 y 35 mg) de caprato sódico (C10). Usando la respuesta de la APTT como un indicador de la absorción de la heparina en el torrente sanguíneo, es 40 evidente que hay un incremento significativo en la absorción en presencia de caprato sódico en comparación con la solución de heparina control que no contiene ningún potenciador.

Las muestras de sangre citradas se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener el plasma para el análisis anti-Factor Xa. La Figura 6 muestra la respuesta anti-Factor Xa de la heparina USP (1000 IU) en presencia de caprilato sódico (C8, 10 mg y 35 mg). La Figura 7 muestra la respuesta anti-Factor Xa de la heparina USP (1000 IU) en 45 presencia de caprato sódico (C10, 10 mg y 35 mg). El control en cada caso es una solución de la misma concentración de heparina que no contiene ningún potenciador. El incremento significativo de actividad anti-Factor Xa observado para NaC8 (a una dosis de 35 mg) y NaC10 (tanto a dosis de 10 mg como de 35 mg) es indicativo del incremento en absorción relativa de heparina respecto la solución control de heparina que no contiene ningún potenciador. 50

#### (b) *Preparación de los comprimidos*

##### (i) *Comprimidos de IR*

55 Los comprimidos de liberación instantánea (IR) conteniendo heparina sódica USP (197,25 IU/mg, suministrados por Scientific Protein Labs., Waunakee, WI) y un potenciador (caprilato sódico, NaC8; caprato sódico, NaC10, suministrados por Napp Technologies, Nueva Jersey) se prepararon de acuerdo con las formulas detalladas en la Tabla 4, mediante compresión directa de la mezcla usando una prensa de pastillas sencilla Manesty (E). La mezcla se preparó 60 como sigue: heparina, el potenciador, y los excipientes del comprimido (excluyendo, cuando sea aplicable el dióxido de sílice coloidal y el estearato de magnesio) se pesaron en un contenedor. El dióxido de sílice coloidal, cuando estaba presente, se cribó a través de un cedazo de 425  $\mu$ m al contenedor, después de lo cual se mezcló la mezcla durante cuatro minutos antes de añadir el estearato de magnesio y mezclar durante un minuto adicional. 65

ES 2 301 477 T3

**TABLA 4: Datos de la formulación para comprimidos de IR que contienen heparina y un potenciador (todas las cantidades en % de peso húmedo)**

Nº de lote	NaC <sub>8</sub>	NaC <sub>10</sub>	Heparina	Dióxido de Silicón	Esteato de Mg	Manitol	Desintegrante(a)	PVP(b)
1	65,7	-	13,3	0,5	0,5	20,0	-	-
2	62,2	-	16,8	0,5	0,5	20,0	-	-
3	57,49	-	21,91	0,1	0,5	20,0	-	-
4	75,66	-	15,34	0,5	0,5	-	8,0	-
5	-	62,0	37,5	0,5	-	-	-	-
6	-	49,43	30,07	0,5	-	20,0	-	-
7	-	31,29	25,94	0,5	0,5	40,0	-	1,77

"-" indica "no aplicable";

(a) El desintegrante usado fue el glicolato sódico de almidón;

(b) PVP = polivinilpirrolidona

La potencia de los comprimidos preparados más arriba se ensayó usando un ensayo de heparina basado en la determinación de heparina con colorante azure. La muestra a ensayar se añadió a una solución de colorante Azure A, y el contenido en heparina se calculó a partir de la absorbancia de la solución de muestra a 626 nm. Los datos y los valores de potencia de los comprimidos, para los lotes seleccionados detallados en la Tabla 4, se proporcionan en la Tabla 5.

Los perfiles de disolución de los comprimidos de IR de acuerdo con este Ejemplo, en tampón fosfato a pH 7,4, se determinaron mediante un ensayo de heparina, muestreando a varios intervalos de tiempo.

**Heparina/caprilato sódico:** Los comprimidos de los lotes 1 y 2 proporcionaron una liberación rápida, rindiendo el 100% del compuesto de fármaco a los 15 minutos. Los comprimidos del lote 4 también proporcionaron una liberación rápida, rindiendo un 100% de liberación a los 30 minutos.

**Heparina/caprato sódico:** Los comprimidos de los lotes 5 y 6 proporcionaron una liberación rápida, rindiendo el 100% del compuesto de fármaco a los 15 minutos.

**TABLA 5: Datos de los comprimidos y valores de potencia para comprimidos de heparina de IR**

Nº de Lote	Potencia (mg)	Peso del Comprimido (mg)	Dureza (N)	Tiempo de Desintegración (s)	Potencia real de la Heparina (mg/g)	Potencia como % de la etiquetada
1	NaC <sub>8</sub>	431±5 85±4		-	145,67	109
2	NaC <sub>8</sub>	414±14	82±9	-	175,79	105
3	NaC <sub>8</sub>	650±4	71±12	552	166,4	119
4	NaC <sub>8</sub>	377±2	58±10	-	168,04	110
5	NaC <sub>10</sub>	408±21	79±7	-	394,47	105
6	NaC <sub>10</sub>	490±6	124±10	-	323,33	108
7	NaC <sub>10</sub>	584±12	69±22	485	143,0	102

(ii) *Comprimidos de SR*

Usando el mismo procedimiento usado en (i) más arriba, se prepararon comprimidos de liberación sostenida (SR) de acuerdo con las fórmulas mostradas en la Tabla 6. La potencia de los comprimidos de liberación controlada se determinó usando el mismo procedimiento que en (i) más arriba. Los detalles de los comprimidos y la potencia para lotes seleccionados se muestran en la Tabla 7.

Los perfiles de disolución, para los comprimidos de SR de acuerdo con este Ejemplo, se determinaron mediante ensayo de heparina a pH 7,4, muestreando a varios intervalos de tiempo.

Heparina/caprilato sódico: Los datos de disolución para los lotes 8, 9 y 11 se muestran en la Tabla 8. A partir de estos datos puede observarse que los comprimidos de SR de heparina/caprilato sódico con 15% de Methocel K100LV, y sin 5% de glicolato sódico de almidón (lotes 8 & 9), proporcionaron una liberación sostenida con un 100% de liberación ocurriendo entre las 3 y 4 horas. El lote 11 que contenía un 10% de manitol proporcionó una liberación más rápida.

Heparina/caprato sódico: Los datos de disolución para los lotes 13 y 14 se muestran en la Tabla 8. A partir de estos datos puede observarse que los comprimidos de SR de heparina/caprato sódico con 20% de Methocel K100LV (lote 13) proporcionaron una liberación sostenida del compuesto del fármaco a lo largo de un período de seis horas. Cuando se usó el Methocel K15M (lote 14) en lugar del Methocel K100LV, la liberación del compuesto de fármaco fue incompleta transcurridas 8 horas.

ES 2 301 477 T3

**TABLA 6: Datos de la formulación para comprimidos de SR que contienen heparina y un potenciador (todas las cantidades en % de peso húmedo)**

Nº de Lote	NaC <sub>8</sub>	NaC <sub>10</sub>	Hepa rina	Dióxido de Silicona	Estearato de magnesio	HPMC (a)	Desintegrante (b)	Manitol	Microcelulosa PVP (c)	PVP (c)
8	69,8	-	14,1							
	4		6	0,5	0,5	15				
9	65,6	-	13,3							
	8		2	0,5	0,5	15	5,0			
10	65,6	-	13,3	0,5	0,5	12	8,0			
	8		2							
11	65,6	-	13,3							
	8		2	0,5	0,5	10		10,0		
12	53,7	-	20,4			14,8				
	7		8		1	5			9,9	
13	-	56,2	23,3	0,5	-	20				
						20,0				
14	-	56,2	23,3	0,5	-	*				
		41,6	34,5							
15	-	3	2	0,5	1	20				2,35

"-" indica "no aplicable";

(a) hidroxipropilmetilcelulosa: Methocel K100LV en cada caso excepto "\*", en el cual se empleó Methocel K15M;

(b) El desintegrante usado fue glicolato sódico de almidón;

(c) PVP = polivinilpirrolidona;

ES 2 301 477 T3

**TABLA 7: Datos de los comprimidos y valores de potencia para comprimidos de heparina de SR**

Nº de Lote	Potencia dor	Peso del Comprimido (mg)	Dureza (N)	Tiempo de Desintegración (s)	Potencia Real de la Heparina (mg/g)
8	NaC8	397±5	52±11	-	-
9	NaC8	436±11	40±10	-	140,08
10	NaC8	384±4	42±12	-	-
11	NaC8	400±8	72±16	-	129,79
12	NaC8	683±9	84±17	3318	147,1
13	NaC10	491±14	69±7	-	-
14	NaC10	456±13	47±4	-	-
15	NaC10	470±29	-	2982	148,2

**TABLA 8: Datos de disolución para lotes seleccionados de comprimidos de SR.**

Tiempo (min)	% de Liberación (como % de la etiqueta)				
	Lote 8 (NaC <sub>8</sub> )	Lote 9 (NaC <sub>8</sub> )	Lote 11 (NaC <sub>8</sub> )	Lote 13 (NaC <sub>10</sub> )	Lote 14 (NaC <sub>10</sub> )
0	0	0	0	0	0
15	22,9	21,2	45,3	18,8	5,7
30	37,3	30,8	72,3	45	11,6
60	57,8	54,5	101,9	44,8	11,2
120	92,2	90,8	109,4	65,2	20
240	109,5	105,8	96,4	83,1	33,9
360	-	-	-	90,3	66
480	-	-	-	102,7	82,8

## ES 2 301 477 T3

### (iii) *Comprimidos con recubrimiento entérico*

Los comprimidos de los lotes 7 y 15 se recubrieron entéricamente con una solución de recubrimiento según se detalla en la Tabla 9. Los comprimidos se recubrieron con una solución de recubrimiento al 5% p/p, usando una tolva de recubrimiento con ventilación lateral (Freund Hi-Coata). El ensayo de desintegración se realizó en un ensayador de desintegración VanKel VK1 00E4635. El medio de desintegración simuló inicialmente el fluido gástrico, pH 1,2, durante una hora, y a continuación pH 7 en tampón fosfato. El tiempo de desintegración registrado fue el tiempo transcurrido desde la introducción en el tampón fosfato a pH 7,4 hasta la desintegración completa. El tiempo de desintegración para los comprimidos con recubrimiento entérico del lote 7 fue de 34 minutos y 24 segundos, mientras que para los comprimidos con recubrimiento entérico del lote 15 el tiempo de desintegración fue de 93 minutos y 40 segundos.

**TABLA 9: Solución de recubrimiento entérico.**

Componente	Cantidad (% peso húmedo)
Eudragit <sup>®</sup> 12.5	49,86
Dietilftalato	1,26
Alcohol isopropílico	43,33
Talco	2,46
Agua	3,06

### (c) *Estudio en perros*

Los comprimidos de los lotes 3, 7 y 15 en las Tablas 5 y 6 anteriores se administraron oralmente a grupos de cinco perros en un estudio entrecruzado de dosis única. Cada grupo se medicó con (1) comprimidos de IR no recubiertos administrados oralmente que contenían 90000 IU de heparina y 550 mg de potenciador NaC10 (Lote 7); (2) comprimidos de IR no recubiertos administrados oralmente que contenían 90000 IU de heparina y 550 mg de potenciador NaC8 (Lote 3); (3) comprimidos de SR no recubiertos administrados oralmente que contenían 90000 IU de heparina y 550 mg de potenciador NaC10 (Lote 15); y (4) solución de heparina administrada de forma subcutánea (5000 IU, control). Las muestras de sangre para el análisis de anti-Factor Xa se recolectaron a partir de la vena yugular a distintos intervalos de tiempo. La verificación clínica de todos los animales pre y postratamiento indicó que no había efectos perjudiciales en los sujetos del ensayo. La Figura 8 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa para cada tratamiento, junto con la referencia de la solución de heparina s.c. Los datos en la Figura 8 muestran un incremento en la actividad anti-Factor Xa en plasma para todas las formulaciones según la invención. Este resultado indica el suministro exitoso de la heparina bioactiva usando ambos potenciadores, el NaC8 y el NaC10. Usando formulaciones de IR y una dosis equivalente de heparina, se observó una respuesta anti-Factor Xa mayor con el potenciador NaC10, a pesar de la menor dosis administrada de NaC10 respecto al NaC9 (la dosis de NaC10 fue mitad de la del NaC8). La respuesta anti-Factor Xa puede sostenerse a lo largo de un perfil de tiempo más largo, en relación a las formulaciones de IR, mediante la formulación como comprimidos de SR.

### Ejemplo 3

*Efecto de los potenciadores sobre la disponibilidad sistémica de la heparina de bajo peso molecular (LMWH) después de su administración intraduodenal en ratas [Referencia]*

Se anestesiaron ratas Wistar macho (250 g - 350 g) con una mezcla de hidrocloreuro de ketamina (80 mg/kg) y maleato de acepromazina (3 mg/kg) administrada mediante inyección intramuscular. También se administró halotano a los animales según fue necesario. Se realizó una incisión en la línea media en el abdomen y se aisló el duodeno.

Las soluciones de ensayo, que comprendían parnaparina sódica (LMWH) (Opocrin SBA, Modena, Italia), con o sin potenciador, reconstituidas en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), se administraron (1 ml/kg) a través de una cánula insertada en el intestino aproximadamente a 10-12 cm del píloro. El intestino se mantuvo húmedo con solución salina durante este procedimiento. A continuación de la administración del fármaco, el segmento intestinal se colocó de nuevo cuidadosamente dentro del abdomen y se cerró la incisión usando clips quirúrgicos. La solución de referencia parenteral (0,2 ml) se administró de forma subcutánea en un pliegue en la parte posterior del cuello.

## ES 2 301 477 T3

Se tomaron muestras de sangre a partir de una arteria caudal a diversos intervalos, y se determinó la actividad anti-Factor Xa en plasma. La Figura 9 muestra la respuesta promedio anti-Factor Xa, a lo largo de un período de 3 horas, a continuación de la administración intraduodenal a ratas de soluciones salinas, tamponadas con fosfato, de parnaparina sódica (LMWH) (1000 IU), en presencia de 35 mg de diferentes potenciadores [caprilato sódico (C8), nonanoato sódico (C9), caprato sódico (C10), undecanoato sódico (C11), laurato sódico (C12)] y diferentes mezclas binarias 50:50 de potenciadores, a ratas (n = 8) en un modelo de bucle abierto. El producto de referencia comprendió la administración de 250 IU de parnaparina sódica de forma subcutánea. La solución de control comprendió la administración de forma intraduodenal de una solución que contenía 1000 IU de parnaparina sódica sin ningún potenciador.

La Figura 9 muestra que el suministro sistémico de LMWH en ausencia de potenciador es relativamente pobre después de la administración intraduodenal en ratas; sin embargo, la administración simultánea de las sales sódicas de ácidos grasos de cadena media potenció significativamente el suministro sistémico de la LMWH a partir del intestino de la rata.

### Ejemplo 4

*Efecto de los potenciadores sobre la disponibilidad sistémica del leuprólido después de su administración intraduodenal en perros [Referencia]*

Se sedaron perros Beagle (10 - 15 Kg) con medetomidina (80 µg/kg) y se insertó un endoscopio, a través de la boca, esófago y estómago, en el duodeno. Las soluciones de ensayo (10 ml), que comprendían el acetato de leuprólido (Mallinckrodt Inc, St. Louis, MO), con o sin potenciador, reconstituidas en agua desionizada, se administraron intraduodenalmente a través del endoscopio. A continuación de retirar el endoscopio, se invirtió la sedación usando atipamezol (400 µg/kg). Las soluciones de referencia parenterales que comprendían 1 mg de leuprólido, reconstituidas en 0,5 ml de agua estéril, se administraron respectivamente por vía intravenosa y subcutánea.

Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular a diversos intervalos, y se determinaron los niveles de leuprólido en plasma. Los niveles promedio de leuprólido en plasma se muestran en la Figura 10. Los resultados muestran que, aunque el suministro sistémico de leuprólido cuando se administra intraduodenalmente sin potenciador es despreciable, la administración conjunta con potenciador resultó en una potenciación considerable, dependiente de la dosis de potenciador, en el suministro sistémico del leuprólido; observándose un % de biodisponibilidad relativa promedio del 8%, observada para la dosis superior de potenciador.

### Ejemplo 5

*Efecto de los potenciadores sobre la disponibilidad sistémica de la LMWH después de su administración oral en perros*

#### (a) Fabricación del granulado

Una mezcla de 200 g que contenía parnaparina sódica (47,1%), caprato sódico (26,2%), manitol (16,7%) y Explotab™ (Roquette Freres, Lestrem, Francia) (10,0%) se granuló en un mezclador Kenwood Chef usando agua como solvente de granulación. Los granulados resultantes se secaron sobre una bandeja en un horno a 67-68°C, y el tamaño se redujo a través de mallas de 1,25 mm, 0,8 mm y 0,5 mm respectivamente, en un granulador oscilante. La potencial real del granulado resultante se determinó como el 101,1% de la cantidad declarada en la etiqueta.

#### (b) Fabricación de un comprimido de liberación instantánea de 30.000 IU de LMWH/183 mg de caprato sódico

El granulado descrito más arriba se mezcló en un saó con 0,5% de estearato de magnesio durante 5 minutos. La mezcla resultante se convirtió en comprimidos usando un mecanizador cóncavo redondo de 13 mm sobre una prensa de comprimidos Riva Piccalo, para obtener un contenido de comprimido diana de 30.000 IU de parnaparina sódica y 183 mg de caprato sódico. Los comprimidos tenían una dureza promedio de comprimido de 108 N, y un peso promedio de comprimido de 675 mg. El contenido real de LMWH de los comprimidos se determinó que era el 95,6% de la cantidad declarada en la etiqueta.

Se llevó a cabo un ensayo de desintegración sobre los comprimidos. Se colocó un comprimido en cada uno de los seis tubos de la cesta de desintegración. El aparato de desintegración se operó a 29-30 ciclos por minuto usando agua desionizada a 37°C. La desintegración del comprimido era completa a los 550 segundos.

#### (c) Fabricación de una solución de 90.000 IU de LMWH/0,55 de caprato sódico

Se pesaron individualmente 90.000 IU de parnaparina sódica y 0,55 g de caprato sódico en botellas de vidrio, y la mezcla en polvo resultante se reconstituyó con 10 ml de agua.



## ES 2 301 477 T3

### (d) Evaluación del bioestudio en perros

Se administraron 90.000 IU de parnaparina sódica y 550 mg de caprato sódico, tanto como una forma de dosificación en solución (equivalente a 10 ml de la composición en solución anterior), y una forma de dosificación en comprimido de desintegración rápida (equivalente a 3 comprimidos de la composición de comprimido anterior), en un estudio entrecruzado, no distribuidos al azar, de dosis única, en un grupo de seis perros Beagle hembra (9,5-14,4 Kg) con siete días de lavado entre tratamientos. Como referencia se usó una inyección subcutánea que contenía 5000 IU de parnaparina sódica.

Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular a diversos intervalos, y se determinó la actividad anti-Factor Xa. Los datos se ajustaron para la actividad basal anti-Factor Xa. Los niveles promedio en plasma de anti-Factor Xa se resumen en la Figura 11. Ambas, las formas de dosificación en comprimido y en solución, mostraron buenas respuestas cuando se compararon con la pata de referencia subcutánea. El suministro promedio de parnaparina sódica, según se determinó mediante los niveles anti-Factor Xa en plasma, a partir de la forma de dosificación sólida eran considerablemente mayores que los obtenidos de la correspondiente forma de dosificación en solución.

### Ejemplo 6

*Efecto de los potenciadores sobre la disponibilidad sistémica de la LMWH después de su administración oral en humanos*

#### (a) Fabricación del granulado

Se mezclaron parnaparina sódica (61,05%), caprato sódico (33,95%) y polivinilpirrolidona (Kollidon 30, BASF AG, Ludwigshafen, Germany) (5,0%), durante 5 minutos en un Gral 10 antes de la adición de agua, la cual se añadió a continuación de forma gradual, con mezclado, usando una bomba peristáltica hasta que todo el material estaba aparentemente granulado.

Los granulados resultantes se secaron sobre una bandeja en un horno a 50°C durante 24 horas. Los gránulos secados se molieron a través de una malla de 30 mesh usando un Fitzmill M5A.

#### (b) Fabricación de un comprimido de liberación instantánea de 45.000 IU de LMWH/275 mg de caprato sódico

El granulado de parnaparina sódica/caprato sódico/polivinilpirrolidona (78,3%) se mezcló durante 5 minutos con manitol (16,6%), Explotab (5,0%) y estearato de magnesio (1,0%), en un mezclador de conos en V de 10 litros. La potencia de la mezcla resultante (480,41 mg/g) fue el 100,5% de la cantidad indicada en la etiqueta.

La mezcla se convirtió en comprimidos usando un mecanizador cóncavo normal redondo de 13 mm, sobre la prensa estacionaria Piccola 10, en modo automático, para obtener un contenido de comprimido de 45.000 IU de LMWH y 275 mg de caprato sódico. Los comprimidos de liberación instantánea resultantes tenían un peso promedio de comprimido de 1027 mg, una dureza promedio de comprimido de 108 N, y una potencia del 97% de la cantidad declarada en la etiqueta. Los comprimidos mostraron un tiempo de desintegración de hasta 850 segundos, y un 100% de disolución en un tampón a pH 1,2 en 30 minutos.

#### (c) Fabricación de una solución de 90.000 IU de LMWH/550 mg de caprato sódico

Se reconstituyeron en 30 ml de agua dos comprimidos instantáneos, cada uno conteniendo 45.000 IU de LMWH y 275 mg de caprato sódico.

#### (d) Evaluación del bioestudio en humanos

Se administraron oralmente 90.000 IU de LMWH y 550 mg de caprato sódico a 12 voluntarios humanos sanos, tanto como una forma de dosificación en solución (equivalente a 30 ml de la forma de dosificación en solución anterior) como una forma de dosificación sólida (equivalente a 2 comprimidos de la composición anterior) en un estudio de tres períodos, tres tratamientos, en abierto, con siete días de lavado entre cada dosis. Los Tratamientos A (comprimidos de liberación instantánea) y B (solución oral) se entrecruzaron de forma aleatoria, mientras que el Tratamiento C (6.400 IU de Fluxum™ SC (Hoechst Marion Roussel), un producto de LMWH inyectable disponible comercialmente) se administraba a los mismos sujetos como un único bloque.

Se tomaron muestras de sangre a diversos intervalos y se determinó la actividad anti-Factor Xa. Los niveles promedio anti-Factor Xa resultantes se muestran en la Figura 12. Los Tratamientos A y B exhibieron inesperadamente respuestas bajas cuando se compararon con el tratamiento de referencia subcutáneo. Sin embargo, debería notarse que el suministro promedio de LMWH, según se midió mediante los niveles de anti-Factor Xa en plasma, era considerablemente mayor a partir de la forma de dosificación sólida que de la correspondiente forma de dosificación en solución, para la cual sólo se observó un promedio de % de biodisponibilidad de sólo el 0,9%.

## ES 2 301 477 T3

### Ejemplo 7

*Efecto de los potenciadores sobre la disponibilidad sistémica de la LMWH después de su administración intrayeyunal en humanos [Referencia]*

5 (a) *Fabricación de la solución*  
Se prepararon las siguientes combinaciones de LMWH/caprato sódico en 15 ml de agua desionizada:

10 (i) 20.000 IU de LMWH, 0,55 g de caprato sódico;

(ii) 20.000 IU de LMWH, 1,1 g de caprato sódico;

15 (iii) 45.000 IU de LMWH, 0,55 g de caprato sódico;

(iv) 45.000 IU de LMWH, 1,1 g de caprato sódico;

(v) 45.000 IU de LMWH, 1,65 g de caprato sódico.

20 (b) *Evaluación del bioestudio en humanos*

15 ml de cada una de las anteriores soluciones se administraron por vía intrayeyunal a través de la intubación nasoyeyunal, en un estudio entrecruzado, con seis períodos de tratamiento, en abierto, en hasta 11 voluntarios humanos sanos. Se incluyó en el estudio 3.200 IU de Fluxum™ SC como referencia subcutánea. Se tomaron muestras de sangre a diversos intervalos y se determinó la actividad anti-Factor Xa. Los niveles promedio anti-Factor Xa resultantes se muestran en la Figura 13.

Debería notarse que el % de biodisponibilidad relativa promedio para cada tratamiento en el presente estudio era considerablemente mayor que el % de biodisponibilidad promedio observado para la forma de dosificación en solución del Ejemplo 6; se observaron % de biodisponibilidad promedio que iban desde el 5% hasta el 9% para los tratamientos del presente estudio, sugiriendo que debería diseñarse para minimizar la liberación de fármaco y potenciador en el estómago, y maximizar la liberación de fármaco y potenciador en el intestino delgado.

### 35 Ejemplo 8

*Fabricación de una forma de dosificación en comprimido de liberación retrasada que contiene LMWH y potenciador*

40 (a) *Fabricación del granulado de LMWH/caprato sódico*

Se granuló un lote de 500 g de parnaparina sódica:caprato sódico (0,92:1) en un Gral 10 usando una solución acuosa de Kollidon 30 como solvente de granulación. El granulado resultante se secó durante 60 minutos en un secador en lecho fluidizado Niro Aeromatic a una temperatura de producto final de 25°C. El granulado seco se molió a través de una malla de 30 mesh en un Fitzmill M5A. La potencia del granulado seco resultante se determinó que era el 114,8% de la cantidad declarada en la etiqueta.

(b) *Fabricación de comprimido de liberación instantánea de 22.500 IU de LMWH/275 mg de caprato sódico*

50 El granulado anterior (77,5%) se añadió a manitol (16%), Polyplasdone™ XL (ISP, Wayne, NJ) (5%) y Aerosil™ (1%) (Degussa, Rheinfelden, Alemania) en un mezclador con cono en V de 10 litros, y se mezcló durante 10 minutos. Se añadió estearato de magnesio (0,5%) a la mezcla resultante y se continuó la mezcla durante 3 minutos adicionales.

55 La mezcla resultante se convirtió en comprimidos sobre una prensa de comprimidos Piccola, usando un mecanizador cóncavo normal redondo de 13 mm, hasta un peso promedio de comprimido de 772 mg y una dureza promedio de comprimido de 140 N.

La potencial real de los comprimidos resultantes se determinó como 24.017 IU de LMWH por comprimido.

60 (c) *Fabricación de un comprimido de liberación retrasada de 22.500 IU de LMWH/275 mg de caprato sódico*

Los comprimidos anteriores se recubrieron con una solución de recubrimiento que contenía Eudragit L 12.5 (50%), alcohol isopropílico (44,45%), sebacato de dibutilo (3%), talco (1,3%), agua (1,25%) en un Hicoater hasta un incremento en % de peso final del 5,66%.

65 Los comprimidos con recubrimiento entérico resultantes permanecieron intactos después de 1 hora de ensayo de desintegración en una solución a pH 1,2; la desintegración completa se observó en medio a pH 6,2 después de 32-33 minutos.

## ES 2 301 477 T3

### Ejemplo 9

*Fabricación de una forma de dosificación en cápsula de liberación instantánea que contiene LMWH y potenciador*

- 5 (a) *Fabricación de una cápsula de liberación instantánea de 22.500 IU de LMWH/275 mg de caprato sódico*

El granulado del ejemplo previo, parte a, se ha rellenado a mano en cápsulas de gelatina dura de tamaño 00, hasta un peso de relleno final equivalente al contenido en granulado de las tabletas del ejemplo previo.

### 10 Ejemplo 10

*Fabricación de una forma de dosificación en cápsula de liberación retrasada que contiene LMWH sin potenciador [Comparativo]*

- 15 (a) *Fabricación del granulado de LMWH*

Se granuló un lote de 500 g de pamparina sódica: Avicel™ pH 101 (0,92:1) (FMC, Little Island, Co. Cork, Irlanda) en un Gral 10 usando una solución acuosa al 50% de Kollidon 30 como solvente de granulación. El granulado resultante se secó durante 60 minutos en un secador en lecho fluidizado Niro Aeromatic a una temperatura de extracción de 38°C. El granulado seco se molió a través de una malla de 30 mesh en un Fitzmill M5A. La potencia del granulado seco resultante se determinó que era el 106,8% de la cantidad declarada en la etiqueta.

- (b) *Fabricación de un comprimido de liberación instantánea de 22.500 IU de LMWH*

25 El granulado anterior (77,5%) se añadió a manitol (21%) y aerosil (1%) en un mezclador de conos en V de 25 litros, y se mezcló durante 10 minutos. Se añadió estearato de magnesio (0,5%) a la mezcla resultante y se continuó la mezcla durante 1 minuto adicional.

30 La mezcla resultante se convirtió en comprimidos sobre una prensa de comprimidos Piccola, usando un mecanizador cóncavo normal redondo de 13 mm, hasta un peso promedio de comprimido de 671 mg y una dureza promedio de comprimido de 144 N.

La potencia real de los comprimidos resultantes se determinó en 21.651 IU de LMWH por comprimido.

- 35 (c) *Fabricación de un comprimido de liberación retrasada de 22.500 IU de LMWH*

40 Los comprimidos anteriores se recubrieron con una solución de recubrimiento que contenía Eudragit L 12.5 (50%), alcohol isopropílico (44,45%), sebacato de dibutilo (3%), talco (1,3%), agua (1,25%) en un Hicoater hasta un incremento en % de peso final del 4,26%.

Los comprimidos con recubrimiento entérico resultantes permanecieron intactos después de 1 hora de ensayo de desintegración en una solución a pH 1,2; la desintegración completa se observó en medio a pH 6,2 en 22 minutos.

### Ejemplo 11

45 *Efecto de la forma de dosificación de liberación controlada que contiene potenciador sobre la disponibilidad sistémica de la LMWH después de su administración oral en perros*

- (a) *Evaluación del estudio en perros*

50 Se administraron 45.000 IU de LMWH a 8 perros Beagle (10,5-13,6 Kg), en un diseño en bloque entrecruzado, no distribuido al azar, en abierto, como (a) una forma de dosificación en cápsula de liberación instantánea que contenía 550 mg de caprato sódico (equivalente a 2 cápsulas fabricadas según el Ejemplo 9); (b) una dosificación en comprimido de liberación retrasada que contenía 550 mg de caprato sódico (equivalente a 2 comprimidos fabricados según el Ejemplo 8); y (c) una dosificación en comprimido de liberación retrasada que no contenía ningún potenciador (equivalente a 2 comprimidos fabricados según el Ejemplo 10). En el estudio se incluyeron 3,200 IU de Fluxum™ SC como referencia subcutánea.

60 Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular a diversos intervalos y se determinó la actividad anti-Factor Xa. Los niveles promedio anti-Factor Xa resultantes se muestran en la Figura 14.

65 Debería notarse que, en ausencia de caprato sódico, el suministro sistémico de LMWH fue mínimo, a partir de la forma de dosificación sólida de liberación retrasada, sin potenciador. Por contra, se observó una buena respuesta anti-Factor Xa después de la administración de la forma de dosificación sólida de LMWH de liberación retrasada que contenía caprato sódico. La respuesta promedio anti-Factor Xa a partir de la forma de dosificación de liberación retrasada que contenía caprato sódico fue considerablemente superior a la obtenida de la forma de dosificación de liberación instantánea que contenía el mismo nivel de fármaco y potenciador.

Ejemplo 12

*Efecto del sitio de administración sobre la disponibilidad sistémica de la LMWH en perros después de su administración conjunta con potenciador [Referencia]*

5 Se prepararon quirúrgicamente cuatro perros Beagle (10-15 Kg) con catéteres respectivamente hasta el yeyuno y colon. Las soluciones de ensayo (10 ml) que comprendían al LMWH con caprato sódico, reconstituidas en agua desionizada, se administraron a los perros, bien oralmente o a través de los catéteres intraintraestinales. Se incluyeron en el estudio 3.200 IU de Fluxum™ SC como referencia subcutánea.

10 Se tomaron muestras de sangre de la vena braquial a diversos intervalos, y se determinó la actividad anti-Factor Xa. Los niveles promedio anti-Factor Xa resultantes se muestran en la Figura 15. Los resultados muestran que la absorción intestinal de la LMWH en presencia de potenciador es considerablemente mayor que la absorción a partir del estómago.

15 Ejemplo 13

*Comprimidos que contienen leuprólido*

20 Siguiendo el mismo tipo de enfoque usado en los Ejemplos 1 y 2, pueden prepararse comprimidos de IR que contienen leuprólido de acuerdo con la formulación detallada en la Tabla 10.

25 **TABLA 10: Formulaciones de comprimido de IR que contienen Leuprólido (todas las cantidades están en % de peso húmedo)**

Leuprólido	NaCl	Dióxido de Sili- cona	Estea- rato de magne- sio	Lactosa	Desinte- grante	Celulo- sa micro- crista- lina
0,05	68,82	0,5	0,5	20	8	-
0,13	70,87	0,5	0,5	-	8	20
0,13	68,75	0,5	0,5	20	8	-

50 **Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante sólo es para provecho del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tenido sumo cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones, y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

55 **Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 4656161 A [0006]
- 60 US 5229130 A [0006]
- US 566386 A [0006]
- 65 EP 0370481 A [0008]
- WO 9705903 A [0008]

## ES 2 301 477 T3

### Literatura que no son patentes citadas en la descripción

*Pharm. Res.*, 1994, vol. 11, 1148-54 [0006]

5 *Pharm. Res.*, 1993, vol. 10, 857-864 [0006]

*Pharm. Res.*, 1988, vol. 5, 341-346 [0006]

10 *Int. J. of Pharmaceutics*, 1994, vol. 108, 141-148 [0006]

**LINDMARK.** *Pharmaceutical Research*, 1997, vol. 14, 930-935 [0009]

**ARTURSSON P. J.** *Pharm. Sci.*, 1990, vol. 79, 476-482 [0040]

15 **DOLUISIO J. T. et al.** *Journal of Pharmaceutical Science*, 1969, vol. 58, 1196-1200 [0044]

**BRAYDEN D.** *Drug Delivery Pharmaceutical News*, 1997, vol. 4 (1) [0044]

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Composición en una forma de dosificación oral sólida que comprende un fármaco hidrofílico o macromolecular, una sal de ácido graso de cadena media, la cual es un sólido a temperatura ambiente y tiene una longitud de cadena carbonada de desde 8 hasta 14 átomos de carbono, como un potenciador para promover la absorción del fármaco en el intestino, y opcionalmente, de forma adicional cualquiera de un polímero controlador de la velocidad, un diluyente, un lubricante, un desintegrante, un plastificante, un agente antiadherente, un agente opacificante, un pigmento, un aromatizante, en donde la forma de dosificación oral es un comprimido, un multiparticulado compresible para formar un comprimido, o una cápsula que contiene un multiparticulado.

2. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en la cual la sal de ácido graso de cadena media es el único potenciador para promover la absorción del fármaco en el intestino.

15 3. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1 ó 2, en la cual dicho potenciador es una sal sódica.

4. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 3, en la cual dicho potenciador se selecciona de entre el grupo consistente en caprilato sódico, caprato sódico y laurato sódico.

20 5. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el fármaco es un péptido, una proteína, un oligosacárido, un polisacárido, una hormona o análogo de la misma, una interleuquina o análogo de la misma, un anticoagulante o análogo del mismo, un bisfosfonato, un pentasacárido, un antígeno, o un adyuvante.

25 6. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 5, en la cual el fármaco es un fármaco anticoagulante y se selecciona de entre la heparina, la heparina de bajo peso molecular, los heparinoides, la hirudina, y los análogos de los mismos.

7. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 6, en la cual el fármaco es heparina.

30 8. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 6, en la cual el fármaco es heparina de bajo peso molecular.

9. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 5, en la cual el fármaco es bisfosfonato.

35 10. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 9, en la cual el fármaco es alendronato.

11. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 9, en la cual el fármaco es etidronato.

40 12. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el fármaco y el potenciador están presentes en una proporción de desde 1:100000 hasta 10:1 (fármaco:potenciador).

45 13. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un diluyente que es un relleno inerte seleccionado de entre la celulosa microcristalina, la lactosa, el fosfato de calcio dibásico, los sacáridos, y las mezclas de los mismos.

14. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 13, en la cual el relleno inerte es lactosa seleccionada de entre el monohidrato de lactosa y la lactosa anhidra.

50 15. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un sacárido seleccionado de entre el manitol, almidón, sorbitol, sacarosa, y glucosa.

55 16. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un lubricante seleccionado de entre el dióxido de silicón coloidal, el talco, el ácido esteárico, el estearato de magnesio, y el estearato cálcico.

60 17. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un desintegrante seleccionado de entre la polivinilpirrolidona ligeramente entrecruzada, el almidón de trigo, el almidón de patata, el almidón de maíz, y los almidones modificados, la croscarmelosa sódica, la povidona entrecruzada, el glicolato sódico de almidón, y las combinaciones de los mismos.

18. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación sostenida.

65 19. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 18, en la cual la forma de dosificación comprende un polímero controlador de la velocidad.

## ES 2 301 477 T3

20. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 19, en la cual el polímero controlador de la velocidad es el HPMC.

5 21. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual es un comprimido o una cápsula que tiene un recubrimiento entérico.

10 22. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 19, en la cual el polímero controlador de la velocidad se selecciona de entre el poli(ácido acrílico), poliacrilato, poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, y mezclas de los mismos.

23. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la forma de dosificación es un comprimido.

15 24. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 23, en la cual la forma de dosificación es un comprimido multicapa.

25. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la cual la forma de dosificación es un multiparticulado compresible para forma un comprimido.

20 26. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la cual la forma de dosificación es una cápsula que contiene un multiparticulado.

25 27. Forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 26, en la cual la cápsula es una cápsula de gelatina dura o blanda.

28. Forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento del cuerpo animal o humano mediante terapia.

30 29. Uso de un fármaco hidrofílico o macromolecular y un potenciador de sal de ácido graso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición médica tratable mediante el fármaco hidrofílico o macromolecular, en el cual el fármaco y potenciador se preparan en una forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

35 30. Proceso para la fabricación de una composición en forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que comprende los pasos de:

40 a) mezclar un fármaco hidrofílico o macromolecular con un potenciador, y opcionalmente constituyentes adicionales, para formar una mezcla; en donde el potenciador es una sal de ácido graso de cadena media, la cual es sólida a temperatura ambiente y tiene una longitud de cadena carbonada de desde 8 hasta 14 átomos de carbono;

b) formar la forma de dosificación oral sólida a partir de la mezcla

45 i) mediante la compresión directa de la mezcla, o

ii) mediante la granulación de la mezcla para su incorporación en la forma de dosificación oral sólida, o

50 iii) secando la mezcla mediante pulverización para formar un multiparticulado para su incorporación en la forma de dosificación oral sólida.

31. Proceso según la reivindicación 30, en el cual el fármaco y el potenciador se mezclan en una proporción de desde 1:100000 hasta 10:1 (fármaco:potenciador).

55

60

65

Figura 1

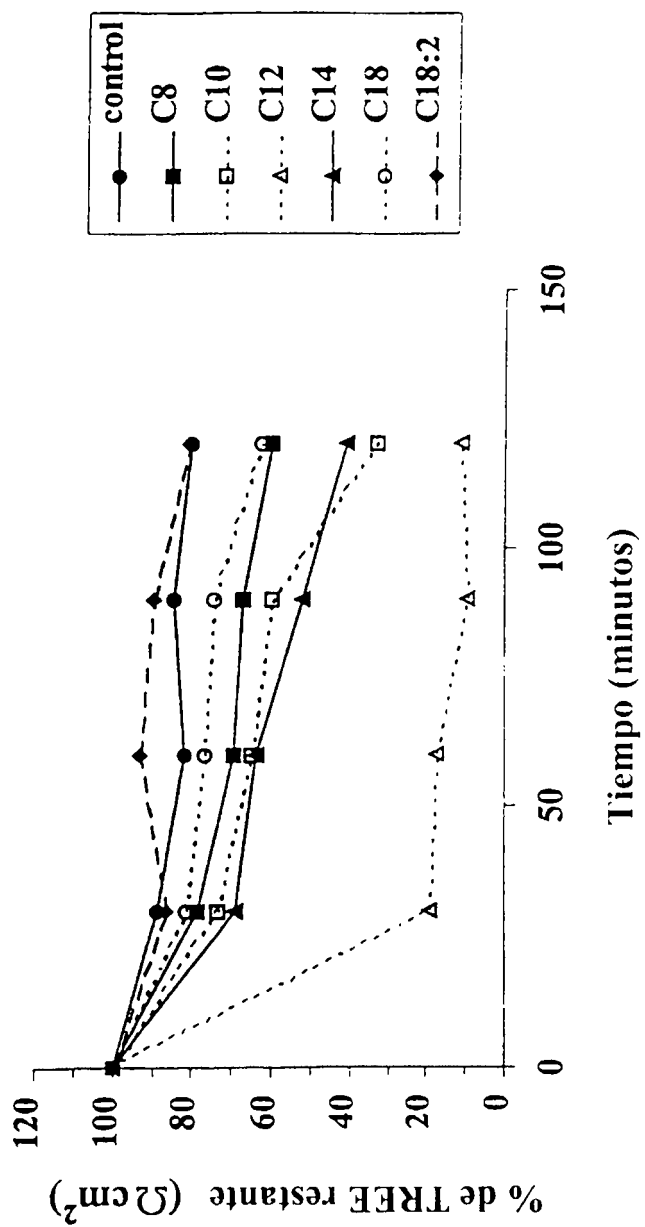




Figura 2

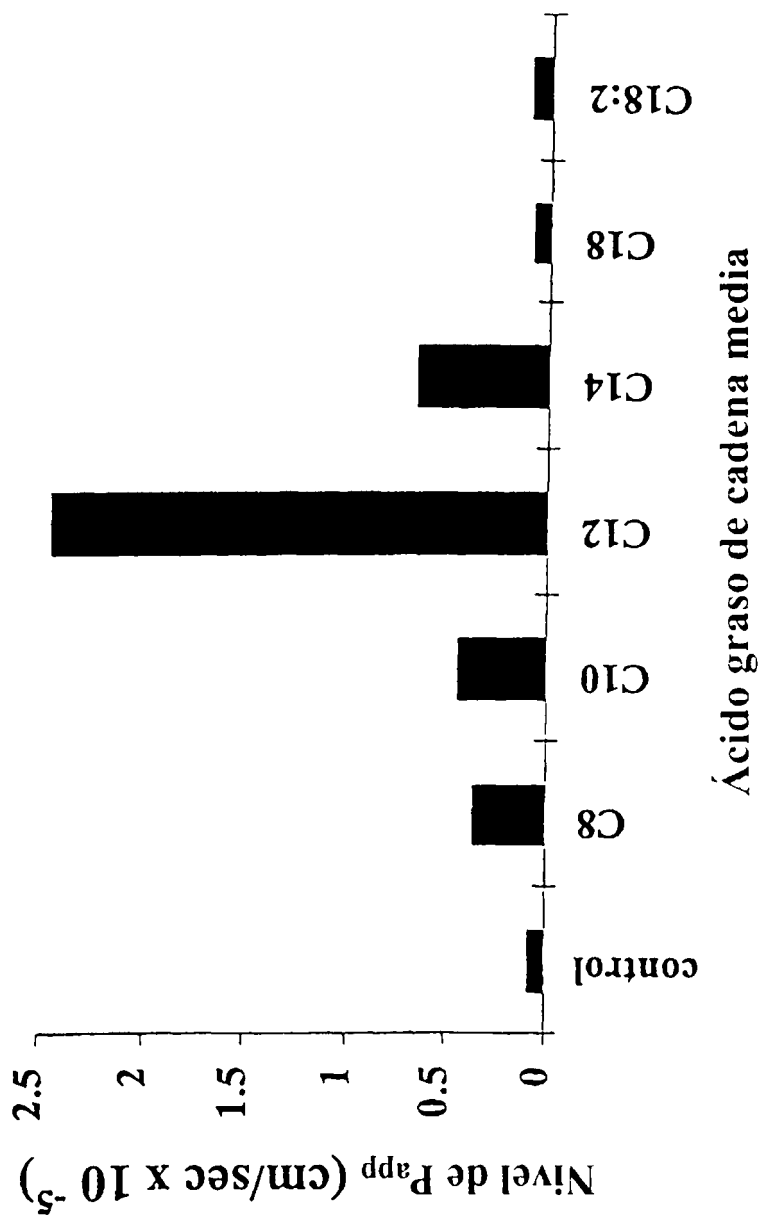
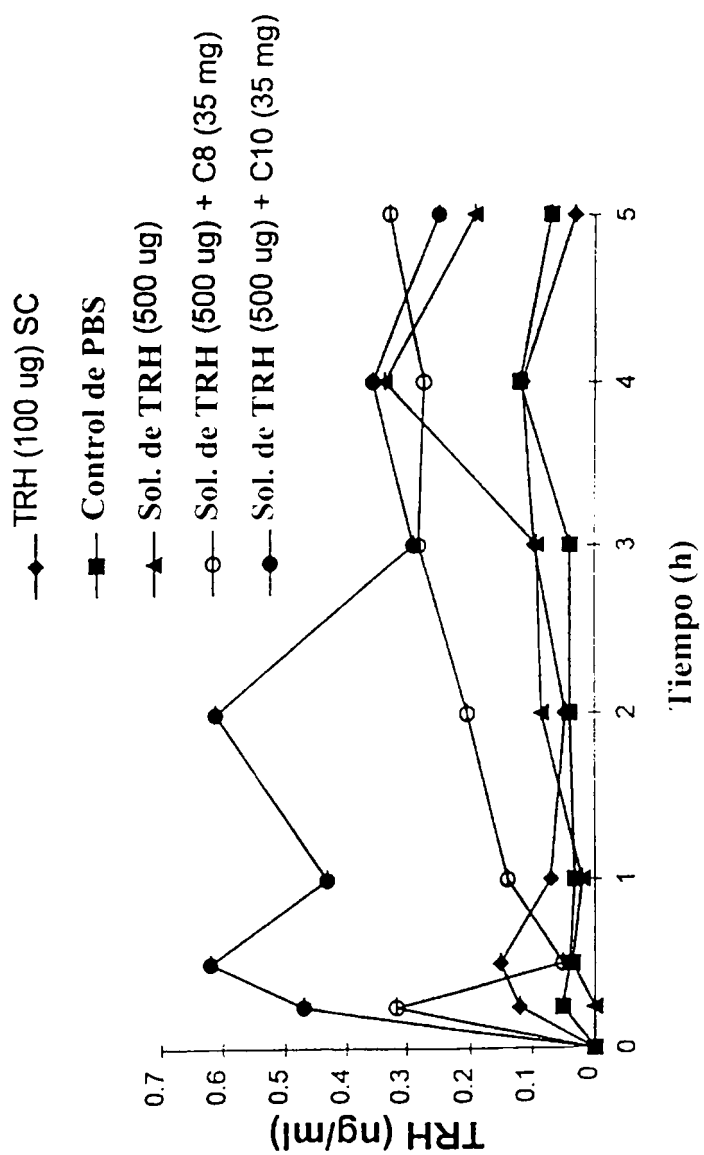


Figura 3



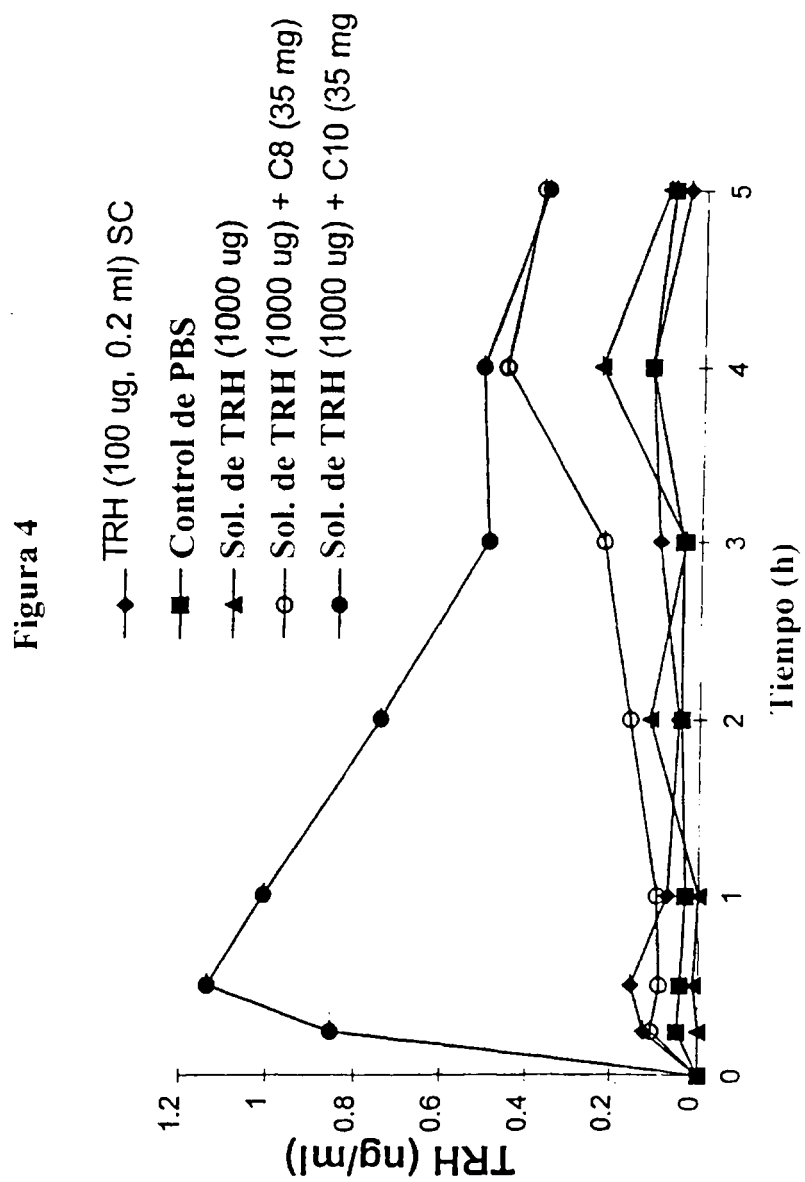


Figura 5

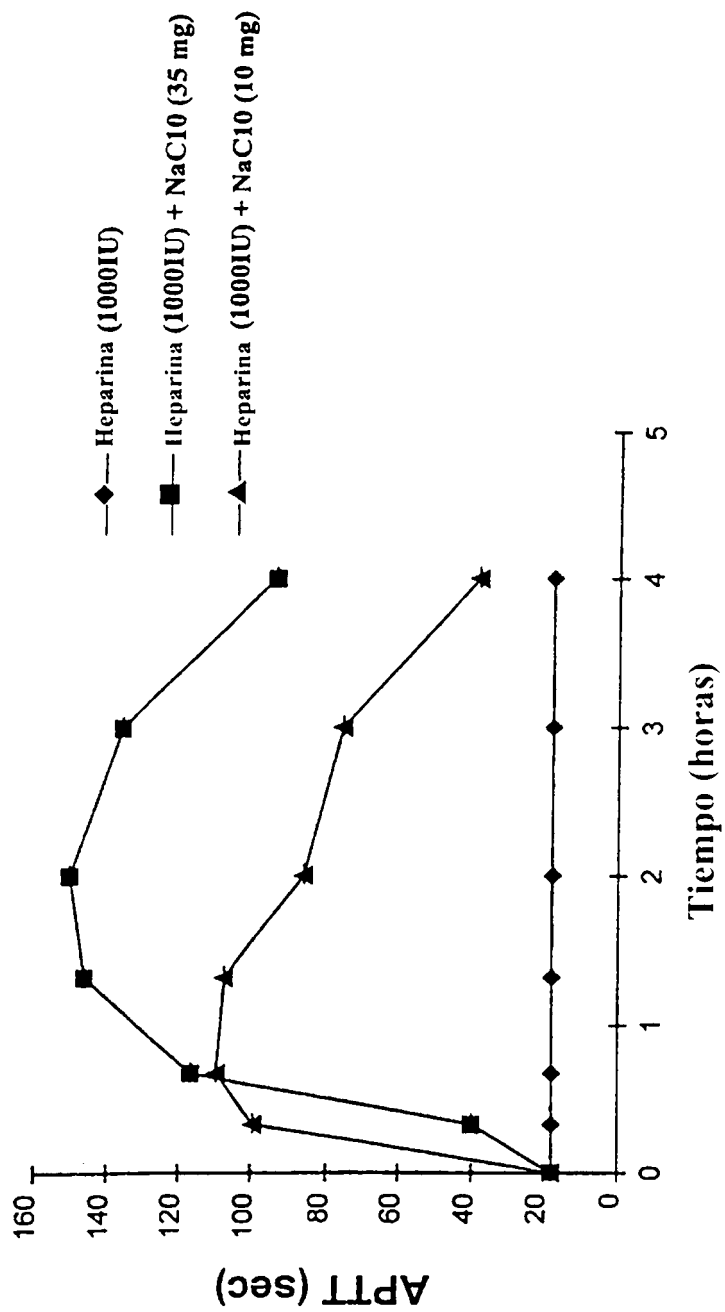


Figura 6

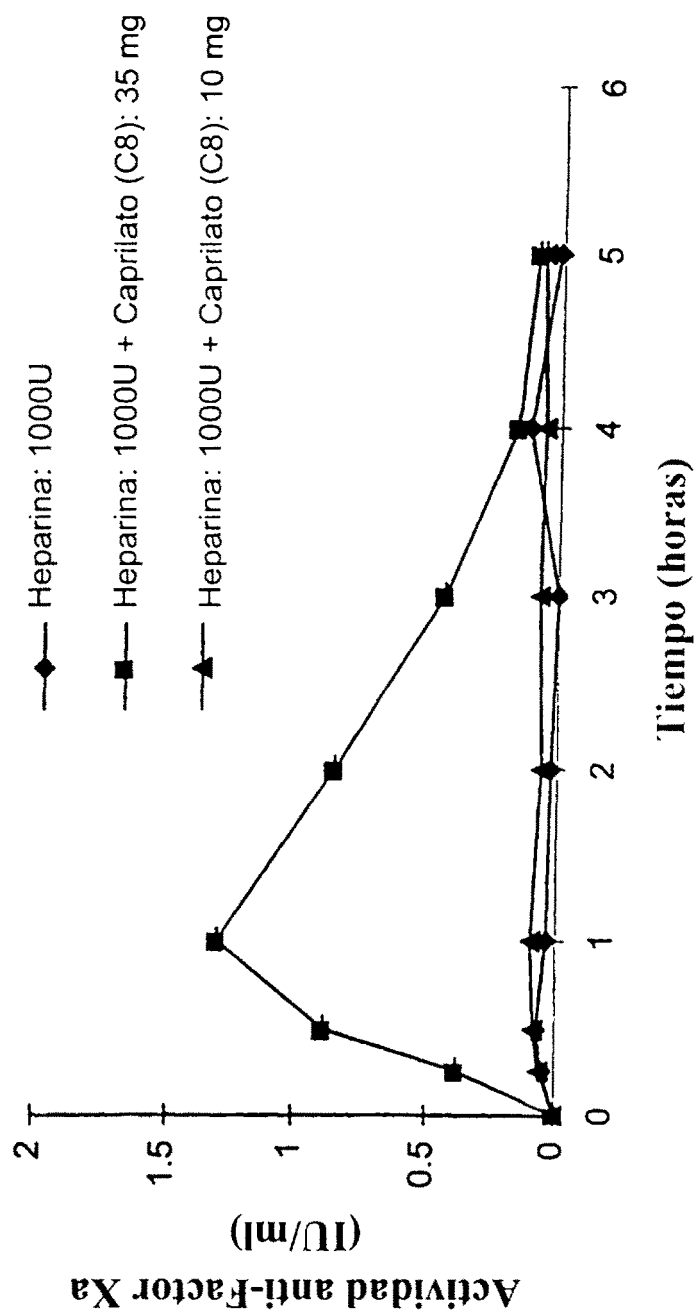


Figura 7

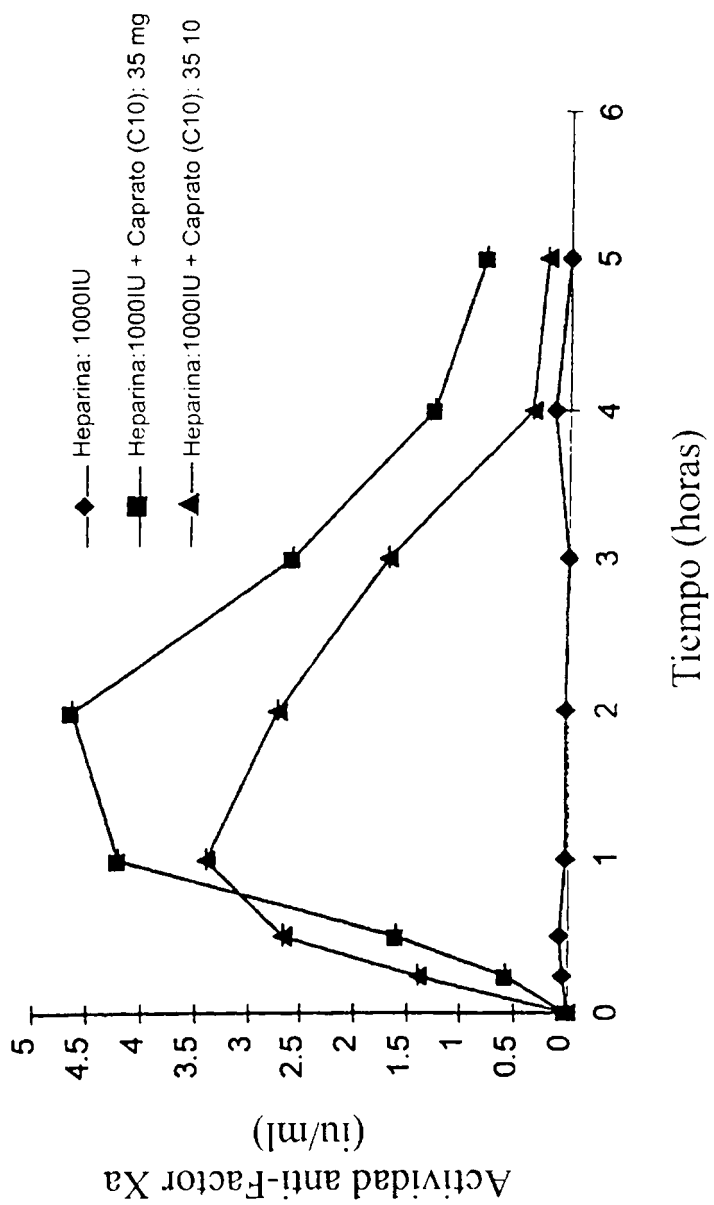
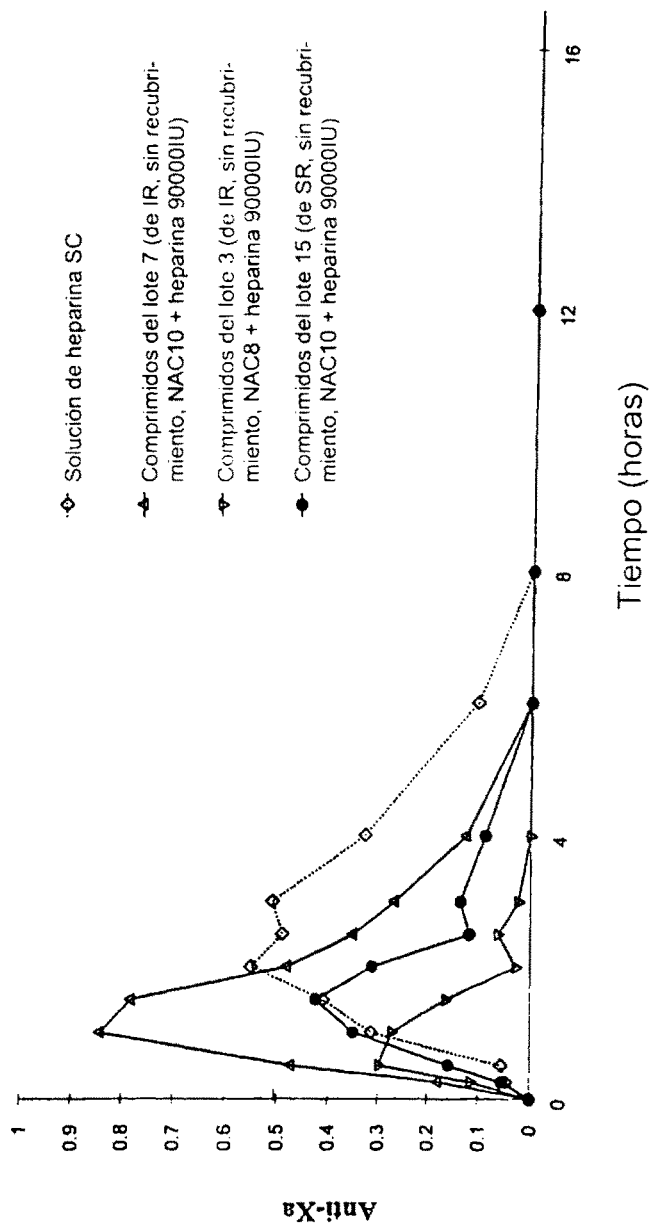


Figura 8



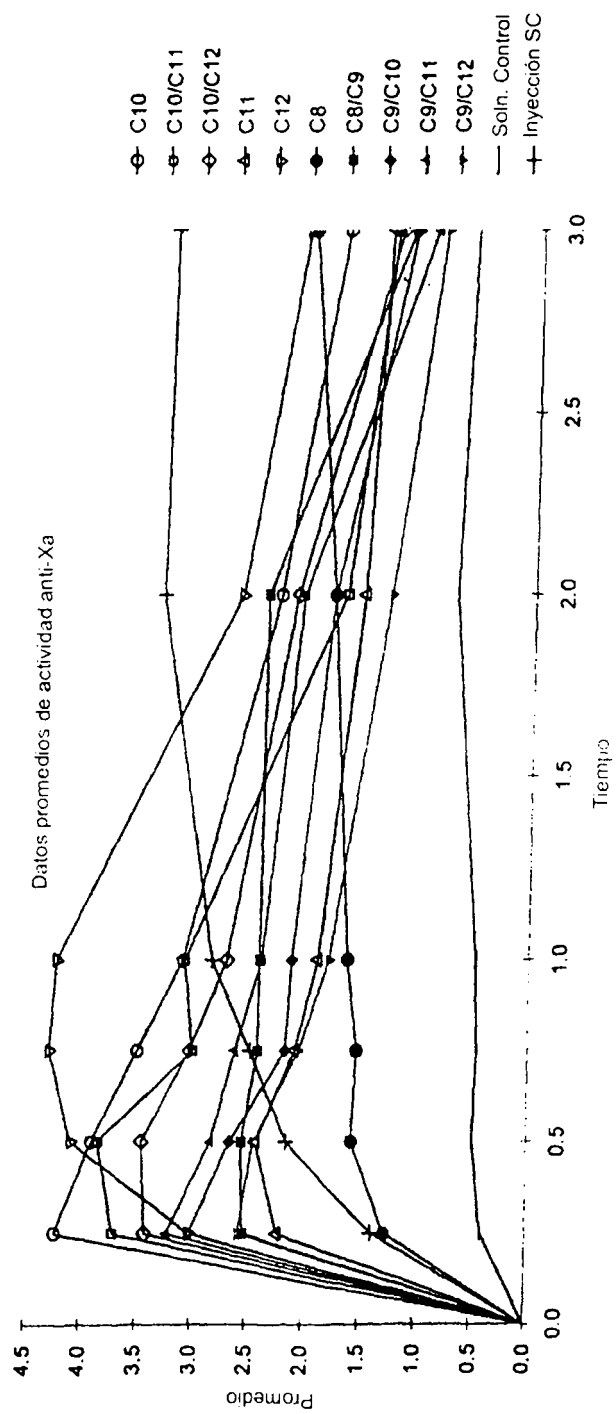
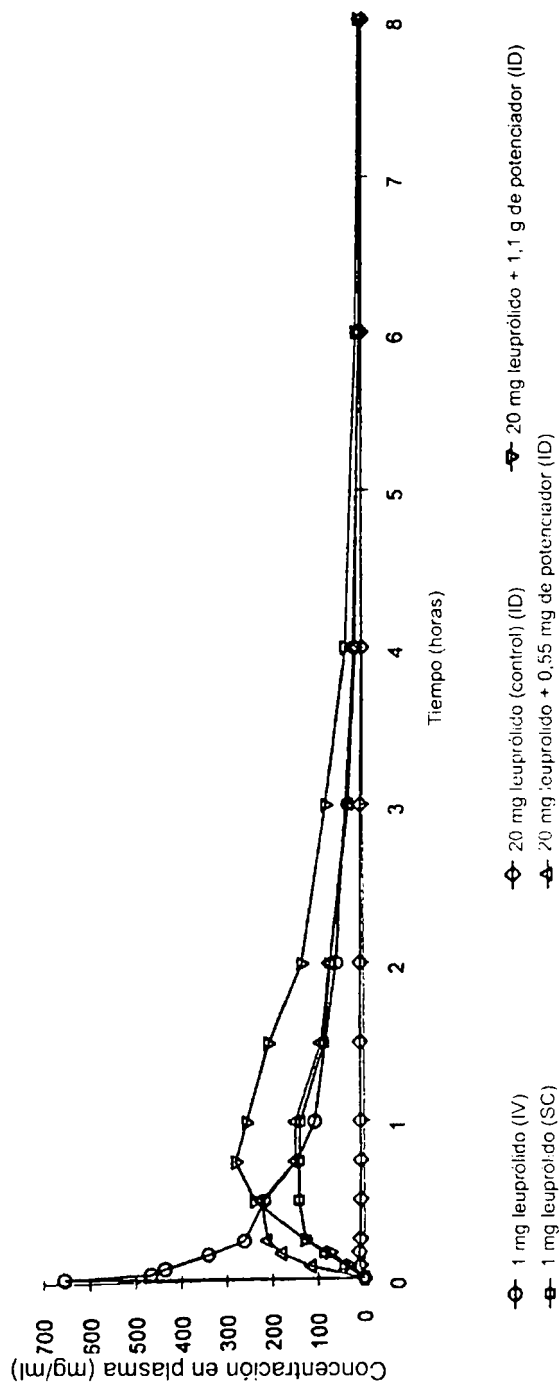


Figura 9





**Figura 10**

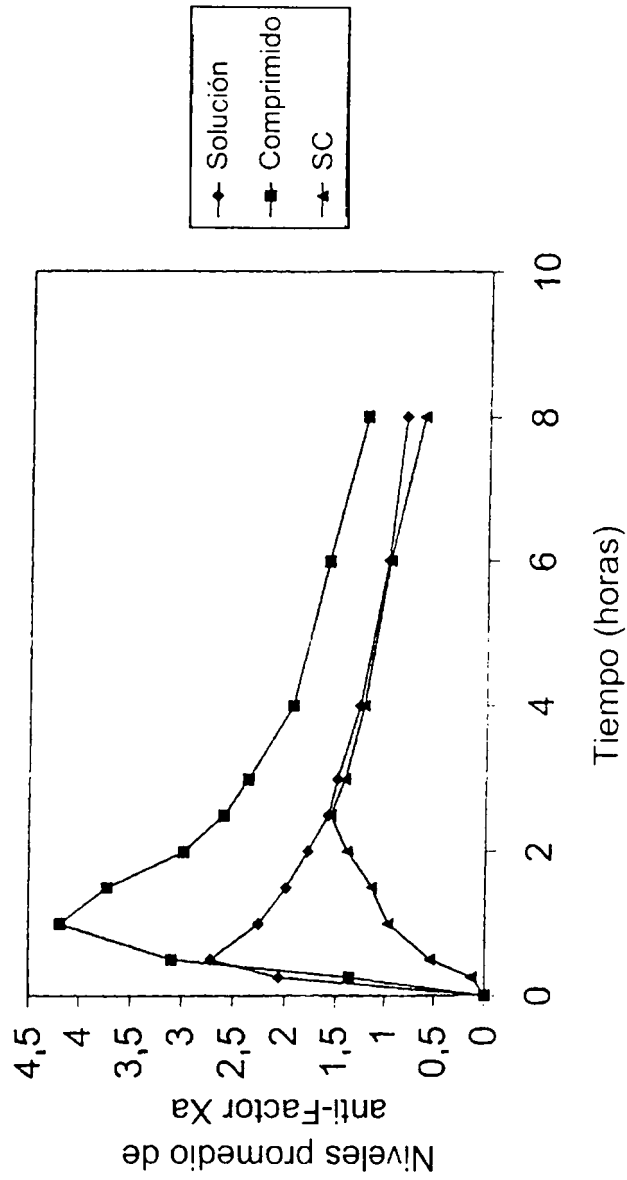


Figura 11

Datos promedio anti-Xa

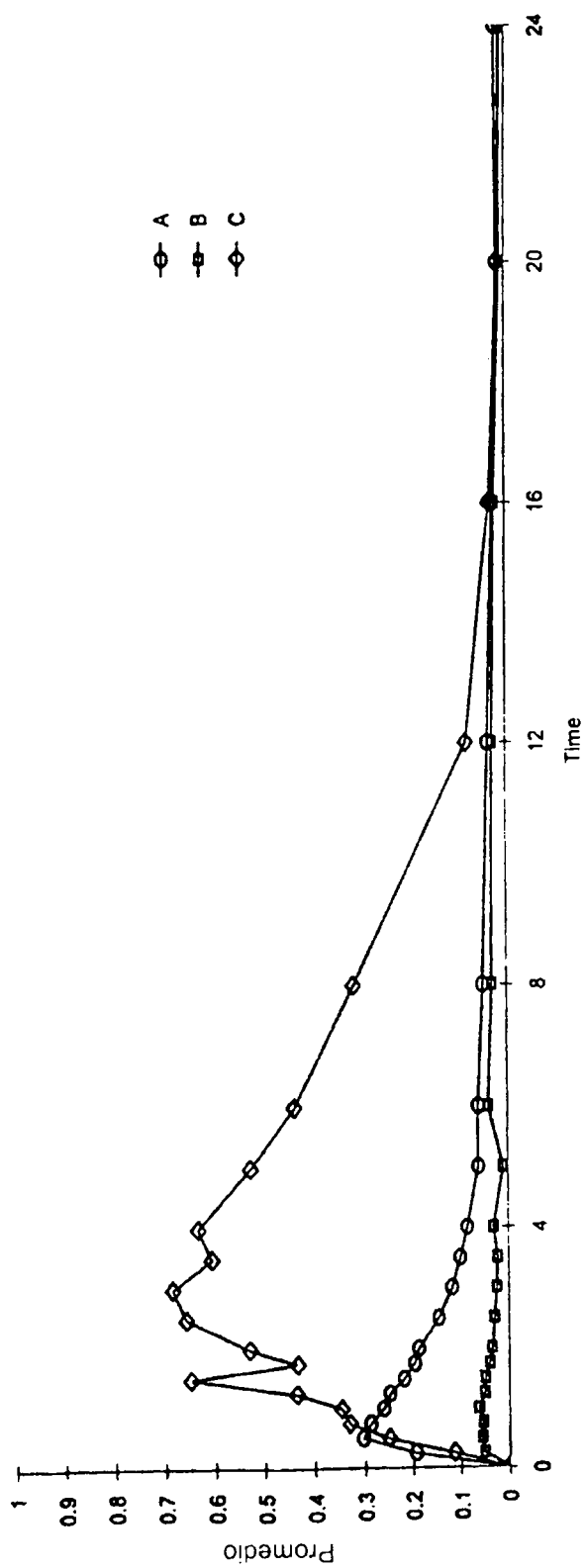
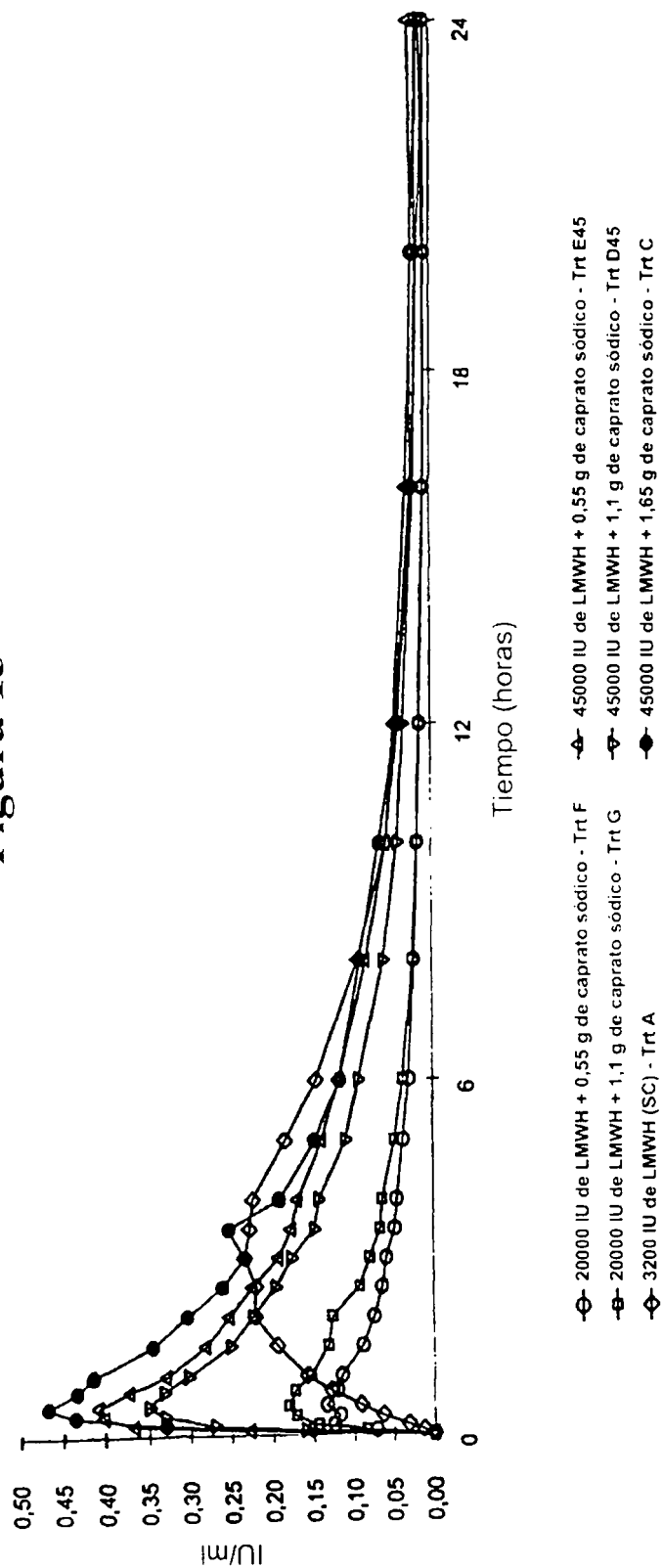


Figura 12

Figura 13



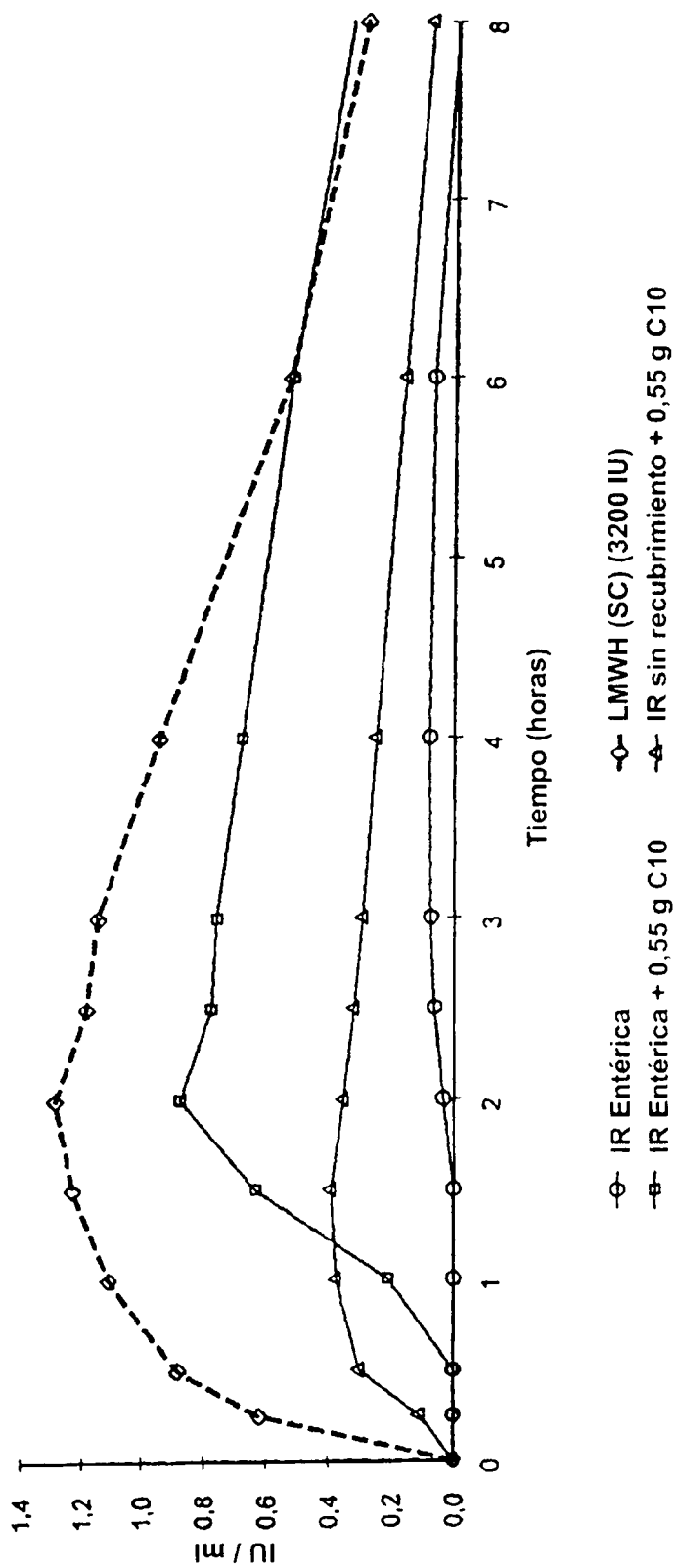


Figura 14

GRAFICA PROMEDIO (Línea base corregida)

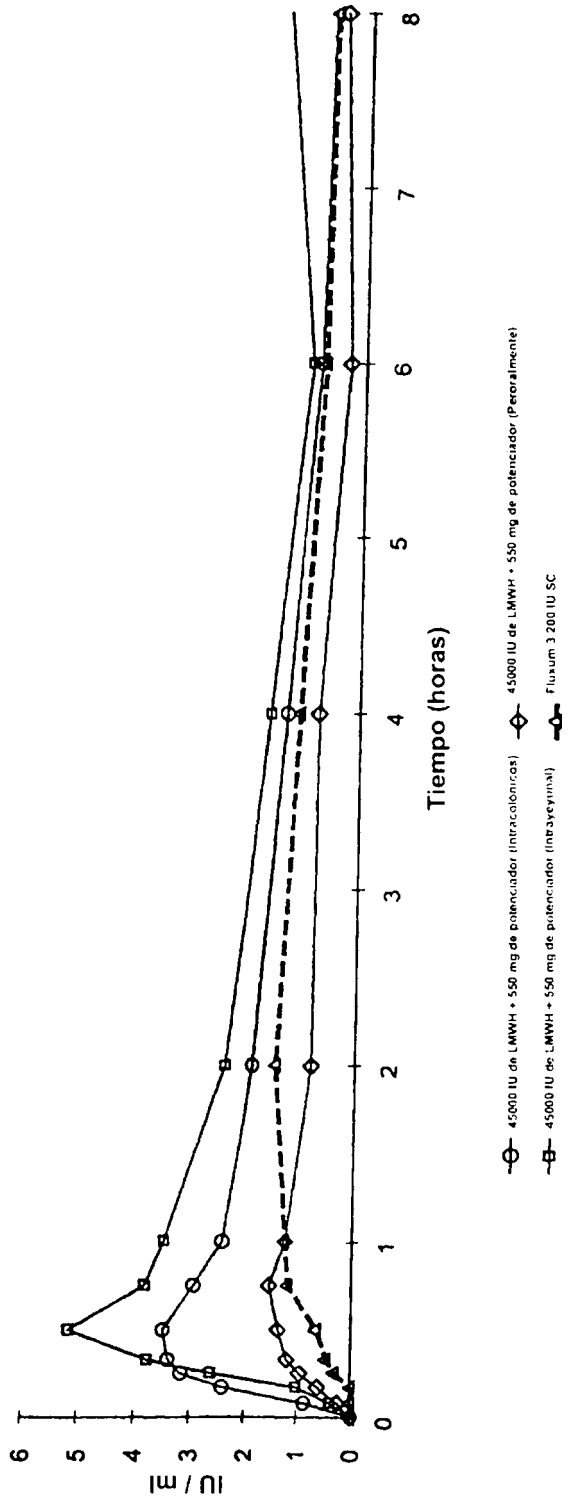


Figura 15