



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 225 183**

⑤① Int. Cl.7: **A61K 9/50**

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00949361 .0**

⑧⑥ Fecha de presentación: **27.06.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1194131**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **10.04.2002**

⑤④ Título: **Formas farmacéuticas de liberación controlada.**

③⑩ Prioridad: **28.06.1999 EP 99401606**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2005

⑦③ Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

⑦② Inventor/es: **Andre, Frédéric;**
Lewis, Gareth;
Mignonneau, Jérôme y
Ribardiere, Agnès

⑦④ Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 225 183 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).

ES 2 225 183 T3

DESCRIPCIÓN

Formas farmacéuticas de liberación controlada.

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas de liberación controlada que producen por lo menos un impulso cíclico, el cual es una liberación controlada rápida y completa de una sustancia farmacéutica un tiempo fijo tras la administración.

10 La mayoría de las sustancias farmacéuticamente activas administradas oralmente se dan como formas convencionales de liberación inmediata o liberación rápida. De este modo, siempre que la liberación y la absorción del fármaco sean rápidas, el perfil de tiempo de concentración de la sustancia activa en la sangre u otro compartimiento del cuerpo depende de la cinética de la eliminación de la molécula del cuerpo, y de la distribución y la cinética de distribución en diferentes compartimientos y tejidos del cuerpo.

15 Esto limita el tiempo que pasa el fármaco en los componentes del cuerpo y, de este modo, el tiempo de acción del fármaco. Por esta razón, para aumentar el tiempo de permanencia del fármaco se emplean formas farmacéuticas de liberación prolongada, permitiendo una dosificación menos frecuente. En el pasado, se ha considerado a menudo que para la mayoría de los fármacos existe un nivel de plasma óptimo y, de este modo, la mejor formulación será aquella que proporcione unos perfiles de concentración de plasma tan aproximadamente constantes como sea posible, y que permita una frecuencia de dosificación reducida.

Sin embargo, dichos modelos de liberación que proporcionan niveles del plasma constantes no siempre son óptimos.

25 La mayoría de las veces, los procesos fisiológicos de hecho no son constantes en el tiempo y para casi todas las funciones del cuerpo se muestran ritmos circadianos, así como síntomas de ciertas enfermedades.

30 Por ejemplo, los ataques de infarto de miocardio e isquemia y angina de pecho son más frecuentes entre las 6 y las 12 horas de la mañana, y se producen particularmente en las 4 horas después de despertar. De este modo, sería preferible, en el tratamiento de estas enfermedades, asegurar niveles sanguíneos relativamente altos del fármaco en ese periodo. Por ejemplo, una administración por la tarde a las 21:00h podría implicar entonces un aumento del ritmo de liberación de 7-10 horas aproximadamente tras la administración.

35 Ejemplos de otras enfermedades y síntomas que muestran un modelo circadiano son las enfermedades inflamatorias, asma nocturno, migraña y dolor de cabeza, úlcera, incluso úlcera perforada, dolor de difícil cura y dolor de artritis reumatoide.

40 Por lo tanto, las formas farmacéuticas de liberación controlada que producen un impulso cíclico están adaptadas particularmente en el tratamiento de las enfermedades que se han citado aquí anteriormente y sus síntomas. En otras palabras, pueden utilizarse para los correspondientes tratamientos cronoterapéuticos.

45 Se sabe también que la liberación de fármaco en forma de impulso en lugar de liberación lenta y constante puede reducir la pérdida por un efecto de primer paso saturable como en el caso de la levodopa o el propoxifeno. Además, determinados receptores son inactivados por estímulos prolongados, y un suministro a impulsos, o de activación y desactivación, puede vencer este efecto.

50 Como ventaja adicional, una liberación cíclica puede permitir el marcado de un fármaco en un sitio determinado del tracto gastrointestinal, en particular el colon. Esto depende del tiempo de tránsito aproximadamente constante de una forma farmacéutica a través del intestino delgado. Una liberación rápida del fármaco en el colon puede tener las ventajas de permitir una elevada concentración local y una mejor absorción, ya que la absorción de muchos fármacos es mucho más lenta y menos completa desde el colon que desde el intestino delgado, y la absorción puede llegar a ser la etapa que limite la velocidad en lugar de la liberación de la forma farmacéutica.

55 Por lo tanto, está claro que las formulaciones que producen un impulso cíclico son útiles, por ejemplo, tal como descrito anteriormente, para obtener un perfil de concentración de plasma sanguíneo no constante compatible con el objetivo terapéutico y óptimo para el mismo, o para compensar las diferencias en la velocidad y la magnitud de la absorción en las diferentes zonas del tracto gastrointestinal, y obtener así niveles sanguíneos que fluctúen mínimamente en todo el periodo de dosificación.

60 Las formas farmacéuticas de liberación controlada que producen por lo menos un impulso cíclico también pueden resultar útiles como tratamiento complementario de un tratamiento inicial. Por ejemplo, el efecto de una sustancia activa inicial que actúe rápidamente puede suprimirse o puede completarse por una segunda sustancia activa liberada un tiempo fijo después de la administración de la forma de dosificación que comprenda ambas sustancias activas.

65 Hasta ahora, uno de los procedimientos conocidos para conseguir un impulso cíclico de una sola entidad galénica consiste en cubrir un núcleo que comprende la sustancia activa con un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato que contienen grupos cuaternarios de amonio. Éstos se denominan copolímeros de metacrilato de amonio.

ES 2 225 183 T3

Las formas farmacéuticas formuladas a partir de los núcleos recubiertos que se han descrito aquí anteriormente pueden proporcionar perfiles de liberación sigmoidales pero no perfiles de impulsos cíclicos reales. En otras palabras, la velocidad de liberación conseguida a menudo no es lo suficientemente elevada. Y otro inconveniente de esta técnica está asociado al hecho de que de los núcleos recubiertos no se libera una gran cantidad de fármaco.

5

El primer objetivo de la presente invención está asociado entonces a una forma farmacéutica para una liberación por impulsos cíclicos, de manera que la velocidad de liberación sea nula o muy pequeña durante un tiempo fijo y después todo el fármaco comprendido en la forma farmacéutica se libere rápidamente.

10

De hecho, el solicitante ha encontrado sorprendentemente que la suma de pequeñas cantidades de un surfactivo en un núcleo que comprende la sustancia activa, el cual se encuentra cubierto con al menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio tal como se ha descrito anteriormente, proporcione un impulso acelerado retardado, y una liberación sustancialmente más completa del fármaco.

15

El término "partícula" en toda la descripción comprende todas las entidades galénicas conocidas de forma muy diversa, tales como píldoras, bolitas, gránulos o esferoides.

20

El núcleo puede ser una pastilla o una partícula y la forma farmacéutica puede ser monolítica, es decir, una única pastilla, o de múltiples partículas, es decir, varias pastillas o bien un gran número de partículas. Las partículas múltiples pueden disponerse dentro de una cápsula. Alternativamente, puede comprimirse un gran número de partículas en una pastilla que se desintegre en fluidos acuosos, liberando las partículas.

25

Por motivos de simplicidad, la partícula o la pastilla resultante se denomina, en toda la descripción, "partícula de liberación retardada", "pastilla de liberación retardada", o de manera más general "núcleo recubierto de liberación retardada".

De este modo, la presente invención, como primer objetivo, dispone:

30
35

- un núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, el cual comprende sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, caracterizado en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, siendo dichos surfactivos de carácter catiónico o zwitteriónico incluyendo mezclas de surfactivos catiónicos o zwitteriónicos y en una cantidad entre un 10 y un 50% respecto a la cantidad de copolímero de metacrilato de amonio en el recubrimiento,

o bien

40
45

- un núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, que comprende sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, caracterizado en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, siendo dichos surfactivos de carácter catiónico o zwitteriónico incluyendo mezclas de surfactivos catiónicos o zwitteriónicos, seleccionándose los surfactivos catiónicos entre propionato de trimetil-dimiristoil-amonio, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio, bromuro de dimetil-didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cetrimida, y seleccionándose los surfactivos zwitteriónicos entre N-alquilbetainas, C-alquilbetainas, N-alquilamidobetainas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.

50

Formas alternativas de núcleos recubiertos se describen, por ejemplo, en WO 97 232 19, WO 95 03052, y EP 0 386 967.

55

La presente invención también dispone formas farmacéuticas monolíticas o en múltiples partículas que comprenden dichos núcleos recubiertos de liberación retardada, que producen un único impulso cíclico.

60

La presente invención también dispone el procedimiento de fabricación de núcleos recubiertos de liberación retardada y las formas farmacéuticas que los contiene.

65

El metacrilato de amonio puede ser de dos tipos, A y B. Éstos los fabrica por ejemplo Röhm Pharma como Eudragit®RS y Eudragit®RL, respectivamente. El tipo A, como el Eudragit®RS, es relativamente impermeable al agua y de moléculas pequeñas, y el Eudragit®RL es relativamente permeable.

65

De acuerdo con la invención, pueden incorporarse otros polímeros y adyuvantes farmacéuticos conocidos para los expertos en formulación farmacéutica en el recubrimiento. Los polímeros pueden incluir derivados de celulosa como etilcelulosa o hidroxipropil metil celulosa (o hipromelosa), y otros adyuvantes son plastificantes tales como monoglicéridos diacetilados o citrato de trietilo, y agentes antiadherentes tales como el talco.

ES 2 225 183 T3

De acuerdo con la presente invención, el surfactivo adicional es de carácter catiónico o bien anfótero y/o zwitteriónico.

De hecho, en el recubrimiento de polímero se difunde un surfactivo adicional, y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades de la película.

Ejemplos de dichos surfactivos catiónicos son propionato de trimetil-dimiristoil-amonio, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de cetil-trimetil amonio (CTAB), bromuro de dimetil-didodecil-amonio (DDAS(12)), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio o cetrimida. Pueden utilizarse igualmente otras sales de los surfactivos catiónicos anteriores.

Ejemplos preferidos de surfactivos catiónicos son el cloruro de benzalconio y el cloruro de cetilpiridinio.

Ejemplos de surfactivos zwitteriónicos son las N-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas tales como 1 acocamidopropilbetaína; las N-alquilglicinas y las fosfatidilcolinas o lecitinas.

La presente invención también se extiende al uso de mezclas de surfactivos catiónicos y/o zwitteriónicos, especialmente mezclas de los surfactivos citados anteriormente.

Pueden seleccionarse sustancias activas apropiadas de, por ejemplo, hormonas, polisacáridos, polipéptidos, esteroides, hipnóticos y sedantes, psicotónicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, miorrelajantes, agentes antiparkinson, analgésicos, antiinflamatorios, contractores musculares, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes neoplásticos antiandrogénicos, antineoplásticos, hipoglicémicos, agentes anti-enteritis, y agentes diagnósticos.

Ejemplos de sustancias activas útiles en la presente invención incluyen diltiacem, teofilina, felodipina, verapamil, clonidine, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, molsidamina, indometacina, sulindaco, indoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofen, diclofenaco, ácido tiaprofénico, naproxeno, mizolastin, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptán, naratriptán, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozole, morfina, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, alclofenaco, mefenámico, alfuzosina, prazosina, tamsulosina, levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacológicamente activos.

Las formas farmacéuticas se formulan preferiblemente con el fin de obtener una liberación por impulsos cíclicos independiente del pH. La manera preferida para lograr dicha liberación, en el caso de un fármaco básico, es añadir un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable a la forma farmacéutica, de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto en la materia. Se prefieren dichas formas farmacéuticas.

Estos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por ejemplo entre ácido maléico, tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, ácido atípico o succínico y sus sales ácidas, si existen, en forma de racematos o isómeros, si existen. De acuerdo con la invención, ácidos particularmente preferidos son el tartárico, fumárico, cítrico, y succínico y sus sales ácidas.

La cantidad de surfactivo catiónico o zwitteriónico que puede utilizarse con la presente invención puede variar pero preferiblemente se encuentra entre un 10 y un 50% respecto a la cantidad de copolímero de metacrilato de amonio en el recubrimiento.

La forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluye cápsulas, pastillas, pastillas de revestimiento múltiple, granulados.

Se describen a continuación diversas formulaciones que ilustran el primer objetivo de la presente invención, es decir, formas farmacéuticas que producen un único impulso cíclico:

(1) partículas de liberación retardada que contienen un fármaco:

Se trata de partículas de dimensiones de, por ejemplo, 0,2 a 2 mm de diámetro, que comprenden además del fármaco por lo menos un surfactivo catiónico en el núcleo y con un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio.

Las partículas pueden fabricarse a través de cualquiera de los procedimientos conocidos por el experto en la materia: granulación en un granulador de alta velocidad, expulsión seguida de esferoidización, recubrimiento gradual de una bolita con una mezcla que comprende el fármaco, etc. La bolita puede consistir normalmente en cualquier sustancia farmacéutica comúnmente utilizada, sacarosa, sacarosa y almidón, manitol, celulosa microcristalina.

Las partículas se recubren para la liberación retardada con un recubrimiento que comprende uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Además, el recubrimiento puede comprender uno o más otros polímeros impermeables al agua y a las moléculas del fármaco, tal como etilcelulosa, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa,

ES 2 225 183 T3

cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo. El recubrimiento también puede comprender uno o más polímeros que sean permeables al agua, tal como hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa.

5 La composición de la mezcla y la cantidad de recubrimiento aplicado se regula para permitir una hidratación gradual de la película y un perfil de liberación retardada.

10 El núcleo puede comprender otras sustancias necesarias, en particular un ácido orgánico para mantener constante el pH en el interior de la partícula. En una realización ventajosa de la invención, el núcleo queda separado del recubrimiento exterior por una capa de polímeros solubles en agua tales como hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, y polivinilpirrolidina.

Las partículas pueden llenarse en una única forma farmacéutica como una cápsula de gelatina.

15 (2) pastillas de liberación retardada que comprenden un fármaco y por lo menos un surfactivo catiónico en el núcleo y con un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio.

Se formulan mediante procedimientos bien conocidos para el experto en la materia.

20 Además del fármaco y el surfactivo catiónico, pueden comprender excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo uno o más diluyentes, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón; y puede contener otros excipientes.

25 Pueden incluir uno o más ligantes, por ejemplo hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa y povidona, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, gliceril estearato, y gliceril behenato, desintegradores, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa, antiadherentes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal. En particular, puede añadirse un ácido farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de las sustancias activas básicamente independientemente del pH del medio del externo.

30 Las pastillas pueden prepararse por compresión de una mezcla simple o un granulado, seguido de un recubrimiento con una solución del polímero.

35 Las mini-pastillas comprendidas también en la invención son pastillas con unas dimensiones de 3 mm o menos. Pueden utilizarse para conseguir formas farmacéuticas para una liberación por impulsos cíclicos. Pueden fabricarse utilizando los mismos componentes tal como se ha descrito anteriormente.

40 Las pastillas de liberación retardada pueden recubrirse con una capa de recubrimiento de polímero similar a las descritas anteriormente para los sistemas de múltiples partículas. Sin embargo, excepto en el caso de las mini-pastillas, puede ser necesaria alguna modificación del recubrimiento debido a la diferencia de área superficial de la forma farmacéutica.

45 Normalmente es necesario aplicar en la pastilla un recubrimiento más grueso que en las partículas y, de este modo, puede ser necesaria una proporción más elevada de polímeros permeables al agua en la composición del recubrimiento. El núcleo también estar separado del recubrimiento exterior por una capa de polímeros solubles en agua, tal como hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, y polivinilpirrolidona.

Las pastillas de liberación retardada o las mini-pastillas pueden utilizarse solas. Las mini-pastillas también pueden llenarse en envolturas tales como cápsulas duras de gelatina.

50 Además, como objetivo adicional, la invención también incluye todas las formas farmacéuticas que comprendan núcleos recubiertos de liberación retardada de acuerdo con la invención combinados entre sí para dar un perfil de liberación "gradual" o con otras entidades galénicas. Estas otras entidades galénicas pueden ser, por ejemplo, sistemas de liberación inmediata o sostenida.

55 Tal como se ha descrito anteriormente, estas otras formas farmacéuticas también pueden utilizarse, por ejemplo, en tratamientos cronoterapéuticos, para vencer el efecto de primer paso, o para mejorar la absorción según una parte determinada del tracto gastrointestinal.

60 Las otras entidades galénicas pueden contener la misma sustancia activa que la entidad de liberación retardada o una sustancia activa diferente. De hecho, al comprender dos sustancias activas diferentes, pueden formularse formas farmacéuticas, por ejemplo, para obtener el tratamiento complementario que se ha descrito anteriormente.

65 En particular, un objetivo de la presente invención está relacionado con composiciones farmacéuticas para una liberación dual cíclica, de manera que se produce inmediatamente un primer impulso de liberación y un segundo impulso de liberación queda retardada a un tiempo fijo.

Se muestran ejemplos de distintos tipos de perfiles que pueden obtenerse combinando formulaciones de acuerdo con la invención con otras entidades galénicas de la figura nº 1.

ES 2 225 183 T3

Las siguientes formulaciones ilustran este objetivo adicional de la invención, esto es, formas farmacéuticas que comprenden núcleos recubiertos de liberación retardada de acuerdo con la invención combinados entre sí para proporcionar un perfil de liberación “gradual” o con otras entidades galénicas:

- 5 (1) cápsula que comprende las partículas o las mini-pastillas de liberación retardada de acuerdo con la invención y entidades de liberación inmediata y/o sostenida.

La cantidad de partículas o mini-pastillas de liberación retardada requerida de acuerdo con la invención se combina con una o ambas de las opciones siguientes:

- 10 (i) partículas o mini-pastillas de liberación inmediata (no recubiertas) o un granulado o polvo de liberación inmediata;

- 15 (ii) partículas o mini-pastillas de liberación sostenida (recubiertas, liberación lenta) en cápsulas duras de gelatina del tamaño requerido.

También pueden combinarse partículas o mini-pastillas con diferentes perfiles de liberación retardada para proporcionar un perfil de liberación “gradual”.

- 20 (2) una pastilla que comprende partículas de liberación retardada de acuerdo con la invención incrustadas en una matriz de desintegración rápida.

La matriz también puede comprender la sustancia del fármaco. Pueden incluirse partículas de liberación sostenida (lenta) además de las partículas de liberación retardada.

- 25 Alternativamente, la pastilla puede consistir en una mezcla de partículas de liberación retardada y partículas de liberación inmediata no recubiertas que comprenden la sustancia activa, incrustadas en una matriz que no contiene fármaco.

- 30 Alternativamente, las partículas de liberación retardada pueden recubrirse además con una capa que comprende el fármaco y otros excipientes que permiten la liberación inmediata de esa capa, incrustados en una matriz que no contiene fármaco.

- 35 Alternativamente, la pastilla de liberación retardada puede consistir en una o más capas que comprenden partículas de liberación retardada que comprenden el fármaco, incrustadas en una matriz que no contiene fármaco y una o más capas que comprenden el fármaco en una matriz de liberación inmediata.

- 40 La matriz que rodea las partículas debe formularse preferiblemente para que la compresión en pastillas no interfiera en la integridad de la membrana que rodea las píldoras. En el contacto con fluido, la pastilla se desintegra, liberando rápidamente el fármaco, de la matriz, o las píldoras de liberación inmediata, o del recubrimiento de la partícula de liberación inmediata, o de la capa de liberación inmediata, y entonces, tras un intervalo de tiempo fijo, libera el fármaco de las partículas de liberación retardada.

- 45 En el caso de un fármaco básico, la partícula puede formularse con un ácido farmacéuticamente orgánico aceptable para así mantener el micro-pH de la partícula durante la liberación en condiciones de pH neutro.

- 50 La matriz puede consistir en sustancias farmacéuticas inertes tales como las conocidas para el experto en la materia de la formulación farmacéutica. En particular, la matriz puede incluir uno o más diluyentes tales como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón y uno o más desintegradores, por ejemplo crospovidona, croscarmelosa, y glicolato de almidón de sodio. Pueden incluirse también otros excipientes, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, gliceril estearato, y gliceril behenato, ligantes, por ejemplo hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa y povidona, antiadherentes, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

- 55 (3) cápsula que comprende una o más pastillas de liberación inmediata y una o más pastillas de liberación retardada.

- Las pastillas de liberación retardada se preparan tal como se ha descrito anteriormente. Las pastillas de liberación inmediata pueden elaborarse exactamente de la misma manera, excepto en que no van recubiertas, no requieren un surfactivo catiónico y normalmente no requieren la adición de un ácido. En lugar de la pastilla de liberación inmediata, o además de ésta, puede incluirse una o más pastillas de liberación sostenida (lenta) en la formulación.

- 60 (4) pastillas de recubrimiento múltiple.

- Las pastillas de liberación retardada se preparan tal como descrito anteriormente y se recubren a presión con un recubrimiento de liberación inmediata soluble o desintegrable.

65 **Relación de figuras**

La figura n° 1 muestra ejemplos de perfiles de liberación *in vitro* en los que la curva continua muestra un perfil de

ES 2 225 183 T3

liberación retardada (TR), la curva a trazos muestra la combinación de un perfil de liberación inmediata con un perfil de liberación retardada (IR + TR), y la curva de puntos muestra la combinación de un perfil de liberación inmediata y de un perfil de liberación sostenida con un perfil de liberación retardada (IR + SR + TR).

5 La figura n° 2 muestra un perfil de disolución *in vitro* de píldoras recubiertas que contienen hidroclicloruro de alfu-
zosina del ejemplo 1.

La figura n° 3 muestra un perfil de disolución *in vitro* de píldoras recubiertas que contienen hidroclicloruro de alfu-
zosina del ejemplo comparativo 1.

10 La figura n° 4 muestra un perfil de disolución *in vitro* de píldoras recubiertas que contienen hidroclicloruro de alfu-
zosina del ejemplo 2.

15 La figura n° 5 muestra un perfil de disolución *in vitro* de píldoras recubiertas que contienen hidroclicloruro de alfu-
zosina del ejemplo 3.

La figura n° 6 muestra un perfil de disolución *in vitro* de píldoras recubiertas que contienen hidroclicloruro de alfu-
zosina del ejemplo comparativo 3.

20 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla:

Ejemplo 1

25 *Cápsulas que contienen hidroclicloruro de alfuzosina y cloruro de cetilpiridinio - liberación lenta tras un largo intervalo
largo*

Se introdujeron 3325 g de bolitas *non-pareil* de malla 16/18 con hidroclicloruro de alfuzosina en un dispositivo de
secado y recubrimiento de lecho fluidizado GPCG3 con una suspensión de la siguiente condición:

30

hidroclicloruro de alfuzosina	5,0%	87,5 g
Alcohol polivinílico ¹	5,0%	87,5 g
35 Agua purificada	90,0%	1575 g

¹Mowiol 5-88[®] comercializado por Chimidis Hoechst

40 Después se recubrieron 1100 g de estas bolitas recubiertas con alfuzosina en un dispositivo de secado y recubri-
miento de lecho fluidizado GPCG1 utilizando una suspensión de la siguiente composición:

45

cloruro de cetilpiridinio	4,3%	43,4 g
ácido succínico	4,7%	46,9 g
hidroxipropil metil celulosa ²	5,9%	59,0 g
agua purificada	42,5%	425,0 g
50 isopropanol	42,5%	425,0 g

²Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

55 Finalmente, se recubrieron 1000 g de las bolitas descritas anteriormente utilizando una solución de polímero de la
siguiente composición:

60

65

ES 2 225 183 T3

	copolímero de metacrilato de amonio Tipo B ³	5,1%	119,0 g
	copolímero de metacrilato de amonio Tipo A ⁴	0,3%	7,0 g
5	monoglicéridos acetilados ⁵	0,6%	14,0 g
	isopropanol	56,4%	1316,0 g
	acetona	37,6%	877,3 g

³Eudragit® RS100 comercializado por Röhn Pharma

⁴Eudragit® RL100 comercializado por Röhn Pharma

⁵Eastman 9-45 comercializado por Eastman

15 La disolución de las bolitas se midió utilizando el procedimiento que se describe en la farmacopea europea con el aparato de palas giratorias, a una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución fue 500 ml de ácido clorhídrico 0,01M a 37°C ± 0,5°C. La cantidad de alfuzosina disuelta se midió mediante espectrofotometría ultravioleta a 330 nm. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura n° 2.

20 Ejemplo comparativo 1

Cápsulas que contienen hidrocloreuro de alfuzosina (sin cloruro de cetilpiridinio)

25 Se recubrieron 1100 g de bolitas recubiertas con alfuzosina, preparadas tal como se ha descrito en el ejemplo 1, utilizando una suspensión de la siguiente composición:

	ácido succínico	7,0%	46,2 g
30	hidroxipropil metil celulosa ¹	8,8%	58,3 g
	agua purificada	42,1%	277,9 g
	isopropanol	42,1%	277,9 g

¹Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

40 Finalmente, se recubrieron 1000 g de las bolitas descritas anteriormente utilizando una solución de polímero tal como se describe en el ejemplo 1.

Se determinó el perfil de la disolución de las píldoras. El procedimiento de disolución fue el descrito en el ejemplo n° 1. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura n° 3.

45 Ejemplo 2

Píldoras recubiertas

50 Píldoras de liberación retardada que contienen hidrocloreuro de alfuzosina, ácido tartárico y cloruro de cetilpiridinio como surfactivo catiónico.

Se recubrieron 1000 g de bolitas *non-pareil* de malla 16/18 con hidrocloreuro de alfuzosina utilizando una suspensión con la siguiente composición:

ES 2 225 183 T3

	ácido tartárico	6,0%	78,0 g
	hidroxipropil metil celulosa ¹	4,0%	53,0 g
5	cloruro de cetilpiridinio	3,0%	18,2 g
	citrate de trietilo	1,4%	18,2 g
10	agua purificada	43,8%	557 g
	isopropanol	43,8%	557 g

²Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

15 Las píldoras se introdujeron después en cloruro de alifuzosina por recubrimiento con la siguiente solución, en un dispositivo de secado y recubrimiento de lecho fluidizado GPCG1:

20	hidrocloruro de alifuzosina	8,3%	78 g
	povidona K30 ²	8,3%	78 g
	etanol	83,4%	784 g

25 ² Kollidon[®] comercializado por BASF

Finalmente se recubrieron 1000 g de píldoras utilizando una solución de polímero de la siguiente composición:

30	copolímero de metacrilato de amonio Tipo B ³	11,40%	83,4 g
	copolímero de metacrilato de amonio Tipo A ⁴	0,93%	6,8 g
35	citrate de trietilo	1,37%	10,0 g
	isopropanol	51,80%	379,0 g
	acetona	34,50%	252,0 g

40 ³Eudragit[®] RS100 comercializado por Röhn Pharma

⁴Eudragit[®] RL100 comercializado por Röhn Pharma

45 El perfil de disolución de las píldoras en ácido de clorhídrico 0,01M se midió utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura 4.

Ejemplo 3

Píldoras recubiertas

50 Píldoras de liberación retardada que contienen hidrocloruro de alifuzosina, ácido succínico y cocamidopropilbetaína como surfactivo zwitteriónico.

Se recubrieron 1000 g de bolitas *non-pareil* de malla 16/18 utilizando una suspensión con la siguiente composición:

55	ácido succínico	5,63%	78,0 g
	hidroxipropil metil celulosa ¹	3,82%	53,0 g
60	cocamidopropilbetaína ²	2,81%	39,0 g
	agua purificada	43,87%	608 g
65	isopropanol	43,87%	608 g

¹Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

²Amony1[®] 380LC comercializado por Seppic

ES 2 225 183 T3

Las píldoras se cargaron después con hidrocloreuro de alfuzosina, tal como se describe en el ejemplo 2.

Finalmente se recubrieron 1000 g de las píldoras utilizando una solución de polímero de la siguiente composición:

5	copolímero de metacrilato de amonio Tipo B ³	11,40%	208,5 g
	copolímero de metacrilato de amonio Tipo A ⁴	0,93%	17 g
10	citrate de trietilo	1,37%	25 g
	isopropanol	51,80%	947,5 g
	acetona	34,50%	630 g

15 ³Eudragit® RS100 comercializado por Röhn Pharma

⁴Eudragit® RL100 comercializado por Röhn Pharma

20 Tras el secado en un horno ventilado, a 30°C durante 24h, se midió el perfil de disolución de las píldoras en ácido clorhídrico 0,01M utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se muestra en la figura n° 5.

Ejemplo comparativo 3

píldoras recubiertas sin surfactivo

25 Se recubrieron 1000 g de bolitas *non-pareil* de malla 16/18 utilizando una suspensión con la siguiente composición:

30	ácido succínico	5,99%	78,0 g
	hidroxipropil metil celulosas ¹	4,07%	53,0 g
	agua purificada	44,97%	585,5 g
35	isopropanol	44,97%	585,5 g

¹Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

40 Las píldoras se cargaron después con hidrocloreuro de alfuzosina, tal como se describe en el ejemplo 1, y finalmente se recubrieron con polímero utilizando los mismos procedimientos y la composición que se describe en el ejemplo 3. Los perfiles de disolución de las píldoras se midieron tal como se describe en el ejemplo 1. Se muestran en figura n° 6.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, el cual comprende una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, **caracterizado** en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, siendo dichos surfactivos de carácter catiónico o zwitteriónico incluyendo mezclas de surfactivos catiónicos o zwitteriónicos y en una cantidad entre un 10 y un 50% respecto a la cantidad de copolímero de metacrilato de amonio en el recubrimiento.
- 10 2. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 1, **caracterizado** en que los copolímeros de metacrilato de amonio son de tipo A o B.
- 15 3. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** en que los surfactivos catiónicos se seleccionan entre propionato de trimetil-dimiristoil-amonio, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio, bromuro de dimetil-didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cetrimida.
- 20 4. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 1 a 2, **caracterizado** en que los surfactivos zwitteriónicos se seleccionan entre N-alquilbetaínas, C- alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.
- 25 5. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 4, **caracterizado** en que el surfactivo zwitteriónico es cocamidopropilbetaína.
- 30 6. Núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, el cual comprende una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, **caracterizado** en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, siendo dichos surfactivos de carácter catiónico o zwitteriónico incluyendo mezclas de surfactivos catiónicos o zwitteriónicos, seleccionándose los surfactivos catiónicos entre propionato de trimetil-dimiristoil-amonio, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio, bromuro de dimetil-didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cetrimida, y seleccionándose los surfactivos zwitteriónicos entre N-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.
- 35 7. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 6, **caracterizado** en que el surfactivo zwitteriónico es cocamidopropilbetaína.
- 40 8. Núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** en que la sustancia activa se selecciona entre diltiacem, teofilina, felodipina, verapamil, clonidine, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, molsidamina, indometacina, sulindaco, indoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofen, diclofenaco, ácido tiaprofénico, naproxeno, mizolastin, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptán, naratriptán, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozole, morfina, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, alclofenaco, mefenámico, alifuzosina, prazosina, tamsulosina, levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacológicamente activos.
- 45 9. Núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** en que es una partícula, píldora, bolita, gránulo o esferoide, de un diámetro comprendido entre 0,3 y 3 mm.
- 50 10. Núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** en que es una pastilla.
- 55 11. Núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** en que es una mini-pastilla.
- 60 12. Núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** en que el núcleo está separado del recubrimiento de polímero por una capa de polímero soluble en agua.
- 65 13. Núcleo recubierto de liberación retardada según la reivindicación 12, **caracterizado** en que dicho polímero soluble se selecciona entre hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa y polivinilpirrolidona.
14. Forma farmacéutica que comprende por lo menos un núcleo recubierto de liberación retardada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

ES 2 225 183 T3

15. Forma farmacéutica según la reivindicación 14, **caracterizada** en que presenta forma de pastilla, pastilla de múltiples capas, pastilla de recubrimiento múltiple o cápsula.

5 16. Forma farmacéutica según la reivindicación 14 o 15, **caracterizada** en que se combinan entre sí núcleos recubiertos de distintos tiempos de liberación retardada para proporcionar un perfil de liberación “gradual”.

10 17. Forma farmacéutica que comprende por lo menos un núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, comprendiendo dicho núcleo recubierto una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, **caracterizado** en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, y en que se combinan entre sí núcleos recubiertos de distintos tiempos de liberación retardada para proporcionar un perfil de liberación “gradual”.

15 18. Forma farmacéutica según la reivindicación 17, **caracterizada** en que presenta forma de pastilla, pastilla de múltiples capas, pastilla de recubrimiento múltiple o cápsula.

20 19. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, **caracterizada** en que el núcleo o núcleos recubierto(s) de liberación se combina(n) con otra(s) entidad(es) galénica(s), cuya liberación es inmediata o sostenida.

25 20. Forma farmacéutica que comprende por lo menos un núcleo recubierto de liberación retardada que produce una liberación por impulsos cíclicos, comprendiendo dicho núcleo recubierto una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento de polímero que comprende por lo menos uno o más copolímeros de metacrilato de amonio, **caracterizado** en que el núcleo comprende por lo menos uno o más surfactivos, siendo uno de dichos surfactivos un medio que se difunde en el recubrimiento de polímero y a un nivel determinado provoca un cambio brusco de las propiedades del recubrimiento, y en que el núcleo o núcleos recubiertos de liberación se combina(n) con otra(s) entidad(es) galénica(s), cuya liberación es inmediata o sostenida.

30 21. Forma farmacéutica según la reivindicación 20, **caracterizada** en que presenta forma de pastilla, pastilla de múltiples capas, pastilla de recubrimiento múltiple o cápsula.

22. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que la(s) otra(s) entidad(es) galénica(s) contiene(n) una sustancia activa diferente como en el núcleo o núcleos recubierto(s) de liberación.

35 23. Forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que se produce un primer impulso de liberación inmediatamente y un segundo impulso de liberación se retarda un tiempo fijo.

40 24. Cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que comprende los núcleos recubiertos de liberación retardada según la reivindicación 9 o 11 y una entidad de liberación inmediata y/o sostenida seleccionada entre:

(i) partículas o mini-pastillas de liberación inmediata o un granulado o polvo de liberación inmediata,

45 (ii) partículas o mini-pastillas de liberación controlada.

25. Pastilla según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que comprende los núcleos cubiertos de liberación retardada según la reivindicación 9 incrustados en una matriz de desintegración rápida y alternativamente en que

50 (i) la matriz no contiene la sustancia activa,

(ii) la matriz también comprende la sustancia activa,

55 (iii) se mezclan partículas de liberación sostenida a las partículas de liberación retardada,

(iv) se mezclan partículas de liberación inmediata con las partículas recubiertas de liberación retardada,

60 (v) las partículas de liberación retardada se recubren adicionalmente con una capa que comprende la sustancia activa, permitiendo una liberación inmediata,

(vi) la pastilla consiste en una o más capas que comprenden las partículas de liberación retardada en la matriz de desintegración rápida y en una o más capas que comprenden la sustancia activa en una matriz de liberación inmediata.

65 26. Cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que comprende una o más pastillas de liberación inmediata y una o más pastillas de liberación retardada según la reivindicación 10.

ES 2 225 183 T3

27. Pastillas de múltiple recubrimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, **caracterizada** en que la pastilla está recubierta a presión con un recubrimiento de liberación inmediata soluble o susceptible de desintegrarse.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

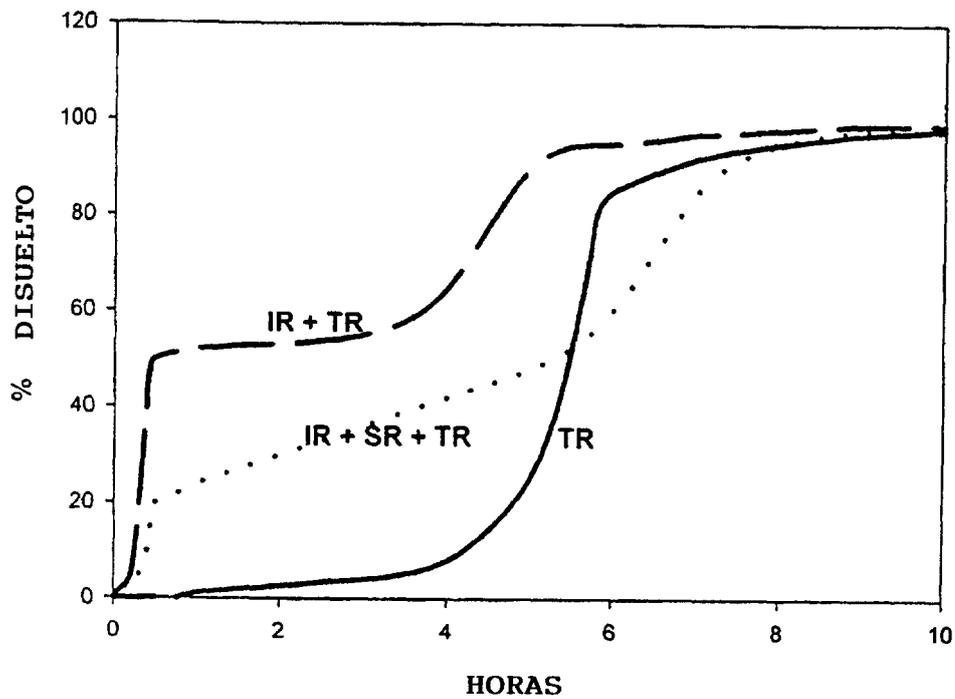


FIG. 2

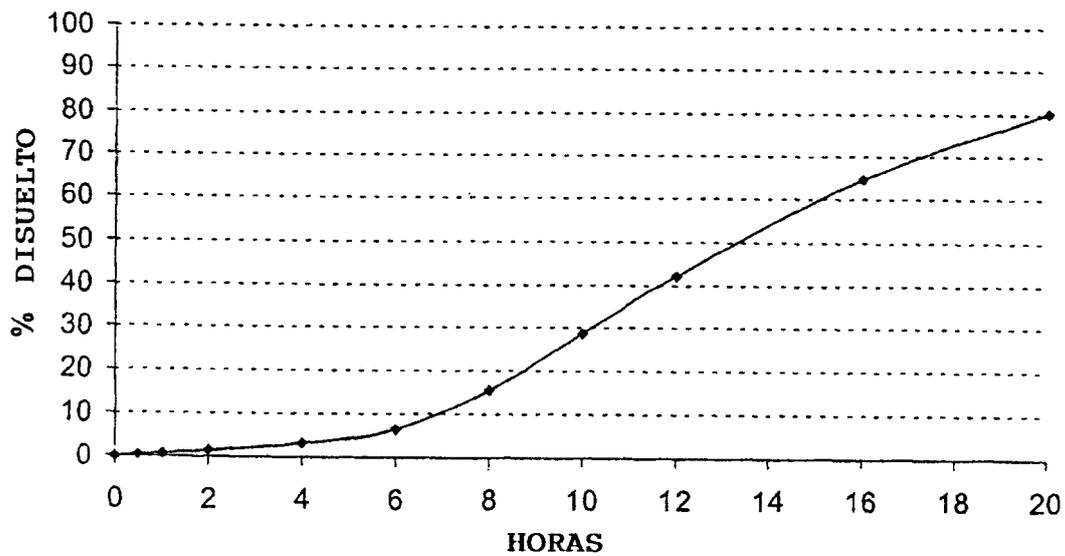


FIG. 3

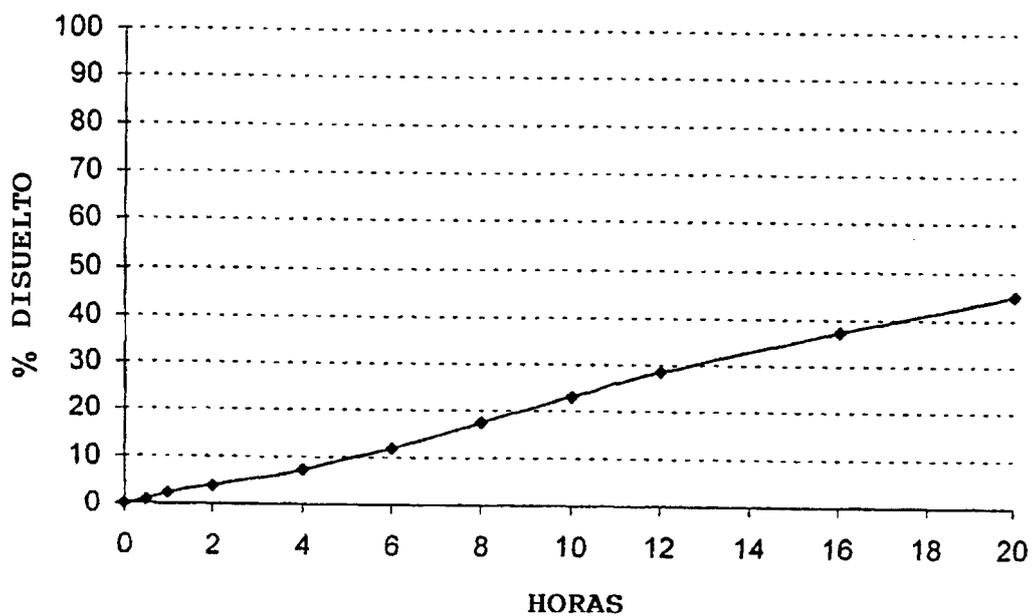


FIG. 4

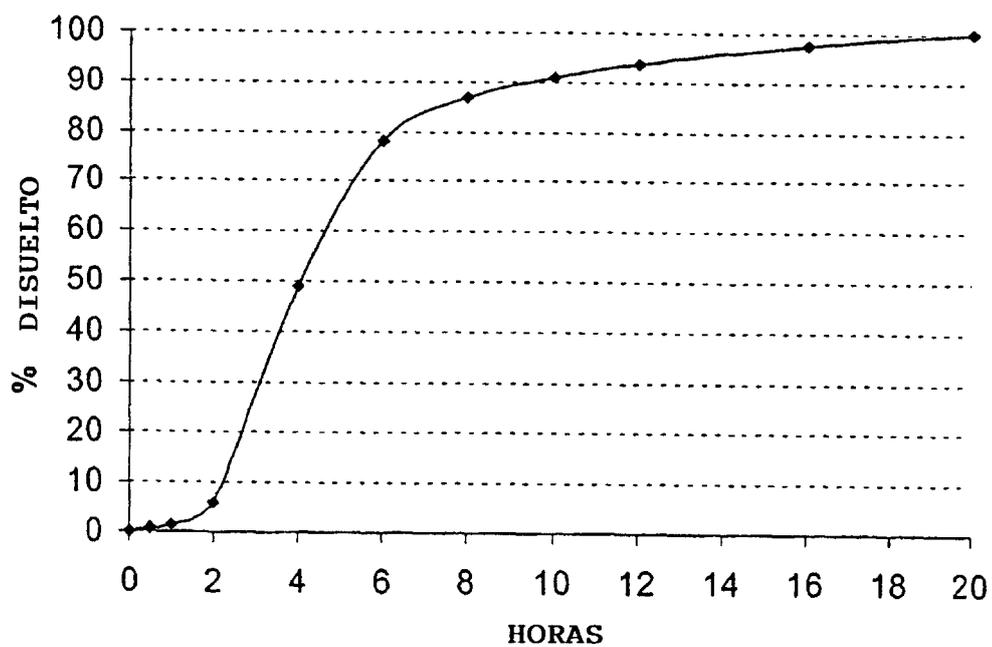


FIG. 5

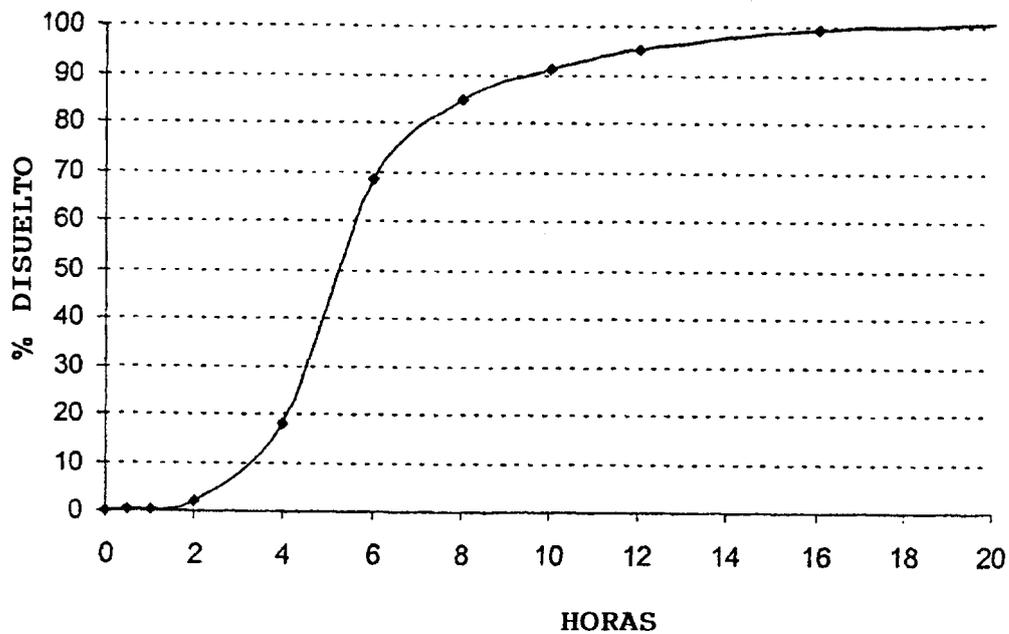


FIG. 6

