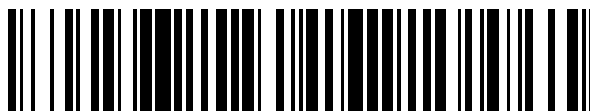


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 158**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/50**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06014244 .5**

96 Fecha de presentación: **10.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1880718**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54 Título: **PREPARACIÓN FARMACÉUTICA PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL CON LIBERACIÓN CONTROLADA DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL INTESTINO DELGADO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.02.2012**

73 Titular/es:  
**DR. R. PFLEGER CHEMISCHE FABRIK GMBH  
DR. ROBERT PFLEGER-STRASSE 12  
96052 BAMBERG, DE**

72 Inventor/es:  
**Jung, Gerd y  
Schaupp, Albert**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

ES 2 374 158 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

Preparación farmacéutica para la administración oral con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado y procedimiento para su preparación

5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica para la administración oral con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado, basada en vehículos de principio activo provistos de al menos un principio activo, que están provistos de una capa interna para el control de la liberación del principio activo y una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre la misma, así como un procedimiento para su preparación.

Ya se conocen preparaciones farmacéuticas para la administración oral con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado.

10 De este modo, el documento DE 198 23 940 A1 describe gránulos entéricos de fluoxetina, que comprenden un núcleo neutro, sobre el que se ha aplicado una capa de fluoxetina, a la que sigue una capa de separación, sobre la que está aplicada una capa entérica, que está provista en un caso dado de una capa de cobertura. A este respecto, la capa entérica sirve para garantizar que el principio activo atraviese sin modificaciones el estómago del paciente y se disuelva solamente cuando el principio activo abandona el estómago y entra en el intestino delgado.

15 El objeto del documento EP 0 941 070 B1 es un comprimido para chupar para la liberación modificada de principios activos en el tracto gastrointestinal, que contiene una preparación de principio activo en forma de partículas cubiertas al menos con dos capas, siendo una capa de cobertura externa resistente a saliva, sin embargo, soluble en jugo gástrico, y una capa de cobertura interna en medios acuosos esencialmente resistente a descomposición, sin embargo, admitiendo una liberación retardada del principio activo mediante difusión. De acuerdo con una forma de realización adicional, las partículas cubiertas con dos capas comprenden una capa de cobertura externa, que es resistente a saliva, sin embargo, soluble en jugo gástrico, y una capa de cobertura interna, que es resistente a jugo gástrico, sin embargo, soluble en intestino delgado.

25 Por la Solicitud de Patente de Estados Unidos US 2004/0142035 A1 se conoce una preparación farmacéutica que presenta un núcleo, que contiene uno o varios principios activos farmacéuticos y una capa de revestimiento que cubre el núcleo, comprendiendo la capa de revestimiento una combinación de dos o más materiales de recubrimiento entéricos, de los cuales al menos dos de los materiales de recubrimiento entéricos se disuelven con diferentes valores de pH, para conseguir de este modo un perfil de liberación controlado dependiendo del valor de pH del principio activo. Esta construcción sirve para evitar que una parte significativa del principio activo todavía esté presente después de atravesar el intestino delgado en el preparado y se pierda.

30 Sin embargo, no se ha demostrado que las preparaciones farmacéuticas convencionales para la administración oral con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado sean completamente satisfactorias, debido a que durante la liberación de principio activo en el intestino delgado producen en primer lugar un fuerte aumento de la liberación de principio activo con un nivel en sangre correspondientemente alto, lo que conduce en muchos casos a un aumento de la tasa e intensidad de efectos secundarios. En las sustancias que se mencionan a continuación esto se refiere, por ejemplo, particularmente a sequedad de boca, alteraciones de la acomodación, problemas gastrointestinales o efectos en el sistema nervioso central. Esto es particularmente desventajoso cuando la dosis total del principio activo se debe administrar solamente una vez al día. Además se observa que después de la administración oral, por ejemplo, de anticolinérgicos, se produce una dispersión interindividual fuerte de los desarrollos de nivel en plasma.

35 Por otro lado se producen mediante el uso de materiales entéricos con diferentes solubilidades con diferentes valores de pH, tal como lo prevé la enseñanza del documento US 2004/0142035 A1, limitaciones en la selección de material por un lado y por otro una liberación no uniforme de principio activo con oscilaciones de pH.

40 El documento WO01088058 desvela un fármaco multicapa, que está construido a partir de a) un núcleo con un principio activo farmacéutico b) una cobertura interna de un copolímero o una mezcla de copolímeros, que están compuestos del 85 al 98% en peso de alquilésteres C1 a C4 polimerizados radicalmente del ácido acrílico o metacrílico y del 15 al 2% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo de amonio cuaternario en el resto alquilo y c) una cobertura externa de un copolímero, que está compuesto del 75 al 95% en peso de alquilésteres C1 a C4 polimerizados radicalmente del ácido acrílico o metacrílico y del 5 al 25% en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico en el resto alquilo para la fabricación de un fármaco.

45 El documento EP-A-1086694 desvela un gránulo que comprende a) un núcleo inerte, b) una capa dispuesta sobre el núcleo inerte que contiene un compuesto de bencimidazol inestable a ácidos c) una o varias capas intermedias que comprenden i) un recubrimiento inerte, que comprende un polímero soluble en agua y ii) un sistema de liberación modificado, que comprende un polímero soluble en agua y d) una capa externa.

50 El objetivo de la presente invención consiste por tanto en proporcionar una preparación farmacéutica del tipo que se ha indicado al principio para la administración oral de principios activos con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado, que presente, a diferencia de las formulaciones convencionales, un menor aumento inicial de la liberación de principio activo y, por tanto, un menor pico en plasma inicial del principio activo, que, sin embargo, en el desarrollo posterior garantice una concentración en plasma del principio activo menor, en cambio, uniforme, y conduzca por tanto a una menor tasa de efectos secundarios e intensidad de efectos secundarios y a una menor dispersión interindividual de los desarrollos del nivel en plasma, particularmente cuando la dosis total del principio activo se deba administrar solamente una vez al día.

55 Con la preparación prevista se consigue esto cuando durante la comprobación *in vitro* de la liberación de acuerdo con la farmacopea USP la tasa de liberación del principio activo asciende a  $\geq 75\%$  en 60 minutos. En este sentido es posible sin problemas garantizar la dosis requerida para todo el día con una única administración.

60 Se ha mostrado sorprendentemente que se puede resolver este objetivo si se proporciona a los vehículos de principio activo provistos de un principio activo una capa interna para el control de la liberación del principio activo, que está

configurada a partir de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde disminuye desde el interior hacia el exterior y que están provistas además de una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre las mismas.

Por tanto, es objeto de la invención la preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación principal y su uso.

- 5 Por tanto, la invención se refiere a una preparación farmacéutica para la administración oral con una liberación controlada de principio activo en el intestino delgado, basada en vehículos de principio activo provistos de al menos un principio activo, que están provistos de una capa interna para el control de la liberación del principio activo y una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre la misma, que está caracterizada por que la capa interna está configurada a partir de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde  
10 disminuye desde el interior hacia el exterior.

- En esta configuración de la capa interna que comprende al menos dos capas de difusión es posible llevar a cabo de forma dirigida la liberación de principio activo en el intestino delgado, de tal manera que en comparación con productos convencionales de este tipo se puede conseguir una menor velocidad inicial de la liberación de principio activo, lo que con la administración de la dosis diaria total del principio activo en una única administración conduce con niveles en sangre correspondientemente menores, sin embargo, suficientes, a una menor dispersión interindividual de los desarrollos de nivel en plasma y, por tanto, a una menor tasa e intensidad de efectos secundarios.

- De acuerdo con la invención, las al menos dos capas de difusión de la capa interna para el control de la liberación de principio activo están formadas por un material de matriz insoluble en jugo de intestino delgado, en el que están incluidos los formadores de poros que controlan la permeabilidad para el principio activo que difunde, solubles en el jugo de intestino delgado y/o hinchables y/o que captan agua. A este respecto, las capas de difusión pueden contener  
20 materiales de matriz iguales o de diferente tipo y/o uno o varios formadores de poros del mismo tipo o de diferente tipo.

- Por tanto, de acuerdo con la invención se controla la permeabilidad de las capas de difusión para el principio activo que difunde preferentemente mediante el tipo, la cantidad y/o el tamaño de partícula y/o la solubilidad y/o la capacidad de hinchamiento y/o la capacidad de captación de agua de los formadores de poros existentes en el material de matriz.

- De acuerdo con la invención, la capa interna para el control de la liberación de principio activo presenta una capa de difusión interna y una externa, a este respecto, con material de formador de poros y material de matriz idénticos, el tamaño de partícula y/o la concentración de los formadores de poros en la capa de difusión interna es mayor que en la capa de difusión externa. De acuerdo con una forma de realización preferente, en los formadores de poros solubles en jugo de intestino delgado, la proporción de la concentración de formadores de poros en la capa de difusión interna con respecto a la concentración de formadores de poros en la capa de difusión externa se encuentra en el intervalo de 20:1 a > 1:1, preferentemente en el intervalo de 10:1 a 1,1:1.

- El material de matriz de las capas de difusión se selecciona preferentemente entre el grupo que comprende etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato, butirato de acetato de celulosa, copolímeros de butil-metacrilato-(2-dimetilaminoetil)-metacrilato-metilmacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmacrilato-cloruro de etilmacrilato de trimetilamonio, quitosana, acetato de quitosana, aceite de ricino hidrogenado con suspensiones de elastómero de silicona-látex, ácido esteárico, monoestearato de glicerina, diestearato de glicerina, dibehenato de glicerina, alcohol estearílico, cera blanca, cera amarilla, aceite vegetal hidrogenado y cera microcristalina.

- Como material para los formadores de poros de las capas de difusión se seleccionan materiales del grupo que consiste en copolímeros de alcohol polivinílico-poli-etilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metiletilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilpropilcelulosa, polietilenglicol, polvo de celulosa, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol y polisorbato.

- En caso necesario, el material de matriz de las capas de difusión puede contener adicionalmente plastificantes y antiaglomerantes para ajustar la propiedad del material de matriz de las capas de difusión del modo deseado. Preferentemente, el material de matriz de las capas de difusión prevé como plastificantes polietilenglicol, propilenglicol, trietilcitrato, triacetina, acetiltributilcitrate, polisorbatos, 2-pirrolidona, dibutiléster de ácido sebácico, ácido esteárico, aceite de ricino y/o triglicéridos de cadena media y como antiaglomerantes talco, ácido esteárico y sus sales, alcoholes grasos, mono-, di- o triglicéridos con ácidos grasos de cadena recta y/o ramificada, dióxido de silicio de alta dispersión, dióxido de silicio precipitado, óxido de aluminio, caolín, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, dióxido de titanio, emulsiones de silicona y/o veegum (una dispersión de silicato de magnesio y aluminio).

- Los vehículos de principio activo contenidos en la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención contienen como principio activo principios activos farmacológicos, cuyo efecto se puede garantizar a lo largo del intestino delgado, clorhidrato de 4-dietilamino-2-butiril- $\alpha$ -fenilciclohexanogliconato, carragenato de etildimetil-(1-metil-3,3-difenilpropil)-amonio, tartrato de (+)-(R)-2-[ $\alpha$ -2-(diisopropilamino)-etil]-bencil]-p-cresol, bromuro de 8-(ciclopropilmetil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ )-(S)-tropato, cloruro de (1R,3R,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabencilo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio], clorhidrato de 2-dietilaminoetil-(biciclohexil)-1-carboxilato, clorhidrato de 1-metil-4-piperidildifenilpropoxiacetato, succinato de (3R)-1-azabencilo[2.2.2]oct-3-il-(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato, bromhidrato de (S)-1-[2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-etil]- $\alpha$ , $\alpha$ -difenil-3-pirrolidinacetamida, bromuro de (8R)-3 $\alpha$ -hidroxi-8-isopropil-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H-tropano ( $\pm$ tropato), bromuro de 8-butiril-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoxi-3 $\alpha$ -[(S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoiloxi]-tropano, (+)-(S)-N-metil- $\gamma$ -(1-naftiloxi)-2-tiofenpropilamina, 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(hidroximetil)-fenilisobutirato, 4-(dietilamino)-but-2-in-1-il-(2S)-ciclohexil-(hidroxi)-fenilacetato, bromuro de etildimetil-(1-metil-3,3-difenilpropil)-amonio, clorhidrato de 2-piperidinoetil-3-metil-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-8-carboxilato, clorhidrato de bencil-(2-cloroetil)(1-metil-2-fenoxietil)-amina y/o una sal u otra sal de estos principios activos.

Preferentemente, el principio activo está presente en una cantidad de 1 a 250 mg por unidad de dosis sobre los vehículos de principio activo, preferentemente en una cantidad que se corresponde con la dosis diaria. A este respecto, el principio activo puede estar presente en forma de un revestimiento en los vehículos de principio activo, revestimiento que puede presentar además del principio activo en un caso dado adicionalmente un aglutinante y en un caso dado antiaglomerantes y/o sustancias tampón para controlar del modo deseado la liberación del principio activo.

Los vehículos de principio activo se encuentran preferentemente en forma de gránulos neutros y/o sustancias cristalinas y/o sustancias portadoras granuladas o extruidas y poseen ventajosamente un tamaño de partícula de 0,1 a 3,0 mm, preferentemente de 0,2 a 2,0 mm.

Tales vehículos de principio activo están disponibles en el mercado y comprenden como material de vehículo, por ejemplo, azúcar, almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, cloruro sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, sacarosa, lactosa, sorbitol, manitol, celulosa, hidrogenofosfato cálcico, citrato sódico, fosfato tricálcico, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de arroz y/o mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la invención, los vehículos de principio activo provistos de principio activo contienen por unidad de dosis de 1 a 250 mg, de forma ventajosa de 5 a 100 mg, más preferentemente de 20 a 60 mg del principio activo, de 10 a 500 partes en peso de material de vehículo, de 1 a 100 partes en peso de aglutinante, de 1 a 100 partes en peso de antiaglomerante y de 1 a 100 partes en peso de sustancias tampón.

El aglutinante de los vehículos de principio activo provistos de principio activo puede seleccionarse entre el grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de butilmetacrilato-(2-dimetilaminoetil)-metacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímeros de metilacrilato-metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroxietilmetilpropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilacetato-vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polietilenglicol, gelatina, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y mezclas de los mismos.

Como antiaglomerante, el vehículo de principio activo provisto de principio activo puede presentar talco, ácido esteárico y sus sales, mono-, di-, triglicéridos con ácidos grasos de cadena recta y/o lineal, alcoholes grasos, dióxido de silicio de alta dispersión, dióxido de silicio precipitado, óxido de aluminio, aceite de ricino hidrogenado y Macrogol (polietilenglicol) y mezclas de los mismos.

Como sustancias tampón para evitar posibles desplazamientos del pH en la zona del intestino de los vehículos de principio activo provistos de principio activo se pueden usar hidróxido sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido fumárico y sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

La capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre la capa interna para el control de la liberación de principio activo está formada preferentemente a partir del grupo que comprende etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, butirato de acetato de celulosa, copolímero de butilmetacrilato-2-dimetilaminoetil-metacrilato-metilmetacrilato, copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio y/o mezclas de los mismos.

En un tipo de ingesta de los vehículos de principio activo, en la que los mismos se ponen en contacto directamente con la saliva en la cavidad oral, puede producirse debido a las condiciones del pH una disolución de la capa resistente a jugo gástrico, liberándose ya entonces principio activo. Para evitar esto se prefiere de acuerdo con la invención proporcionar a los vehículos de principio activo provistos de principio activo, la capa de difusión y en un caso dado el revestimiento resistente a jugo gástrico, de una capa externa resistente a saliva, que se forma preferentemente a partir de etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato, copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, butirato de acetato de celulosa, copolímero de butilmetacrilato-2-dimetilaminoetil-metacrilato-metilmetacrilato, copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato-ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmetacrilato-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio y/o mezclas de los mismos.

En caso de que se desee, la capa externa resistente a saliva puede contener saporíferos, aromatizantes y/o edulcorantes.

De acuerdo con una forma de realización más preferente de la invención, los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión, la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y en un caso dado la capa externa resistente a saliva se comprimen mediante el uso de coadyuvantes habituales hasta dar comprimidos o se cargan en cápsulas de gelatina, celulosa, almidón o derivados de almidón o se encuentran en forma de líquidos o preparaciones semisólidas o sólidas para la preparación de una suspensión o un gel de suspensión.

La preparación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar mediante el uso de procedimientos en sí conocidos, por ejemplo, recubriendo los vehículos de principio activo existentes, por ejemplo, en forma de gránulos disponibles en el mercado, con una solución o suspensión que contiene el principio activo, el aglutinante, el antiaglomerante y en un caso dado sustancias tampón, después el producto intermedio obtenido de este modo se provee sucesivamente de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde

disminuye desde el interior hacia el exterior, se aplica la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y se proporciona en un caso dado una capa externa resistente a saliva.

5 Se ha mostrado que el control de acuerdo con la invención de la liberación de principio activo a través de la capa interna de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde disminuye desde el interior hacia el exterior, posee la ventaja sorprendente de que en comparación con otras formulaciones conocidas se realiza un menor aumento de la liberación de principio activo y, por tanto, se mantienen los niveles en sangre menores deseados del principio activo, produciéndose en comparación con la enseñanza del documento US 2004/0142035 A1 sorprendentemente un comportamiento de liberación de principio activo todavía más favorable por el hecho de que se aplican dos capas con diferente permeabilidad de difusión en lugar de una capa, que contiene los dos materiales con diferentes comportamientos de difusión en forma de una mezcla.

Este hecho se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos.

La preparación farmacéutica de acuerdo con la invención puede estar presente preferentemente en 2 formas de administración:

15 1. Una cápsula que está cargada con los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión, la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y la capa externa en un caso dado resistente a saliva;

2. Un comprimido que se ha obtenido mediante compresión de los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión, la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y en un caso dado la capa externa resistente a saliva mediante el uso de coadyuvantes habituales.

20 El comprimido puede ser divisible y puede tragarse con líquido, ingerirse con alimentación triturada adecuada o incluso chuparse o dejar que se deshaga en la boca sin que se perjudique por ello la liberación pretendida del principio activo en el intestino delgado, debido a que el comprimido en estas formas de ingestión se descompone en los vehículos de principio activo individuales o aglomerados, vehículos de principio activo que presentan respectivamente el principio activo, las capas de difusión y la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico, por lo que se garantiza el perfil pretendido de liberación de principio activo.

25 Con presencia de una capa externa resistente a saliva se consigue en las formas de ingestión de la preparación farmacéutica que debido a las condiciones de pH en la cavidad oral no se produzca una alteración de la capa resistente a jugo gástrico y, por tanto, el principio activo tampoco se libere en la cavidad oral, sino de acuerdo con lo determinado, solamente en el intestino delgado.

#### EJEMPLO 1 Carga: 050046/2

30 **Preparación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de gránulos con un contenido de principio activo de 45 mg de cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] como principio activo por unidad de dosificación.**

Los componentes para la preparación de los vehículos de principio activo provistos de principio activo están indicados en la siguiente Tabla 1.

35

| Tabla 1   |  |              |
|---|--|--------------|
| Formulación, aplicación del principio activo  |  |              |
| Nº  | Sustancia de partida                     | mg por dosis |
| 1   | Principio activo*                        | 45,000       |
| 2   | Gránulos neutros                         | 100,000      |
| 3   | Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) | 4,500        |
| 4   | Talco                                    | 4,500        |
| 5   | Polietilenglicol 6.000 (Macrogol 6.000)  | 0,450        |
|   | Cantidad total por dosis                 | 154,450      |
| *Cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] |  |              |

40 En el caso de los gránulos neutros se trata de gránulos de azúcar-almidón con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,1 a 3,0 mm. El principio activo, la hidroxipropilmetilcelulosa y Macrogol 6.000 se disuelven en agua y se suspende talco en la solución. La suspensión se aplica mediante pulverización en un granulador de lecho fluidizado sobre los vehículos de principio activo de forma continua y se seca al mismo tiempo con una temperatura de aire de entrada de 30 °C a 80 °C.

A continuación se aplica la capa de difusión 1 sobre los vehículos de principio activo provistos de este modo del principio activo mediante el uso de los componentes indicados en la siguiente Tabla 2:

| <b>Tabla 2</b>   |   |              |
|--|---|--------------|
| <b>Formulación, aplicación de una capa de difusión para la liberación optimizada de principio activo</b> |   |              |
| Formulación de capa de difusión 1  |   |              |
| Nº   | Sustancia de partida  | mg por dosis |
| 1  | Gránulos de principio activo (de acuerdo con la Tabla 1)  | 154,450      |
| 2  | Polivinilacetato estabilizado con polivinilpirrolidona y laurilsulfato sódico (Kollicoat SR 30 D) | 9,000        |
| 3  | Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (Kollicoat IR)                                | 1,8000       |
| 4  | Propilenglicol  | 0,900        |
| 5  | Talco   | 0,360        |
|  | Cantidad total por dosis  | 166,510      |

5 La capa de difusión 1 se produce de tal forma que los vehículos de principio activo obtenidos mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 1, provistos de principio activo, se pulverizan con una suspensión acuosa de polivinilacetato como material de matriz y copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol como formador de poros, propilenglicol como plastificante y talco como antiaglomerante.

A continuación se aplica la capa de difusión 2 mediante el uso de los componentes indicados en la siguiente Tabla 3:

| <b>Tabla 3</b>                              |   |              |
|---|---|--------------|
| <b>Formulación de la capa de difusión 2</b> |   |              |
| Nº  | Sustancia de partida  | mg por dosis |
| 1   | Gránulos de principio activo con capa de difusión 1 (de acuerdo con la Tabla 2)                   | 166,510      |
| 2   | Polivinilacetato estabilizado con polivinilpirrolidona y laurilsulfato sódico (Kollicoat SR 30 D) | 9,000        |
| 3   | Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (Kollicoat IR)                                | 0,405        |
| 4   | Propilenglicol  | 0,900        |
| 5   | Talco   | 0,360        |
|   | Cantidad total por dosis  | 177,175      |

10

15 Los gránulos de principio activo obtenidos mediante el uso de los componentes de la Tabla 2 provistos del principio activo y la capa de difusión 1 se pulverizan con una suspensión acuosa de polivinilacetato como material de matriz y copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol como formador de poros, propilenglicol como plastificante y talco como antiaglomerante. Como se puede observar, el material para la configuración de la capa de difusión 2 contiene una menor cantidad del formador de poros copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol y conduce por consiguiente a una capa de difusión con una menor permeabilidad para el principio activo que difunde cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio].

Los vehículos de principio activo provistos de este modo de las dos capas de difusión se proveen a continuación de un revestimiento resistente a jugo gástrico mediante el uso de la formulación indicada en la siguiente Tabla 4:

20

| <b>Tabla 4</b>  |  |              |
|---|--|--------------|
| <b>Formulación, aplicación de un revestimiento resistente a jugo gástrico</b> |  |              |
| Nº  | Sustancia de partida   | mg por dosis |
| 1   | Gránulos de principio activo con capas de difusión 1 y 2 (de acuerdo con la Tabla 3), una dosis contiene 45 mg de principio activo | 177,175      |

| Tabla 4  |  |              |
|--|--|--------------|
| Formulación, aplicación de un revestimiento resistente a jugo gástrico |  |              |
| Nº   | Sustancia de partida   | mg por dosis |
| 2  | Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (Kollicoat MAE 30 DP) | 28,000       |
| 3  | Talco  | 12,600       |
| 4  | Propilenglicol   | 4,200        |
| 5  | Carboximetilcelulosa sódica (Tylopur C30 G1)                       | 0,720        |
|  | Cantidad total por dosis   | 222,695      |

- 5 Los gránulos de principio activo obtenidos con las dos capas de difusión 1 y 2 se proveen después mediante el uso de la formulación indicada en la anterior Tabla 4 de la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico, aplicándose mediante pulverización de forma continua una suspensión acuosa de copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato como material de matriz, propilenglicol como plastificante, carboximetilcelulosa sódica como aglutinante y talco como antiaglomerante sobre los gránulos de principio activo provisto de las dos capas de difusión 1 y 2 y secándose al mismo tiempo con una temperatura de aire de entrada de 35 a 80 °C, obteniéndose la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de los gránulos de principio activo provistos de principio activo.

#### EJEMPLO 2 (comparación) carga: 050047

- 10 Para la comparación se preparan mediante el uso de los mismos componentes y las mismas proporciones de cantidades vehículos de principio activo provistos de principio activo, que no contienen los constituyentes de las capas de difusión 1 y 2 de acuerdo con la invención en capas separadas, sino en una única capa de difusión.

- 15 Para esto se preparan mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 1 del Ejemplo 1 vehículos de principio activo provistos del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidino] y se proveen de una capa de difusión mediante el uso de los componentes indicados en la siguiente Tabla 5:

| Tabla 5  |   |              |
|--|---|--------------|
| Formulación de capa de difusión 1 + 2 aplicada como mezcla |   |              |
| Nº   | Sustancia de partida  | mg por dosis |
| 1  | Gránulos de principio activo (de acuerdo con la Tabla 1)  | 154,450      |
| 2  | Polivinilacetato estabilizado con polivinilpirrolidona y laurilsulfato sódico (Kollicoat SR30D) | 18,000       |
| 3  | Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (Kollicoat IR)                              | 2,205        |
| 4  | Propilenglicol  | 1,800        |
| 5  | Talco   | 0,720        |
|  | Cantidad total por dosis  | 177,175      |

- 20 Sobre los gránulos del principio activo obtenidos de este modo provistos de la capa de difusión 1+ 2, aplicada como mezcla, se aplica después de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 4 del Ejemplo 1 un revestimiento resistente a jugo gástrico y se obtienen gránulos de principio activo de la composición indicada en la siguiente Tabla 6:

| Tabla 6 |  |              |
|---------|--|--------------|
| Nº      | Sustancia de partida   | mg por dosis |
| 1       | Gránulos de principio activo con capas de difusión 1 + 2 (de acuerdo con la Tabla 5), una dosis contiene 45 mg de principio activo | 177,175      |
| 2       | Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (Kollicoat MAE 30 DP)   | 28,000       |

| Nº | Sustancia de partida                         | mg por dosis |
|----|--|--------------|
| 3  | Talco  | 12,600       |
| 4  | Propilenglicol                               | 4,200        |
| 5  | Carboximetilcelulosa sódica (Tylopur C30 G1) | 0,720        |
|    | Cantidad total por dosis                     | 222,695      |

**EJEMPLO 3 (comparación) carga: 050046/1**

5 Como un ejemplo comparativo adicional se preparan vehículos de principio activo provistos únicamente del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] que no presentan ni una capa de difusión ni un revestimiento resistente a jugo gástrico y, de hecho, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 y mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 1, de tal forma que se obtienen vehículos de principio activo provistos del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] con la composición indicada en la siguiente Tabla 7.

| Nº | Sustancia de partida                     | mg por dosis |
|----|--|--------------|
| 1  | Principio activo                         | 45,000       |
| 2  | Gránulos neutros                         | 100,000      |
| 3  | Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) | 4,5000       |
| 4  | Talco                                    | 4,5000       |
| 5  | Polietilenglicol 6.000 (Macrogol 6.000)  | 0,450        |
|    | Cantidad total por dosis                 | 154,450      |

**EJEMPLO 4 (comparación) carga: 050048**

15 Este ejemplo comparativo se refiere a vehículos de principio activo provistos del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] que están provistos únicamente de una capa de difusión y, de hecho, la capa de difusión 1 del Ejemplo 1 de la presente invención y la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico.

Se parte de gránulos de principio activo provistos del principio activo, que se han obtenido de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 1.

20 Estos vehículos de principio activo se proveen solamente de la capa de difusión 1 mediante el uso de los componentes y el procedimiento que se han indicado para la configuración de la capa de difusión 1 en el Ejemplo 1 con referencia a la Tabla 2.

Después de la aplicación de una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 4 se obtienen gránulos de principio activo provistos del principio activo con la composición indicada en la siguiente Tabla 8:

| Nº | Sustancia de partida  | mg por dosis |
|----|---|--------------|
| 1  | Gránulos de principio activo con capa de difusión 1, una dosis contiene 45 mg de principio activo | 166,510      |
| 2  | Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (Kollicoat MAE 30 DP)                                | 28,000       |
| 3  | Talco   | 12,600       |
| 4  | Propilenglicol  | 4,200        |
| 5  | Carboximetilcelulosa sódica (Tylopur C30 G1)  | 0,720        |



| Tabla 8 |                          |              |
|---------|--------------------------|--------------|
| Nº      | Sustancia de partida     | mg por dosis |
|         | Cantidad total por dosis | 212,030      |

**EJEMPLO 5 (comparación) carga: 050049**

5 Este ejemplo comparativo se refiere a vehículos de principio activo provistos del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio], que están provistos únicamente de la capa de difusión 2 de la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención de acuerdo con el Ejemplo 1 y la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico.

Para esto se parte de vehículos de principio activo provistos de principio activo que se han preparado mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 1 del Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento descrito en ese punto.

10 Sobre estos gránulos de principio activo provistos del principio activo se pone la capa de difusión 2 mediante el uso de los componentes indicados en la siguiente Tabla 9 y mediante aplicación del procedimiento que está indicado en relación con la Tabla 3 en el Ejemplo 1.

| Tabla 9 |   |              |
|---------|---|--------------|
| Nº      | Sustancia de partida  | mg por dosis |
| 1       | Gránulos de principio activo (de acuerdo con la Tabla 1)  | 154,450      |
| 2       | Polivinilacetato estabilizado con polivinilpirrolidona y laurilsulfato sódico (Kollicoat SR30D) | 9,000        |
| 3       | Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (Kollicoat IR)                              | 0,405        |
| 4       | Propilenglicol  | 0,900        |
| 5       | Talco   | 0,360        |
|         | Cantidad total por dosis  | 165,115      |

15 Después de la aplicación de una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 mediante el uso de los componentes indicados en la Tabla 4 se obtienen gránulos de principio activo con la capa de difusión 2 de la composición indicada en la siguiente Tabla 10.

| Tabla 10   |   |              |
|--|---|--------------|
| Formulación, aplicación de un revestimiento resistente a jugo gástrico |   |              |
| Nº   | Sustancia de partida  | mg por dosis |
| 1  | Gránulos de principio activo con capa de difusión 2, una dosis contiene 45 mg de principio activo | 165,115      |
| 2  | Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato (Kollicoat MAE 30 DP)                                | 28,000       |
| 3  | Talco   | 12,600       |
| 4  | Propilenglicol  | 4,200        |
| 5  | Carboximetilcelulosa sódica (Tylopur C30 G1)  | 0,720        |
|  | Cantidad total por dosis  | 210,635      |

**EJEMPLO 6**

20 **Investigación para la liberación *in vitro* del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] de los gránulos de principio activo que se han obtenido de acuerdo con los anteriores Ejemplos 1 a 5.**

Para la investigación de la liberación de principio activo dependiendo del tiempo se aplica la instrucción de la farmacopea de EEUU para la determinación de la liberación de productos con revestimiento resistente a jugo gástrico

## ES 2 374 158 T3

Nº 724 Método A del siguiente modo:

### Etapa de ácido

|                      |                                   |
|----------------------|-----------------------------------|
| Dispositivo:         | Agitador de palas                 |
| Velocidad de giro:   | 200 min <sup>-1</sup>             |
| Temperatura:         | 37 ± 0,5 °C                       |
| Medio de disolución: | 750 ml de ácido clorhídrico 0,1 M |

- 5 Se introduce una dosis de los gránulos de principio activo preparados de acuerdo con los anteriores Ejemplos en el dispositivo, se cubre el recipiente y se acciona el agitador de palas durante 2 horas. Después se extrae una muestra para la determinación del principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio].

### 10 Etapa de tampón

250 ml de una solución de fosfato sódico tribásico 0,20 M a temperatura de 37 ± 0,5 °C se añaden a la etapa de ácido (750 ml de ácido clorhídrico 0,1 M). Se ajusta el valor de pH en caso necesario con solución de ácido clorhídrico 2 N o de hidróxido sódico 2 N a un valor de 6,8 ± 0,05. Se acciona el dispositivo durante 2 horas y después se extraen tras 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos muestras en las que se determina el principio activo mediante HPLC.

### 15 Solución de referencia:

0,045 mg/ml de cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] RS en ácido clorhídrico 0,1 N.

### Condiciones de la cromatografía de HPLC

La cromatografía se realiza mediante el uso de:

- 20 - una columna de acero inoxidable con una longitud de 0,125 m y un diámetro interno de 4 mm, que está cargada con gel de octadecilsililo para fines cromatográficos (5 µm), es decir, Nucleosil 100-5 C18;
- como fase móvil se usa una mezcla de 65 volúmenes de agua purificada, que contiene 2,202 g/l de heptanosulfonato sódico y 0,4 ml/l de trietilamina y se ha ajustado a un valor de pH de 2,5 con ácido fosfórico concentrado y 35 volúmenes de acetonitrilo.
- 25 - como detector se usa un espectrofotómetro ajustado a 210 nm (DAD 210,10, 400,100 nm);
- se mantiene la temperatura de la columna en 40 °C.
- se inyectan 25 µl del líquido de muestra y se lleva a cabo la cromatografía durante aproximadamente 4,5 minutos.

Se calcula la concentración del cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] disuelto en porcentaje mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$30 \quad Y = CR_{(w)} \cdot AT_{(w)} \cdot 100 / AR_{(w)} \cdot CT_{(w)}$$

en la que

Y: principio activo disuelto cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] (% del contenido indicado)

CT<sub>(w)</sub>: concentración nominal del principio activo en la solución de ensayo (0,045 mg/ml)

35 CR<sub>(w)</sub>: Concentración del principio activo en la solución de referencia

AT<sub>(w)</sub>: superficie de máximo de principio activo de la solución de ensayo

AR<sub>(w)</sub>: superficie de máximo de sustancia de referencia en la solución de referencia

Los resultados obtenidos en esta investigación de los gránulos de principio activo de los Ejemplos 1 a 5 de la liberación de principio activo están resumidos en la siguiente Tabla 11:

### 40 PU040014 W 45 comprimidos MOF

**Gránulos de principio activo y gránulos resistentes a jugo gástrico con diferente aplicación de las capas de difusión**

**Tabla 11**

**Resultados de la liberación del principio activo\***

| Momento de comprobación/  | Ej. 3 (ref.)<br>Gránulos de principio activo<br>sin capa de difusión | Ej. 1 (invención)<br>Capa de difusión 1+2<br>aplicadas de forma sucesiva | Ej. 2 (comp.)<br>Capa de difusión 1+2<br>aplicadas como mezcla | Ej. 4 (comp.)<br>Capa de difusión 1 aplicada<br>en solitario | Ej. 5 (comp.)<br>Capa de difusión 2 aplicada en<br>solitario |
|---|--|--|--|--|--|
| Carga   | 050046/1   | 050046/2   | 050047   | 050048   | 050049   |
| 0   | 0,00   | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 15  | 98,02  | 0,76   | 73,94  | 101,02   | 7,02   |
| 30  | 98,30  | 8,14   | 91,12  | 101,24   | 34,27  |
| 45  | 98,39  | 29,89  | 97,84  | 101,03   | 67,08  |
| 60  | 98,47  | 51,13  | 98,75  | 101,20   | 81,80  |
| 75  | 98,65  | 65,47  | 99,59  | 101,25   | 88,84  |
| 90  | 98,56  | 74,35  | 99,45  | 101,30   | 92,39  |
| 105   | 98,49  | 80,03  | 99,99  | 101,35   | 94,63  |
| 120   | 98,68  | <b>84,09</b>   | 99,89  | <b>101,10</b>  | <b>95,87</b>   |
| * cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxij]-espiro[8-azoniabiblicilo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio] |  |  |  |  |  |

En la Figura 1 están representados gráficamente los resultados de la anterior Tabla 1 y, de hecho, mediante la aplicación de la liberación porcentual de principio activo dependiendo del tiempo.

- 5 Como se observa en la Figura 1, la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención (050046/2) muestra el mejor recorrido y deseado de acuerdo con la invención de la liberación *in vitro* de principio activo con un aumento lento y una liberación posterior casi constante de principio activo, mientras que los preparados comparativos, que no presentan ninguna capa de difusión (050046/1) o que presentan respectivamente sólo una capa de difusión 1 o 2 (050049 o 050048) o los gránulos de principio activo de acuerdo con el Ejemplo 2, en los que están contenidos los componentes de las dos capas de difusión 1 y 2 de acuerdo con la invención en una única capa de difusión (050047), un aumento rápido de las curvas y, por tanto, una liberación rápida indeseada de principio activo.
- 10 Se tiene que considerar sorprendente que la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención, en la que la capa interna está configurada a partir de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde disminuye desde el interior hacia el exterior, muestre un recorrido considerablemente mejor de la liberación de principio activo que los gránulos de principio activo de acuerdo con el Ejemplo 2, en el que están contenidos los mismos componentes para la configuración de las dos capas de difusión de acuerdo con la invención
- 15 en una única capa de difusión. También esta preparación farmacéutica muestra una liberación rápida de forma indeseada de principio activo al comienzo, liberando aproximadamente el 95% incluso después de 40 minutos, en un momento, en el que la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención produce únicamente una liberación de principio activo de aproximadamente el 20%.
- 20 Por tanto, con la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención se hace posible conseguir, en comparación con la única administración de un preparado farmacéutico que libera rápidamente el principio activo cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxi]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidinio], un aumento más lento del principio activo en el plasma con un nivel en plasma en total menor y, por tanto, superar las desventajas de los productos convencionales de este tipo.

## REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica para la administración oral con liberación controlada de principio activo en el intestino delgado, basada en vehículos de principio activo provistos de al menos un principio activo, que están provistos de una capa interna para el control de la liberación de principio activo y una capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre la misma, **caracterizada**
- 5 **por que**
- la capa interna está configurada a partir de al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde disminuye desde el interior hacia el exterior, formándose las capas de difusión a partir de un material de matriz insoluble en jugo de intestino delgado, en el que están incluidos formadores de poros que controlan la permeabilidad para el principio activo que difunde, solubles en jugo de intestino delgado y/o hinchables y/o que captan agua,
- 10 **y por que** el formador de poros de las capas de difusión se selecciona entre el grupo que consiste en copolímeros de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilpropilcelulosa, polietilenglicol, polvo de celulosa, sacarosa, lactosa, manitol, sorbitol y polisorbato
- 15 **y por que** los vehículos de principio activo presentan como principio activo clorhidrato de 4-dietilamino-2-butinil- $\alpha$ -fenilciclohexanogliconato, carragenato de etildimetil-(1-metil-3,3-difenilpropil)-amonio, tartrato de (+)-(R-2-[ $\alpha$ -2-(diisopropilamino)-etil]-bencil]-p-cresol, bromuro de 8-(ciclopropilmetil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ )-(S)-tropato, cloruro de (1R,3r,5S)-3-[(hidroxidifenilacetil)-oxil]-espiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-8,1'-pirrolidino], clorhidrato de 2-dietilaminoetil-(bicyclohexil)-1-carboxilato, clorhidrato de 1-metil-4-piperidildifenilpropoxiacetato, succinato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-(1S)-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato, bromhidrato de (S)-1-[2-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-etil]- $\alpha$ , $\alpha$ -difenil-3-pirrolidinacetamida, bromuro de (8R)-3 $\alpha$ -hidroxi-8-isopropil-1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H-tropanio ( $\pm$ tropato), bromuro de 8-butil-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -epoxi-3 $\alpha$ -[(S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoiloxil]-tropanio, (+)-(S)-N-metil-(1-naftiloxi)-2-tio-fenpropilamina, 2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1fenilpropil]-4-(hidroximetil)-fenilisobutirato, 4-(dietilamino)-but-2-in-1-il-(2S)-ciclohexil-(hidroxi)-fenilacetato, bromuro de etildimetil-(1-metil-3,3-difenilpropil)-amonio, clorhidrato de 2-piperidinoetil-3-metil-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-8-carboxilato, clorhidrato de bencil-(2-cloroetil)(1-metil-2-fenoxietil)-amina y/o una sal u otra sal de estos principios activos.
- 20 2. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** las capas de difusión comprenden materiales de matriz iguales o de distinto tipo.
- 30 3. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** las capas de difusión contienen uno o varios formadores de de poros iguales o de diferente tipo.
4. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la permeabilidad de las capas de difusión para el principio activo que difunde se controla mediante el tipo, la cantidad y/o el tamaño de partícula y/o la solubilidad y/o la capacidad de hinchamiento y/o la capacidad de captación de agua de los formadores de poros.
- 35 5. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** la capa interna para el control de la liberación de principio activo comprende una capa de difusión interna y una externa.
6. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** con material de formador de poros idéntico, el tamaño de partícula y/o la concentración de los formadores de poros de la capa de difusión interna es mayor que en la capa de difusión externa.
- 40 7. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por que** con formadores de poros solubles en jugo de intestino delgado la proporción de la concentración de formadores de poros en la capa de difusión interna con respecto a la concentración de formadores de poros en la capa de difusión externa se encuentra en el intervalo de 20:1 a >1:1, preferentemente de 10:1 a 1,1:1.
- 45 8. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el material de matriz de las capas de difusión se selecciona entre el grupo que comprende etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato, butirato de acetato de celulosa, copolímeros de butilmetacrilato-(2-dimetilaminoetil)-metacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato-cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio, quitosana, aceite de ricino hidrogenado con suspensiones de elastómero de silicona-látex, ácido esteárico, monoestearato de glicerina, diestearato de glicerina, dibehenato de glicerina, alcohol estearílico, cera blanca, cera amarilla, aceite vegetal hidrogenado y cera microcristalina.
- 50 9. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el material de matriz de las capas de difusión contiene adicionalmente plastificantes y antiaglomerantes.
- 55 10. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por que** el material de matriz de las capas de difusión contiene como plastificantes polietilenglicol, propilenglicol, trietilcitrate, triacetina, acetiltributilcitrate, polisorbatos, 2-pirrolidona, dibutiléster de ácido sebáico, ácido esteárico, aceite de ricino y/o triglicéridos de cadena media y como antiaglomerantes talco, ácido esteárico y sus sales, alcoholes grasos, mono-, di- o triglicéridos con ácidos grasos de cadena recta y/o ramificada, dióxido de silicio de alta dispersión, dióxido de
- 60

silicio precipitado, óxido de aluminio, caolín, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, dióxido de titanio, emulsiones de silicona y/o veegum (una dispersión de silicato de magnesio y aluminio).

11. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada por que** el principio activo está presente en una cantidad de 1 a 250 mg por unidad de dosis sobre los vehículos de principio activo.
- 5 12. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, **caracterizada por que** el principio activo está presente en forma de un revestimiento sobre los vehículos de principio activo.
13. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo están presentes en forma de gránulos neutros y/o sustancias cristalinas y/o sustancias de vehículo granuladas o extruidas.
- 10 14. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo presentan un tamaño de partícula de 0,1 a 3,0 mm.
15. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo como material de soporte comprenden azúcar, almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, cloruro sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, sacarosa, lactosa, sorbitol, manitol, celulosa, hidrogenofosfato cálcico, citrato sódico, fosfato tricálcico, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de arroz y/o mezclas de los mismos.
- 15 16. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo provistos de principio activo presentan en su superficie además del principio activo adicionalmente un aglutinante y en un caso dado antiaglomerantes y/o sustancias del tampón.
- 20 17. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo provistos de principio activo contienen por unidad de dosis de 1 a 250 mg de principio activo, de 10 a 500 partes en peso de material de vehículo, de 1 a 100 partes en peso de aglutinante, de 1 a 100 partes en peso de antiaglomerante y de 1 a 100 partes en peso de sustancia tampón.
- 25 18. Preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 16 y 17, **caracterizada por que** el aglutinante de los vehículos de principio activo provistos de principio activo se seleccionan entre el grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de butilmetacrilato-(2-dimetilaminoetil)-metacrilato-metilmecrilato, copolímeros de etilacrilato-metilmecrilato, copolímeros de ácido metacrílico-metilmecrilato, copolímeros de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímeros de metilacrilato-metilmecrilato-ácido metacrílico, copolímeros de etilacrilato-metilmecrilato-cloruro de etilmecrilato de trimetilamonio, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metiletilcelulosa, hidroxietilmetilpropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilacetato-vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polietilenglicol, gelatina, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y mezclas de los mismos.
- 30 19. Preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 16 a 18, **caracterizada por que** el antiaglomerante de los vehículos de principio activo provistos de principio activo se selecciona entre el grupo talco, ácido esteárico y sus sales, mono-, di-, triglicéridos con ácidos grasos de cadena recta y/o lineal, alcoholes grasos, dióxido de silicio de alta dispersión, dióxido de silicio precipitado, óxido de aluminio, aceite de ricino hidrogenado y Macrogol (polietilenglicol) y mezclas de los mismos.
- 35 20. Preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 16 a 19, **caracterizada por que** las sustancias tampón de los vehículos de principio activo provistos de principio activo se seleccionan entre el grupo que comprende hidróxido sódico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido fumárico y sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
- 40 21. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico dispuesta sobre el vehículo de principio activo provisto del principio activo y las capas de difusión se forma a partir del grupo que comprende etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, butirato de acetato de celulosa, copolímero de butilmetacrilato-2-dimetilaminoetilmecrilato-metilmecrilato, copolímero de etilacrilato-metilmecrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmecrilato, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmecrilato, copolímero de metilacrilato-metilmecrilato-ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmecrilato-cloruro de etilmecrilato de trimetilamonio y/o mezclas de los mismos.
- 45 22. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión y en un caso dado el revestimiento resistente a jugo gástrico están provistos de una capa externa resistente a saliva.
- 50 23. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión y en un caso dado el revestimiento resistente a jugo gástrico están provistos de una capa externa resistente a saliva del grupo que comprende etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilacetato, ftalato de polivinilacetato, copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol, butirato de acetato de celulosa, copolímero de butilmetacrilato-2-dimetilaminoetil-mecrilato-metilmecrilato, copolímero de etilacrilato-metilmecrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmecrilato, copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metilmecrilato, copolímero de metilacrilato-metilmecrilato-ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmecrilato-cloruro de etilmecrilato de trimetilamonio y/o mezclas de los mismos.
- 55 60

24. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizada por que** la capa externa resistente a saliva contiene aromatizantes, saporíferos y/o edulcorantes.

5 25. Preparación farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** los vehículos de principio activo provistos del principio activo, las capas de difusión, la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y en un caso dado la capa externa resistente a saliva se comprimen mediante el uso de coadyuvantes habituales hasta dar comprimidos o se cargan en cápsulas de gelatina, celulosa, almidón o derivados de almidón o se incluyen en líquidos o preparaciones semisólidas o sólidas para la preparación de una suspensión o un gel de suspensión.

10 26. Procedimiento para la preparación de la preparación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 25, **caracterizado por que** mediante el uso de procedimientos en sí conocidos se recubren los vehículos de principio activo con una solución o suspensión que contiene el principio activo, el aglutinante, el antiaglomerante y en un caso dado sustancias tampón, después se aplican de forma sucesiva las al menos dos capas de difusión, cuya permeabilidad para el principio activo que difunde disminuye desde el interior hacia el exterior, se aplica a la capa de revestimiento resistente a jugo gástrico y se provee en un caso dado de una capa externa resistente a saliva.

15

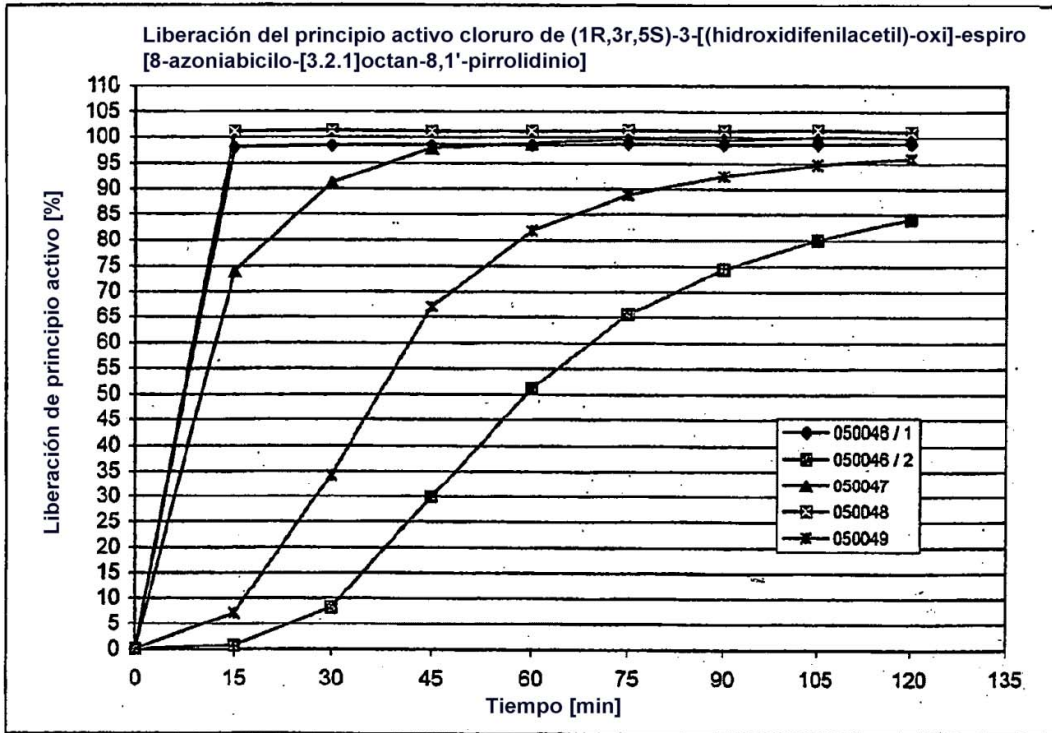


Figura 1