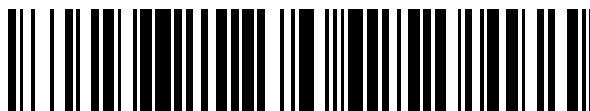


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 624**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02760617 .7**

96 Fecha de presentación: **12.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1417960**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54 Título: **MICROGRANULADOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30 Prioridad:
17.08.2001 JP 2001248426

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
**FUJIMOTO CO., LTD.
3-40, NISHIOTSUKA 1-CHOME
MATSUBARA-SHI, OSAKA 580-0011, JP**

72 Inventor/es:
**YONEDA, Fumio;
HAMANO, Fumiya;
KITANO, Eisaku y
HOSONO, Tetsuya**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 624 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

Microgranulados de liberación controlada y procedimiento para su producción.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a microgranulados (micropelets) de liberación prolongada con liberación controlada de un fármaco soluble en agua, a composiciones medicinales que contienen estos microgranulados, y a un procedimiento para producir los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Una preparación de liberación prolongada con liberación controlada de un fármaco puede mantener la concentración sanguínea del fármaco dentro del intervalo terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo considerablemente largo. Esto es, la preparación de liberación prolongada, comparada con las preparaciones habituales, es más adecuada para mejorar la eficacia terapéutica porque mantiene la concentración sanguínea eficaz del fármaco y también para mejorar la calidad de vida (QOL) de los pacientes porque elimina las reacciones adversas causadas por un aumento innecesario o un cambio drástico de la concentración sanguínea y porque mantiene el cumplimiento de la prescripción médica por parte de los pacientes. Por lo tanto, las preparaciones de liberación prolongada han sido ampliamente estudiadas desde diferentes puntos de vista.

15 Por ejemplo, son conocidas las preparaciones de liberación prolongada orales tales como las *spansules*, *spantalontabs*, *repetabs*, etc. Sin embargo, las preparaciones con un diámetro grande tales como los comprimidos y las cápsulas pueden ser indeseables para la administración oral en las personas mayores, en los niños, o en pacientes con dificultad para tragar. Para una administración oral más fácil de una preparación de liberación prolongada a estas personas, sería deseable que la preparación estuviera compuesta de unidades tan pequeñas como sea posible que sigan siendo capaces de liberación prolongada y que se puedan formular como una suspensión, una pasta, o un jarabe según sea necesario. Una preparación de liberación prolongada de este tipo, compuesta de pequeñas unidades es adecuada también para un ajuste fácil de la dosis cuando la dosis necesaria varía según las diferencias de sensibilidad, tolerancia, progreso de las enfermedades, etc.

25 Las preparaciones en microcápsulas son conocidas entre las preparaciones de liberación prolongada por tener un tamaño medio de partícula de 200 μm o menos. Por ejemplo, una preparación de microcápsulas producida por el método de secado en líquido ha sido descrita en la publicación de la patente japonesa sin examinar No. 109711/1986 etc. La producción de microcápsulas, comparada con la producción de partículas por aplicación en capas o por recubrimiento, es industrialmente desventajosa con respecto al aparato, equipos, factores a controlar, etc. En el caso de microcápsulas que contienen un fármaco soluble en agua en las que se carga en la cápsula agua o un disolvente acuoso, pueden surgir problemas tales como el ablandamiento de las cápsulas debido a la miscibilidad del agua con la película de recubrimiento durante la encapsulación y/o a la migración de agua después de la encapsulación y a la dificultad de prevenir la influencia del agua sobre el contenido a lo largo del tiempo. En adición, cuando se utilizan disolventes orgánicos en la producción de las microcápsulas, se debe prestar atención a los problemas de seguridad y a los problemas ambientales tales como los residuos, inflamabilidad, gases expulsados, de los disolventes orgánicos.

35 “Aplicación en capas” significa una técnica para la formación de un producto de granulación que contiene un fármaco, etc. mediante el recubrimiento de la superficie de las partículas centrales con el fármaco solo o en combinación con una carga, un aglutinante, etc. “Recubrimiento” es una técnica para la formación de una capa que consiste en una grasa o aceite graso, un polímero, etc. sobre la superficie de partículas sólidas tales como las partículas centrales o el producto de granulación con lo que se alcanza el control de la liberación del fármaco, la contribución a la estabilidad, o el enmascaramiento de un olor, sabor, desagradable etc. Los métodos de aplicación en capas incluyen granulación por pulverización de una solución, suspensión, o dispersión de los ingredientes de recubrimiento seguida por secado, y granulación por adición, adhesión, y unión de los ingredientes de recubrimiento a la vez que se pulveriza una solución que contiene un aglutinante seguida por secado. Los métodos de recubrimiento incluyen la pulverización de una solución, suspensión, o dispersión de los componentes de la película seguida por secado.

40 Un dolor severo persistente altera las actividades diarias de los pacientes debido a que el insomnio, pérdida del apetito, etc. pueden causar, en las condiciones físicas, pérdida de fuerza, postración general, e incluso agravamiento de la enfermedad subyacente, y en las condiciones mentales, varias influencias adversas tales como el miedo, la ansiedad, y la inquietud por la aparición de síntomas neurológicos tales como depresión. Por tanto la resolución o el alivio del dolor ha sido el problema más importante así como el tratamiento de la enfermedad subyacente.

45 Muchos fármacos están ahora disponibles como agentes analgésicos, entre los cuales es representativa la morfina, un agente analgésico opioide. El efecto analgésico de la morfina es notable. La morfina está incluida en la lista de fármacos básicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los pacientes que sufren de cáncer con dolor

severo persistente, y la OMS recomienda la administración oral siempre que sea posible, la administración intrarrectal cuando la administración oral es imposible, la administración por vía inyectable cuando también es imposible la administración intrarrectal, con dosis ajustada para cada paciente, administración regular a intervalos de tiempo especificados, esfuerzos para prevenir las reacciones adversas debidas al fármaco tanto como sea posible, consideración del estado mental de los pacientes, etc. La morfina, que tiene una semi vida corta, requiere la administración frecuente; por ejemplo, cada 4 horas, incluso es necesaria durante el sueño en la noche para una eficacia persistente, y esto ha creado problemas en el cumplimiento de la prescripción médica por parte de los pacientes y en su calidad de vida.

Para resolver estos problemas, se han desarrollado preparaciones de morfina de liberación prolongada, incluyendo los comprimidos MS CONTIN (nombre comercial de Shionogi & Co. Ltd.) y las cápsulas y bastoncillos (sticks) de KADIAN (nombre comercial de Faulding Co.) que se preparan por formación de una matriz con un compuesto polimérico insoluble en agua o por recubrimiento con película. Los comprimidos MS Contin son comprimidos recubiertos con película de aproximadamente 7,1 mm de diámetro y aproximadamente 4,4 mm de espesor, preparados recubriendo con una película de un alcohol superior los gránulos en los que el sulfato de morfina está formado dentro de la matriz, con un compuesto polimérico formador de gel tal como la hidroxietilcelulosa. Los comprimidos MS Contin son comprimidos de liberación prolongada con la unidad básica diseñada de forma que la morfina del comprimido se libera gradualmente por el agua que ha penetrado en el comprimido a través de la película del alcohol superior, para mantener el efecto analgésico por administración dos veces al día. Sin embargo, la administración oral es difícil en algunos casos y es imposible un ajuste preciso de la dosis porque un comprimido es la unidad básica de la liberación prolongada. En adición, debido a que los comprimidos, cuando se rompen, pierden su capacidad de liberación prolongada, se puede liberar mucha morfina de una vez cuando el paciente ha roto el comprimido en la boca, de manera que la concentración sanguínea puede aumentar rápidamente y causar graves reacciones adversas tales como disnea y trastornos de la conciencia. KADIAN es una preparación cuyas unidades son pelets (partículas) de liberación prolongada de 1,0 a 1,7 mm de tamaño medio de partícula. Estos pelets de liberación prolongada se llenan en cápsulas duras para preparar KADIAN cápsulas (cápsulas No. 2 o No. 4), o se pueden dividir y empaquetar para preparar KADIAN sticks. El mecanismo de liberación prolongada de KADIAN es el control dependiente del pH de la liberación de morfina mediante el recubrimiento de tipo híbrido que consiste en un compuesto polimérico insoluble en agua, un compuesto polimérico soluble en ácido, y un compuesto polimérico entérico. Sin embargo, en pacientes con disminución de la función digestiva, puede no ser bastante eficaz la liberación prolongada del tipo que es dependiente del pH en el tracto digestivo. Además, hay algunas desventajas adicionales con respecto a la facilidad de administración, tales como la voluminosidad de las preparaciones con alto contenido de morfina, y el ser incapaces de ser prescritas en la forma de una suspensión, una pasta, o un jarabe por adición de una cantidad adecuada de agua, de una solución acuosa etc. antes de la administración.

En general, durante la aplicación en capas o el recubrimiento de las partículas centrales o de los productos de granulación que tienen un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos, puede tener lugar la cohesión o dispersión de las partículas o de los productos de granulación, y la superficie específica se hace demasiado grande, de manera que es difícil obtener preparaciones de liberación prolongada estables cuando la cantidad del agente de recubrimiento es el 50 % en peso o menos de la cantidad de las partículas centrales o partículas sólidas. La publicación de la patente japonesa sin examinar No. 2001-106627 ha descrito gránulos de liberación prolongada que tienen un tamaño medio de partícula de 50 a 250 μm que se pueden preparar más fácilmente que las microcápsulas y sin el uso de ningún disolvente orgánico y que se pueden formular en preparaciones de gránulos finos o de jarabe seco en las que la proporción del compuesto polimérico insoluble en agua es 40 a 150 % de la del ingrediente activo, teofilina. Sin embargo, como la teofilina es ligeramente soluble en agua, la capacidad de los gránulos para la liberación prolongada es casi nula o está marcadamente disminuida cuando el fármaco es muy soluble en agua. En el documento WO98/10756, se intentaron un método de recubrimiento con un polímero que puede prolongar la liberación cuando se usa agua como disolvente, y un método de recubrimiento solamente con cera fundida por calor: se han desarrollado como polímeros que pueden prolongar la liberación con un disolvente acuoso, látex de etilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico, metacrilato de aminoalquilo, etc., pero incluso con estos, es difícil controlar la liberación de un fármaco muy soluble en agua durante un largo periodo de tiempo, y se ha publicado que la liberación de orden cero en estado de equilibrio de un fármaco es imposible incluso con una película muy delgada para controlar la liberación.

Descripción de la invención

Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar microgranulados de liberación prolongada y composiciones medicinales que contienen los microgranulados que realizan un control estable de la liberación incluso cuando el fármaco es soluble en agua, que mejoran el cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes y su calidad de vida, y que hacen más fácil o posible la administración oral a las personas mayores, a los niños, o incluso a los pacientes con dificultad para tragar.

Un segundo objetivo es proporcionar microgranulados de liberación prolongada y composiciones medicinales que contienen los microgranulados que se pueden preparar por aplicación en capas o por recubrimiento sin el uso de

disolventes orgánicos y que se pueden formular en la forma de suspensión, pasta, o jarabe por adición de una cantidad adecuada de agua, solución, etc. según sea necesario antes de la administración.

5 Se ha encontrado en esta invención, como resultado de las investigaciones para alcanzar los objetivos mencionados antes, que los microgranulados de liberación controlada que presentan una liberación prolongada estable de un fármaco sin que sea afectada por los cambios en el valor de pH, etc. se pueden obtener cuando se forma una capa de una carga soluble en agua, cuyo uso para la liberación prolongada de un fármaco soluble en agua ha sido considerado generalmente inaceptable, entre el producto de granulación y la capa de película en los microgranulados de liberación prolongada producidos recubriendo las partículas centrales con una capa que contiene un fármaco soluble en agua y formando después una capa de película que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, sobre las partículas. De este modo se ha completado la invención.

10 La invención es un microgranulado de liberación prolongada que tiene un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos que comprende una partícula central (a) recubierta con una capa (b) que contiene un fármaco soluble en agua, una capa de carga (c) soluble en agua localizada encima, y adicionalmente una capa de película (d) formada encima que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, estando compuesta la capa de película (d) de dos capas que comprenden una capa de película interior (d-1) que no contiene ningún compuesto polimérico soluble en agua y una capa de película exterior (d-2) que contiene un compuesto polimérico soluble en agua.

15 Los microgranulados de liberación prolongada de la invención tienen un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos, de forma deseable de 150 a 300 μm . Estos microgranulados se pueden preparar por aplicación en capas o por recubrimiento utilizando el aparato de granulación con rodillos usado convencionalmente, aparato de recubrimiento en lecho fluido, etc. La forma de los microgranulados no está particularmente limitada pero deseablemente son de forma granular o globular.

20 El peso de la capa de película que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante es preferiblemente 20 a 50 %, más preferiblemente 25 a 40 %, de la suma del peso de las partículas centrales recubiertas con una capa de un fármaco soluble en agua y del peso de la capa de una carga soluble en agua. La capa de película que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante está compuesta de dos o más capas incluyendo la capa de película que no contiene el compuesto polimérico soluble en agua y la capa de película que contiene el compuesto polimérico soluble en agua, y de forma más deseable la capa de película que contiene el compuesto polimérico soluble en agua está localizada fuera de la capa de película que no contiene el compuesto polimérico soluble en agua. En los microgranulados de liberación prolongada de la invención, se puede seleccionar fácilmente el perfil apropiado de control de la liberación para diferentes fármacos solubles en agua o diferentes pacientes cambiando la proporción de la capa de película arbitrariamente dentro del intervalo mencionado antes o mezclando los microgranulados con una proporción diferente de capas de película; incluso se puede obtener el perfil de control de la liberación de aproximadamente orden cero. En tal caso, la liberación de un fármaco se controla mejor aumentando la proporción de la capa de película que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, particularmente la proporción de la capa de película que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante pero que no contiene un compuesto polimérico soluble en agua.

25 Los fármacos solubles en agua de la presente invención no están particularmente limitados, e incluyen, por ejemplo, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, agentes simpaticomiméticos, agentes que actúan sobre el sistema nervioso central, cardiotónicos, agentes anti-alérgicos, agentes anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, antibióticos, agentes anti-neoplásicos, agentes antiarrítmicos, vitaminas, agentes broncodilatadores, etc.

30 Los fármacos solubles en agua en este contexto significan aquellos que requieren menos de 1000 ml, preferiblemente menos de 500 ml de agua para la disolución de 1 g del fármaco en el ensayo de solubilidad (grado de disolución en 30 minutos a 20 ± 5 °C mientras se agita vigorosamente durante 30 segundos cada 5 minutos) como se describe en el apartado Descripción, Normas generales, de la Farmacopea Japonesa (JP), aunque la definición no es estricta porque puede variar dependiendo de la dosis unitaria. Entre los analgésicos solubles en agua mencionados antes, son especialmente preferibles los analgésicos opioides tales como morfina, codeína, hidromorfona, metadona, meperidina, levorfanol, petidina, tilidina, tramadol, fentanilo, buprenorfina, piritramida, y sus derivados, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las mezclas de los mismos. La invención es particularmente útil para los analgésicos solubles en agua, los que requieren una administración de 3 veces o más al día cuando se administran en una dosis apropiada, los que requieren una administración durante el reposo de la noche, y aquellos que tienen una semi vida corta en la sangre, ejemplos representativos de los cuales son la morfina, sus derivados, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Las partículas centrales usadas en la invención son aquellas que se utilizan habitualmente para la aplicación en capas tales como celulosa en polvo o celulosa cristalina, almidón, azúcar, etc. y no están particularmente limitadas siempre que sean aquellas por las que se puedan obtener los microgranulados de liberación prolongada de la invención que tengan un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos después de la aplicación en capas y del

recubrimiento especificados, siendo el tamaño medio de partícula de forma deseable de 100 a 250 μm y de forma más deseable de 150 a 200 μm . La forma de las partículas no está particularmente limitada pero preferiblemente es granular o globular.

5 Los compuestos poliméricos insolubles en agua incluyen ésteres de celulosa tales como etilcelulosa y butilcelulosa, copolímeros de ácido acrílico/metacrilato de metilo, etc., copolímeros de metacrilato de etilo/metacrilato de aminoalquilo, etc., sus análogos, y mezclas de los mismos, y de forma deseable ésteres de celulosa, y de forma más deseable etilcelulosa. Los compuestos poliméricos insolubles en agua en este contexto son aquellos que requieren no menos de 10000 ml de agua para la disolución de 1 g del compuesto en el ensayo de solubilidad descrito anteriormente.

10 Los plastificantes incluyen citrato de trietilo, citrato de tributilo, triacetina, acetato de dietilo, ésteres ftalato, y aceite de ricino. La relación de un plastificante a un compuesto polimérico insoluble en agua es 10 a 50 % en peso, preferiblemente 15 a 35 % en peso.

15 Los compuestos poliméricos solubles en agua incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol y polisacáridos solubles en agua, entre los cuales la hidroxipropilmetilcelulosa es el más deseable. Los compuestos poliméricos solubles en agua en este contexto son aquellos en los que 1 g de los mismos es soluble en menos de 10000 ml de agua en el ensayo de solubilidad descrito anteriormente.

20 Las cargas incluyen oligosacáridos tales como lactosa, sacarosa, D-manitol, sorbitol, y glucosa, polisacáridos tales como dextrina, dextrano y pululano, almidones tales como almidón de maíz, α -almidón, y carboximetil-almidón, celulosas tales como celulosa cristalina, celulosa cristalina-carmelosa de sodio, e hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución, ácidos silícicos tales como silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio, sales de ácidos inorgánicos tales como fosfato de calcio, carbonato de calcio, y sulfato de calcio, goma xantano, goma arábiga, etc. Las cargas usadas en la capa de carga soluble en agua son cargas solubles en agua que incluyen oligosacáridos tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, y glucosa, polisacáridos solubles en agua tales como dextrina, goma arábiga, y mezclas de los mismos, entre los cuales los oligosacáridos son particularmente deseables y la lactosa es más deseable. Las cargas solubles en agua en este contexto son aquellas en las que 1 g de las mismas es soluble en menos de 100 ml de agua en el ensayo de solubilidad descrito anteriormente.

30 Para la formación de la capa de una carga soluble en agua por aplicación en capas o por recubrimiento, la capa se usa de forma deseable como una solución casi saturada, una solución de una concentración más alta, una dispersión, o una suspensión en agua o una solución acuosa a utilizar, y puede contener un aditivo tal como un aglutinante descrito más adelante, cuando sea necesario dentro del intervalo del método convencional.

35 Los aglutinantes incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, mezclas de las mismas, etc.; los estabilizantes incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, hidrogenosulfito de sodio, etc.; los lubricantes incluyen ácido silícico anhidro ligero, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, óxido de titanio, etc. Estos compuestos se pueden añadir y utilizar cuando sea necesario según el método convencional.

40 Los microgranulados de liberación prolongada de la invención se pueden producir por aplicación en capas y por recubrimiento utilizando agua o una solución acuosa como el disolvente sin utilizar ningún disolvente orgánico, y se pueden formular en composiciones medicinales en la forma de gránulos finos, polvos, y jarabes secos, según el método convencional por adición de aditivos aceptables en el campo de la formulación, tales como una carga, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aglutinante, un desintegrante, un agente de suspensión, un perfume, un color artificial, un estabilizante, un lubricante, etc. En adición, los microgranulados de liberación prolongada y las composiciones medicinales de los mismos de la invención se pueden llenar en cápsulas duras o se pueden suministrar como polvos en sub-paquetes, etc.

45 **Breve descripción de los dibujos**

FIG. 1: Perfil de disolución de la morfina en el Ejemplo 6.

“o”: Perfil de disolución de los microgranulados de liberación prolongada del Ejemplo 2.

“•”: Perfil de disolución de los microgranulados de liberación prolongada del Ejemplo 3.

FIG. 2: Perfil de disolución de la morfina en el Ejemplo 7.

50 “ Δ ”: Velocidad de las paletas de 50 rotaciones por minuto.

“•”: Velocidad de las paletas de 100 rotaciones por minuto.

“□”: Velocidad de las paletas de 200 rotaciones por minuto.

FIG. 3: Perfil de disolución de la morfina en el Ejemplo 8.

“♦”: pH 1,2, “Δ”: pH 4,0, “□”: pH 6,8, “•”: agua.

Mejor modo de realizar la invención

- 5 La invención se explicará en detalle en los siguientes Ejemplos, aunque el alcance de la invención reivindicada no se limita solamente a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

10 En un aparato de granulación-recubrimiento en lecho fluido, de rodillos, recubierto por teflón, con protección electrostática cuando sea necesario, se pulverizaron 660 g de partículas de celulosa cristalina que tienen un tamaño medio de partícula de no más de 200 μm con una solución acuosa en la que se habían disuelto 330 g de sulfato de morfina, 60 g de hidroxipropilcelulosa, 8,3 g de ácido cítrico, y 0,7 g de hidrogenosulfito de sodio en las condiciones de suministro de aire de 20 a 40 m^3/h , temperatura del aire de entrada de 77 a 83 $^{\circ}\text{C}$, temperatura del aire de salida de 34 a 37 $^{\circ}\text{C}$, rotación del rotor de 240 a 280 rpm, velocidad de pulverización de 4 a 8 g/min, presión del aire de pulverización de 1,8 a 2,0 kg/cm^2 , volumen del aire de pulverización de 25 a 30 L/min, cantidad de aire lateral de 60 a 70 L/min, seguido por secado en las condiciones de la temperatura del aire de 45 $^{\circ}\text{C}$ a la salida, para dar un producto de granulación recubierto con una capa que contiene sulfato de morfina. Después se pulverizó el producto de granulación con una dispersión o suspensión acuosa de 84 g de lactosa y 7 g de hidroxipropilcelulosa seguida por secado, de manera que el producto de granulación fue recubierto con una capa de lactosa.

Ejemplo 2

20 Una porción del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa obtenido en el Ejemplo 1, se sometió a recubrimiento por pulverización en un aparato de granulación-recubrimiento en lecho fluido, de rodillos, en las condiciones de suministro de aire de 35 a 55 m^3/h , temperatura del aire de entrada de 77 a 83 $^{\circ}\text{C}$, temperatura del aire de salida de 36 a 38 $^{\circ}\text{C}$, rotación del rotor de 250 a 300 rpm, velocidad de pulverización de 5 a 11 g/min, presión del aire de pulverización de 1,8 a 2,0 kg/cm^2 , volumen del aire de pulverización de 25 a 30 L/min, cantidad de aire lateral de 60 a 70 L/min, y temperatura de secado de 54 a 56 $^{\circ}\text{C}$, con una dispersión/suspensión acuosa de 120 g de etilcelulosa y 40 g de citrato de trietilo de forma que el peso de los ingredientes sólidos llegó a ser el 10 % del peso del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa, y se secó el producto recubierto. Se sometió después el producto a recubrimiento por pulverización con una dispersión/suspensión acuosa de 115 g de etilcelulosa, 28 g de citrato de trietilo, y 7 g de hidroxipropilmetilcelulosa de forma que el peso de los ingredientes sólidos llegó a ser el 15 % del peso del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa, y se secó el producto recubierto, para dar microgranulados de liberación prolongada que tienen un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos.

Ejemplo 3

35 Otra porción del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa obtenido en el Ejemplo 1, se sometió a recubrimiento por pulverización en el aparato de granulación-recubrimiento en lecho fluido, con rodillos, en las mismas condiciones que las del Ejemplo 2 con una dispersión/suspensión acuosa de 120 g de etilcelulosa y 30 g de citrato de trietilo de forma que el peso de los ingredientes sólidos llegó a ser el 25 % del peso del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa, y se secó el producto recubierto. Se sometió después el producto a recubrimiento por pulverización con una dispersión/suspensión acuosa de 115 g de etilcelulosa, 28 g de citrato de trietilo, y 7 g de hidroxipropilmetilcelulosa de forma que el peso de los ingredientes sólidos llegó a ser el 10 % del peso del producto de granulación recubierto con una capa de lactosa, y se secó el producto recubierto, para dar microgranulados de liberación prolongada que tienen un tamaño medio de partícula de 300 μm o menos.

Ejemplo 4

45 Los microgranulados de liberación prolongada obtenidos en el Ejemplo 2 y los del Ejemplo 3 se mezclaron en la relación 1:1, y se cargaron 135 g de la mezcla resultante (que contiene aproximadamente 30 g de sulfato de morfina), 832 g de lactosa, 240 g de D-manitol, 120 g de sacarosa, 120 g de celulosa cristalina-carmelosa de sodio, 8 g de goma xantano, y 8 g de laurilsulfato de sodio, en un aparato de granulación-recubrimiento en lecho fluido, con rodillos, para granulación por pulverización con una solución acuosa que contiene 5 g de aspartamo, 2 g de cloruro de sodio, y 3 g de ácido cítrico y una solución acuosa que contiene 24 g de polivinilpirrolidona (K30) en las condiciones de suministro de aire de 40 a 50 m^3/h , temperatura del aire de entrada de 80 $^{\circ}\text{C}$, temperatura de salida de 34 a 37 $^{\circ}\text{C}$, rotación del rotor de 240 a 280 rpm, velocidad de pulverización de 4 a 8 g/min, presión del aire de pulverización de 1,8 a 2,0 kg/cm^2 , volumen del aire de pulverización de 20 a 30 L/min, y temperatura del aire de 45 $^{\circ}\text{C}$ a la salida durante el secado, y se secó el producto, seguido por la separación por tamaños de las partículas con

un tamiz después de la adición de 3 g de ácido silícico anhidro ligero, para dar gránulos finos (jarabe seco) que contienen 2 % de sulfato de morfina.

Ejemplo 5

5 Los microgranulados de liberación prolongada obtenidos en el Ejemplo 2 y los del Ejemplo 3, se mezclaron en la relación 1:1, y se cargaron 405 g de la mezcla resultante (que contiene aproximadamente 90 g de sulfato de morfina), 640 g de lactosa, 200 g de D-manitol, 100 g de sacarosa, 100 g de celulosa cristalina-carmelosa de sodio, 10 g de goma xantano, y 6 g de laurilsulfato de sodio en un aparato de granulación-recubrimiento en lecho fluido, con rodillos, para granulación por pulverización con una solución acuosa que contiene 2 g de cloruro de sodio y 4 g de ácido cítrico y una solución acuosa que contiene 30 g de polivinilpirrolidona (K30) en las mismas condiciones que el Ejemplo 4, y se secó el producto, seguido por la separación por tamaños de las partículas con un tamiz después de la adición de 3 g de ácido silícico anhidro ligero, para dar gránulos finos que contienen 6 % de sulfato de morfina (jarabe seco), que se dividió en 0,5 g por bolsa mediante una máquina de división y empaquetado de polvos. (0,5 g del polvo de una bolsa contienen 30 mg de sulfato de morfina.)

Ejemplo 6

15 Los microgranulados de liberación prolongada obtenidos en el Ejemplo 2 y los del Ejemplo 3, se sometieron por separado a la determinación de la velocidad de disolución de la morfina utilizando agua como la solución de ensayo a una velocidad de las paletas de 100 rpm como se indica en el Método (2) del Ensayo de disolución, Ensayos generales de la Farmacopea Japonesa (JP). Los perfiles de disolución se ilustran en la FIG. 1.

Ejemplo 7

20 Los gránulos finos (jarabe seco) obtenidos en el Ejemplo 4, se sometieron a la determinación de la velocidad de disolución de la morfina utilizando agua como la solución de ensayo a una velocidad de las paletas de 50, 100 o 200 rpm como se indica en el Método (2) del Ensayo de disolución, Ensayos generales de la Farmacopea Japonesa. Los perfiles de disolución se ilustran en la FIG. 2.

Ejemplo 8

25 Los gránulos finos (jarabe seco) obtenidos en el Ejemplo 5, se sometieron a la determinación de la velocidad de disolución de la morfina utilizando una solución de pH 1,2, pH 4,0, pH 6,8 o agua como la solución de ensayo a una velocidad de las paletas de 50 rpm como se indica en el Método (2) del Ensayo de disolución, Ensayos generales de la Farmacopea Japonesa. Los perfiles de disolución se ilustran en la FIG. 3

Aplicabilidad industrial

30 Los microgranulados de liberación prolongada de la presente invención que tienen un tamaño medio de partícula de 300 µm o menos y las composiciones medicinales que contienen estos microgranulados de liberación prolongada, tienen una acción de control de la liberación estable sin ser afectados por el pH, etc., y hacen que la administración oral o la administración por un tubo nasogástrico sea fácil o posible en los niños, en las personas mayores, e incluso en los pacientes con dificultad para tragar, cuando se administran tal como son o después de formulación en forma de suspensión, pasta, o jarabe por adición de una cantidad apropiada de agua, de una solución acuosa, etc. antes de la administración si es necesario. La unidad básica que presenta liberación prolongada es una pequeña partícula y es posible cambiar arbitrariamente la proporción de la capa de película dentro del intervalo especificado o mezclar las preparaciones con diferentes proporciones de la capa de película, de forma que los microgranulados sean adecuados para mejorar el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente y su calidad de vida, porque la dosis de un fármaco y el perfil de control se puede ajustar incluso cuando la cantidad necesaria varía dependiendo de la diferencia en sensibilidad, tolerancia, o progreso de la enfermedad, etc. En adición, los microgranulados de liberación prolongada, que se pueden producir por aplicación en capas y por recubrimiento utilizando agua o una solución acuosa como disolvente, no tienen efectos adversos sobre el medio ambiente debido a los residuos, inflamabilidad, gases expulsados, etc. de un disolvente orgánico. Por lo tanto las presentes microgranulados tienen muchas ventajas también en el procedimiento de producción.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un microgranulado de liberación prolongada que tiene un tamaño medio de partícula de 300 µm o menos, que comprende una partícula central (a) recubierta con una capa (b) que contiene un fármaco soluble en agua, una capa de carga (c) soluble en agua localizada encima, y adicionalmente una capa de película (d) formada por encima que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, estando compuesta la capa de película (d) de dos capas que comprenden una capa de película interior (d-1) que no contiene ningún compuesto polimérico soluble en agua y una capa de película exterior (d-2) que contiene un compuesto polimérico soluble en agua.
- 10 2. El microgranulado de liberación prolongada según la reivindicación 1, en el que el peso de la capa de película (d) representa 20 a 50 % del peso total de la partícula central (a), de la capa (b) que contiene el fármaco soluble en agua y de la capa (c) de carga soluble en agua.
3. El microgranulado de liberación prolongada según la reivindicación 1, en el que el fármaco soluble en agua que se encuentra en la capa (b) es un analgésico soluble en agua y el compuesto polimérico insoluble en agua que se encuentra en la capa (d) es etilcelulosa.
- 15 4. El microgranulado de liberación prolongada según la reivindicación 3, en el que el analgésico soluble en agua es un analgésico opioide.
5. El microgranulado de liberación prolongada según la reivindicación 4, en el que el analgésico opioide es la morfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. Una composición medicinal que comprende el microgranulado de liberación prolongada definido en las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, y un aditivo seleccionado de una carga, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un aglutinante, un desintegrante, un agente de suspensión, un perfume, un color artificial, un estabilizante y un lubricante.
7. La composición medicinal según la reivindicación 6, en la que la composición medicinal comprende dos tipos de microgranulados de liberación prolongada con diferentes perfiles de disolución.
- 25 8. La composición medicinal según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que la composición medicinal está en la forma de un gránulo fino, de un polvo o de un jarabe seco.
- 30 9. Un procedimiento para producir un microgranulado de liberación prolongada que tiene un tamaño medio de partícula de 300 µm o menos, que comprende recubrir las partículas centrales (a) con una capa (b) que contiene un fármaco soluble en agua, formar por encima de esta capa, una capa (c) de carga soluble en agua, y después formar por encima de esta capa, una capa de película (d) que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, estando compuesta la capa de película (d) de dos capas que comprenden una capa de película interior (d-1) que no contiene ningún compuesto polimérico soluble en agua y una capa de película exterior (d-2) que contiene un compuesto polimérico soluble en agua, localizada encima de la anterior.
- 35 10. El procedimiento para producir un microgranulado de liberación prolongada según la reivindicación 9, en el que la capa (b) que contiene un fármaco soluble en agua, la capa (c) de carga soluble en agua, y la capa de película (d) que contiene un compuesto polimérico insoluble en agua y un plastificante, se forman por aplicación en capas o por recubrimiento utilizando agua o una solución acuosa como disolvente.

Fig. 1

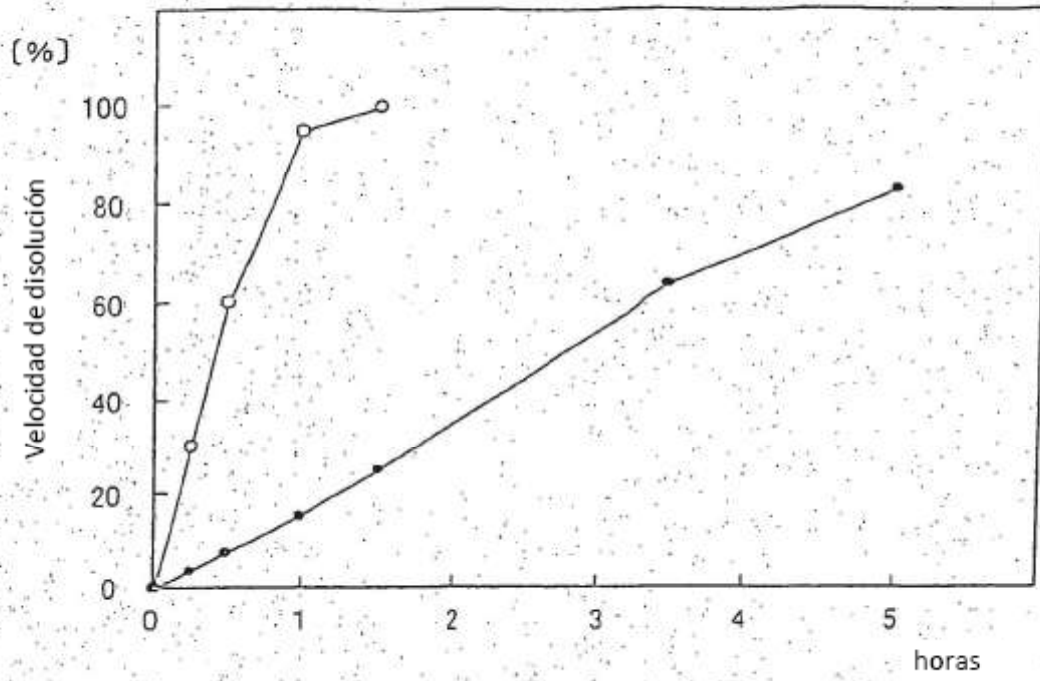


Fig. 2

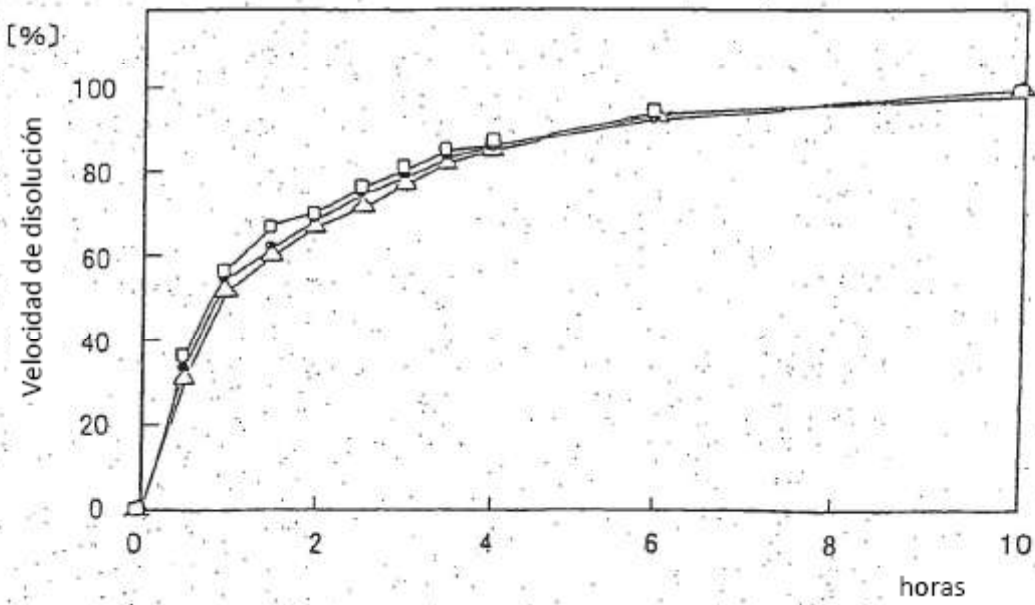


Fig. 3

