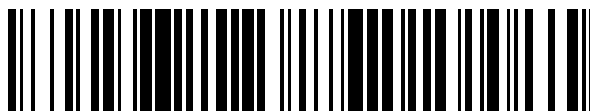


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 109**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818783 .8**

96 Fecha de presentación: **08.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2089006**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Fármaco que contiene galantamina con liberación controlada**

30 Prioridad:  
**30.11.2006 DE 102006056697**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.04.2012**

73 Titular/es:  
**RATIOPHARM GMBH  
GRAF-ARCO-STRASSE 3  
89079 ULM, DE**

72 Inventor/es:  
**ALLES, Rainer;  
MUSKULUS, Frank;  
BRÜCK, Sandra y  
SCHULZE NAHRUP, Julia**

74 Agente/Representante:  
**López Bravo, Joaquín Ramón**

ES 2 378 109 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

Fármaco que contiene galantamina con liberación controlada

5 La presente invención se refiere a un fármaco con liberación controlada. El fármaco contiene como principio activo galantamina. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un fármaco de este tipo y al uso de galantamina para la preparación de un fármaco de este tipo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas.

10 La galantamina es un alcaloide vegetal terciario que puede obtenerse a partir de la pequeña campanilla de las nieves (*Galanthus nivalis*), la campanilla de las nieves caucásica (*Galanthus woronovii*), así como de algunas especies de narciso como, por ejemplo, el narciso de los prados. Actualmente, el principio activo también puede prepararse de forma sintética.

15 El nombre químico de la galantamina es [4aS-(4aα,6β,8aR)]-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol. La galantamina se usa en fármacos generalmente como sal de adición de ácido, especialmente como bromhidrato. Tanto la propia galantamina como también su bromhidrato son levógiros. La galantamina es conocida como inhibidor de la acetilcolinesterasa que actúa sobre los receptores nicotínicos, pero no sobre los receptores muscarínicos. Además, es conocida por superar la barrera hematoencefálica en los seres humanos y además presenta menos efectos secundarios graves a dosis terapéuticamente eficaces.

Al principio, la galantamina se usó en operaciones como principio activo para la neutralización de las relajaciones musculares causadas por compuestos de curare. Actualmente, la galantamina se usa predominantemente como antidemencial para el tratamiento de demencias, especialmente de Alzheimer.

20 El documento WO 97/47304 da a conocer comprimidos de galantamina de rápida disolución o comprimidos de galantamina con liberación inmediata que se preparan mediante compactación directa. Estos y otros comprimidos conocidos en el estado de la técnica con liberación inmediata se administran dos veces o tres veces al día a intervalos de 8 horas.

Los niveles en plasma del principio activo aumentan normalmente muy rápido y caen de nuevo muy rápidamente.

25 Los efectos secundarios de la galantamina, especialmente náuseas, vómitos, sudoración, inquietud e insomnio, aparecen especialmente en fluctuaciones y saltos en la concentración de principio activo presente en la sangre. Por tanto, una terapia óptima con galantamina consiste en que la concentración en plasma de galantamina eficaz se mantenga lo más constante posible, es decir, uniformemente alta durante el día y constante ligeramente reducida durante la noche.

30 Por tanto, los desarrollos más recientes ponen a disposición fármacos de galantamina con liberación controlada, es decir, sostenida, del principio activo mediante los cuales se conseguirá una liberación de principio activo en gran parte constante durante un periodo de tiempo prolongado. Los fármacos de galantamina de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento WO 00/38686. La liberación sostenida se controla por un recubrimiento de membrana que controla la liberación que está aplicado sobre la capa de principio activo de una partícula. Sobre este recubrimiento de membrana puede aplicarse de nuevo una capa de principio activo de liberación rápida para elevar la liberación del principio activo en la primera hora después de la administración.

40 El documento WO 05/065661 describe fármacos de galantamina en los que la liberación se ajusta esencialmente mediante polímeros de acrilato y que pueden presentar distintos perfiles de liberación. En una forma de realización se realiza una liberación inicial muy rápida de más del 75 % del principio activo en el transcurso de media hora, en otra forma de realización la liberación de la galantamina es muy lenta, de manera que en el transcurso de la primera hora se libera menos del 18 % del principio activo.

Existe la necesidad de otros fármacos de galantamina con liberación de principio activo sostenida, especialmente de fármacos que combinen una liberación inicial muy rápida con una liberación de larga duración del principio activo.

45 Por tanto, es objetivo de la presente invención poner a disposición un fármaco con liberación controlada de galantamina que presente un determinado perfil de liberación con liberación inicial rápida y liberación a largo plazo uniformemente continua durante un periodo de tiempo prolongado. El perfil de liberación será preferiblemente de forma que ya después de 10 minutos se libere el 20 - 30 % del principio activo, pero sólo el 30 - 45 % después de 2 horas, y después de 6 horas ya más del 60 % del principio activo de la formulación.

50 Este objetivo se alcanza mediante el objeto de las reivindicaciones. Por tanto, la invención pone a disposición fármacos con liberación controlada que comprenden una pella con un núcleo inerte, un primer recubrimiento sobre

5 el núcleo inerte y un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento, caracterizados porque tanto el primer recubrimiento como también el segundo recubrimiento contienen el principio activo galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o un solvato de la misma, y la composición del primer recubrimiento es distinta de la composición del segundo recubrimiento. Al menos uno de los recubrimientos que contiene el principio activo contiene un polímero formador de película insoluble en agua y, por tanto, es una capa de retardo.

A diferencia de en los fármacos de retardo de galantamina del estado de la técnica, en el fármaco según la invención la liberación no la controla una membrana libre de principio activo, sino que los recubrimientos que contienen principio activo de la propia pella son los causantes del retardo del principio activo.

10 Las pellas de los fármacos según la invención todavía presentan preferiblemente un tercer recubrimiento que también contiene el principio activo galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o solvato de la misma y cuya composición es distinta de la composición del segundo recubrimiento, preferiblemente tanto de la composición del segundo recubrimiento como también de la composición del primer recubrimiento. En una primera composición especialmente preferida, el primer, el segundo y el dado el caso el tercer recubrimiento presente presentan los mismos constituyentes, pero contienen los constituyentes en diferentes proporciones cuantitativas. Los  
15 recubrimientos se diferencian con especial preferencia exclusivamente en su contenido de principio activo.

El fármaco según la invención todavía puede presentar otros recubrimientos que a continuación se denominan recubrimiento intermedio, por ejemplo, entre el núcleo inerte y el primer recubrimiento y/o entre el primer recubrimiento y el segundo recubrimiento y/o entre el segundo recubrimiento y el tercer recubrimiento o sobre el  
20 tercer recubrimiento. Los recubrimientos intermedios se diferencian del primer, del segundo y del dado el caso el tercer recubrimiento presente en que no contienen principio activo. Pero preferiblemente las pellas del fármaco según la invención no presentan recubrimientos intermedios de este tipo, es decir, el primer recubrimiento está aplicado directamente sobre el núcleo inerte, el segundo recubrimiento está aplicado directamente sobre el primer recubrimiento y el tercer recubrimiento dado el caso presente está aplicado directamente sobre el segundo recubrimiento. Por tanto, según la invención también se prefiere que el recubrimiento más externo represente un  
25 recubrimiento que contiene el principio activo galantamina. Además de los dos recubrimientos que contienen principio activo necesarios y el tercer preferido, las pellas del fármaco según la invención todavía pueden presentar otros recubrimientos que contienen principio activo, es decir, un cuarto, un quinto y/o un sexto recubrimiento etc., pero se prefieren pellas según la invención que no presentan más de cuatro, más preferido pellas que no presentan más de tres recubrimientos que contienen principio activo.

30 Como núcleos inertes para la formulación según la invención puede usarse cualquier material inerte farmacéuticamente inocuo, preferiblemente de sabor neutro. Se prefieren núcleos inertes de celulosa microcristalina. Además de la celulosa microcristalina también pueden usarse núcleos de almidón de maíz o sacarosa. Los núcleos pueden obtenerse comercialmente en distintas fracciones granulométricas. Según la invención puede usarse cualquier tamaño de núcleo, preferiblemente núcleos con diámetros de 100 - 1400  $\mu\text{m}$ , más  
35 preferiblemente 500 - 1000  $\mu\text{m}$ , especialmente 650 - 750  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . La celulosa microcristalina se prefiere especialmente debido a la falta de solubilidad del agua, baja friabilidad (= abrasión) y redondez constante. Además, debido al carácter inerte de la celulosa microcristalina, se evitan interacciones no deseadas con el principio activo.

40 Como núcleos inertes en las composiciones de la presente invención, además de los materiales anteriormente mencionados preferidos, pueden usarse otros materiales distintos, siempre que estos estos materiales sean farmacéuticamente inocuos y presenten dimensiones y resistencias adecuadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, por ejemplo, resinas de plástico, sustancias inorgánicas, por ejemplo, dióxido de silicio, vidrio, hidroxilapatita, sales (cloruro de sodio o de potasio, carbonato de calcio o de magnesio) y similares, sustancias orgánicas, por ejemplo, carbón activo, ácidos (ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácidos  
45 similares) y sacáridos y sus derivados. Materiales especialmente adecuados son sacáridos como azúcar, oligosacáridos, polisacáridos y sus derivados, por ejemplo, glucosa, ramnosa, galactosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, dextrina, maltodextrina, celulosa o sus derivados, almidones (maíz, arroz, patata, trigo, tapioca) y sacáridos similares.

50 Al menos uno de los recubrimientos que contienen principio activo según la invención presenta un polímero formador de película insoluble en agua y, por tanto, una capa de retardo. Según la invención, todos los recubrimientos que contienen principio activo presentan preferiblemente un polímero formador de película insoluble en agua y, por tanto, todos los recubrimientos que contienen principio activo liberan el principio activo preferiblemente de forma retardada. Los polímeros formadores de película insolubles en agua de este tipo son conocidos para la preparación de revestimientos de retardo.

55 Los polímeros formadores de película insolubles en agua pueden ser, por ejemplo, un éter de celulosa como etilcelulosa, un éster de celulosa como acetato de celulosa o un poli(alcohol vinílico). Se prefiere especialmente

etilcelulosa. Además del polímero insoluble en agua, como etilcelulosa, los recubrimientos pueden contener dado el caso otros constituyentes habituales de recubrimientos de retardo, por ejemplo, otro polímero soluble en agua para ajustar la liberación y/o un plastificante. Un polímero soluble en agua adecuado es, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa. Como plastificante en las formulaciones de recubrimiento pueden usarse todos los plastificantes farmacéuticamente inocuos usuales para polímeros insolubles en agua, como etilcelulosa. Son adecuados, por ejemplo, citrato de trietilo o polietilenglicol, el más preferido es citrato de trietilo. El plastificante se usa en las dispersiones para recubrir los núcleos inertes en una cantidad de preferiblemente el 0,2 - 5 % en peso, especialmente del 0,5 - 4,5 % en peso, respectivamente referido al peso total de la dispersión acuosa. Mediante el polímero soluble en agua se acelera habitualmente la liberación del principio activo. Sin embargo, preferiblemente no se usa polímero soluble en agua en los recubrimientos que contienen principio activo de las pellas de las formulaciones de la presente invención.

Además de las sustancias contenidas anteriormente mencionadas, los recubrimientos según la invención todavía pueden contener aditivos habituales distintos como espesantes, lubricantes, tensioactivos, conservantes, formadores de complejos, formadores de quelatos y/o electrolitos.

Las proporciones relativas de los constituyentes de los recubrimientos, especialmente la relación de polímero formador de película insoluble en agua con respecto a los otros constituyentes, determinan el perfil de liberación del recubrimiento.

El material de recubrimiento debe ser adecuado para mezclarse con el principio activo, y liberar éste de forma sostenida. Una mezcla de etilcelulosa, un tensioactivo como laurilsulfato de sodio y alcohol cetílico (por ejemplo, una mezcla tal como la que puede obtenerse comercialmente como AQUACOAT™) con citrato de trietilo como plastificante ha demostrado ser especialmente preferida como material de recubrimiento.

Los núcleos inertes se recubren para la preparación de la formulación según la invención preferiblemente con dispersiones acuosas de los materiales de recubrimiento en los que se incorpora mediante mezclado el principio activo.

Los recubrimientos anteriormente descritos todavía contienen, además del polímero insoluble en agua y los dado el caso otros constituyentes, el principio activo del fármaco. El principio activo es según la invención galantamina, que está presente como base libre, pero preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente compatible, especialmente en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente compatible. El principio activo o la sal también pueden estar presentes como solvato, por ejemplo, hidrato. Cuando en el marco de esta solicitud se habla del "principio activo", por éste debe entenderse el principio activo en forma de las bases libres o en forma de una sal farmacéuticamente compatible, especialmente de una sal de adición de ácido farmacéuticamente compatible, pudiendo presentarse la base libre o la sal también en forma de un solvato, especialmente de un hidrato. El principio activo según la invención se presenta con especial preferencia como bromhidrato de galantamina.

Además del principio activo galantamina (o la sal o solvato de la misma), el fármaco según la invención todavía puede contener principios activos distintos de galantamina, preferiblemente contiene el fármaco según la invención, pero exclusivamente el principio activo galantamina (o una sal o solvato de la misma) y ningún otro principio activo.

Además de los recubrimientos según la invención previamente descritos que contienen el principio activo, la pella según la invención todavía puede presentar más recubrimientos que no contienen principio activo y que en el marco de esta solicitud se denominan "recubrimientos intermedios". Los recubrimientos intermedios también pueden representar recubrimientos retardantes, es decir, que sostienen la liberación o ser simples recubrimientos de separación inertes que separan entre sí los recubrimientos que contienen principio activo según la invención y que generalmente están constituidos por un aglutinante como hidroxipropilmetilcelulosa y otros aditivos habituales. Pero la pella según la invención preferiblemente no presenta recubrimientos intermedios de este tipo, sino que está constituida por el núcleo inerte y los recubrimientos que contienen principio activo aplicados encima.

En una forma de realización preferida de la presente invención, los distintos recubrimientos contienen diferentes cantidades de principio activo. Más preferiblemente, las capas que se encuentran más hacia el interior contienen mayores concentraciones de principio activo que las capas que se encuentran más hacia el exterior. Las pellas de la formulación según la invención presentan con especial preferencia tres capas con concentraciones de principio activo respectivamente diferentes, presentando la capa más interna la mayor concentración de principio activo y la capa intermedia la menor concentración de principio activo. Así, en una pella según la invención con dos recubrimientos, la concentración de principio activo en la capa más interna se encuentra preferiblemente en el 5 - 10 % en peso, especialmente el 6 - 8 % en peso, y en la capa más externa preferiblemente en el 0,5 - 5 % en peso, especialmente el 1 - 3 % en peso. En la forma de realización especialmente preferida con tres recubrimientos, la concentración de principio activo en la capa más interna se encuentra preferiblemente en el 4 - 8 % en peso, especialmente el 5 - 7 % en peso, por ejemplo, en aproximadamente el 6 % en peso, en la capa intermedia en el

0,2 al 2 % en peso, especialmente en el 0,3 - 1 % en peso, por ejemplo, en aproximadamente el 0,5 % en peso, y en la capa más externa en preferiblemente el 0,5 - 5 % en peso, especialmente el 1 - 3 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 1,5 % en peso. Los datos de porcentaje anteriores se refieren respectivamente al peso total de una pella. Lo mismo es generalmente válido para datos de porcentaje en el marco de la presente invención, siempre y cuando no se especifique explícitamente de otro modo o sea evidente para un experto.

Las pellas del fármaco de la presente invención pueden convertirse de distintas formas conocidas en el estado de la técnica en una unidad de dosificación terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, las pellas pueden envasarse en un cápsula de gelatina dura de manera que se ponga a disposición una cantidad terapéuticamente eficaz de preferiblemente 5 - 40 mg, especialmente 8 - 32 mg de principio activo por unidad de dosificación. Además de las cápsulas de gelatina dura, las partículas inertes también pueden envasarse en cápsulas de gelatina blanda según procedimientos conocidos en el estado de la técnica o compactarse en comprimidos o envasarse en sobres, prefiriéndose que una unidad de dosificación presente las cantidades de principio activo previamente especificadas. Preferiblemente, las partículas inertes se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Por tanto, según la invención, en el caso de los fármacos que comprenden una o preferiblemente varias pellas se trata preferiblemente de cápsulas de gelatina dura, comprimidos o sobres, con especial preferencia de cápsulas de gelatina dura.

En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, la formulación según la invención presenta un perfil de liberación del principio activo en el que después de 10 minutos se libera el 15 - 35 %, preferiblemente el 20 - 30 %, después de 2 horas el 25 - 50 %, preferiblemente el 30 - 45 %, especialmente el 35 - 45 %, y después de 6 horas más del 55, preferiblemente más del 60, especialmente más del 70 % del principio activo. Se prefieren especialmente formulaciones que presentan un perfil de liberación en el que después de 2 horas se libera el 35 - 45 % del principio activo y aquellas formulaciones que presentan un perfil de liberación en el que después de 6 horas se libera más del 70 % del principio activo.

Por "perfil de liberación" se entiende en el marco de la presente invención el desarrollo temporal de la cantidad de principio activo que está presente disuelta, referida a la cantidad total de principio activo. Este perfil de liberación se obtiene disolviendo las pellas de la presente invención en un aparato II de la USP (aparato de Paddle) en 900 ml de tampón de la USP (tampón fosfato) a pH 6,8, 37 °C y una velocidad de agitación de 75 rpm y la cantidad de principio activo disuelto se mide durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 24 horas, a distintos momentos de tiempo, por ejemplo, cada 5 minutos. El contenido de principio activo liberado puede realizarse de forma y manera conocida, por ejemplo, mediante absorción de luz de una determinada longitud de onda o mediante HPLC u otro procedimiento de detección adecuado. Por lo demás, las condiciones experimentales para la determinación del perfil de liberación se corresponden con las normas de la farmacopea de los EE.UU.

La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de las formulaciones anteriormente descritas en las que un núcleo inerte se provee de al menos dos recubrimientos, conteniendo los recubrimientos galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o un solvato de la misma.

Las pellas del fármaco de la presente invención pueden prepararse de forma y manera habitual. El recubrimiento puede realizarse de forma y manera acuosa o no acuosa. En una conducción de procedimiento acuosa, que se prefiere según la invención, por ejemplo, una cantidad correspondiente de galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o solvato de la misma se disuelve o se dispersa en una cantidad adecuada de agua. Para este fin se añaden los otros constituyentes del recubrimiento, por ejemplo, el plastificante dado el caso presente. El polímero insoluble en agua se mezcla luego preferiblemente como dispersión acuosa, que generalmente todavía contiene al menos un tensioactivo, con la solución o la dispersión del principio activo. Los núcleos inertes se recubren con esta dispersión. Para los otros recubrimientos se preparan análogamente más dispersiones con composiciones correspondientes y se aplican. Para una forma de recubrimiento no acuosa pueden usarse disolventes habituales como alcoholes, por ejemplo, etanol. La cantidad de principio activo en la solución / dispersión de recubrimiento que contiene fármaco puede encontrarse en el intervalo del 0,1 - 10 % en peso, preferiblemente del 1 - 5 % en peso, especialmente del 2 - 3 % en peso, respectivamente referido al peso total de la dispersión o solución.

El recubrimiento de los núcleos inertes puede realizarse, por ejemplo, en un granulador de lecho fluidizado (por ejemplo, Glatt tipo BSG-30 o GPCG-30) que preferiblemente está provisto de un inserto de pulverización inferior Wurster (por ejemplo, un inserto Wurster de 18 pulgadas). Los parámetros de procedimiento dependen del aparato usado y son ajustados de forma y manera habitual por un experto.

La velocidad de pulverización durante el recubrimiento se ajustará cuidadosamente. Una velocidad de pulverización demasiado baja puede conducir a que una parte de la solución / dispersión de recubrimiento que contiene el fármaco se seque por pulverización, y produce pérdida de material. Una velocidad de pulverización demasiado alta

puede conducir a una humectación demasiado fuerte de las partículas con posterior aglomeración de material. Preferiblemente se empieza con una velocidad de pulverización más baja y la velocidad de pulverización se eleva lentamente durante el recubrimiento.

5 Las pellas pueden envasarse en cápsulas de gelatina dura en máquinas de envasado de cápsulas convencionales automáticas. La preparación de las formas de administración como cápsulas de gelatina blanda, sobres, comprimidos u otros es conocida en el estado de la técnica.

10 Además, la presente invención se refiere al uso de una cantidad de galantamina terapéuticamente eficaz en un fármaco con liberación controlada como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas. A este respecto se reducen especialmente los efectos secundarios que se producen en relación con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero sin tener que reducir la cantidad de principio activo. Otras enfermedades relacionadas que pueden tratarse con las formulaciones de la presente invención son, por ejemplo, demencia vascular, enfermedad de cuerpos de Lewy, autismo, retraso mental, enfermedades psiquiátricas bipolares, alteración de la conducta, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA), abuso de sustancias, agresión extrema, trastornos del comportamiento, retirada de nicotina y abstinencia de nicotina.

15 La Figura 1 describe un perfil de disolución de la pella según la invención (900 ml, tampón de la USP, pH 6,8, 37 °C, 75 rpm, aparato II de la USP).

La invención se ilustra adicionalmente por el siguiente ejemplo:

Ejemplo 1

20 Las pellas según la invención se prepararon a partir de los siguientes constituyentes:

| Nº | Composición                            |        |
|----|--|--------|
|    | <b><u>Patrón</u></b>                   | mg     |
| 1  | Cellets 700 (celulosa microcristalina) | 110,00 |
|    | <b><u>Dispersión I</u></b>             |        |
| 2  | HBr de galantamina                     | 12,00  |
| 3  | Agua, purificada                       | 531,00 |
| 4  | TEC                                    | 10,00  |
| 5  | Aquacoat ECD                           | 50,00  |
|    | <b><u>Dispersión II</u></b>            |        |
| 6  | HBr de galantamina                     | 1,00   |
| 7  | Agua, purificada                       | 35,40  |
| 8  | TEC                                    | 2,00   |
| 9  | Aquacoat ECD                           | 10,00  |
|    | <b><u>Dispersión III</u></b>           |        |
| 10 | HBr de galantamina                     | 3,00   |
| 11 | Agua, purificada                       | 106,13 |
| 12 | TEC                                    | 0,60   |
| 13 | Aquacoat ECD                           | 3,00   |
|    | <b>CANTIDAD TOTAL de sólido:</b>       | 201,60 |

Los constituyentes se procesaron del siguiente modo:

5           Se preparó la dispersión I disolviendo la sal de galantamina en agua, mezclando TEC con Aquacoat y agitando en la solución de galantamina. Los núcleos Cellets 700 se recubrieron en el aparato de lecho fluidizado. Se secaron las pellas así preparadas. A continuación se prepararon correspondientemente las dispersiones II y III y se aplicaron.

Las pellas obtenidas en el Ejemplo 1 se sometieron a una prueba de liberación y se determinó el perfil de liberación como se ha especificado previamente.

10           El resultado del experimento se muestra en la Figura 1. Las pellas según la invención presentan especialmente una rápida liberación inicial con buena liberación a largo plazo constante y continua.

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Fármaco con liberación controlada que comprende una pella con un núcleo inerte, un primer recubrimiento sobre el núcleo inerte y un segundo recubrimiento sobre el primer recubrimiento, caracterizado porque tanto el primer recubrimiento como también el segundo recubrimiento contienen el principio activo galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o solvato de la misma, la composición del primer recubrimiento es distinta de la composición del segundo recubrimiento y al menos uno de los recubrimientos contiene un polímero insoluble en agua formador de película.
- 10 2.- Fármaco según la reivindicación 1, en el que la pella presenta sobre el segundo recubrimiento un tercer recubrimiento que contiene el principio activo galantamina o una sal farmacéuticamente compatible o solvato de la misma y cuya composición es distinta de la composición del segundo recubrimiento.
- 3.- Fármaco según la reivindicación 2, en el que la composición del primer recubrimiento es distinta de la composición del tercer recubrimiento.
- 4.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que los recubrimientos se diferencian en su contenido de principio activo.
- 15 5.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el segundo recubrimiento de la pella está directamente aplicado sobre el primer recubrimiento y el tercer recubrimiento dado el caso presente está directamente aplicado sobre el segundo recubrimiento.
- 6.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el recubrimiento más externo de la pella es el segundo recubrimiento o el tercer recubrimiento dado el caso presente.
- 20 7.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la pella no presenta ningún recubrimiento que controle la liberación y que esté libre de principio activo.
- 8.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que todos los recubrimientos que contienen principio activo de la pella presentan un polímero insoluble en agua formador de película.
- 25 9.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el principio activo es bromhidrato de galantamina.
- 10.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes que presenta la siguiente liberación de principio activo determinada según el procedimiento de Paddle de la USP (900 ml, acuoso, tampón de la USP a pH 6,8, 37 °C, aparato II de la USP):
- 20 - 30 % después de 10 minutos
- 30 30 - 45 % después de 2 horas
- más del 60 % después de 6 horas.
- 11.- Fármaco según una de las reivindicaciones precedentes en forma de una cápsula de gelatina dura que contiene pellas, de un sobre que contiene pellas o de un comprimido compactado a partir de pellas.
- 35 12.- Uso de galantamina o de una sal farmacéuticamente compatible o solvato de la misma para la preparación de un fármaco como se define en una de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de una enfermedad relacionada en seres humanos.
- 40 13.- Uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad relacionada se selecciona del grupo constituido por demencia vascular, enfermedad de cuerpos de Lewy, autismo, retraso mental, enfermedades psiquiátricas bipolares, síndrome de déficit de atención con hiperactividad (SDAHA), abuso de sustancias, agresión extrema, trastornos del comportamiento y síntomas de abstinencia de nicotina.



900 ml, tampón de la USP a pH 6,8, 37 °C, 75 rpm (aparato II de la USP)

