

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 234**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04805433 .2**

96 Fecha de presentación: **10.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1686966**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Comprimidos poco dosificados con red de polímeros**

30 Prioridad:
10.11.2003 FR 0313188

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.04.2012

73 Titular/es:
ETHYPHARM
Batiment D 194 Bureaux de la Colline
92210 St Cloud, FR

72 Inventor/es:
TCHORELOFF, Pierre;
LECLERC, Bernard;
BENOIST, Guillaume y
BERTOCCHI, Laurent

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 378 234 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

Comprimidos poco dosificados con red de polímeros.

5 La presente invención se refiere a comprimidos administrables por vía oral, destinados al suministro de principios activos, y en particular de principios activos poco dosificados, que permiten una liberación modificada de estos principios activos.

10 Los comprimidos según la invención se obtienen mediante compresión directa de microgránulos constituidos por un soporte neutro sobre el que se aplica una capa polimérica, sobre la que se aplica una capa activa que comprende por lo menos un principio activo.

15 Así, el principio activo está situado en la capa activa, pero no en la capa polimérica, y esta capa polimérica está intercalada entre el soporte neutro y la capa activa.

La presente invención se refiere asimismo al procedimiento de obtención de dichos comprimidos, así como a la utilización que se puede hacer de los mismos para la administración por vía oral de medicamentos, en particular de medicamentos poco dosificados.

20 Soporte neutro

Se entiende por "soporte neutro" o "núcleo neutro" o también más sencillamente "neutro" unos soportes inertes esféricos o casi esféricos de tamaño comprendido entre 50 μm y 3 mm y preferentemente entre 100 y 1.000 μm tales como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica como soporte de base de principios activos para la constitución de microgránulos, por ejemplo.

En la presente invención, se utilizarán preferentemente como soporte neutro unas microesferas constituidas por sacarosa y por almidón de maíz. Estas microesferas utilizadas rutinariamente en la industria farmacéutica están definidas en la farmacopea europea bajo el término de "*sugar spheres*", y responden en particular a las especificaciones siguientes: no contener más de 92% de sacarosa, calculado en base a la masa seca, estando la masa restante constituida por almidón de maíz.

Compresión directa

35 El término "compresión directa" se usa para calificar la etapa de un procedimiento de obtención de comprimidos que consiste en comprimir "directamente" la mezcla de excipientes, es decir sin haber hecho sufrir a esta mezcla una transformación previa a la compresión, tal como una transformación de tipo granulación por ejemplo.

40 Dicho procedimiento de compresión directa es posible sólo si la mezcla a comprimir presenta unas cualidades apropiadas en términos de granulometría, de asentamiento, de flujo, y unas propiedades mecánicas adaptadas. Cuando esta etapa de compresión directa no es factible por las razones citadas anteriormente, se debe recurrir a una etapa previa de granulación por ejemplo, que modifica la textura del sistema granular, y por lo tanto la granulometría y por lo tanto el comportamiento en compresión de la mezcla a comprimir.

45 La etapa de compresión directa puede comprender la adición de ciertos excipientes que favorecen la etapa de compresión, tales como por ejemplo ciertos lubricantes convencionales.

Microgránulos y excipientes funcionalizados

50 Los microgránulos de la presente invención se refieren a unas unidades galénicas esféricas, constituidas en su centro por un soporte neutro, recubierto de por lo menos una capa polimérica que está a su vez recubierta de por lo menos una capa que contiene el principio activo. Dichos microgránulos están ensamblados en comprimidos de acuerdo con la presente invención mediante compresión directa.

55 Se hablará de excipiente funcionalizado para designar el soporte neutro recubierto de la capa polimérica después del secado, estando dicha capa polimérica desprovista de principio activo. En efecto, esta asociación particular corresponde a una funcionalización de los excipientes en los que se depositará la capa activa, haciendo estos excipientes propicios para la obtención de un sistema de liberación modificada después de la compresión, de acuerdo con la invención.

60 Comprimidos poco dosificados

En la presente solicitud, se entiende por comprimidos poco dosificados, unos comprimidos cuya carga en principio activo es de baja a muy baja, es decir inferior a 50 mg por comprimido, preferentemente inferior a 25 mg por comprimido, más preferentemente inferior a 10 mg por comprimido. En particular, los comprimidos de acuerdo con la presente invención están adaptados a formulaciones cuyas dosificaciones pueden ser del orden del microgramo, en

la medida en la que el procedimiento de preparación de estos comprimidos descritos a continuación permite trabajar con concentraciones mínimas, garantizando al mismo tiempo la homogeneidad de repartición por unidad de toma.

Desintegrantes

Se hablará de desintegrante o también de agente de desintegración para designar una sustancia cuyo papel es acelerar la desintegración de un comprimido, y por lo tanto la dispersión del principio activo en el medio de disolución (medio acuoso o jugos gástricos, por ejemplo). Estos agentes se utilizan como adyuvantes de las fórmulas de comprimidos para favorecer su disgregación y la liberación del principio activo. En general, son unos agentes extremadamente hidrófilos que tienen frecuentemente la propiedad de hincharse rápidamente en contacto con el agua, provocando la hidratación y/o el hinchamiento y el aumento de volumen la desintegración de los comprimidos que los contienen.

Comprimidos matriciales y comprimidos con red de polímero

Se entiende por comprimidos matriciales, unos comprimidos en los que el principio activo se mezcla de manera íntima al polímero. Este tipo de comprimido se utiliza clásicamente para la realización de comprimidos de liberación prolongada, por ejemplo. Esta estrecha asociación es responsable de una modificación del comportamiento del principio activo en el medio de disolución. En efecto, el comportamiento de este último estará muy influenciado por el comportamiento del polímero constitutivo de la matriz en presencia de agua.

Los comprimidos matriciales se obtienen clásicamente o bien mediante simple mezclado de polvos, o bien mediante granulación, con el fin de mejorar las propiedades de la mezcla antes de la compresión. En la presente solicitud, se hablará de comprimidos matriciales para designar estos tipos de comprimidos obtenidos mediante simple mezclado de polvos y de "efecto matricial" para designar un perfil de disolución similar al obtenido a partir de un comprimido matricial clásico.

Los comprimidos de acuerdo con la invención tienen, por el contrario, una estructura multiparticulada puesto que se obtienen mediante compresión directa de microgránulos. Tienen la ventaja de presentar un efecto matricial sin adolecer de los inconvenientes de los comprimidos matriciales clásicos.

Se hablará en la presente solicitud de matriz "*in situ*" para calificar la red polimérica formada en el seno de los comprimidos de la invención, tras la compresión de los microgránulos, y de "comprimidos con red de polímeros" para calificar los comprimidos de acuerdo con la invención.

Liberación modificada

En la presente solicitud, se utilizará el término de liberación modificada para designar un perfil de liberación del principio activo modificado con respecto al que hubiera presentado el principio activo sólo en el medio de disolución. En la presente invención, la modificación del perfil se debe a la utilización de un polímero cuya naturaleza conducirá o bien a una aceleración de la liberación del principio activo, se hablará entonces de liberación acelerada, o bien a un retraso en la liberación del principio activo, se hablará de liberación retrasada, o bien a una prolongación de la liberación del principio activo, se hablará de liberación prolongada.

El objetivo de la presente invención es ofrecer una nueva composición farmacéutica oral a base de comprimidos que presentan un efecto matricial, es decir un comportamiento en el medio de disolución similar al de los comprimidos *matriciales*. Dichos comprimidos permiten considerar así una liberación modificada del principio activo en el organismo, o bien una disgregación rápida del comprimido en función de la naturaleza del polímero utilizado, incluso para dosis muy bajas en principios activos.

La presente invención se refiere a unos comprimidos obtenidos mediante compresión directa de microgránulos constituidos por tres partes distintas. Estos microgránulos están constituidos así, desde el centro hacia la periferia por un soporte neutro, preferentemente un núcleo de azúcar y de almidón de maíz, y después por una capa polimérica intermedia desprovista de principio activo que comprende por lo menos un polímero de interés, es decir un polímero del cual se desea explotar las propiedades para influir sobre el perfil de liberación del principio activo, y por último por una capa activa que comprende el o los principios activos propiamente dichos.

Las formas de liberación prolongadas

Las formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada pueden ser clasificadas en dos categorías principales: las formas denominadas "depósito", en las que el principio activo se mantiene en el interior de un compartimento delimitado por una membrana que ralentiza su difusión, y las formas denominadas "matriciales", en las que el principio activo está mezclado de manera homogénea en el seno de una matriz polimérica que ralentiza o acelera su difusión.

Los comprimidos de liberación prolongada de tipo depósitos están constituidos generalmente por una mezcla que

contiene el principio activo recubierto de una película de difusión que prolonga la liberación del principio activo en el medio de disolución. Se habla entonces de comprimidos recubiertos. En este caso, la película recubre el comprimido de manera uniforme.

5 Este tipo de comprimidos recubiertos se utiliza clásicamente en la industria farmacéutica para modificar el perfil de liberación del principio activo y/o protegerlo.

10 Un caso particular se refiere a los comprimidos de liberación prolongada de tipo depósito que pueden estar constituidos por microgránulos recubiertos de una capa externa que regula la difusión del principio activo en el medio de disolución. Estos microgránulos están sometidos directamente a las fuerzas de compresión. En efecto, la obtención de comprimidos suficientemente cohesivos para ser manipulados necesita aplicar a los microgránulos una fuerza de compresión relativamente importante. Las fuerzas físicas ejercidas sobre los microgránulos frecuentemente son responsables de una alteración de la capa externa responsable de la liberación prolongada. Resultan entonces unas alteraciones del perfil de liberación, que conducen a una liberación del principio activo más rápida que la esperada y, en cualquier caso, imprevisible y por lo tanto no reproducible.

15 Para evitar estos inconvenientes, se han desarrollado varias composiciones particulares. Así, la patente EP 1 032 374 describe una composición farmacéutica a base de esferoides deformables, cuya película exterior resiste a la fuerza de compresión deformándose sin romperse. Sin embargo, dicho sistema es relativamente complejo y necesita la utilización de varios polímeros particulares y, en particular, de excipientes termoplásticos.

20 Los sistemas denominados matriciales son, sin embargo, frecuentemente mucho más simples de fabricar. En efecto, en dichas composiciones, el principio activo está simplemente mezclado con el polímero, en el seno de una matriz polimérica.

25 Las matrices poliméricas pueden ser de naturaleza hidrófila, es decir estar constituidas por polímeros de gran afinidad para el agua. Dichas matrices aseguran generalmente la liberación prolongada del principio activo formando, en contacto con el medio acuoso próximo un gel que, debido a su cinética de hinchamiento, de erosión o su capacidad para desempeñar un papel de barrera de difusión, prolonga la liberación del principio activo en el medio de disolución.

30 Así, la patente Nostrum Pharmaceutical US nº 6.416.786 describe unos comprimidos de efecto prolongado constituidos por una matriz hidrófila compuesta por una mezcla de un hidrocoloide, tal como la goma de xantana, con un éter de celulosa. Dicha mezcla procura a la composición un efecto prolongado sinérgico debido a la acción combinada de los dos polímeros. En efecto, el carácter hidrófilo de la goma xantana produce la formación del gel en contacto con el medio acuoso más rápido, garantizando el éter de celulosa al gel un cierto mantenimiento en el tiempo, teniendo la goma xantana utilizada sola tendencia a erosionarse rápidamente en el medio de disolución.

35 Asimismo, la patente de Valentine Entreprises US nº 5.292.534 describe una formulación de liberación prolongada de niacina y de goma xantana, pudiendo esta formulación presentarse en forma de cápsulas o de comprimidos. El principio activo se mezcla de manera íntima con la goma xantana.

40 Sin embargo, dichas mezclas no están adaptadas a una forma poca dosificada. En efecto, el principal inconveniente de los comprimidos matriciales clásicos fabricados a partir de una mezcla de polvos de naturaleza diferente es que cuanto más importante sea la relación de la masa entre el polvo de polímero y el polvo de principio activo, más aumenta el riesgo de falta de homogeneidad del contenido. En efecto, debido a diferencias de tamaño, de forma y de densidad de las partículas de excipientes y de las partículas de principio activo, la mezcla de los dos polvos tiene el riesgo de generar un fenómeno de mezcla imperfecta o de desmezcla. La desmezcla corresponde a la separación de los polvos de naturalezas diferentes, interviniendo en particular tras los movimientos infligidos a la mezcla, por ejemplo durante el transporte o la manipulación de la mezcla de polvo a escala industrial.

45 Este fenómeno conduce inevitablemente a una falta de homogeneidad de distribución del principio activo en el seno de la mezcla. Dicha falta de homogeneidad conduce a escala industrial a unas variaciones de contenido en principio activo que pueden ser muy importantes de un comprimido a otro y que debe ser objeto de un control muy particular. Este fenómeno se acentúa de manera evidente cuando la proporción de principio activo disminuye en la mezcla.

50 Además, otro inconveniente encontrado frecuentemente para las formas matriciales comprimidas es la necesidad de granular la totalidad o parte de los constituyentes antes de la etapa de compresión. Esta pregranulación hace el procedimiento más largo y más complejo que una sola etapa de compresión directa.

55 La patente americana US nº 5.783.215 (D1) describe unos gránulos de liberación controlada que contienen un núcleo inerte sólido, en el que se aplica una capa que contiene un principio activo disperso en un polímero hidrófilo, estando esta capa activa recubierta después de una membrana polimérica que permite la liberación controlada del principio activo.

60 La patente US nº 6.077.533 describe unos gránulos de sulfato de morfina que comprenden un núcleo inerte sólido,

en el que se aplica mediante espolvoreado una capa activa que contiene sulfato de morfina mezclado íntimamente con lactosa hidratada. Estos gránulos pueden servir para preparar una formulación multi-particulada de esferoides de sulfato de morfina de liberación inmediata o de liberación prolongada. Estos gránulos están recubiertos de una capa que permite la liberación prolongada del principio activo.

La solicitud americana US 2003/017210 describe unos microgránulos de cisplatino de liberación controlada que comprenden un microgránulo inmediato que contiene cisplatino, revestido de una capa de un agente de revestimiento. El agente de revestimiento permite modificar la liberación del cisplatino y está compuesto preferentemente por polímero, tal como los polímeros celulósicos o los copolímeros de ácido metacrílico.

La solicitud de patente europea EP 361 874 describe unos gránulos que tienen un núcleo, en el que se aplica una dispersión de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC). Esta dispersión puede comprender además un principio de activo o de otros aditivos, diferentes que la L-PHC, uniformemente disperso o disuelto.

Las formas de desintegración rápida

Los comprimidos de desintegración rápida de la técnica anterior están constituidos generalmente a partir de mezcla de excipientes y de principio activo, cuando la compresión directa de esta mezcla se presta a ello, o a partir de gránulos que contienen el principio activo, obtenidos después de la granulación, por ejemplo, y después comprimidos, después de la mezcla de una fase externa, que comprende el agente disgregante cuando la compresión directa no es factible.

Así, en la patente EP 548 356, unos gránulos revestidos de principios activos son ensamblados mediante compresión tras haber sido previamente mezclados en el seno de una matriz de compresión constituida, entre otros, por un azúcar de compresión directa necesaria para esta etapa del procedimiento.

Dichos comprimidos no son los más adecuados para el suministro de principios activos poco dosificados. En efecto, en este caso también se plantea el problema de la desmezcla de polvos de naturaleza diferente que hace muy difícil la obtención de comprimidos homogéneos y de baja dosificación.

La patente US nº 5.607.697 describe unos comprimidos de desintegración rápida desprovistos de matriz de compresión, en los que el principio activo es simplemente granulado con un excipiente de compresión. Estos gránulos son después revestidos y comprimidos. Sin embargo, incluso en este tipo de procedimiento sin matriz, el excipiente de compresión se mezcla de manera poco controlable con el principio activo. Este tipo de formulación no permite por lo tanto asegurar una homogeneidad del contenido suficiente para unos principios activos poco dosificados.

Así, el inconveniente principal de los comprimidos matriciales de liberación prolongada y de los comprimidos clásicos de desintegración rápida es que están mal adaptados como soporte de principios activos poco dosificados, incluso de dosis muy baja para los cuales la homogeneidad del contenido es primordial e imperativa.

Sin embargo, la fabricación de comprimidos poco dosificados, que permiten librarse de estos problemas de desmezcla y de falta de homogeneidad del contenido cuando la relación entre el principio activo y los demás excipientes es muy baja, ya ha sido objeto de investigaciones.

Así, la patente de Ethypharm EP 1 200 071 describe unos comprimidos poco dosificados en principio activo, obtenidos mediante compresión directa de simples núcleos neutros o "*sugar spheres*" en los que se ha pulverizado previamente una disolución de principio activo que puede contener un agente ligante. Dichos comprimidos tienen la ventaja de presentar una gran homogeneidad de contenido en principio activo, y una gran reproducibilidad, incluso a concentraciones muy bajas de principio activo.

Por otra parte, dichos comprimidos no necesitan ningún excipiente de compresión particular y pueden ser sometidos a una etapa de compresión directa. Sin embargo, estos comprimidos no permiten considerar una liberación modificada del principio activo, y la liberación del principio activo en el medio es inmediata o casi inmediata, salvo si el comprimido ha sido revestido, tal como es el caso, en las formas denominadas depósito.

Así, los comprimidos matriciales de la técnica anterior que permiten una liberación modificada del principio activo no permiten considerar la incorporación de principios activos poco dosificados, y por otra parte, los comprimidos que poseen esta calidad no están adaptados para una liberación modificada del principio activo.

Por ello, el problema técnico que se propone resolver la invención se basa en la realización de comprimidos que presentan un efecto matricial, evitando al mismo tiempo los inconvenientes relacionados con la fabricación de este tipo de comprimidos, en particular la dificultad de obtención de comprimidos matriciales poco dosificados que presentan un contenido homogéneo en principio activo.

El comportamiento en el organismo del principio activo contenido en dichos comprimidos dependerá así de la

naturaleza del o de los polímeros que constituyen la matriz polimérica o la red polimérica.

Ventajas de los comprimidos de la presente invención

5 La presente invención presenta varias ventajas con respecto a las formulaciones de la técnica anterior.

En primer lugar, los comprimidos de acuerdo con la invención son de estructura relativamente simple y pueden ser aplicados fácilmente en la industria farmacéutica mediante un procedimiento simple, reproducible, relativamente poco costoso y de alto rendimiento en todas las etapas de fabricación, tal como se describirá a continuación.

10 Por un lado, el procedimiento según la invención no comprende ninguna etapa de granulación o de pre-granulación necesaria para la compresión de la mayoría de las mezclas de excipientes en forma de polvo.

15 Por otro lado, la etapa de compresión directa en sí se realiza ventajosamente sin excipientes de compresión, con la excepción de un eventual lubricante convencional utilizado en cantidad reducida y, en este caso, a menos de 5% en masa de la masa final del comprimido. Esta última característica se debe en particular al excelente comportamiento en compresión de los microgránulos que constituyen los comprimidos de acuerdo con la invención.

20 Otra ventaja de la invención es que permite la fabricación de comprimidos de liberación prolongada o de desintegración rápida a partir de una cantidad muy baja de polímero, lo cual reduce también el coste del procedimiento y el tiempo necesario para su aplicación.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención es además extremadamente reproducible y permite por lo tanto considerar la fabricación industrial de dichos comprimidos, satisfaciendo las exigencias reglamentarias de la industria farmacéutica en materia de calidad y de conformidad del medicamento, en particular en lo que se refiere a la homogeneidad de masa y de contenido de los comprimidos, tal como se ha mostrado en la tabla 7. Esta tabla muestra asimismo la calidad del procedimiento en términos de rendimiento, puesto que para cada uno de los tres lotes ejemplificados, el rendimiento de la masa global es siempre superior al 90%.

30 Otra ventaja de los comprimidos según la invención es que presentan una gran homogeneidad, no sólo de forma, tamaño y densidad, sino también de contenido en principio activo, incluso a muy bajas dosificaciones, es decir a dosificaciones inferiores a 50 mg, preferentemente inferiores a 25 mg, incluso a 10 mg por comprimido.

35 Por otra parte, debido a esta homogeneidad estructural, el riesgo de segregación de los microgránulos durante la fabricación del comprimido es muy bajo, lo cual disminuye aún más los riesgos de falta homogeneidad de contenido entre los comprimidos e incluso entre dos mitades de un comprimido divisible.

40 Este último aspecto es particularmente importante, en la medida en la que los comprimidos matriciales clásicos no están generalmente adaptados del todo a formas divisibles.

45 Se entiende fácilmente que en el caso de los comprimidos de tipo depósito, no se puede considerar la forma divisible puesto que la continuidad de la película de difusión no se puede romper. En el caso de los comprimidos matriciales, y en particular de los comprimidos de matriz polimérica, por un lado la estructura en sí del comprimido no se presta a un corte neto del comprimido y, por otro lado, la homogeneidad del contenido en principio activo entre las dos mitades del comprimido no está garantizada.

50 Por el contrario, en los comprimidos de la invención, la homogeneidad del contenido está asegurada por la distribución precisa del principio activo en la superficie de los microgránulos neutros, incluso a baja dosis. El tamaño reducido de los microgránulos permite una distribución equilibrada de la masa y precisa para las dos mitades del comprimido durante el corte. Los comprimidos según la invención pueden por lo tanto ser considerados en una forma divisible.

55 Por otra parte, los comprimidos de acuerdo con la invención pueden estar totalmente recubiertos, después de las etapas del procedimiento descrito anteriormente de una o varias capas de revestimiento suplementarias destinadas a modificar aún más el perfil de liberación del principio activo. En efecto, los comprimidos de acuerdo con la invención son, al final del procedimiento de fabricación, totalmente parecidos a unos comprimidos clásicos y pueden por lo tanto, sin ninguna dificultad, ser objeto de un revestimiento adaptado a las necesidades. Se puede realizar este revestimiento con el fin de proteger el principio activo, de conferir un perfil de liberación gastro-resistente o de ocultar el sabor del principio activo, por ejemplo.

60 Se puede prever por ejemplo revestir los comprimidos de acuerdo con la invención con una o varias capas de un agente de revestimiento gastro-resistente con el fin de limitar la liberación del principio activo a nivel gástrico.

65 Además, los componentes necesarios para la realización de los comprimidos de acuerdo con la invención son al mismo tiempo admitidos para un uso farmacéutico, poco costoso y, por lo que se refiere al polímero de interés, necesario en relativamente poca cantidad, tal como se describe a continuación.

5 Por último, dichos comprimidos se pueden utilizar para cualquier tipo de principio activo, y más particularmente para los principios activos cuya acción sobre el organismo es muy potente, y que deben por lo tanto ser administrados a dosis muy baja y ser liberados de manera progresiva en el organismo o, al contrario, de manera acelerada. Las hormonas o sus derivados por ejemplo, los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central o el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antiviricos, los analgésicos y los antiinflamatorios se pueden utilizar particularmente en los comprimidos de la invención.

10 Además, los comprimidos de la presente invención están particularmente adaptados asimismo a la administración de principios activos cuyo margen terapéutico es muy estrecho. En efecto, en este caso, es de primordial importancia poder administrar con certeza una dosis muy precisa de medicamento. Ahora bien, las excelentes calidades de homogeneidad de masa y de contenido de los comprimidos de acuerdo con la invención los hacen totalmente aptos para este tipo de administración delicada.

15 La presente invención se refiere a unos comprimidos que se pueden utilizar en la industria farmacéutica para la administración de principios activos, y que permiten una liberación modificada. En particular, los comprimidos de acuerdo con la invención están particularmente adaptados para la administración de principios activos poco dosificados.

20 La presente invención tiene por objeto unos comprimidos poco dosificados obtenidos mediante compresión directa de microgránulos que están esencialmente constituidos por un soporte neutro, recubierto de una capa polimérica que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y que permiten la liberación modificada de principios activos en medio acuoso, desprovista de principio activo, en la que se aplica una capa activa que comprende por lo menos un principio activo.

25 Estos comprimidos presentan la ventaja de contener el principio activo distribuido de manera homogénea. Estos comprimidos pueden por lo tanto presentarse en forma divisible.

30 La presente invención tiene además por objeto los productos intermedios que pueden ser utilizados para la preparación de los comprimidos. Estos intermediarios son:

35 - el excipiente funcionalizado constituido por un soporte neutro recubierto de una capa polimérica que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en medio acuoso,

- el microgránulo constituido por un soporte neutro recubierto de una capa polimérica que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en medio acuoso, en la que se aplica una capa activa que comprende por lo menos un principio activo.

40 Los microgránulos según la invención tienen un tamaño comprendido entre 50 y 3.000 μm aproximadamente.

45 La capa polimérica puede comprender además por lo menos un agente ligante farmacéuticamente aceptable. Se utilizará preferentemente un agente ligante de naturaleza hidrófila que se disuelve fácilmente en agua y/o en etanol. Así, se utilizará por ejemplo como agente ligante en la capa polimérica la polivinilpirrolidona, en particular la polivinilpirrolidona vendida con el nombre de marca PVP K30[®].

La capa polimérica puede comprender asimismo además una cera o uno de sus derivados, o un derivado de ácidos grasos del glicerol, o una mezcla de éstos.

50 Se podrá utilizar, por ejemplo, la cera de abeja natural o purificada.

55 Los ésteres de ácidos grasos del glicerol y sus derivados pueden ser seleccionados de entre el glicerol monoestearato, el glicerol monooleato y el glicerol palmitoestearato por ejemplo, pero también de entre las mezclas de glicéridos y de ésteres de ácidos grasos del polietilenglicol, tales como los que pertenecen a la familia de los lauroil macroglicéridos, vendidos con el nombre comercial de Gelucire[®].

60 Ventajosamente, el polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en medio acuoso, que está contenido en la capa polimérica, representa de 1 a 100% en masa de la masa del soporte neutro, preferentemente de 1 a 50% en masa de la masa del soporte neutro.

El soporte neutro

65 Dicho soporte neutro en la base de los microgránulos de la invención es preferentemente una microesfera constituida por sacarosa y por almidón de maíz, de tamaño comprendido entre 50 y 3.000 μm , preferentemente entre 100 y 1.000 μm , y más preferentemente aún entre 100 y 500 μm .

Estas microesferas utilizadas rutinariamente en la industria farmacéutica, están definidas en la farmacopea europea con el término "*sugar spheres*".

5 Estos "neutros" se pueden utilizar ventajosamente como soporte de base de los excipientes funcionalizados citados anteriormente, en particular debido a su gran homogeneidad de masa, tamaño, forma y superficie específica que hace de él una herramienta excelente para la fabricación de medicamentos poco dosificados obtenidos mediante pulverización y para los cuales se debe asegurar la perfecta homogeneidad de los lotes en materia de contenido en principio activo.

10 Por otra parte, tal como se ha mostrado en la patente EP 1 200 071, los neutros son unos excipientes excelentes para los sistemas comprimidos. En particular, los "*sugar spheres*" han mostrado un excelente comportamiento en compresión directa, aún más interesante por cuanto que estos neutros pueden ser comprimidos sin otros excipientes de compresión, con la excepción de un lubricante en cantidad muy reducida.

15 Los polímeros de interés

El efecto "matricial" observado sobre los comprimidos de acuerdo con la invención, es decir su propensión a comportarse como unos comprimidos matriciales convencionales en los que se habrían mezclado de manera homogénea el polímero y el principio activo, se debe a la etapa de compresión que genera una estructura particular permitiendo, de manera inesperada, la creación de una matriz "*in situ*". Dicha matriz se forma, en efecto, sólo en el momento de la compresión.

20 En dicha configuración, el principio activo se encuentra entonces aprisionado en una verdadera red de polímero constituida por las diferentes capas poliméricas de microgránulos adyacentes.

25 En efecto, una red de polímero que será preferentemente continua para unos comprimidos de liberación prolongada se forma alrededor del principio activo durante la compresión.

30 Así, a partir de una cierta concentración umbral en polímero, la deformación de los granos de polímeros depositados en la superficie de los microgránulos neutros tras la tensión de aplastamiento ejercida por las fuerzas de compresión, puede permitir la creación de una red de polímero. La compresión contribuye a la deformación y a la elongación de los granos de polímero que terminan por entrar en contacto de manera íntima unos con otros, creando así una verdadera red observable sólo a partir de una cantidad crítica de polímero, que corresponde a la concentración umbral.

35 En el caso de la utilización de polímeros destinados a prolongar el perfil de liberación del principio activo, la concentración umbral necesaria para la creación de una matriz "*in situ*" se alcanza a partir del momento en el que se forma una red denominada "red de percolación" que corresponde a una red continua de partículas de polímero después de la etapa de compresión. La formación de dicha red entre los microgránulos es responsable de una liberación prolongada del principio activo dispuesto en el centro de este conjunto. Los esquemas de la figura 5 permiten una buena comprensión del fenómeno de apilamiento y de creación de la red continua tras la etapa de compresión.

40 En el caso de la utilización de polímeros desintegrantes, la obtención de una red de percolación no es necesaria, puesto que el efecto matricial se observa en el momento en el que una red, incluso discontinua, de partículas de polímero se forma al final de la etapa de compresión. Dicha red discontinua basta para asegurar la penetración rápida del agua dentro del comprimido así formado, debido a la fuerte afinidad para el agua de las partículas de polímero desintegrante. Esta hidratación conduce a un hinchamiento brusco y por lo tanto a una desintegración rápida del comprimido después de su contacto con el medio acuoso.

45 En efecto, al contrario del caso de los gránulos a granel (véase la figura 4), una vez efectuada la compresión, cada capa de principio activo se encuentra en contacto con la capa de principio activo del microgránulo próximo. Esta doble capa de principio activo se encontrará así aprisionada entre dos capas de polímero, salvo en la superficie exterior del comprimido. Se habla entonces de estructura en "sándwich".

50 Así, el polímero de interés sigue particularmente bien localizado no sólo con respecto al principio activo, porque el polímero/principio activo es muy importante debido a la superficie desarrollada, sino también a escala del comprimido: siendo la estructura y la composición del comprimido muy homogéneas. Se obtienen así unos comprimidos constituidos por múltiples capas de principio activo, estando cada una intercalada entre dos capas de polímero seleccionado. Por consiguiente, a la escala del comprimido, los componentes están posicionados idealmente: la doble capa de principio activo se coloca intercalada entre dos capas de polímero modificando la liberación del principio activo durante el contacto con el medio de disolución.

55 Así, si se usa como polímero de interés un polímero utilizado de manera clásica para la constitución de comprimidos matriciales de liberación prolongada, se obtendrá un comprimido de liberación prolongada.

Si por el contrario, se usa como polímero un excipiente utilizado de manera clásica para la desintegración de comprimidos, se obtendrá un comprimido de desintegración rápida que permite una disolución rápida del principio activo en el medio de disolución, aún más fácilmente que el excipiente soporte ("sugar spheres" es hidrófilo y muy soluble en agua).

5 El comportamiento del comprimido durante su contacto con el medio de disolución dependerá por lo tanto del comportamiento del polímero que forma esta red o esta matriz.

10 Se entienden así las múltiples ventajas de la invención que se desprenden del hecho de poder adaptar de manera extremadamente simple el polímero a la aplicación considerada. En efecto, los microgránulos neutros que forman el soporte de los comprimidos de acuerdo con la invención conservan su buen comportamiento en compresión sea cual sea el tipo de polímero utilizado depositado en su superficie, incluso si estas propiedades pueden verse modificadas en algunos casos y deberán ser ajustadas por el juego de la formulación. Por otra parte, los comprimidos según la invención permiten trabajar con una amplia gama tanto de polímeros como de principios

15 activos, garantizando al mismo tiempo una perfecta homogeneidad del contenido en principio activo, y en particular a dosis muy bajas.

20 El polímero contenido en la capa polimérica de los microgránulos que constituyen los comprimidos objeto de la presente invención se selecciona preferentemente de entre los polímeros de liberación prolongada y los polímeros desintegrantes.

* Polímeros desintegrantes

25 Los polímeros utilizados en la presente invención para favorecer la desintegración del comprimido, y por lo tanto la dispersión rápida del principio activo en el medio de disolución son unos polímeros generalmente empleados por sus capacidades para hincharse rápidamente en contacto con el agua conduciendo así a un estallido del comprimido que los contiene.

30 Los polímeros desintegrantes se seleccionan ventajosamente de entre los derivados de la polivinilpirrolidona, los derivados del almidón, las sales de calcio y de magnesio y los derivados de la carboximetilcelulosa, así como sus mezclas.

Los derivados de la polivinilpirrolidona pueden ser seleccionados de entre la crospovidona o la povidona.

35 Los polímeros derivados del almidón pueden ser seleccionados de entre el carboximetilalmidón sódico tal como el vendido bajo la marca Explotab[®] por ejemplo o también el almidón reticulado.

40 Los derivados de la celulosa pueden ser seleccionados de entre la carboximetilcelulosa sódica o la croscarmelosa sódica tal como la vendida bajo la marca Ac-Di-Sol[®] por ejemplo, la metilcelulosa o la hidroxipropilcelulosa poco sustituida por ejemplo.

45 Todos estos polímeros pueden ser montados mediante espolvoreado en la superficie de los microgránulos neutros de la misma manera que para los polímeros de liberación prolongada, tal como se describe con detalle en el procedimiento siguiente.

* Polímeros para liberación prolongada

50 En cuanto a los polímeros de naturaleza hidrófila, se seleccionarán ventajosamente unos polímeros de propiedades gelificantes y de manera preferida, se seleccionarán unos polímeros de una viscosidad superior a 1.000 mPa.s (millipascal por segundo) medida en una disolución acuosa al 2% m/m a 20°C, según las farmacopeas europeas o americanas.

55 Los polímeros de propiedades gelificantes tienen la propiedad de formar rápidamente en contacto con el medio acuoso un gel viscoso mediante hinchamiento, también denominado hidrogel, que prolonga la liberación del principio activo en este medio. Se utilizarán preferentemente los polímeros muy hidrófilos, que presentan unas capacidades de hidratación rápidas y por lo tanto de hinchamiento rápido con formación de un gel, puesto que conducen a un modo de liberación difusional.

60 En efecto, se considera que tres mecanismos principales son responsables de la degradación del gel y por lo tanto de la liberación prolongada del principio activo contenido en el gel hacia el medio de disolución: un fenómeno de hinchamiento, un fenómeno de difusión y un fenómeno de erosión.

65 El hinchamiento es la etapa de formación del hidrogel y corresponde a la hidratación del polímero. La velocidad de hinchamiento condiciona por lo tanto la liberación del principio activo. En efecto, mientras que el hidrogel no está formado, el principio activo no se puede liberar, ni mediante erosión, ni mediante difusión. La cinética de hinchamiento es por lo tanto un factor limitativo en la liberación del principio activo.

Siendo la erosión un fenómeno relativamente poco previsible, es preferible para la liberación prolongada de medicamento recurrir a un sistema de liberación mayoritariamente difusional. Así, los polímeros hidrófilos de propiedades gelificantes son buenos candidatos para este tipo de sistemas. Se puede en efecto ajustar, según la densidad y grosor del gel formado en medio acuoso, la velocidad de liberación del principio activo.

Los polímeros de liberación prolongada de naturaleza hidrófila se seleccionan preferentemente de entre los polímeros derivados de la celulosa, los polisacáridos naturales o naturales modificados tales como las gomas, los galactomananos, los glucomananos, los succinoglicanos o los escleroglucanos, los carbómeros y los poli(óxido de etileno) así como sus mezclas.

Se utilizarán, por ejemplo, los polímeros derivados de la celulosa y en particular los derivados semi-sintéticos del grupo de los éteres de celulosa de mediana a fuerte viscosidad tales como los utilizados de manera clásica para la constitución de matrices hidrófilas que prolongan la liberación del principio activo.

Los derivados de la celulosa se pueden seleccionar de entre la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilcelulosa (HPC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Los carbómeros que se pueden utilizar son, por ejemplo, aquéllos cuyo nombre comercial es Carbopol® 971P, Carbopol® 974P, eventualmente Carbopol® 934P.

Los polisacáridos naturales o naturales modificados se pueden seleccionar de entre las gomas y los galactomananos, los glucomananos, los succinoglicanos y los escleroglucanos.

Los polímeros que pertenecen al grupo de los poli(óxido de etileno) se pueden seleccionar de entre aquéllos cuyo nombre comercial es Poliox WSR®.

De manera preferida, los polímeros de naturaleza hidrófila que presentan unas propiedades gelificantes, según la invención, pertenecen a la categoría de las gomas, en particular de las gomas de origen natural o microbiana, tales como el ácido algínico, los alginatos, en particular el alginato de sodio, el agar-agar, los carragenanos, la goma de algarrobo, la goma guar, la goma adragante, la goma arábiga, la goma de casia, la goma xantana, la goma de karaya, la goma tara, la goma tragacanto y la goma gelan.

De manera preferida, se utilizarán para la realización de la presente invención unas gomas de origen bacteriano y en particular la goma xantana.

La goma xantana es un polisacárido natural de origen bacteriano procedente de la fermentación del almidón de maíz por la bacteria *Xanthomonas campestris*. Este biopolímero de alto peso molecular está constituido por múltiples unidades repetidas que comprenden cada una cinco moléculas de monosacáridos: dos moléculas de glucosa, dos moléculas de manosa y una molécula de ácido glucurónico. En el estado sólido, la goma xantana se presenta en forma de un polvo, cuyas partículas tienen un tamaño comprendido entre 10 y 180 µm aproximadamente y, según los grados, una forma relativamente esférica.

Ventajosamente, el polímero hidrófilo de propiedades gelificantes de acuerdo con la presente invención representa de 1 a 100% en masa de la masa del soporte neutro, preferentemente de 1 a 50% en masa de la masa del soporte neutro.

Entre los polímeros de naturaleza diferente, se pueden emplear ciertos polímeros y copolímeros derivados del ácido metacrílico insolubles en agua sea cual sea el pH, en particular ciertos copolímeros del ácido metacrílico vendidos bajo el nombre comercial de Eudragit® tales como Eudragit® RS PO, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL y Eudragit® RS, que pertenecen a la familia de los cloruros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de trimetilamonioetilo).

Se pueden utilizar asimismo ciertos polímeros celulósicos insolubles en agua tal como la etilcelulosa y el acetato de celulosa, así como sus mezclas.

Dichos polímeros conducen a una liberación prolongada del principio activo en el medio de disolución esencialmente mediante un mecanismo de erosión. En efecto, sus propiedades retrasan la penetración del agua dentro del comprimido, y el principio activo se libera por lo tanto a medida que entra en contacto con el medio acuoso tras la erosión progresiva de la matriz de polímero.

Se pueden utilizar asimismo ciertos polímeros muco-adhesivos como la carboximetilcelulosa sódica, los carbómeros, el alginato de sodio, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la gelatina, la goma guar, los poli(óxido de etileno), la dextrina o el quitosano.

Dichos polímeros se emplean generalmente para preparar unos comprimidos destinados a una administración

sublingual o transmucosal.

Todos los polímeros descritos anteriormente pueden ser montados mediante espolvoreado en la superficie de los microgránulos neutros tal como se describe en detalle en el procedimiento siguiente.

5

* Mezcla de polímeros de naturaleza diferente

Para la realización de la presente invención, se puede prever que la capa polimérica aplicada sobre los neutros comprende una mezcla de polímeros de diferentes naturalezas, utilizados en sinergia para la obtención de un perfil de liberación particular o bien en complementariedad para modificar el perfil de disolución y aportar una calidad suplementaria al comprimido.

10

La mezcla de polímeros que constituye la capa polimérica deberá entonces ser adaptada a las cualidades buscadas para la matriz polimérica, en particular la proporción de cada uno de los polímeros se deberá ajustar para satisfacer las restricciones relacionadas con el perfil de liberación esperado o con las demás funcionalidades descritas.

15

El principio activo

La capa activa de los microgránulos que constituyen los comprimidos de acuerdo con la invención comprende un principio activo farmacéutico que puede ser de cualquier naturaleza.

20

La capa activa puede comprender además por lo menos un agente ligante farmacéuticamente aceptable.

Para una realización simple de la invención, se trabajará con unos principios activos solubles en agua y/o en alcohol o cualquier otro disolvente poco o nada tóxico y farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, unos principios activos poco, incluso muy poco solubles en estos disolventes pueden ser considerados para la realización de la presente invención, en la medida en la que se utilizarán preferentemente unas concentraciones muy bajas en principio activo, concentraciones para las cuales se puede considerar la disolución de la mayoría de estos principios activos.

25

Los principios activos que actúan a concentración muy baja están particularmente adaptados a los comprimidos de acuerdo con la invención.

30

Los comprimidos según la presente invención pueden comprender como principio activo, las hormonas o sus derivados, por ejemplo los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central, los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antivíricos y los analgésicos y los antiinflamatorios.

35

Los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central se seleccionan preferentemente de entre los anti-epilépticos, los anti-parkinsonianos, los psico-estimulantes, los psicotrópicos, los antidepresivos, los ansiolíticos y los anti-psicóticos, por ejemplo. En particular, los comprimidos están particularmente adaptados a unos principios activos tales como la risperidona, la donepezil, la fisostigmina, la rivastigmina, la buspirona, el diazepam, la fluoxetina, el minalcipran, la paroxetina, la sertralina, la venlafaxina, la lamotrigina y la tiagabina.

40

Los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular se seleccionan preferentemente de entre los anti-hipertensores, los anti-trombóticos, los antiagregantes y los hipocolesterolemiantes. En particular, los comprimidos están particularmente adaptados a unos principios activos tales como la fluvastatina, la lovastatina, la pravastatina, la simvastatina, el bezafibrato, el ramipril, el losartan, el atenolol, el carvedilol, el metoprolol, la nifedipina y la furosemida.

45

Los analgésicos se pueden seleccionar de entre la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina, la oxicodona, la oximorfona, el tramadol y la gabapentina.

50

De manera ventajosa, el o los principios activos están integrados en la capa activa en asociación con un agente ligante farmacéuticamente aceptable, tal como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica para la fijación de principios activos en la superficie de soportes neutros. Así, el método de fijación de la capa activa descrita en la patente EP 1 200 071 puede perfectamente ser empleado para la fijación de la capa activa en el marco de la presente invención.

55

De manera preferida, la capa activa de los microgránulos de acuerdo con la invención se aplica mediante pulverización de una disolución de principio activo en un disolvente (denominada disolución de montaje), es decir de una dispersión totalmente homogénea a escala molecular del principio activo. Ventajosamente, esta disolución contiene asimismo el agente ligante.

60

Entre los agentes ligantes farmacéuticamente aceptables, se utilizarán preferentemente unos agentes ligantes de naturaleza hidrófila y en particular unos derivados de la celulosa tales como HPMC, en particular los grados Pharmacoat® 603 y Pharmacoat® 606, unos derivados de la polivinilpirrolidona, en particular el grado PVP K 30, y asimismo unos derivados del polietilenglicol. En particular se utilizará como agente ligante el polietilenglicol cuyo

65

peso molecular se sitúa entre 3.000 y 7.000, tal como PEG4000 y PEG6000, en particular.

El disolvente de la disolución de montaje pulverizado se debe adaptar al principio activo o a la mezcla de principios activos empleados. Así, se podrá por ejemplo utilizar agua, etanol o también unas disoluciones hidro-alcohólicas de diversas concentraciones para la realización de la disolución de base de la capa activa. En la medida de lo posible, se buscará adaptar el disolvente a la naturaleza y propiedades fisicoquímicas del principio activo con el fin de limitar el volumen de disolución necesario para la disolución del principio activo. Sin embargo, en la medida en la que la presente invención se puede aplicar a unos comprimidos poco dosificados, incluso de dosis muy baja, la restricción impuesta por unos volúmenes de disolución demasiado importantes sigue siendo marginal.

En la medida de lo posible, es preferible utilizar unos disolventes no tóxicos y fácilmente eliminables por evaporación durante el secado con el fin de que no subsista ninguna traza en los comprimidos.

La estructura particular de los microgránulos según la invención y la etapa de compresión directa aplicada a estos microgránulos permiten la obtención de un perfil de liberación modificada para el principio activo, perfil directamente relacionado con la naturaleza del polímero empleado (véanse las figuras 1, 2, 3 y 4).

El fenómeno de liberación modificada observado por la solicitante según la naturaleza y las cualidades del polímero empleado depende de la etapa de compresión, pero depende asimismo del tipo y de la cantidad de polímero empleado.

La presente invención permite asimismo adaptar fácilmente tanto la naturaleza como la cantidad de polímero empleada para la obtención del perfil de liberación buscado. En efecto, que el polímero de interés sea un polímero que ralentiza la liberación del principio activo tal como la goma xantana por ejemplo, o que sea un polímero desintegrante tal como la crospovidona, el perfil de liberación del principio activo será similar al observado para unos comprimidos matriciales clásicos, obtenidos a partir de estos diferentes polímeros.

Los agentes de recubrimiento

Se puede prever perfectamente, teniendo en cuenta sus características físicas similares a las de comprimidos clásicos, recubrir los comprimidos de acuerdo con la invención con una o varias capas suplementarias de uno o varios agentes de revestimiento, según la manera con la que se desea modificar el perfil de liberación del principio activo.

Si se prevé conferir a los comprimidos según la invención un perfil de liberación gastro-resistente, se puede prever perfectamente revestirlos de manera clásica con una o varias capas según las necesidades de uno o varios agentes de revestimiento gastro-resistentes.

Se podrán utilizar para este tipo de revestimiento todos los excipientes conocidos clásicamente por el experto en la materia para estas cualidades, tales como ciertos polímeros derivados del ácido metacrílico y en particular los copolímeros del ácido metacrílico vendidos bajo el nombre comercial de Eudragit® L, cuyo nombre químico es poli(ácido metacrílico, etilacrilato) o también ciertos derivados de la celulosa como el hidroxipropilmetilcelulosa ftalato por ejemplo, o también ciertos derivados del acetato polivinílico tal como el acetato polivinílico ftalato. Se puede conferir asimismo a los comprimidos según la invención una liberación colónica utilizando ciertos polímeros derivados del ácido metacrílico y en particular los copolímeros del ácido metacrílico vendidos bajo el nombre comercial de Eudragit® S y Eudragit® FS, cuyo nombre químico es poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo).

Procedimiento de preparación de los comprimidos

La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los comprimidos anteriormente descritos que comprende las etapas siguientes:

- el soporte neutro se humidifica previamente con la ayuda de una disolución humectante que contiene eventualmente un agente ligante;
- el polímero se aplica después en la superficie del soporte neutro mediante espolvoreado;
- la capa polimérica así obtenida se seca eventualmente para formar un excipiente funcionalizado;
- una disolución de montaje que comprende el principio activo y eventualmente un agente ligante se pulveriza en la superficie de la capa polimérica;
- los microgránulos así obtenidos son secados a continuación, y después directamente comprimidos;
- el comprimido así obtenido se reviste eventualmente de una o varias capas de agente de revestimiento.

Además, la etapa de compresión se puede llevar a cabo con la ayuda de menos de 5% en masa de lubricante con respecto a la masa total de los comprimidos.

* Procedimiento de montaje de la capa polimérica mediante espolvoreado en turbina convencional

5 La puesta en disolución de polímeros y en particular de polímeros hidrófilos gelificantes, tales como los polisacáridos de alto peso molecular hace aparecer inevitablemente el problema de la viscosidad de las disoluciones de montaje: sólo se pueden disolver cantidades bajas de polímero y después ser montadas en lecho de aire fluidizado, salvo para obtener unos volúmenes de disolución de montaje incompatibles con una explotación industrial del procedimiento. La concentración en polímero es por lo tanto un factor limitativo para ciertos polímeros si se prevé un montaje de la capa polimérica mediante pulverización.

10 Así, para la realización de la presente invención, la etapa de fijación de la capa polimérica se lleva a cabo preferentemente mediante espolvoreado, lo cual permite aumentar la cantidad de polímero a fijar sobre los neutros, librándose de los problemas de viscosidad encontrados con numerosos polímeros.

15 Se puede prever además asociar al polímero de la capa polimérica una cera o uno de sus derivados, o un derivado de ácido graso del glicerol, o una mezcla de éstos.

20 Este procedimiento consiste en realizar el montaje del polímero en forma seca pulverulenta sobre los microgránulos neutros en una turbina convencional, con la ayuda de una disolución humectante. La capa activa que contiene el principio activo con un agente ligante eventual puede después, de manera clásica, ser montada por pulverización en lecho de aire fluidizado o con la ayuda de otros aparatos de montaje convencionales.

25 La turbina convencional utilizada para el montaje de la capa polimérica es, por ejemplo, un recipiente de forma esférica abierto sobre la cuarta parte de su superficie e inclinado con respecto a la horizontal. El montaje del polímero se lleva a cabo manualmente, eventualmente con la ayuda de un ligante, disuelto en un disolvente. De manera preferida, se utilizará un disolvente poco o nada tóxico, tal como agua, etanol o una disolución hidroalcohólica. Esta disolución denominada "humectante" se utiliza para humidificar los núcleos neutros y favorecer la fijación del polvo de polímero en su superficie.

30 El ciclo de montaje es por ejemplo el siguiente:

- 35 - se procede, en primer lugar, a la humectación de la masa de los neutros en rotación en la turbina mediante aplicación de una capa fina de disolución humectante en la superficie de los neutros,
- después, se pasa a la etapa de espolvoreado de la masa de neutros mediante dispersión manual, de una cierta cantidad de polímero de interés en la superficie de los neutros. El polímero se fija así a la superficie del soporte neutro en forma de granos de polvo.
- 40 - la operación de espolvoreado se repite o no tantas veces como sea necesario para obtener un "excipiente funcionalizado" del contenido deseado de polímero. Se procede así a un número variable de ciclos de humectación/espolvoreado, que depende de la cantidad de polímero de interés seleccionado.

45 La ventaja del montaje en turbina convencional reside en el hecho de que el polímero se proyecta en forma seca y, por lo tanto, no tiene lugar ningún fenómeno de gelificación. Se libra así de los problemas técnicos, tales como el taponamiento de los tubos de pulverización o el apelmazamiento de los granos neutros, observados durante la pulverización de polímeros viscosos.

50 Para una distribución homogénea del polímero en la superficie de los neutros, es preferible que la relación de tamaño neutros/granos de polímeros no sea demasiado baja, por lo que se utilizarán preferentemente unos neutros de tamaño superior a 50 µm.

55 Por último, una etapa de secado permite eliminar el disolvente utilizado durante la etapa de humectación de los neutros. Esta operación se lleva a cabo preferentemente externamente, es decir que un ventilador de aire a temperatura controlada calienta la pared de la turbina que transmite el calor mediante conducción a los neutros, a su vez en agitación.

60 El secado puede ser realizado asimismo en lecho de aire fluidizado o en autoclave, o según cualquier otro medio de secado empleado habitualmente para el secado de microgránulos. La operación de secado puede tardar varias horas hasta el secado completo de los microgránulos montados. La temperatura en la turbina se mantiene constante, generalmente inferior a 80°C, para una temperatura dentro de la masa de neutros idealmente próxima de 40°C.

65 Así, al final de estas etapas, se obtiene un "excipiente funcionalizado" estabilizado, es decir un soporte neutro en el que se fija de manera estable, por medio de un ligante, el polímero de interés seleccionado.

La figura 6 es una fotografía tomada por microscopía electrónica de microgránulos de acuerdo con la invención después de la etapa de espolvoreado del polímero.

5 Esto reviste importancia muy particular en términos de fabricación industrial, puesto que se puede considerar totalmente fabricar estos excipientes de manera independiente, almacenarlos y/o transportarlos hasta el sitio en el que deberán recibir la capa activa de acuerdo con la presente invención, antes de ser comprimidos. Los excipientes funcionalizados de la presente invención presentan por lo tanto una facilidad de empleo no despreciable en términos industriales.

10 * Preparación de la disolución de montaje

15 La etapa denominada de montaje de la capa activa de acuerdo con la presente invención permite obtener unos microgránulos poco dosificados y cuyo contenido en el principio activo es al mismo tiempo preciso y uniforme. Se libra en particular de los problemas de desmezcla antes de la etapa de compresión directa aplicando sobre unos núcleos neutros previamente recubiertos de una capa polimérica, el principio activo en forma disuelta en la disolución de montaje, lo cual permite fijar la mezcla sin granulación.

20 La disolución denominada de montaje es la disolución en la que el o los principios activos se disolverán o pondrán en suspensión (dispersos) y que se pulverizará en la superficie de los microgránulos "montados" también denominados "excipientes funcionalizados" en la presente solicitud. Esta disolución contiene ventajosamente un agente ligante convencional también disuelto.

25 Si el principio activo está disuelto, se debe tener en cuenta la solubilidad del principio activo durante la preparación de la disolución de montaje. En efecto, se debe asegurar que el principio activo este totalmente disuelto antes de proceder a su pulverización. Así, la cantidad de disolución de montaje se selecciona ventajosamente como igual a por lo menos 1,5 veces la cantidad necesaria para alcanzar la concentración de saturación en activo.

30 * Montaje de la capa activa

35 El principio activo se aplica sobre los gránulos "espolvoreados" (es decir recubiertos del polímero de interés) de manera convencional mediante pulverización, en lecho de aire fluidizado por ejemplo. De manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de un tubo, del o de los principios activos y eventualmente de un ligante que están perfectamente disueltos o dispersos en la disolución de montaje, lo cual garantiza para esta etapa del procedimiento una perfecta homogeneidad de contenido.

El tiempo necesario del montaje es muy variable y depende de la cantidad de principio activo a pulverizar y de su solubilidad en la disolución de montaje. De manera general, está comprendido entre 1 y 10 horas.

40 Al final de la etapa de montaje, los microgránulos se secan en lecho de aire fluidizado y después son tamizados antes de la etapa de compresión directa.

45 Así, el tiempo de realización del procedimiento depende al mismo tiempo de la cantidad de polímero a aplicar, pero también de la cantidad de principio activo a pulverizar y de la solubilidad del principio activo en el disolvente de montaje. Por ello, es útil adaptar la disolución de montaje a las condiciones de solubilidad del principio activo, con el fin de disminuir los volúmenes de disolución a pulverizar y, por tanto, el tiempo necesario para la etapa de montaje. Este procedimiento se puede descomponer generalmente de la manera siguiente:

- 50 - Fase 1: Espolvoreado: entre 1 y 3 horas para la constitución de la capa polimérica,
- Fase 2: secado (eliminación del disolvente de montaje): entre 0,5 y 12 horas según la cantidad de disolvente utilizada,
- 55 - Fase 3: Montaje: entre 1 y 10 horas para la pulverización de la disolución de principio activo,
- Fase 4: Secado de entre 15 minutos y 12 horas según la cantidad de disolvente utilizada,
- Fase 5: Compresión directa de los microgránulos así obtenidos.

60 Tal como se ha mencionado anteriormente, debido a la estabilización del excipiente funcionalizado tras la etapa de espolvoreado, se puede considerar perfectamente realizar las etapas de montaje y de compresión de manera independiente de las etapas anteriores (fase 1 y 2). Esta característica permite prever el transporte y la manutención fáciles de los excipientes funcionalizados obtenidos al final de las dos primeras etapas del procedimiento.

* Compresión

Antes de la etapa de compresión, los microgránulos montados son preferentemente lubricados con la ayuda de un lubricante convencional, tal como el estearato de magnesio por ejemplo. El lubricante se utiliza generalmente en cantidad muy baja, y de manera general menos de 5% en masa de la masa final del comprimido. Los microgránulos y el lubricante se mezclan, por ejemplo, de manera convencional en un mezclador rotativo.

La compresión propiamente dicha se puede llevar a cabo en una prensa alternativa o en una prensa rotativa. Las fuerzas de compresión aplicadas están comprendidas preferentemente entre 50 y 500 MPa (mega pascal). La etapa de compresión no es limitativa: se pueden aplicar así fuertes restricciones de compresión sin el riesgo de alterar la estructura del comprimido tal como es el caso en los sistemas de tipo "depósitos". En efecto, no sólo los microgránulos neutros tienen un excelente comportamiento en compresión, tal como se conoce a partir de la patente EP 1 200 071, sino también la configuración de los microgránulos de acuerdo con la invención está particularmente adaptada a importantes fuerzas de compresión.

Evidentemente, las restricciones de compresión deben, sin embargo, estar adaptadas a la duración y a la cohesión para los comprimidos según la invención.

Ensayos de disolución y de dosificación

De manera general, las condiciones de dosificación y de disolución de los comprimidos de acuerdo con la invención son las prescritas por las diferentes farmacopeas, europea, americana o japonesa.

Así, para determinar las cinéticas de liberación de los diferentes sistemas estudiados, se puede emplear un aparato de disolución convencional de paletas o cestas. Este aparato puede estar unido a un espectrofotómetro, capaz de efectuar automáticamente la extracción y la medición de la absorbancia en UV de las disoluciones ensayadas. Esta medición automática es posible sólo cuando la cantidad de principio activo es suficientemente importante y cuando el principio activo no absorbe en UV a la misma longitud de onda que uno de los excipientes de la disolución. Esta medición automática de la absorbancia en UV permite determinar, con respecto a una disolución de referencia de concentración conocida, la cantidad de principio activo liberado en el medio de disolución.

Dichas extracciones automáticas del medio de disolución durante la cinética se pueden llevar a cabo de la manera siguiente:

- una extracción cada 5 minutos durante la primera hora
- una extracción cada 15 minutos hasta la aparición de un estancamiento al 100% de principio activo disuelto.

Cuando las condiciones no se prestan, la dosificación del principio activo liberado en el medio de disolución se lleva a cabo mediante extracciones manuales analizadas después mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Ensayos de disgregación

En el caso de comprimidos fabricados a partir de polímeros desintegrantes, se utilizará un ensayo clásico de disgregación tal como se preconiza por la farmacopea europea para juzgar la velocidad de disintegración de los comprimidos de acuerdo con la invención.

En dicho ensayo, los comprimidos son colocados en tubos cilíndricos huecos en el fondo de los cuales una rejilla metálica que comprende mallas de 2 mm retiene el comprimido insertado en cada uno de los tubos. El conjunto del aparato se sumerge en un baño acuoso. Los tubos son entonces sometidos a un movimiento vertical alternativo regular de aproximadamente 30 ciclos por minuto.

Se mide el tiempo de disgregación total del comprimido cuando en la superficie de la rejilla no queda ningún residuo del comprimido.

Los comprimidos según la invención están adaptados para la administración por vía oral de medicamentos, en particular para la administración por vía sublingual o transmucosal, cuando, por ejemplo, la capa polimérica contiene unos polímeros muco-adhesivos. En particular, los comprimidos de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para la administración de principios activos poco dosificados, tales como las hormonas y sus derivados, que deben ser administradas a veces en dosis del orden del microgramo, pero también las vitaminas y ciertos medicamentos del sistema nervioso central o del sistema cardiovascular en particular.

La figura 1 representa el perfil de liberación del ketoprofeno, utilizado como principio activo modelo, obtenido a partir de comprimidos de acuerdo con la invención, obtenidos según el procedimiento del ejemplo 1, cuya capa polimérica comprende 5% en masa de goma xantana (grado Rhodrigel[®] 200) con respecto a la masa de los soportes neutros.

La figura 2 representa el perfil de liberación del ketoprofeno, utilizado como principio activo modelo, obtenido a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención, obtenidos según el procedimiento del ejemplo 2, cuya capa polimérica comprende 6% en masa de goma xantana (grado Rhodrigel[®] 200) con respecto a la masa de los soportes neutros.

5 La figura 3 representa el perfil de liberación del ketoprofeno, utilizado como principio activo modelo, obtenido a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención, obtenidos según el procedimiento del ejemplo 4, cuya capa polimérica comprende 5% en masa HPMC de viscosidad 100.000 mPa.s en una disolución acuosa de 2% m/m a 20°C (grado Metolose[®] 90 SH) con respecto a la masa de los soportes neutros.

10 La figura 4 representa el perfil de liberación del ketoprofeno obtenido a partir de microgránulos de ketoprofeno "a granel", es decir no comprimidos, que comprende 2% en masa de goma xantana (grado Rhodrigel[®] 200) con respecto a la masa de los soportes neutros. Estos microgránulos se obtienen de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sin la etapa de compresión d).

15 La figura 5 es la representación esquemática de la formación de la red polimérica de los comprimidos según la presente invención. Más particularmente, la figura 5 representa la formación de percolación en el seno de los comprimidos durante la argumentación de la cantidad del polímero (nota: los efectos de la compresión de los neutros no se tienen en cuenta).

20 La figura 6 es la fotografía tomada en microscopía electrónica de excipientes funcionalizados de acuerdo con la invención después de la etapa de espolvoreado del polímero.

25 La figura 7 representa el perfil de liberación del ketoprofeno obtenido a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención y obtenidos según el procedimiento del ejemplo 5 cuya capa polimérica comprende respectivamente 5%, 10% y 15% en masa de HPMC con respecto a la masa de los soportes neutros.

- ◆--- Lote B7 (5% de HPMC)-250 MPa
- ▲--- Lote B8 (10% de HPMC)-250 MPa
- Lote B9 (15% de HPMC)-250 MPa

30 La figura 8 representa el perfil de liberación del ketoprofeno obtenido a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención y obtenidos según el procedimiento del ejemplo 6, cuya capa polimérica comprende respectivamente 2%, 5% y 10% de Carbopol[®] 971 P con respecto a la masa de los soportes neutros. Estas cinéticas se obtienen por extracción del medio de disolución y dosificación de las extracciones mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y después detección UV.

- ◆--- Lote C1-2% de Carbopol
- ▲--- Lote C2-5% de Carbopol
- Lote C3-10% de Carbopol

35 La figura 9 representa la variación de T50 en función del porcentaje de Carbopol[®] 971 P para los comprimidos según el ejemplo 6.

40 La figura 10 representa el perfil de liberación del principio activo 23015, obtenido a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención, obtenidos según el procedimiento del ejemplo 3, cuya capa polimérica comprende 15% en masa de goma xantana (grado Rhodrigel[®] 200) con respecto a la masa de los soportes neutros.

Ejemplos

45 A) Preparación de comprimidos

Ejemplo 1: Comprimidos de microgránulos de ketoprofeno de liberación prolongada a base de goma xantana al 5% (Lote B4)

50 a) Montaje de la goma xantana mediante espolvoreado

Se introducen en una turbina convencional y se ponen en rotación dos kilogramos de núcleos neutros de tamaño comprendido entre 400 y 500 μm (Suglets[®] proporcionado por la compañía NP Pharm, Francia) sobre los cuales va a ser montada la capa polimérica.

55 El polímero utilizado en este caso es un polímero hidrófilo de propiedades gelificantes: la goma xantana (proporcionada por la compañía Rhodia, Francia, vendida bajo el grado Rhodrigel[®] 200) de la cual 92% de las partículas tienen un tamaño inferior a 75 μm.

60 Los núcleos neutros son en primer lugar humectados con la ayuda de 300 gramos de una disolución alcohólica de

polivinilpirrolidona a 15% (grado PVP K 30, proporcionada por la compañía ICI, Francia), es decir 45 gramos de PVP K 30.

5 Esta disolución ligante se aplica mediante pulverización en la superficie de los neutros en rotación por medio de un pulverizador manual.

Se introducen 5% en masa de la masa de microgránulos neutros, es decir 100 gramos de goma xantana en forma de polvo seco manualmente en la turbina en rotación inmediatamente después de la etapa de humectación de los núcleos neutros.

10 Estas etapas de humectación/espolvoreado se llevan a cabo en varios ciclos repetidos que comprenden cada uno una primera fase de pulverización de una parte de la disolución de polivinilpirrolidona en la superficie de los núcleos neutros (humectación), seguida de una fase de espolvoreado propiamente dicha que corresponde a la proyección de una parte del polvo de goma xantana.

15 La operación de espolvoreado tarda aproximadamente 2 horas y comprende tantos ciclos de humectación/espolvoreado como sean necesarios para la fijación de la cantidad determinada de goma xantana. La rotación de la turbina se mantiene durante todo el tiempo de la fase de espolvoreado.

20 Al final de la operación de espolvoreado propiamente dicha, interviene una etapa de secado de los neutros "espolvoreados".

El secado se realiza manteniendo a temperatura constante la masa de neutros durante 8 horas. La temperatura de secado es idealmente de aproximadamente 40°C dentro de la masa de neutros.

25 b) Montaje de la capa activa

Los neutros montados con la capa polimérica de goma xantana a 5% son después sometidos a la etapa de montaje del principio activo. Esta etapa se realiza en lecho de aire fluidizado (LAF) Kufelcoater® de la compañía Hüttlin (Alemania), estando los parámetros de la pulverización recapitulados en la tabla 1.

Temperatura de entrada de aire (°C)	50
Temperatura de salida de aire (°C)	37 a 39
Temperatura del producto (°C)	38 a 40
Presión de nebulización (bar)	0,8
Caudal de aire de fluidización (m ³ /h)	195
Temperatura de secado (°C)	45
Caudal de aire en secado (m ³ /h)	195
Tiempo de secado (min.)	30

Tabla 1: Recapitulación de los parámetros de montaje en lecho de aire fluidizado Hüttlin para el lote montado con 5% de goma xantana.

35 El principio activo utilizado es el ketoprofeno (2-(3-bencilfenil)propiónico) proporcionado por SIMS (Italia) a una concentración de 0,4% con respecto a la masa de los núcleos neutros, es decir 8 gramos para 2 kg de núcleos neutros.

40 Como el ketoprofeno es casi insoluble en agua desionizada (solubilidad inferior a 0,1 g/l según la farmacopea europea), pero presenta una solubilidad pH dependiente, se utiliza un tampón de pH 8 para permitir su solubilización durante la preparación de la disolución de montaje.

45 La composición del medio tamponado se recapitula en la tabla 2.

Tampón de pH 8	
KH ₂ PO ₄	6,805 g
H ₂ O desionizada	900 ml
NaOH 1N	Aproximadamente 50 ml
(ajuste con la ayuda de un pH-metro)	
H ₂ O desionizada	c.s.p 1l

Tabla 2: Composición del tampón utilizado para la disolución del ketoprofeno

50 El ketoprofeno se disuelve en la disolución de montaje que contiene además como agente ligante el polietilenglicol de peso molecular igual a 6.000 (PEG₆₀₀₀, ICI, Francia) también en forma disuelta.

El ligante se utiliza en una cantidad de 5% en masa con respecto a la masa de neutros utilizados, es decir 100 gramos.

5 La disolución de montaje está por lo tanto constituida por 2.000 gramos de tampón de pH 8 en los que se disuelven 8 gramos de ketoprofeno y 100 gramos de PEG₆₀₀₀.

Esta disolución se pulveriza en la superficie de los microgránulos siguiendo los parámetros recapitulados en la tabla 1.

10 c) Secado y tamizado

Una vez montados con el principio activo, los microgránulos son secados para eliminar cualquier traza de disolvente de montaje residual. La temperatura de secado es de 45°C, aplicada de manera continua durante 30 minutos.

15 Al final de la etapa de secado, los microgránulos se tamizan en una rejilla de 0,625 mm, con el fin de garantizar una homogeneidad de tamaño perfecta dentro del lote.

d) Compresión

20 Antes de la compresión, se lubrican los neutros montados con estearato de magnesio a razón de 0,125% m/m. La mezcla se realiza en un mezclador de tipo Turbula[®] durante 2 minutos a 48 rpm.

25 La compresión propiamente dicha se lleva a cabo sobre los microgránulos lubricados con la ayuda de una prensa alternativa de tipo Frogerais OA instrumentada y montada con punzones planos de 1 cm² de superficie. La altura de llenado de la matriz se regula para obtener unos comprimidos de una masa de aproximadamente 500 mg. La instrumentación y el programa asociado (Pccamec[®], versión 4.3, 2001, J2P Instrumentation) permiten hacer, en continuo, un registro de las fuerzas aplicadas por los punzones superior e inferior, de las fuerzas residuales y de eyección, así como un registro de los desplazamientos de los punzones. La restricción de la presión aplicada de 250 MPa permite obtener una cohesión suficiente de los comprimidos.

30 c) Dosificación y disolución de los comprimidos

35 Para determinar las cinéticas de liberación de los diferentes sistemas estudiados, se empleó un aparato de disolución (Dissolutest[®], Sotax, Suiza) de cestas giratorias, equipado con 7 cubas cuyos medios de disolución (500 ml) están termostatados a 37°C. Este aparato unido a un espectrofotómetro UVIKON 922 (Italia) es capaz de efectuar automáticamente la extracción y la medición de la absorbancia en UV de las disoluciones contenidas en los diferentes recipientes. Uno de los recipientes contiene una disolución de concentración conocida en principio activo y cuya absorbancia medida a lo largo del experimento constituye la referencia a partir de la cual se calcula el porcentaje de principio activo disuelto en el recipiente que contiene la disolución estudiada.

40 El medio de disolución seleccionado es un tampón de pH 6,8. Las extracciones automáticas del medio durante la cinética se llevan a cabo de la manera siguiente:

- 45 - una extracción cada 5 minutos durante la primera hora,
- una extracción cada 15 minutos hasta aparición de un estancamiento al 100% de principio activo disuelto.

50 Con el fin de aumentar la sensibilidad de la dosificación y dado que los comprimidos están poco dosificados, cada recipiente de disolución contiene 3 comprimidos. Además, la cinética de disolución se lleva a cabo sobre 3 recipientes. La tabla 3 agrupa el conjunto de los parámetros utilizados para realizar la dosificación y las cinéticas del sistema estudiado.

Los resultados de estas mediciones están traducidos en la figura 1.

55 Se observa que la liberación del principio activo es muy prolongada, puesto que se libera al 100% sólo al final de 16 horas aproximadamente.

La composición cualitativa y cuantitativa de los diferentes excipientes de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 1 se recapitula en la tabla 6.

60 Las características de estos comprimidos están recapituladas en la tabla 7.

	Dosificación (para uniformidad de contenido)		Disolución	
	A granel	Comprimidos	A granel	Comprimidos
Número de unidades analizadas	3	3	3	3 x 3
Métodos	Detección UV a 257 nm (1), disolución en una mezcla metanol/agua (3/1)		UV continuo a 260 nm (2) 500 ml, pH 6,8, 100 rpm/palas, 37°C	UV continuo a 260 nm (2) 500 ml, pH 6,8, 50 rpm/cestas, 37°C
Aparatos	Espectrofotómetro UVIKON 922 (Italia)		Dissolutest SOTAX (Suiza)	Espectrofotómetro UVIKON 922 (Italia)

(1) La selección de la longitud de onda se realiza después de establecer el espectro del ketoprofeno en una mezcla metanol/agua (3/1).

5 (2) La selección de la longitud de onda se realiza después de establecer el espectro del ketoprofeno en un medio de disolución a pH 6,8.

Tabla 3: Métodos analíticos y condiciones de realización utilizados para caracterizar los microgránulos montados (a granel) y los comprimidos a base de ketoprofeno.

10

Ejemplo 2: Comprimidos de ketoprofeno a base de goma xantana al 6% (lote B5)

En este ejemplo, se trabaja exactamente como en el ejemplo 1, salvo que la cantidad de goma xantana utilizada para la constitución de la cepa polimérica de los microgránulos equivale al 6% en masa con respecto a la masa de los soportes neutros implicados.

15

La composición cualitativa y cuantitativa de los diferentes excipientes de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2 está recapitulada en la tabla 6.

20

Las características de estos comprimidos están recapituladas en la tabla 7.

Las cinéticas de liberación del ketoprofeno están determinadas en las mismas condiciones que las del ejemplo 1. Los resultados de estas mediciones están traducidos en la figura 2.

25 Ejemplo 3: Comprimidos de principio activo (ref.: 23015) a base de goma xantana al 15% (lote B10)

En este ejemplo, se trabaja exactamente como en el ejemplo 1, salvo que la cantidad de goma xantana utilizada para la constitución de la capa polimérica de los microgránulos equivale al 15% en masa con respecto a la masa de los soportes neutros implicados y que el principio activo implicado ya no es el ketoprofeno, sino un principio activo referenciado bajo el número 23015.

30

La composición cualitativa y cuantitativa de los diferentes excipientes de los comprimidos obtenidos después de la compresión según el ejemplo 3 están recapituladas en la tabla 4 siguiente:

Tipo	Nombre químico	Nombre comercial	Cantidad (g) (materia seca)
Soporte	Esfera de azúcar	Neutro 400-500	77,664
Principio activo	23015	N/A	1,230
Polímero matricial	Goma xantana	Rhodigel 200	11,651
Ligante	Povidona	PVP K30	3,160
	PEG 6000	Renex PEG 6000	6,160
Tensioactivo	Polisorbato 80	Polisorbato 80	0,010
Lubricante	Estearato de magnesio	N/C	0,125
TOTAL			100,000

35

Tabla 4: Composición cualitativa y cuantitativa de los comprimidos de microgránulos a base de principio activo 23015 obtenidos con 15% de goma xantana en masa con respecto a la masa de los soportes neutros implicados, es decir 11,65% de la masa total de microgránulos (lote B10)

40 Disolución

Los comprimidos así obtenidos se sometieron después a un ensayo de disolución en 900 ml de medio a pH 6,8 (en un frasco de 1 l, 6,805 g de KH₂PO₄, 22,4 ml de NaOH IN y 900 ml de agua osmotizada (eventualmente ajustada a pH 6,8 con sosa y después completada con 1 l de agua).

45

Cada comprimido se coloca en una cesta, que gira a 50 rpm.

Después de 1, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas, el medio de disolución se extrae y se dosifica la muestra mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) con detección UV.

5 Los resultados obtenidos sobre 3 vasos de disolución están recopilados en la tabla 5 siguiente:

Tiempo [h]	0	1	4	8	12	16	20	24
Media [%]	0	13,7	38,7	65,3	83,5	94,1	98,9	100,6
Coeficiente variación [%]	0	5,2	0,9	1,3	0,5	0,7	1,3	0,9

Tabla 5: Perfil de disolución de los comprimidos de microgránulos de principio activo 23015 espolvoreado con 15% de goma xantana.

10 En este ejemplo, los comprimidos de microgránulos de acuerdo con la invención presentan un T50 igual a 340 minutos es decir 5 h 40 min y un T80 igual a 675 minutos es decir 11 H 15 min.

Estos resultados están representados en la figura 10.

15 **Ejemplo 4: Comprimidos de microgránulos de ketoprofeno a base de 5% de HPMC 100.000 mPa.s (lote B6)**

a) Montaje de HPMC mediante espolvoreado

20 Tal como en el ejemplo 1, una masa de 2 kg de neutros de 400 a 500 μm (Suglets[®]) se pone en rotación en una turbina convencional.

Después, se realiza una etapa de humectación similar a la descrita en el ejemplo 1 a partir de una disolución acuosa ligante de PVP K30 a 15% (169 gramos de disolución ligante de los cuales 25 gramos de PVP).

25 El polímero de interés es un polímero hidrófilo con propiedades gelificantes: la HPMC vendida bajo el nombre de Metolose[®] 90SH, cuya viscosidad es de 100.000 mPa.s (mili pascal por segundo) para una disolución acuosa al 2% m/m a 20°C.

30 Se introducen manualmente 100 gramos de HPMC (es decir 5% en masa con respecto a la masa de los neutros implicados) en la turbina en rotación. Tal como se describe en el ejemplo 1, una fase de secado termina la secuencia de espolvoreado.

35 b) Montaje del ketoprofeno mediante pulverización

El principio activo utilizado es el ketoprofeno a razón de 0,4% de la masa de neutros implicados, es decir 8 gramos. La capa activa se monta en lecho de aire fluidizado (LAF) tal como en el ejemplo 1, a partir de una disolución que contiene, en el estado disuelto, el principio activo y el agente ligante (PEG₆₀₀₀ a 5% en masa con respecto a la masa de los neutros) en el tampón de pH 8 (2.000 gramos).

40 c) Secado y tamizado

Una fase de secado y una fase de tamizado idénticas a las del ejemplo 1 se realizan sobre la masa de microgránulos antes de la compresión.

45 d) Compresión

Antes de la compresión, los neutros montados son lubricados con estearato de magnesio (stm): 0,125% m/m. La mezcla se realiza en un mezclador de tipo Turbula[®] durante 2 minutos a 48 rpm. La mezcla se comprime después en una prensa alternativa de tipo Frogerais OA aplicando una fuerza de compresión de 250 MPa.

e) Dosificación y disolución de los comprimidos

55 Tal como en el ejemplo 1, los comprimidos obtenidos se disuelven en un Dissolutest[®] y la cantidad de principio activo liberado en el medio se mide en función del tiempo.

Los resultados de estas mediciones están traducidos en la figura 3.

60 Se observa que el perfil de liberación del principio activo es asimismo de tipo prolongado, puesto que sólo 80% del principio activo está liberado al cabo de 30 minutos tal como se representa en la figura 3.

B) Composición cualitativa y cuantitativa de los diferentes excipientes de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 4, y sus características de disolución.

Ejemplo	Número del lote	Fase 1: Espolvoreado			Fase 2: LAF		
		Cantidad de polímero	Cantidad de disolución ligante	Cantidad de PVP (15% de la disol.)	Cantidad de principio activo	Cantidad de PEG	Cantidad de disolvente
4	B6	5% de HPMC, es decir 100 g	169 (g)	25 (g)	0,4%	5%	2.000 (g)

5 *Tabla 6: Composición de un lote a base de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (todos los porcentajes son relaciones de la masa del producto con respecto a la masa de neutros implicados, es decir 2.000 g)*

	B6
Rendimiento global de la masa (%)	95,8
Masa media de los comprimidos (mg) (n=20)	506,3 +/- 7,1
Título teórico de partida (mg/cp)	1,77
Título real obtenido (mg/cp) (n=3)	1,74 +/- 0,02
T ₅₀ (minutos) (*)	14
T ₈₀ (minutos) (*)	30

10 (*) T₅₀ y T₈₀ corresponden respectivamente al tiempo al cabo del cual 50 y 80% del principio activo se disuelven en el medio de disolución.

Tabla 7: Mediciones de algunas características de los comprimidos obtenidos según el ejemplo 4.

15 **Ejemplo 5: Comparación de los perfiles de disolución de comprimidos de microgránulos de ketoprofeno a base de 5%, 10% y 15% de HPMC 100.000 mPa.s (lotes B7, B8 y B9)**

20 En este ejemplo, la solicitante comparó las cinéticas de disolución *in vitro* de comprimidos de microgránulos de ketoprofeno obtenidos según el método descrito en el ejemplo 4, pero a partir de núcleos neutros de partida de un diámetro comprendido entre 250 y 335 µm, y espolvoreados con respectivamente 5%, 10% y 15% de HPMV Métolose® 90SH (Shin Etsu, Japón, lote 0203021) cuya viscosidad equivale a 100.000 mPa.S para una disolución acuosa al 2% m/m a 20°C. Estos comprimidos se obtienen después de haber sido sometidos a una restricción de compresión de 250 MPa.

25 Tal como en el ejemplo 1, los comprimidos obtenidos se disuelven en un Dissolutes® y la cantidad de principio activo liberado en el medio se mide en función del tiempo.

Determinación de la influencia de la concentración en polímero

30 La figura 7 representa las cinéticas de liberación de los comprimidos procedentes de los lotes B7, B8 y B9.

La tabla 8 compara asimismo los T50 y T80 medidos para cada lote.

T₅₀ = tiempo al cabo del cual 50% del principio activo está liberado.

35 T₈₀ = tiempo al cabo del cual 80% del principio activo está liberado.

La figura 7 muestra que las cinéticas de disolución de los lotes B7 y B8 son bastante parecidos y de tipo poco prolongados, puesto que del 85 a 95% del principio activo se libera en 30 minutos.

40 Por el contrario, la cinética de liberación del lote B9, está muy ralentizada con respecto a los dos otros lotes: el T50 del lote B9 es hasta dos veces más elevado que el T50 de los lotes B7 y B8 (tabla 8).

45 Así, la solicitante puso en evidencia que la cantidad de HPMC 100.000 mPa.s influye realmente en la cinética de liberación sólo a partir de un cierto umbral comprendido entre 10 y 15% m/m de este polímero. Más allá de este umbral, la cinética de liberación del PA está muy ralentizada y se observa un verdadero perfil de liberación prolongada. Además, la solicitante destacó que este umbral varía en función del tamaño de los núcleos neutros de partida.

50 En efecto, es sólo a partir de este intervalo de concentraciones cuando la capa de polímero es bastante densa para formar una verdadera red responsable de la liberación del principio activo según un perfil realmente prolongado.

Lote	T50 (minutos)	T80 (minutos)
B7	10,1	24,4
B8	10,9	26,5
B9	24,9	77,2

Tabla 8: Estimación de los tiempos de liberación de 50% y 80% de principio activo para los 3 lotes estudiados.

5 **Ejemplo 6: Comprimidos de microgránulos de ketoprofeno a base de 2%, 5% y 10% de Carbopol® 971 P (lotes C1, C2 y C3)**

En este ejemplo, la solicitante midió los perfiles de disolución del ketoprofeno a partir de comprimidos de microgránulos obtenidos por espolvoreado según el método descrito en el ejemplo 5, de un polímero sintético de la familia de los carbómeros: el Carbopol® 971 P (Noveon, USA, lote 0308024) que puede ser utilizado en unas formulaciones para comprimidos de liberación prolongada.

Los lotes C1, C2 y C3 representan respectivamente unos comprimidos de microgránulos espolvoreados con 2%, 5% y 10% de este carbómero y comprimidos a 150 MPa.

15 Los neutros montados con la capa polimérica de Carbopol® 971 P son sometidos a continuación a la etapa de montaje del ketoprofeno. Como en el ejemplo 1, esta etapa se realiza en lecho de aire fluidizado (LAF) Kugelcoater® de la compañía Hüttlin (Alemania).

20 La figura 8 representa las cinéticas de liberación de los comprimidos procedentes de los lotes C1 a C3, cuya cantidad en Carbopol® varía de 2% a 10%. Estas cinéticas se obtienen mediante muestreo del medio de disolución y dosificación de las muestras mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) y después detección UV. Esta figura muestra cómo la cinética de liberación del principio activo es tanto más lenta como importante sea la cantidad de carbopol.

25 En efecto, el T50 del lote C1 es de 8 h mientras que el T50 del lote C3 (que contiene cinco veces más de polímero que el lote C1) es de aproximadamente 18 h (véase la tabla 9).

Este ejemplo muestra que la utilización de este polímero permite observar unas cinéticas de liberación muy prolongadas: los T80 de los tres lotes son todos de más de 20 horas, y esto sin que haya un inicio de estancamiento.

30 Por otra parte, la solicitante demostró, tal como lo muestra la figura 9, que para este polímero existe una variación lineal del T50 en función de la cantidad de polímero utilizada.

35 Esta propiedad es particularmente ventajosa en la medida en la que puede ser utilizada con el fin de conocer el T50 de un porcentaje de Carbopol® dado o, inversamente, evaluar cual porcentaje de Carbopol® se debe utilizar para obtener un T50 determinado.

Lote	T50 (horas)	T80 (horas)
C1	8	22
C2	12	Más allá de 24 horas
C3	18	Más allá de 24 horas

40 *Tabla 9: Estimación de los tiempos de liberación de 50% y 80% de principio activo para los 3 lotes espolvoreados con Carbopol® 971 P estudiados.*

45 **Ejemplo 7: Comprimidos de microgránulos a base de 0,5% y 1% de agentes desintegrantes (lotes D1, D2 y D3)**

En este ejemplo, la solicitante se dedicó a demostrar el carácter desintegrante de comprimidos de microgránulos obtenidos de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 5, salvo que ningún principio activo está fijado en los gránulos, previamente espolvoreados: la etapa de montaje por pulverización en LAF no se realiza en este ejemplo.

El detalle de la composición de diferentes lotes se refleja en la tabla 10.

50 El espolvoreado se efectúa tal como se describe en los ejemplos anteriores, con 3 tipos de excipientes de propiedades desintegrantes: la polivinilpirrolidona reticulada (lote D1), el carboximetilalmidón sódico (lote D2) y la croscarmelosa sódica (lote D3).

55 Para ello, se han ensayado, para cada tipo de desintegrante, 2 sub-lotes compuestos cada uno por comprimidos de microgránulos espolvoreados con 0,5% (lotes D1, D2 y D3) y 1% (lotes D1', D2' y D3') de polímeros desintegrantes.

Un ensayo de disgregación se realizó en las condiciones preconizadas por la farmacopea europea. En dicho ensayo, los comprimidos se colocan en tubos cilíndricos huecos en el fondo de los cuales una rejilla metálica que comprende mallas de 2 mm retiene el comprimido insertado en cada uno de los tubos. El conjunto del aparato se sumerge en un baño viscoso. Los tubos son entonces sometidos a un movimiento vertical alternativo regular de aproximadamente 30 ciclos por minuto.

Se mide el tiempo de disgregación total del comprimido cuando en la superficie de la rejilla no queda ningún residuo de comprimido.

Para cada uno de estos lotes, se ha determinado el tiempo de disgregación del último comprimido disgregado en un total de 6 comprimidos por sub-lotes.

Por otra parte, la solicitante ha ensayado para cada sub-lote 2 valores de fuerza de compresión diferentes expresados en la tabla 11 en forma del resultado en términos de cohesión adquirida, es decir de una restricción de ruptura de aproximadamente 0,3 MPa y de una restricción de ruptura de aproximadamente 0,5 MPa.

Lote D1 y D1': la polivinilpirrolidona reticulada utilizada respectivamente al 0,5 y 1% para la constitución del lote D1 se vende bajo el nombre de Polyplasdone® XL10 (ISP, Suiza, lote 0404046) que es un desintegrante insoluble en agua utilizado generalmente a concentraciones comprendidas entre 2 y 5% en unos comprimidos preparados por granulación húmeda, seca o compresión directa.

Este polímero se caracteriza por una gran capacidad de hidratación pero con una baja tendencia a formar un gel.

Lote D2 y D2': en este ejemplo, a título de comparación con los demás desintegrantes ensayados, la solicitante utilizó el carboximetilalmidón sódico Explosol® (Blanver, Brasil, 0311044) al 0,5 y 1% en m/m para la constitución de los comprimidos de microgránulos de los lotes D2 y D2'.

Los carboximetilalmidones sódicos poco sustituidos o glicolato sódico de almidón, son unos derivados poco sustituidos y reticulados de almidón de patata que pueden ser utilizados en compresión directa o después de la granulación húmeda.

Lote D3 y D3': La Croscarmelosa sódica utilizada en este ejemplo, respectivamente al 0,5 y 1% para los lotes D3 y D3' es el Vivasol® (Pima, Alemania, lote 0404041) o carboximetilcelulosa sódica reticulada. Es un excipiente utilizado clásicamente en formas farmacéuticas orales como desintegrantes en unos comprimidos o gránulos.

Lote	Denominación del lote	Cantidad de polímero
XNPT 4610	D1	0,5% de polivinilpirrolidona reticulada (10 g)
XNPT 4579	D1'	1% de polivinilpirrolidona reticulada (20 g)
XNPT 4580	D2	0,5% de carboximetilalmidón sódico (10 g)
XNPT 4581	D2'	1% de carboximetilalmidón sódico (20 g)
XNPT 4582	D3	0,5% de croscarmelosa sódica (10 g)
XNPT 4609	D3'	1% de croscarmelosa sódica (20 g)

Tabla 10: Definición y composición de los lotes en función de la calidad y cantidad de polímero utilizadas.

		Restricción a la ruptura de aproximadamente 0,3 MPa	Restricción a la ruptura de aproximadamente 0,5 MPa
0,5% de polivinilpirrolidona reticulada	D1	19 segundos	1 minuto
1% de polivinilpirrolidona reticulada	D1'	26 segundos	2 minutos 13 segundos
0,5% de carboximetilalmidón sódico	D2	21 segundos	1 minutos 46 segundos
1% de carboximetilalmidón sódico	D2'	32 segundos	2 minutos 8 segundos
0,5% de croscarmelos sódica	D3	34 segundos	3 minutos 5 segundos
1% de croscarmelos sódica	D3'	27 segundos	1 minutos 45 segundos

Tabla 11: Tiempo de disgregación de los comprimidos de los lotes de comprimidos de microgránulos que contienen un agente desintegrante para dos valores de restricción de ruptura.

Este ejemplo muestra en primer lugar que los comprimidos a base de desintegrantes obtenidos según las características de la presente invención presentan bien una capacidad para disgregarse rápidamente (en menos de 3 minutos) en un medio acuoso, y esto para unas cantidades de polímero muy bajas.

Por otra parte, este ejemplo muestra la influencia de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disgregación de estos comprimidos. Así, muy lógicamente, cuanto menos elevada sea la fuerza de compresión (y de ruptura) más rápidamente se disgregan los comprimidos obtenidos. En efecto, como los microgránulos espolvoreados están menos comprimidos, la red porosa será por lo tanto más amplia y dejará pasar el medio líquido más fácilmente, lo

cual favorece la disgregación rápida de la estructura.

Por el contrario, este ejemplo muestra que la influencia de la naturaleza del polímero desintegrante utilizado en el tiempo de desintegración de los comprimidos es mínima, incluso nula.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimidos poco dosificados obtenidos mediante compresión directa de microgránulos que están constituidos esencialmente por un soporte neutro, recubierto de una capa polimérica que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en un medio acuoso, sobre la cual se aplica una capa activa que comprende por lo menos un principio activo.
- 10 2. Comprimidos según la reivindicación 1, caracterizados porque dicha capa polimérica comprende además por lo menos un agente ligante farmacéuticamente aceptable.
3. Comprimidos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque la cantidad total de polímero de dicha capa polimérica representa entre 1 y 100% en masa de la masa del soporte neutro, preferentemente entre 1 y 50% en masa de la masa del soporte neutro.
- 15 4. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque dicho polímero se selecciona de entre los polímeros de liberación prolongada y los polímeros desintegrantes.
- 20 5. Comprimidos según la reivindicación 4, caracterizados porque dichos polímeros desintegrantes se seleccionan de entre los derivados de la polivinilpirrolidona, los derivados del almidón, las sales de calcio y de magnesio, los alginatos y los derivados de la celulosa, así como sus mezclas.
- 25 6. Comprimidos según la reivindicación 5, caracterizados porque dichos polímeros desintegrantes se seleccionan de entre la crospovidona, la povidona, la carboximetilcelulosa sódica, la croscarmelosa sódica, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida, el carboximetilalmidón sódico, el almidón reticulado, así como sus mezclas.
- 30 7. Comprimidos según la reivindicación 4, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre unos polímeros de naturaleza hidrófila con propiedades gelificantes, preferentemente de viscosidad superior a 1.000 mPa.s, medida en una disolución acuosa al 2% m/m a 20°C.
- 35 8. Comprimidos según la reivindicación 7, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre los polímeros derivados de la celulosa, los polisacáridos naturales o naturales modificados tales como las gomas, los galactomananos, los glucomananos, los succinoglicanos o los escleroglucanos, los carbómeros y los poli(óxido de etileno), así como sus mezclas.
- 40 9. Comprimidos según la reivindicación 8, caracterizados porque dichos polímeros derivados de la celulosa son unos éteres de celulosa de media a fuerte viscosidad, seleccionados de entre la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, y la hidroxipropilmetilcelulosa, así como sus mezclas.
- 45 10. Comprimidos según la reivindicación 8, caracterizados porque dichos carbómeros pertenecen al grupo que comprende el Carbopol® 971 P, el Carbopol® 974 P y el Carbopol® 934 P.
- 50 11. Comprimidos según la reivindicación 8, caracterizados porque dichas gomas se seleccionan de entre el ácido algínico, los alginatos, el agar-agar, los carragenanos, la goma de algarrobo, la goma guar, la goma adraganta, la goma arábiga, la goma de casia, la goma xantana, la goma karaya, la goma tara, la goma de tragacanto y la goma gelan, así como sus mezclas.
- 55 12. Comprimidos según la reivindicación 4, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre los polímeros y copolímeros derivados del ácido metacrílico insolubles en agua, sea cual sea el pH, así como sus mezclas.
13. Comprimidos según la reivindicación 12, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre los cloruros de poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de trimetilamonioetilo).
- 60 14. Comprimidos según la reivindicación 4, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre los derivados celulósicos insolubles en agua, así como sus mezclas.
- 65 15. Comprimidos según la reivindicación 14, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre la etilcelulosa y el acetato de celulosa, así como sus mezclas.
16. Comprimidos según la reivindicación 4, caracterizados porque dichos polímeros de liberación prolongada se seleccionan de entre los polímeros muco-adhesivos tales como la carboximetilcelulosa sódica, los carbómeros, el alginato de sodio, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la gelatina, la goma guar, los poli(óxido de etileno), la dextrina o el quitosano.
17. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizados porque dicha capa polimérica comprende además una cera o uno de sus derivados, un derivado de ácido graso del glicerol, o una mezcla de

éstos.

- 5 18. Comprimidos según la reivindicación 17, caracterizados porque la cera se selecciona de entre la cera de abejas natural o purificada.
- 10 19. Comprimidos según la reivindicación 17, caracterizados porque el derivado de ácido graso del glicerol se selecciona de entre el glicerol monoestearato, el glicerol monooleato, el glicerol palmitoestearato y las mezclas de glicéridos y de ésteres de ácidos grasos del polietilenglicol tales como los que pertenecen a la familia de los lauroil-macroglicéridos.
- 15 20. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizados porque dicha capa activa comprende además por lo menos un agente ligante farmacéuticamente aceptable.
- 20 21. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizados porque dicho soporte neutro es una microesfera constituida por sacarosa y por almidón de maíz, de tamaño comprendido entre 50 y 3.000 μm , preferentemente entre 100 y 1.000 μm y más preferentemente aún entre 100 y 500 μm .
- 25 22. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizados porque contienen además un lubricante en una cantidad inferior a 5% en masa con respecto a la masa total del comprimido.
- 30 23. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizados porque están además revestidos por una o varias capas de agentes de revestimiento.
- 35 24. Comprimidos según la reivindicación 23, caracterizados porque dichos agentes de revestimiento son unos agentes de revestimiento gastro-resistentes, seleccionados de entre polímeros derivados del ácido metacrílico, en particular copolímeros del ácido metacrílico, y derivados del polivinilacetato tales como el polivinilacetato ftalato, tales como los ácidos polimetacrílicos, acrilato de etilo, derivados de la celulosa tales como la hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, así como sus mezclas.
- 40 25. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizados porque contienen cada uno menos de 50 mg, preferentemente menos de 25 mg, aún más preferentemente menos de 10 mg de principio activo.
- 45 26. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizados porque el principio activo se selecciona de entre las hormonas o sus derivados, los principios activos que actúan en el sistema nervioso central, los principios activos que actúan en el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antivirales, los analgésicos y los antiinflamatorios.
- 50 27. Comprimidos según la reivindicación 26, caracterizados porque dichos principios activos que actúan en el sistema nervioso central se seleccionan de entre los antiepilépticos, los anti-parkinsonianos, los psicoestimulantes, los psicotrópicos, los antidepresivos, los ansiolíticos y los anti-psicóticos.
- 55 28. Comprimidos según la reivindicación 26, caracterizados porque dichos principios activos que actúan en el sistema cardiovascular se seleccionan de entre los anti-hipertensores, los anti-trombóticos, los antiagregantes y los hipocolesterolemiantes.
- 60 29. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en los que el principio activo está repartido de manera homogénea.
- 65 30. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizados porque se presentan en forma divisible.
31. Procedimiento de preparación de comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende las etapas siguientes:
- humidificar previamente el soporte neutro con la ayuda de una disolución humectante que contiene eventualmente un agente ligante;
 - aplicar a continuación el polímero en la superficie del soporte neutro mediante espolvoreado;
 - pulverizar una disolución de montaje que comprende el principio activo y eventualmente un agente ligante, en la superficie de la capa polimérica;
 - secar después los microgránulos así obtenidos, y después comprimirlos directamente;
 - revestir eventualmente el comprimido así obtenido con una o varias capas de agente de revestimiento.

32. Procedimiento de preparación de los comprimidos según la reivindicación 31, caracterizado porque la compresión se lleva a cabo con la ayuda de menos de 5% en masa de lubricante con respecto a la masa total de los comprimidos.
- 5 33. Excipiente funcionalizado constituido por un soporte neutro recubierto de una capa polimérica desprovista de principio activo que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en medios acuosos.
- 10 34. Microgránulo constituido por un soporte neutro recubierto de una capa polimérica que comprende por lo menos un polímero farmacéuticamente aceptable y que permite la liberación modificada de principios activos en medios acuosos, sobre la cual se aplica una capa activa que comprende por lo menos un principio activo.

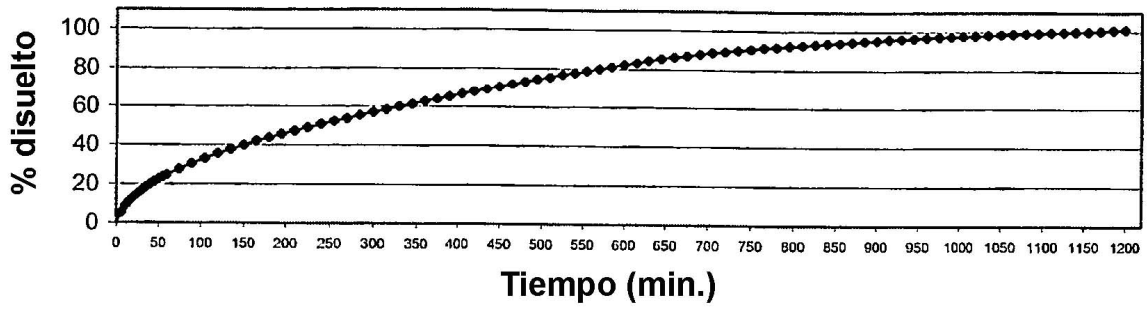


Figura 1

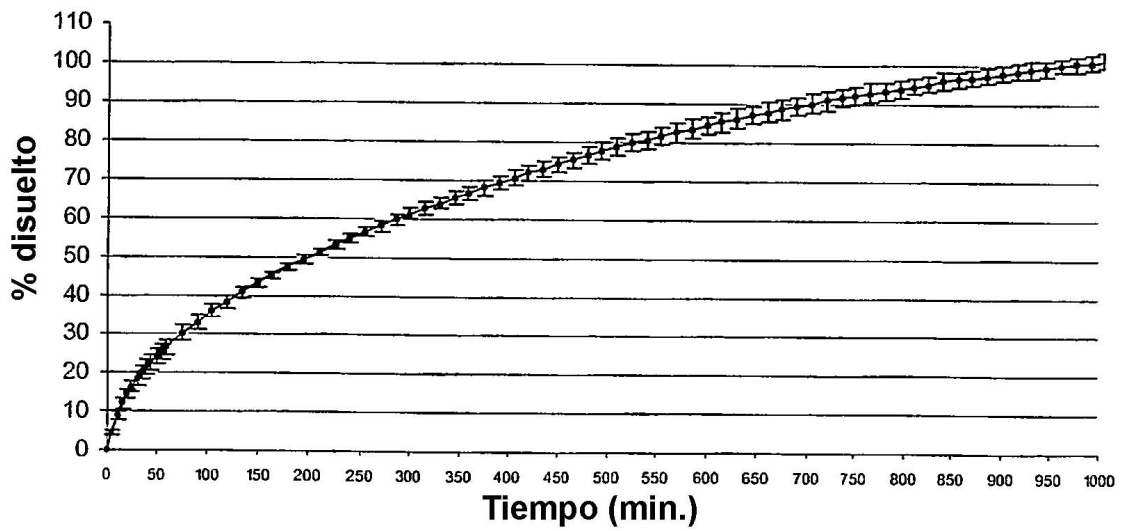


Figura 2

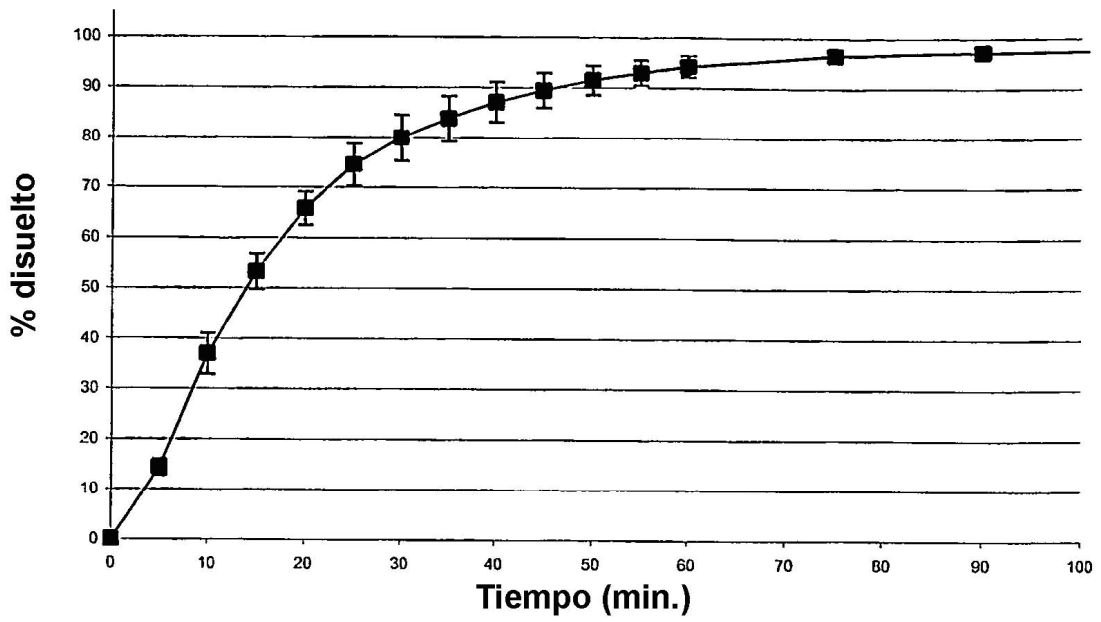


Figura 3

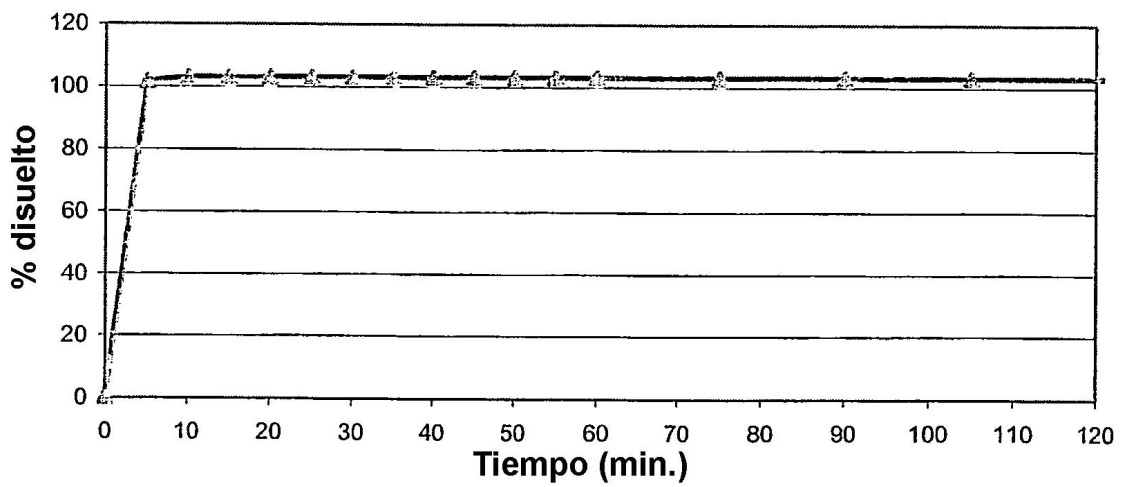


Figura 4

Antes de la compresión: apliamento granular de los gránulos montados

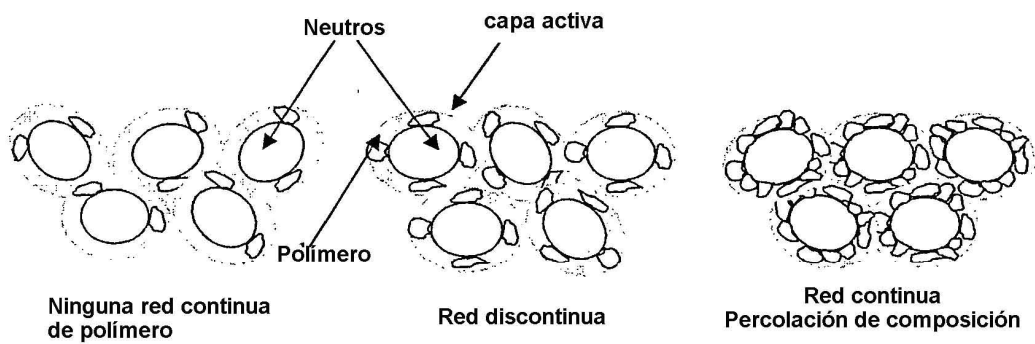


Figura 5

Después de la compresión: en el seno de los comprimidos

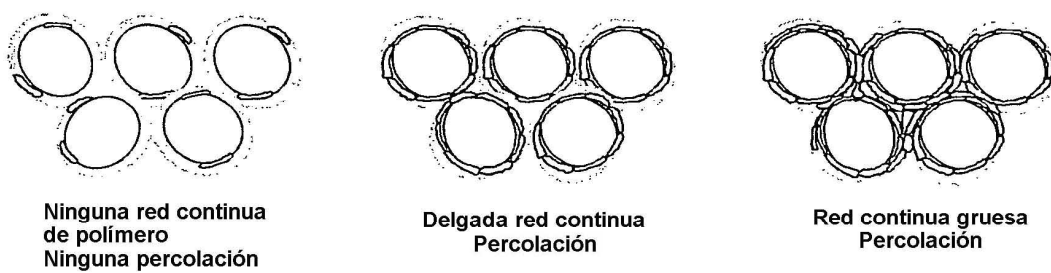


Figura 6

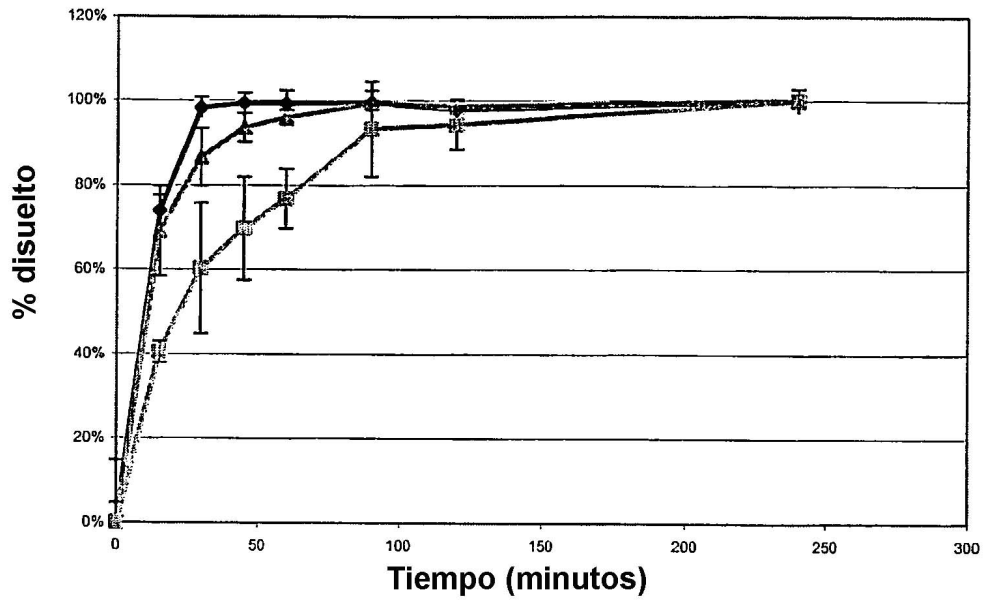


Figura 7

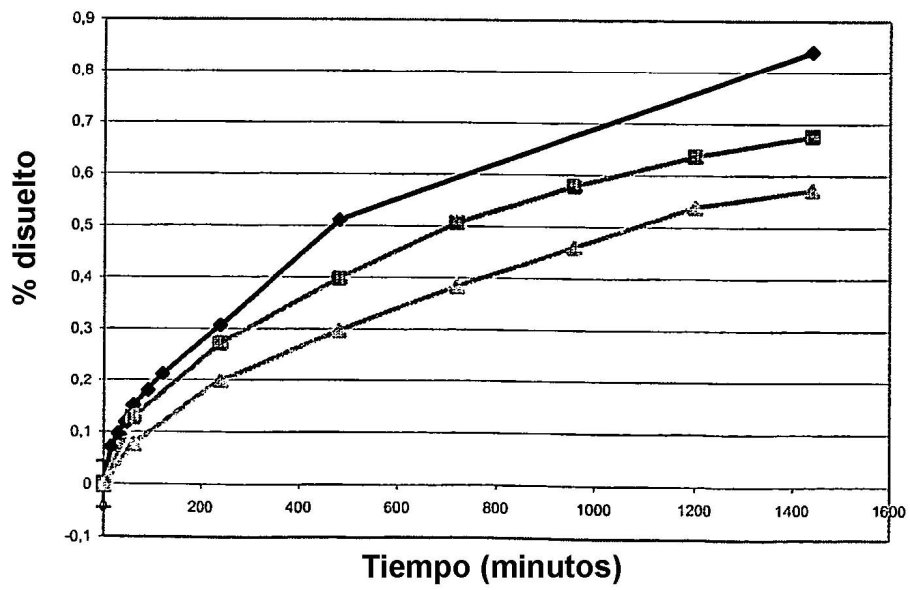


Figura 8

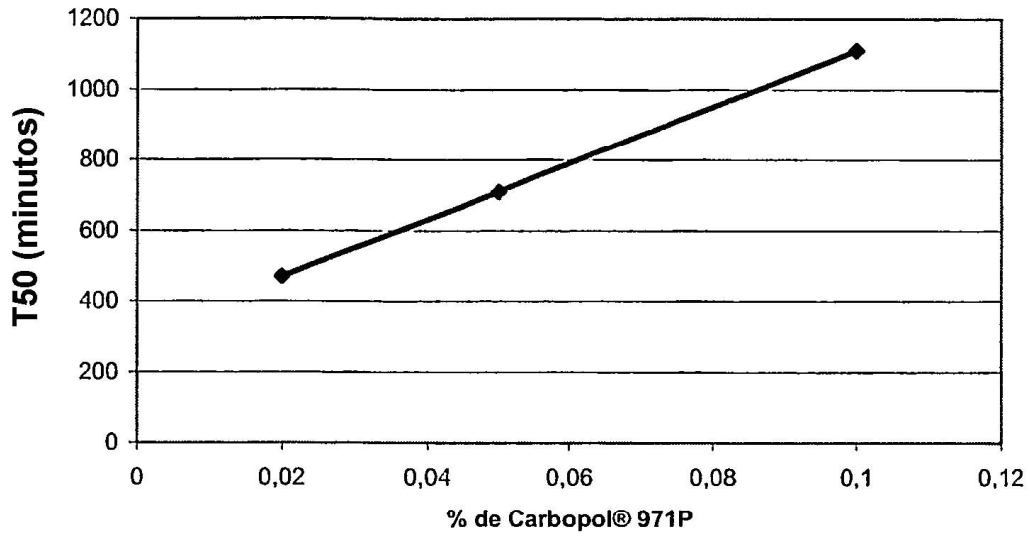


Figura 9

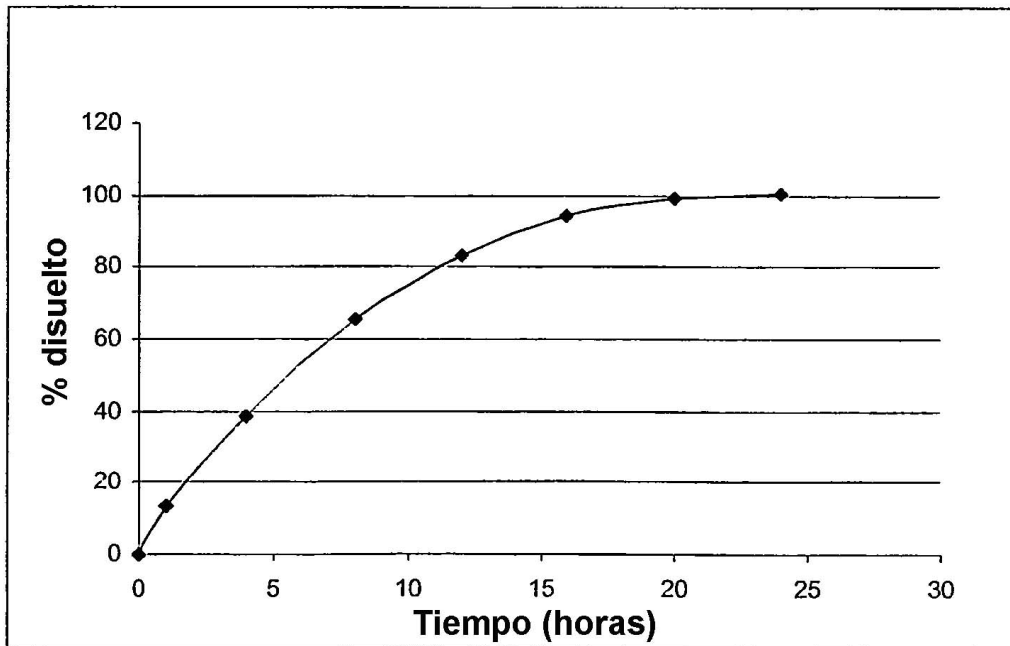


Figura 10