

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 330**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2010 E 10798573 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2533766**

54 Título: **Minicomprimidos farmacéuticos para la liberación sostenida de acetato de flecainida**

30 Prioridad:

11.02.2010 EP 10382031

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.08.2013

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LICONSA, S.A. (100.0%)
Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade
08028 Barcelona , ES**

72 Inventor/es:

**ARROYO HIDALGO, SERGIO;
RIZO MARTÍNEZ, JOSÉ, MIGUEL y
CASTILLA, TERESA**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 417 330 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

Minicomprimidos farmacéuticos para la liberación sostenida de acetato de flecainida

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un minicomprimido farmacéutico para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil sostenido diferente, comprendiendo dichos minicomprimidos un núcleo que incluye acetato de flecainida, celulosa microcristalina, un disgregante y una capa de cobertura externa que incluye un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

[0002] El acetato de flecainida es un agente antiarrítmico usado para prevenir y tratar las taquiarrimias (ritmos anormalmente rápidos del corazón).

Se usa para tratar las arritmias cardíacas, incluyendo la fibrilación auricular paroxística (latido cardíaco irregular episódico que se origina en la cámara superior del corazón), la taquicardia supraventricular paroxística (latido cardíaco episódico rápido pero regular que se origina en la aurícula) y la taquicardia ventricular (ritmos rápidos de las cámaras inferiores del corazón). La flecainida funciona regulando el flujo de sodio en el corazón, que produce prolongación del potencial de acción cardíaco.

[0003] El desarrollo de una composición eficaz de acetato de flecainida de liberación modificada está dificultado por el hecho de que este tipo de composición normalmente contiene una concentración más alta del ingrediente activo cuando se compara con las composiciones de liberación inmediata del mismo fármaco activo.

[0004] El documento EP 371683-A divulga una formulación farmacéutica de liberación controlada de acetato de flecainida que comprende una perla de recubrimiento pelicular. La perla comprende el 75 por ciento en peso en base al peso total de la perla de acetato de flecainida y 25 por ciento en peso de celulosa microcristalina. El recubrimiento pelicular comprende 55,7 por ciento en peso en base al peso total del recubrimiento pelicular de un copolímero de ácido metacrílico- metacrilato de metilo (Eudragit), 33,3 por ciento en peso de talco y 10 por ciento en peso de polietilenglicol.

[0005] La perla se prepara granulando una mezcla de acetato de flecainida y celulosa microcristalina usando agua como líquido de granulación. Actualmente se prefiere que el acetato de flecainida se molture a través de una malla de 40 mallas y la celulosa de microcristalina se puede filtrar a través de un tamiz de 500 micrómetros antes de la granulación. Después, el granulado se pasa por un cabezal extrusor y, a su vez, el extrudido se coloca en un esferonizador. Las esferas resultantes se secan hasta que tienen un contenido en humedad de aproximadamente 1 % en peso. Las esferas secas se filtran para eliminar las perlas de mayor tamaño y las más finas. Una suspensión adecuada para recubrir con película las perlas se prepara dispersando primero el talco y después del polietilenglicol en una solución del copolímero en una mezcla de agua y etanol. La suspensión con recubrimiento pelicular se aplica a las perlas usando un sistema de lecho fluidizado convencional.

[0006] El rendimiento total de un procedimiento de extrusión-esferonización dependerá de muchos factores. Por un lado, durante la fase de extrusión es esencial controlar dimensiones como la sección transversa y la longitud del extrudado para evitar la gran dispersión del tamaño y la forma de las partículas. Ambos factores tendrían como resultado el posterior recubrimiento irregular e incluso conduciría a la presencia de poros, a menos que se proyectara una cantidad en exceso con el fin de garantizar un recubrimiento completo del microgránulo, aunque esto, a su vez, causaría problemas a la hora de estandarizar la liberación del ingrediente activo. Por otro lado, las propiedades de cohesividad, solidez y plasticidad del extrudido deben controlarse su se ha de asegurar la posterior esferonización.

[0007] A estos problemas también se añade la necesidad de usar varas piezas de equipo, como máquinas de amasado, extrusión de las máquinas y esferonizadores, medios que pierden a través del amasado, extrusión y esferonización puede ser mayor que con otros procedimientos de sedimentación.

[0008] Además, las formulaciones de liberación controlada de acetato de flecainida se liberarían a aproximadamente el momento en que la forma de dosificación alcanza la entrada entre el intestino delgado y el colon, o después en el colon.

[0009] Por tanto, existe la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica de acetato de flecainida que exhibe una liberación adecuada de acetato de flecainida y un procedimiento para obtenerlo con un buen rendimiento.

5

Breve descripción de la invención

[0010] En base a los numerosos estudios, los presentes inventores han encontrado que es posible proporcionar una liberación sostenida eficaz de acetato de flecainida y a un procedimiento que evita los inconvenientes de la técnica anterior.

[0011] La presente invención proporciona un sistema de liberación de multipartículas (MP) de liberación adecuada de acetato de flecainida en forma de minicomprimidos. La pluralidad de los minicomprimidos de acuerdo con la invención puede estar contenida en una cápsula o sobre para administración oral. Tras la ingestión, los minicomprimidos de acuerdo con la invención se liberan en el estómago, predeciblemente pasan al intestino delgado y se extienden a lo largo del tracto gastrointestinal, lo que tiene como resultado una liberación constante del fármaco con un menor riesgo de irritación local.

[0012] Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que es posible modificar el perfil de liberación del acetato de flecainida de la invención incorporando un disgregante en el núcleo de la formulación de minicomprimido.

[0013] La concentración del disgregante presente en el núcleo se selecciona de un modo tal que proporcione una liberación sostenida del acetato de flecainida de un modo predeterminado.

25

[0014] La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de dicho minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil de liberación sostenida diferente evitando los inconvenientes de la técnica anterior.

[0015] Otro aspecto de la invención es proporcionar una forma farmacéutica que comprende uno o más minicomprimidos y contenidos en un sobre o una cápsula para su administración una vez o dos veces al día.

[0016] Al menos otro objeto de la invención se refiere al uso de dicha forma farmacéutica para administración oral en forma de minicomprimidos en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

35

Figura

[0017]

La figura 1 muestra el perfil de disolución obtenido de acuerdo con el minicomprimido farmacéutico de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

[0018] La presente invención proporciona un minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil de liberación sostenida diferente, que comprende un núcleo y una capa de cobertura externa, en el que:

dicho núcleo comprende acetato de flecainida, celulosa microcristalina y un disgregante, y

50

dicha capa de cobertura externa comprende un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0019] Como se usa en el presente documento, "liberación sostenida de acetato de flecainida" significa una forma de dosificación en la que la liberación de acetato de flecainida está modificada (o sostenida) durante un periodo de tiempo en comparación con una formulación de liberación inmediata.

[0020] La preparación del acetato de flecainida no forma parte del objeto de la presente invención y puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento divulgado en la materia, como en las patentes US 4.339.587. US

4.497.954 o US 4.555.573.

[0021] De acuerdo con la presente invención, el acetato de flecainida puede estar en cualquier forma cristalina o amorfa.

5

[0022] El acetato de flecainida está presente en del 50 % al 90 %, preferentemente del 60% a 80%, más preferentemente del 65 % al 75 % en peso en base al peso total del minicomprimido.

[0023] Adecuadamente, la celulosa microcristalina puede estar presente en del 2 % al 50 %, preferentemente del 5 % al 40 % y más preferentemente del 8 % al 30 % en peso en base al peso total del minicomprimido.

10

[0024] Adecuadamente, el o los minicomprimidos comprenden un agente aglutinante. El aglutinante se selecciona del grupo que consisten en polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa cálcica y/o mezclas de los mismos. El agente aglutinante preferido es polivinilpirrolidona. El aglutinante aceite puede estar presente en una cantidad de 0,5 a 10 % en peso, preferentemente de 2 % al 9 % en peso y más preferentemente del 2,5 % al 7,5 % en peso del peso total del minicomprimido.

15

[0025] Adecuadamente, la formulación de minicomprimido de acuerdo con la invención comprende, opcionalmente, un agente antiadhesión en el núcleo. La capa de cobertura externa también puede comprender un agente antiadhesión para eliminar la pegajosidad durante el procedimiento de recubrimiento con película.

20

[0026] Agentes antiadhesión adecuados incluyen dióxido de sílice coloidal y talco, siendo preferible el dióxido de silicio coloidal (aerosol) cuando se usa en el núcleo y talco cuando se usa en la capa de cobertura externa.

25

[0027] El agente antiadhesión está presente en el núcleo en una cantidad del 0,1 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 3,5 % en peso, más preferentemente del 0,1% al 1,5% en peso en base al peso total del minicomprimido y hasta un 70 % en peso, preferentemente del 40 % al 70 % en peso en base al peso total del de la capa de cobertura externa.

30

[0028] Adecuadamente, la formulación de minicomprimido de acuerdo con la invención comprende, opcionalmente, un lubricante. Entre los lubricantes adecuados se incluyen ácido esteárico y sales de ácido esteárico, como estearato de magnesio. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. El lubricante puede estar presente en 0,1 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 al 3 % en peso en base al peso total del minicomprimido.

35

[0029] El o los minicomprimidos de la formulación están recubiertos con una o más capas de un polímero de liberación dependiente de pH, también denominado en el presente documento polímero entérico.

[0030] Como se usa en el presente documento, la expresión "polímero dependiente de pH" significa un polímero que es insoluble en el pH muy ácido que hay en el estómago, pero se disuelve rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). Por tanto, el polímero de liberación dependiente de pH no se disolverá en los jugos ácidos del estómago (pH ~3), pero sí lo hará en el ambiente de pH mayor presente en el intestino delgado, como a un pH superior a 5,5, o en el colon, como un pH superior a 7,0.

40

[0031] Además, el polímero de liberación dependiente de pH se selecciona de un modo tal que el acetato de flecainida se liberaría aproximadamente en el momento en que la forma de dosificación alcanza la entrada entre el intestino delgado y el colon, o después en el colon. La selección se basa en el perfil de pH del intestino delgado y el colon. El pH del intestino delgado aumenta gradualmente de aproximadamente 5 a 5,5 en el bulbo duodenal hasta aproximadamente 7,2 en las porciones distales del intestino delgado (íleon). El pH desciende significativamente en la unión ileocecal hasta aproximadamente 6,3 y aumenta muy gradualmente hasta aproximadamente 7 en la izquierda o el colon descendente. Con el minicomprimido farmacéutico de la presente invención, es posible proporcionar una liberación colónica para la absorción sistémica de acetato de flecainida para la cual se desean unas concentraciones sistémicas máximas y una actividad farmacológica máxima en el momento significativamente retardadas desde el momento de la administración peroral.

45

[0032] Polímeros de liberación dependiente de pH preferidos son aquellos que permanecen intactos en los ambientes de pH más bajo del estómago y el intestino delgado, pero comienzan a disolverse en una solución acuosa a un pH superior a 6,3, preferentemente entre 6,8 y 7.2. Los polímeros entéricos preferidos se seleccionan de ácido poli(metacrílico, metacrilato de metilo) a 1:2 (Eudragit® S), y mezclas de ácido poli(metacrílico, metacrilato de metilo)

50

55

1:1 (Eudragit® L) y poli(metacrílico, metacrilato de metilo) a 1:2 (Eudragit® S) en una proporción de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:3. Especialmente preferido es Eudragit® S.

5 **[0033]** En una realización preferida, el polímero de liberación dependiente de pH está presente en una cantidad de 15 % a 75 % en peso de la capa de cobertura externa del minicomprimido.

[0034] Adecuadamente, la capa de cobertura externa está presente de 1 % a 10 % en base al peso total de la formulación del minicomprimido, preferentemente de 2 % a 5 %.

10

[0035] Los minicomprimidos de acuerdo con la presente invención tienen un diámetro de menos de 5 mm y un espesor de la capa de cobertura externa dependiente del tamaño del o los minicomprimidos, pero que varía de 5 µm a 20 µm .

15 **[0036]** Adecuadamente, la capa de cobertura externa comprende, opcionalmente, un plastificante para proporcionar mezclas peliculares homogéneas. Plastificantes preferidos incluyen citrato de trietilo, polietilenglicol o sebacato de dibutilo, preferentemente polietilenglicol. El agente plastificante puede estar presente en una cantidad de hasta el 20 %, preferentemente del 5 % al 20 % en peso en base al peso total de la capa de cobertura externa.

20 **[0037]** Aunque los agentes disgregantes son excipientes que estimulan la rotura rápida de la formulación en un medio acuoso, así como la rápida disgregación de la formulación con el fin de liberar más rápidamente el principio activo y, por tanto, no son adecuados para formulaciones de liberación sostenida, los presentes inventores han encontrado, sorprendentemente, que su presencia modifica el perfil de liberación sostenida del acetato de flecainida de la formulación en minicomprimido, manteniendo al mismo tiempo el carácter de liberación sostenida de la
25 formulación en minicomprimido. Variando la cantidad de agente disgregante presente en el núcleo, se puede modificar el perfil de liberación sostenida de la formulación en minicomprimido de un modo predeterminado. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que la formulación en minicomprimido de la invención puede conservar su perfil de liberación sostenida a concentraciones del disgregante de hasta un 10 % en peso en base al peso total del minicomprimido. Los mejores resultados se obtuvieron a concentraciones del disgregante del 5% al
30 7,5 %.

[0038] El agente disgregante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, croscarmelosa sódica poco sustituidas y/o mezclas de los mismos. Preferentemente, el agente disgregante es crospovidona.

35

[0039] El agente disgregante está presente en el núcleo del o los minicomprimidos del 2 % al 10 % en peso, preferentemente del 5 % al 7,5 % en peso en base al peso total del minicomprimido.

[0040] La formulación del o los minicomprimidos de la invención incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Todos estos excipientes deben ser " farmacéuticamente aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no dañinos para el paciente. Excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir colorantes, sabores, por ejemplo mentol, Edulcorantes, por ejemplo manitol, conservantes, estabilizantes, antioxidantes y cualquier otro excipiente conocido por los expertos en la técnica.

45

[0041] En una realización preferida, el minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil de liberación sostenida diferente comprende un núcleo que comprende del 60 % al 80 % en peso del acetato de flecainida, del 5 % al 40 % de celulosa microcristalina, del 2 % al 9 % en peso de polivinilpirrolidona, del 2 % al 9 % en peso de crospovidona y hasta el 10 % en peso de un disgregante, y la capa
50 de cobertura externa que comprende un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0042] En una realización más preferida, el minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida comprende un núcleo que comprende del 65 % al 75 % en peso del acetato de flecainida, del
55 8% al 30% de celulosa microcristalina, del 2,5 % al 7,5 % en peso de polivinilpirrolidona, del 2 % al 10 % de un disgregante y una capa de cobertura externa que comprende un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0043] En una realización todavía más preferida, el minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación

sostenida de acetato de flecainida comprende un núcleo que comprende del 65 % al 75% en peso del acetato de flecainida, del 8 % al 30 % de celulosa microcristalina, del 2,5 % al 7,5 % en peso de polivinilpirrolidona, del 5% al 7,5% de un disgregante y una capa de cobertura externa que comprende un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

[0044] Preferentemente, el agente disgregante es crospovidona y el polímero dependiente de pH es ácido poli(metacrílico y metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit (®) S).

[0045] De forma ventajosa, el minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la presente invención tiene un diámetro de menos de 5 mm y la capa de cobertura externa tiene un espesor que varía de 5 µm a 20 µm .

10

[0046] El segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación del minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil de liberación sostenida de acuerdo con la invención diferente, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

15

a) mezclar el acetato de flecainida con la celulosa microcristalina y el disgregante para obtener una mezcla combinada;

20

b) granular la mezcla combinada con una solución acuosa del aglutinante, previamente preparada;

c) secar el granulado obtenido en la etapa b);

d) lubricar, si un lubricante está presente, los gránulos desecados y comprimirlos para obtener el núcleo; y

25

e) preparar una dispersión acuosa que comprende el polímero dependiente de pH con el excipiente farmacéuticamente aceptable y recubrir el núcleo para obtener la capa de cobertura externa y, por tanto, el minicomprimido.

30

[0047] El procedimiento usado para recubrir el o los minicomprimidos puede ser cualquier procedimiento convencional conocido para el experto en la técnica.

35

[0048] De forma ventajosa en la etapa a) se añade un agente antiadhesión; en la etapa b) se prepara una solución acuosa de solución de polivinilpirrolidona a 15 % en agua; en la etapa c) se lleva a cabo la desecación en un desecador de lecho fluido; en la etapa d) se añade un lubricante para lubricar los gránulos desecados y, después, comprimir la mezcla para obtener un diámetro del núcleo de menos de 5 mm; y en la etapa e) se prepara una dispersión acuosa de una solución alcohólica de un agente antiadhesión y el polímero dependiente de pH y se prepara un plastificante para recubrir el núcleo obteniendo una capa de cobertura externa de un espesor que varía de 5 µm a 20 µm.

40

[0049] La presente invención también se refiere a una forma farmacéutica que comprende uno o más minicomprimidos de acuerdo con el primer aspecto de la invención y contenidos en un sobre o una cápsula para proporcionar un vehículo para una cantidad de acetato de flecainida correspondiente a una única dosis diaria o de dos veces al día. Preferentemente, la cápsula es una cápsula de gelatina dura o de hidroximetilcelulosa (HPMC).

45

[0050] Los minicomprimidos de acuerdo con la invención también se pueden compactar en comprimidos más grandes que, tras la disgregación, liberan las subunidades como un sistema multipartículas. En una realización preferida, el o los minicomprimidos de acuerdo con la invención están contenidos en una cápsula para administración oral.

50

[0051] Además, el acetato de flecainida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 25 a 300 mg por cápsula. En una realización preferida, el acetato de flecainida estar presente en una cantidad de 50, 100, 150 o 200 mg por cápsula.

55

[0052] De forma ventajosa, la forma farmacéutica consiste en una pluralidad de 6, 12, 24, 36, 48 o 60 minicomprimidos. En una realización preferida, la forma farmacéutica de la invención comprende una pluralidad de 12, 24, 36 o 48 minicomprimidos.

[0053] En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la forma farmacéutica para administración oral en forma de minicomprimidos en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

[0054] El uso de dicha forma farmacéutica proporciona niveles terapéuticamente eficaces de acetato de flecainida durante periodos extendidos de tiempo tras la administración oral, por ejemplo durante al menos 12 o 24 horas, permitiendo de este modo la dosificación dos veces al día o la dosificación una vez al día.

5

[0055] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención de un modo suficientemente completo.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1

[0056]

Componente del comprimido	(mg/comp.)	Función
Núcleo del comprimido		
Acetato de flecainida	4,17	IFA
Polivinilpirrolidona (povidona K-25)	0,35	Aglutinante
Celulosa microcristalina PH 102	0,82	Diluyente
Crospovidona	0,32	Disgregante
Dióxido de sílice coloidal (Aerosil)	0,06	Deslizante
Estearato de magnesio	0,12	Lubricante
Recubrimiento del comprimido		
Talco	0,12	Deslizante
Copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo 1:2 (Eudragit® S)	0,04	Polímero de liberación controlada
Polietilenglicol (PEG 400)	0,02	Plastificante
Alcohol etílico*	1,63	Disolvente
Peso del recubrimiento (seco)	0,18	-
Peso del comprimido recubierto	6,02	
*Si se evapora durante el procedimiento		

15 **[0057]** El acetato de flecainida, la celulosa microcristalina, la crospovidona y el dióxido de sílice coloidal (aerosil) se mezclan y después se granulan con una solución de polivinilpirrolidona (15 %) en agua purificada.

[0058] Los gránulos se secan en un desecador de lecho fluido. Los gránulos desecados se pasan a través de un matiz de malla adecuada y estos gránulos se lubrican con estearato de magnesio.

20

[0059] La mezcla final se comprime después en punciones de 2 mm de diámetro para obtener comprimidos de 5,84 mg de peso (cada minicomprimido contiene 4,17 mg de acetato de flecainida).

25 **[0060]** Los comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento gastroresistente (solución alcohólica de talco, Eudragit S 100 y PEG 400). El diámetro de los minicomprimidos recubiertos con película varía entre 2 mm y 5 mm.

[0061] Estos minicomprimidos se cargan después en una cápsula de gelatina dura para formar una potencia de 200 mg de acetato de flecainida.

30

Ejemplos 2 a 5

[0062] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 se prepararon los minicomprimidos que contienen 4,17 mg de acetato de flecainida y las diferentes cantidades de crospovidona mostradas en la Tabla 1.

[0063]

Ejemplo	Cantidad del disgregante (% en peso)*
2	0
3	2
4	6,5
5	7,5
*El porcentaje en peso se refiere al peso total del o los minicomprimidos	

[0064] Estos minicomprimidos se cargan después en una cápsula de gelatina dura para formar una potencia de 200 mg de acetato de flecainida.

5

Procedimiento de disolución

[0065] Para todos los ejemplos se analizó la cápsula que contiene los minicomprimidos para determinar la disolución del acetato de flecainida en el tampón tris-hidroximetilaminometano a pH 7,5, aparato 1, a 100 rpm.

10

[0066] El perfil de disolución obtenido para las formulaciones descritas en los ejemplos 1 a 5 se divulga en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Un minicomprimido farmacéutico diseñado para la liberación sostenida de acetato de flecainida que exhibe un perfil de liberación sostenida diferente, que comprende un núcleo y una capa de cobertura externa, en el que:
- 5 dicho núcleo comprende acetato de flecainida, celulosa microcristalina y un disgregante, y
- dicha capa de cobertura externa comprende un polímero de liberación dependiente de pH y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10
2. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el acetato de flecainida está presente en del 50% al 90%, preferentemente del 60% al 80% y más preferentemente del 65% al 75% en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 15
3. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la celulosa microcristalina está presente en del 2% al 50%, preferentemente del 5% al 40% y más preferentemente del 8% al 30% en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 20
4. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, croscarmelosa sódica poco sustituidas y/o mezclas de los mismos, preferentemente crospovidona.
5. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disgregante está presente en hasta el 10 % en peso, preferentemente del 2% al 10% en peso, más preferentemente del 5% al 7,5 % en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 25
6. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende adicionalmente al menos uno de los siguientes: un aglutinante, un agente antiadhesión o un lubricante.
- 30
7. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa cálcica y/o mezclas de los mismos.
- 35
8. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el aglutinante está presente en del 0,5 % al 10 % en peso, preferentemente del 2% al 9 % en peso, y más preferentemente del 2,5% al 7,5 % en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 40
9. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente antiadhesión se selecciona de dióxido de sílice coloidal y talco, y está presente del 0,1% al 5 % en peso, preferentemente del 0,1% al 3,5% en peso, más preferentemente del 0,1 % al 1,5% en peso en base al peso total del minicomprimido.
10. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el lubricante se selecciona de ácido esteárico y sales de ácido esteárico, preferentemente estearato de magnesio, y está presente en una cantidad del 0,1% al 5 % en peso, preferentemente del 0,1% al 3 % en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 45
11. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero de liberación dependiente de pH se selecciona de ácido poli(metacrílico, metacrilato de metilo) a 1:2 y mezclas de ácido poli(metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 y poli(metacrílico, metacrilato de metilo) a 1:2 en una proporción de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1, preferentemente de 1:5 a 1:3.
- 50
12. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa de cobertura externa está presente del 1% al 10 % en peso, preferentemente del 2% al 5% en peso en base al peso total del minicomprimido.
- 55
13. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero de liberación dependiente de pH está presente de 15 % a 75 % en peso en base al peso total de la capa de cobertura

externa.

14. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa de cobertura externa comprende adicionalmente al menos uno de los siguientes: un agente antiadhesión o un plastificante.
- 5 15. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el agente antiadhesión está presente en hasta un 70% en peso, preferentemente del 40% al 70% en peso en base al peso total de la capa de cobertura externa.
- 10 16. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el plastificante se selecciona de citrato de trietilo, polietilenglicol y sebacato de dibutilo, preferentemente polietilenglicol.
17. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el plastificante está presente en hasta un 20%, preferentemente del 5 % al 20% en peso en base al peso total de la capa de cobertura
- 15 externa.
18. Un minicomprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho minicomprimido tiene un diámetro de menos de 5 mm y la capa de cobertura externa tiene un espesor que varía entre 5 μm a 20 μm .
- 20 19. Un procedimiento para la preparación de un minicomprimido farmacéutico, que comprende un núcleo y una capa de cobertura externa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 25 a) mezclar el acetato de flecainida con la celulosa microcristalina y el disgregante para obtener una mezcla combinada;
- b) granular la mezcla combinada con una solución acuosa del aglutinante, previamente preparada;
- 30 c) secar el granulado obtenido en la etapa b);
- d) lubricar, si un lubricante está presente, los gránulos desecados y comprimirlos para formar el núcleo; y
- e) preparar una dispersión acuosa que comprende el polímero dependiente de pH con el excipiente farmacéuticamente aceptable y recubrir el núcleo para formar la capa de cobertura externa y, por tanto, el
- 35 minicomprimido.
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en el que al menos:
- 40 - en la etapa a) se añade un agente antiadhesión;
- en la etapa b) se prepara una solución acuosa de solución de polivinilpirrolidona al 15 % en agua;
- en la etapa c) se lleva a cabo la desecación en un desecador de lecho fluido;
- 45 - en la etapa d) se añade un lubricante para lubricar los gránulos desecados y, después, se comprime la mezcla para un diámetro del núcleo de menos de 5 mm; y
- en la etapa e) se prepara una dispersión acuosa de una solución alcohólica de un agente antiadhesión y el
- 50 polímero dependiente de pH y se prepara un plastificante para recubrir el núcleo para obtener un espesor de la capa de cobertura externa que varía entre 5 μm a 20 μm .
21. Una forma farmacéutica que comprende uno o más minicomprimidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y contenidos en un sobre o una cápsula para proporcionar un vehículo para una cantidad de acetato de flecainida correspondiente a una única dosis diaria o de dos veces al día.
- 55 22. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina dura o de hidroximetilcelulosa (HPMC).

23. Forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 para usar en una administración oral en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

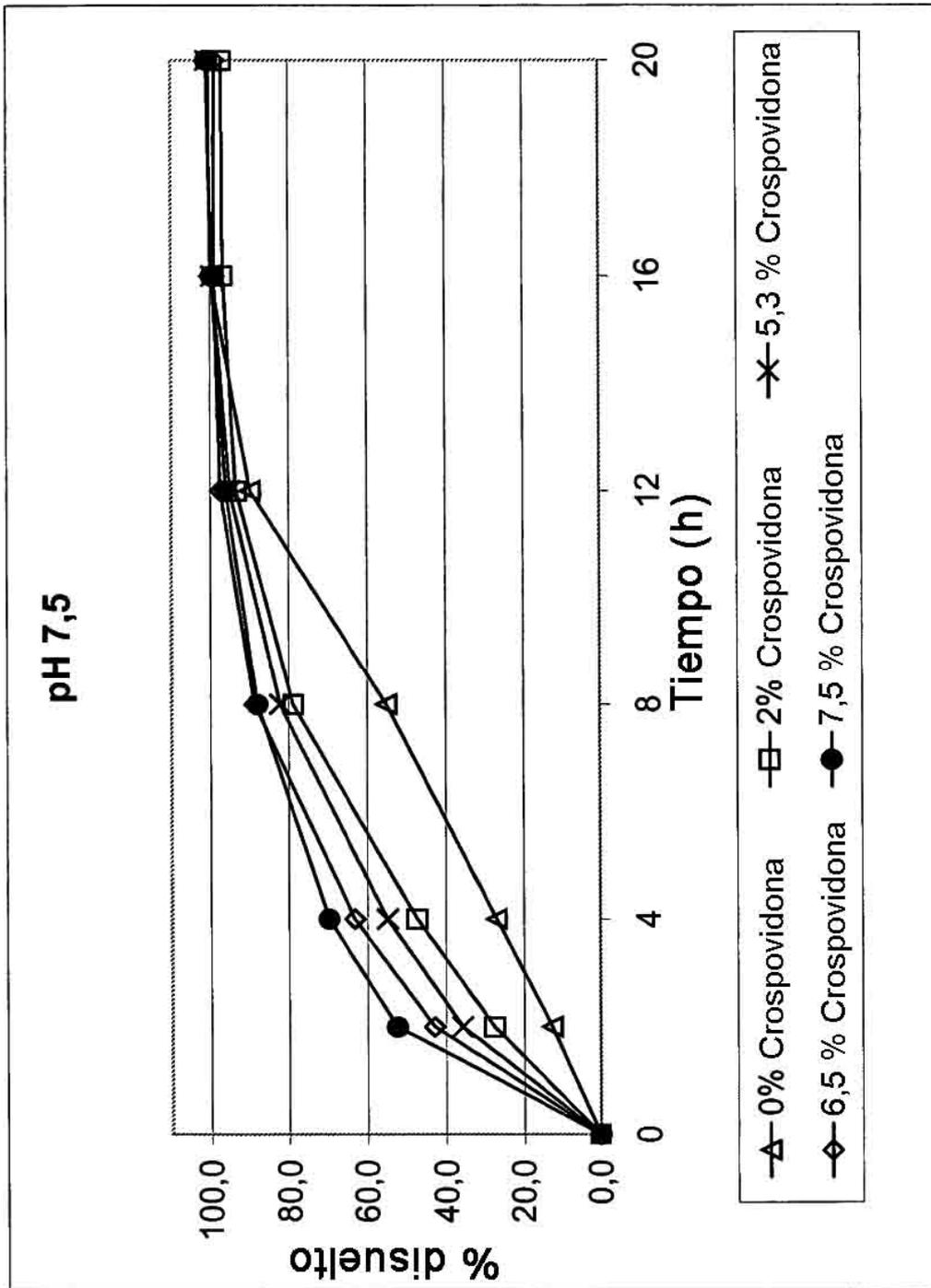


FIG. 1