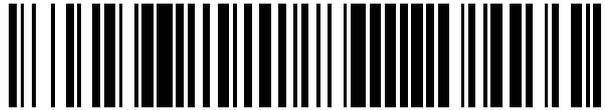


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 097**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06824193 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1968542**

54 Título: **Dispersión sólida que comprende un principio activo de bajo punto de fusión y comprimido para administración oral que la comprende**

30 Prioridad:

16.12.2005 KR 20050124386

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

13.11.2013

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do, KR**

72 Inventor/es:

**WOO, JONG SOO;
KIM, SANG WOOK;
YI, HONG GI y
RYU, JAE KUK**

74 Agente/Representante:

BOTELLA REYNA, Antonio

ES 2 429 097 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

Dispersión sólida que comprende un principio activo de bajo punto de fusión y comprimido para administración oral que la comprende.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de formación de comprimidos que comprende una dispersión sólida fusionada que comprende un principio activo de bajo punto de fusión, y a un comprimido para administración oral que la comprende.

10

Antecedentes de la invención

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno o el dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno), que presentan bajos puntos de fusión tienden a fundirse por el calor generado durante el proceso de formación de comprimidos, causando problemas de taponamiento y pegado, especialmente cuando el contenido del fármaco es elevado. Con el fin de evitar estos problemas, es necesario usar una cantidad relativamente elevada de excipientes, pero en ese caso debe aumentarse la unidad de dosificación para lograr una concentración eficaz del principio activo en plasma.

20

Por consiguiente, se han descrito numerosos procedimientos para comprimir eficazmente tales principios activos de bajo punto de fusión en un comprimido. Por ejemplo, los documentos WO 92/020334 y DE 3.922.441 describen una composición farmacéutica que comprende una sal de ibuprofeno o de dexibuprofeno, y el documento WO 93/004676 describe una composición farmacéutica que comprende aglomerados de ibuprofeno, usando una suspensión que comprende ibuprofeno o una sal del mismo, almidón, un agente tensioactivo, agua y un disolvente. El documento WO 01/41733 describe un procedimiento de fusión para la preparación de gránulos de AINE que presentan propiedades de compresión ventajosas.

25

El documento WO 95/001781 describe un procedimiento para la preparación de un comprimido bicapa formado por una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada, en el que la capa de liberación rápida comprende ibuprofeno, almidón de maíz, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón y estearato de magnesio, mientras que la capa de liberación controlada comprende ibuprofeno, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, estearato de magnesio y sílice coloidal.

30

Sin embargo, los procedimientos anteriores no resuelven de forma completamente satisfactoria los problemas de taponamiento y pegado que aparecen durante el proceso de formación de comprimidos.

35

Resumen de la invención

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida fusionada que comprenda un principio activo de bajo punto de fusión y que pueda comprimirse fácilmente en un comprimido.

40

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la preparación de un comprimido para administración oral que la comprenda y que sea capaz de mantener una liberación uniforme de los fármacos a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

45

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida fusionada que comprende un principio activo de bajo punto de fusión, de 80°C o menos, y un absorbente farmacéuticamente aceptable con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g.

50

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido de liberación controlada para administración oral que comprende la dispersión sólida fusionada.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido multicapa para administración oral formado por una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada que contienen la dispersión sólida fusionada.

55

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de

un comprimido para la administración oral, que comprende:

(a) calentar un principio activo de bajo punto de fusión, de 80°C o menos, hasta que se funda y añadirle un absorbente farmacéuticamente aceptable con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g para obtener una dispersión sólida fusionada homogénea;

(b) enfriar, secar y pulverizar la dispersión sólida fusionada obtenida en la etapa (a) para obtener gránulos; y

(c) añadir un agente de control de la liberación o un excipiente farmacéuticamente aceptable a los gránulos obtenidos en la etapa (b) y comprimir la mezcla resultante en un comprimido.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos de liberación rápida preparados en los ejemplos 6 a 10 de la presente invención;

Fig. 2: Perfiles de disolución *in vitro* del comprimido de liberación controlada preparado en el ejemplo 11 de la presente invención, así como los de los comprimidos bicapa formados por una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada, preparados en los ejemplos 12 y 13 de la presente invención;

Fig. 3: Variación del perfil de disolución *in vitro* del comprimido preparado en el ejemplo 12 de la presente invención en función de la velocidad de rotación de las paletas;

Fig. 4: Perfiles de disolución *in vitro* de los comprimidos bicapa formados por una capa de liberación rápida y una capa de liberación controlada, preparados en los ejemplos 14 a 16 de la presente invención; y

Fig. 5: Variación del perfil de disolución *in vitro* del comprimido preparado en el ejemplo 16 de la presente invención en función de la velocidad de rotación de las paletas.

30 Descripción detallada de la invención

El comprimido para la administración oral comprende un comprimido de liberación controlada que comprende una dispersión sólida fusionada que contiene un principio activo y un agente de control de la liberación, un comprimido de liberación rápida que comprende la dispersión sólida fusionada y un excipiente farmacéuticamente aceptable y un comprimido multicapa para la administración oral que presenta una capa de liberación controlada generada usando ingredientes para el comprimido de liberación controlada y una capa de liberación rápida generada usando ingredientes para el comprimido de liberación rápida.

A continuación se describe en detalle cada ingrediente del comprimido:

Dispersión sólida fusionada

La dispersión sólida fusionada de la presente invención comprende un principio activo con un punto de fusión de 80°C o menos y uno o más absorbentes farmacéuticamente aceptables con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g. La dispersión sólida fusionada puede comprender además un agente de compresión seleccionado del grupo formado por un alcohol de azúcar, un polímero hidrosoluble, una base oleosa y una mezcla de los mismos. La relación de peso entre principio activo : absorbente farmacéuticamente aceptable : agente de compresión asciende preferentemente a 1:0,01-3:1-2.

50 (1) Principio activo

En la presente invención, el principio activo usado en la dispersión sólida fusionada presenta un punto de fusión de 80°C o menos, preferentemente de 50 a 80°C, incluyendo los ejemplos representativos del principio activo ibuprofeno (punto de fusión: 75-77°C), dexibuprofeno (punto de fusión: 50-54°C) o una mezcla de los mismos, que son fármacos antiinflamatorios no esteroideos útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide.

(2) Absorbente farmacéuticamente aceptable

En la presente invención, el absorbente farmacéuticamente aceptable usado en la dispersión sólida fusionada puede

ser uno de los que se usan convencionalmente en el campo farmacéutico, incluyendo los ejemplos representativos del absorbente ácido silícico anhidro ligero, hidrotalcita, silicato de magnesio y aluminio, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio, metasilicato de magnesio y aluminio, bentonita, lactosa, dextrina, almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona reticulada finamente dividida o una mezcla de los mismos.

Con el fin de evitar problemas tales como el taponamiento y el pegado que aparecen a causa de la fusión del principio activo por el calor generado durante la formación de comprimidos, se usa en particular un absorbente farmacéuticamente aceptable con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g, preferentemente de 100 a 300 m²/g, más preferentemente de 150 a 250 m²/g. Cuando el área superficial específica del absorbente farmacéuticamente aceptable se encuentra por debajo del límite inferior, siguen apareciendo los problemas de taponamiento y pegado. De acuerdo con la presente invención, la relación de peso entre el principio activo y el absorbente puede ascender a 1:0,01-3, preferentemente a 1:0,1-2. El absorbente se puede añadir después del calentamiento para fundir el principio activo.

(3) Agente de compresión (alcohol de azúcar, polímero hidrosoluble, base oleosa o mezcla de los mismos)

Con el fin de facilitar la granulación después de la molienda y aumentar la eficacia de unión de los gránulos durante la formación de comprimidos por disminución de la fijación caliente, la dispersión sólida fusionada de la invención puede comprender adicionalmente un agente de compresión seleccionado del grupo formado por un alcohol de azúcar, un polímero hidrosoluble, una base oleosa y una mezcla de los mismos. La relación de peso entre principio activo : agente de compresión asciende preferentemente a 1:0-2.

Ejemplos representativos del alcohol de azúcar usado en la presente invención incluyen xilitol, sorbitol, manitol y una mezcla de los mismos; ejemplos representativos del polímero hidrosoluble incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) y una mezcla de los mismos; y los ejemplos representativos de la base oleosa incluyen ésteres de sacarosa y ácido graso, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo y una mezcla de los mismos.

La dispersión sólida fusionada de acuerdo con la presente invención se puede preparar usando cualquier mezclador convencional, preferentemente un mezclador universal o una extrusora de masa fundida caliente.

A continuación se describe en detalle el procedimiento de preparación de la dispersión sólida fusionada con un mezclador universal o una extrusora de masa fundida caliente:

(a) Preparación de la dispersión sólida fusionada usando un mezclador universal

El principio activo se añade a un mezclador universal precalentado a entre 60°C y 100°C y se funde por calor, y seguidamente se mezcla homogéneamente. Al fármaco fundido se añade un absorbente farmacéuticamente aceptable con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g, y la mezcla se agita durante 20 a 60 minutos para obtener una dispersión homogénea. En este momento se puede añadir a la dispersión adicionalmente un agente de compresión, tal como un alcohol de azúcar, un polímero hidrosoluble y una base oleosa. Tras desconectar el calentador, la dispersión se agita a temperatura ambiente y el aglomerado resultante se recoge y se seca mediante soplado frío para obtener una dispersión sólida fusionada que comprende el principio activo. La dispersión sólida fusionada así obtenida se muele con un molino de alta velocidad y los gránulos resultantes se filtran a través de un filtro con un número de malla de 14 (1.410 µm) a 20 (850 µm), preferentemente de 20 (850 µm), para obtener una dispersión sólida fusionada.

(b) Preparación de la dispersión sólida fusionada con una extrusora de masa fundida caliente

Se mezclan homogéneamente el principio activo y el absorbente farmacéuticamente aceptable con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g, y la mezcla, colocada en una tolva de carga, se calienta en la cámara del husillo de compresión hasta fundirse, después de lo cual se extruye la masa fundida. El aglomerado obtenido se mezcla homogéneamente en una mezcladora-amasadora y las mezclas se filtran a través de un tamiz para obtener una dispersión sólida fusionada con un tamaño uniforme.

En este procedimiento se acorta el periodo de tiempo que el principio activo está expuesto al calor y se puede obtener una dispersión sólida fusionada con una distribución de tamaño uniforme. Por lo tanto, se puede producir

una dispersión sólida fusionada con una distribución de tamaño uniforme mediante un único procedimiento más corto, que se efectúa realizando sucesivamente la alimentación, la fusión y el tamizado de los principios activos.

Comprimido que comprende la dispersión sólida fusionada

5

Se pueden preparar diferentes tipos de comprimidos, como comprimidos de liberación controlada, comprimidos de liberación rápida y comprimidos multicapa, añadiendo opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable a la dispersión sólida fusionada y comprimiéndola en un comprimido sin usar refrigerante. El comprimido presenta preferentemente una dureza comprendida en el intervalo de 4 a 16 kp, preferentemente de 8 a 12 kp.

10

(A) Comprimido de liberación controlada

Un comprimido de liberación controlada comprende la dispersión sólida fusionada antes mencionada y un agente de control de la liberación, y puede comprender adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. La relación de peso entre dispersión sólida fusionada : agente de control de la liberación : excipiente farmacéuticamente aceptable asciende a 1:0,01-3:0-3, preferentemente a 1:0,05-2:0,01-2.

15

(A-1) Agente de control de la liberación

El agente de control de la liberación para mantener una velocidad de liberación uniforme durante un periodo de tiempo prolongado se puede seleccionar del grupo formado por poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 10.000 a 9.000.000, hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa, polímero de carboxivinilo, poli(alcohol vinílico), goma xantano, goma guar, goma garrofín, carboximetilcelulosa y sus derivados, metilcelulosa y sus derivados y copolímero de povidona-poli(acetato de vinilo) con un peso molecular de 2.000 a 2.000.000. De acuerdo con la presente invención, la relación de peso entre dispersión sólida fusionada : agente de control de la liberación puede ascender a 1:0,01-3, preferentemente a 1:0,05-2.

25

(A-2) Excipiente farmacéuticamente aceptable

En la presente invención, el comprimido de liberación controlada puede comprender adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable con el fin de mantener una dureza y forma de dosificación apropiadas del comprimido.

30

Como excipiente farmacéuticamente aceptable usado en la presente invención se puede usar uno cualquiera que se use convencionalmente en el campo farmacéutico, incluyendo los ejemplos representativos del excipiente farmacéuticamente aceptable polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato cálcico-divinilbenceno, poli(alcohol vinílico), lactosa, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, almidón y sus derivados, ciclodextrina y derivados de dextrina, almidón pregelatinizado y sus derivados, sílice coloidal, estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, estearilfumarato sódico, talco y aceite de ricino hidrogenado.

40

De acuerdo con la presente invención, la relación de peso entre dispersión sólida fusionada : excipiente farmacéuticamente aceptable puede ascender a 1:0-3, preferentemente a 1:0,01-2.

(B) Comprimido de liberación rápida

45

En la presente invención, un comprimido de liberación rápida comprende la dispersión sólida fusionada antes mencionada y el excipiente farmacéuticamente aceptable antes mencionado y usado en el comprimido de liberación controlada. La relación de peso entre dispersión sólida fusionada : excipiente farmacéuticamente aceptable puede ascender a 1:0,05-3, preferentemente a 1:0,1-2.

50

(C) Comprimido multicapa

Un comprimido multicapa de acuerdo con la presente invención se puede preparar formando una capa de liberación controlada con los ingredientes del comprimido de liberación controlada y formando una capa de liberación rápida con los ingredientes del comprimido de liberación rápida para manipular la liberación del principio activo.

55

El comprimido bicapa, compuesto por el comprimido de liberación rápida y la capa de liberación controlada, se puede preparar sometiendo los ingredientes de la capa de liberación rápida a una primera etapa de formación de comprimidos, depositando los ingredientes de la capa de liberación controlada sobre ellos y sometiendo la mezcla

resultante a una segunda etapa de formación de comprimidos. El procedimiento de compresión de la capa de liberación controlada no siempre se tiene que realizar después de comprimir la capa de liberación rápida. Se puede realizar primero la compresión de la capa de liberación controlada y añadir después a ella los gránulos de la capa de liberación rápida, procediendo a continuación a la formación de comprimidos. La capa de liberación rápida y la capa de liberación controlada también se pueden cargar sucesiva o inversamente, realizando la formación de comprimidos en una sola etapa.

El comprimido multicapa de la presente invención también se puede preparar en forma de un comprimido tricapa compuesto por las capas de liberación rápida y de liberación controlada.

10 Cuando el comprimido formado por la capa de liberación rápida y la capa de liberación controlada que comprenden el mismo principio activo de acuerdo con la presente invención se somete a ensayos de liberación *in vitro* de acuerdo con el método de paletas a 100 rpm (farmacopea coreana 8ª ed., ensayos de disolución *in vitro*, 2º método) usando 900 ml de jugo gástrico artificial (farmacopea coreana 8ª ed., la 2ª solución para el ensayo de
15 desintegración), el 85% o más del principio activo de la capa de liberación rápida se libera preferentemente en un plazo de aproximadamente 1 hora después de iniciar el ensayo, mientras que el principio activo de la capa de liberación controlada se libera sucesivamente, preferentemente en cantidades correspondientes del 1 al 30% en un plazo de aproximadamente 1 hora, del 30 al 70% en aproximadamente 5 horas y el 85% o más en un plazo de 12 horas después de iniciar el ensayo.

20 El tiempo de liberación del principio activo de la capa de liberación controlada o del comprimido de liberación controlada se puede prolongar controlando el tipo y la cantidad de excipiente usado en la capa de liberación controlada. En los ensayos de disolución *in vitro* realizados de acuerdo con el procedimiento anterior, el principio activo de la capa de liberación rápida del comprimido multicapa se libera preferentemente en cantidades
25 correspondientes del 1 al 30% en un plazo de 1 hora, del 30 al 70% en 6 horas, del 60 al 90% en 12 horas y el 80% o más en un plazo de 24 horas después de iniciar el ensayo.

El principio activo liberado rápidamente permite que la concentración del fármaco en plasma alcance inmediatamente el nivel terapéutico eficaz, mientras que el principio activo liberado lentamente puede mantener la
30 concentración eficaz del fármaco en plasma durante el tiempo previsto. Así, el comprimido farmacéuticamente útil de acuerdo con la presente invención se prepara fácilmente y sin obstáculos tales como el taponamiento y el pegado durante el transcurso de la formación de comprimidos, y se puede implementar eficazmente en un procedimiento de producción a gran escala.

35 Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplos

Preparación de la dispersión sólida fusionada

40 **Ejemplo 1**
A un mezclador universal (VERSATILE MIXER (250DM-rrs), DALTON) precalentado a 60°C se añadieron 300 g de dexibuprofeno, se dejó que éste se fundiera y después se mezcló homogéneamente. A ello se añadieron lentamente
45 60 g de ácido silícico anhidro ligero con un área superficial específica de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ y la mezcla se agitó durante 45 minutos para obtener una dispersión homogénea (véase la tabla 1). La dispersión resultante se enfrió a temperatura ambiente bajo agitación para obtener una aglomeración/ dispersión sólida de dexibuprofeno. La aglomeración resultante se enfrió a temperatura ambiente mediante soplado frío (30°C) durante aproximadamente 2 horas y el producto resultante se trituró después con un molino de alta velocidad. Los gránulos resultantes se
50 filtraron a través de un filtro con un número de malla de 20 (850 μm) para obtener una dispersión sólida fusionada.

Ejemplo 2

Se preparó una dispersión sólida fusionada repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, salvo por que se usaron 110 g
55 de ácido silícico anhidro ligero con un área superficial específica de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$.

Ejemplo 3

Se preparó una dispersión sólida fusionada repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, salvo por que se usaron 110 g

de ácido silícico anhidro ligero con un área superficial específica de $300 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$.

Ejemplo 4

5 Se preparó una dispersión sólida fusionada repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, salvo por que se añadieron y fundieron 300 g de dexibuprofeno y 50 g de xilitol en el mezclador universal precalentado a 95°C . A ello se añadieron lentamente 60 g de ácido silícico anhidro ligero con un área superficial específica de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ y la mezcla se agitó durante 45 minutos para obtener una dispersión homogénea.

10 **Ejemplo 5**

Se preparó una dispersión sólida fusionada repitiendo el procedimiento del ejemplo 4, salvo por que se usaron 20 g de hidroxipropilmetilcelulosa en lugar de 50 g de xilitol.

15

Tabla 1

Ingredientes	Ejemplo 1 (g)	Ejemplo 2 (g)	Ejemplo 3 (g)	Ejemplo 4 (g)	Ejemplo 5 (g)
Dexibuprofeno	300	300	300	300	300
Ácido silícico anhidro ligero ($200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$)	60	110	-	60	60
Ácido silícico anhidro ligero ($200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$)	-	-	110	-	-
Xilitol	-	-	-	50	-
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	-	-	-	20
Total	360	410	410	410	380

Preparación de un comprimido de liberación rápida

20 **Ejemplo 6**

De acuerdo con los componentes enumerados en la tabla 2, se mezclaron durante 60 minutos 205 mg de la dispersión sólida fusionada obtenida en el ejemplo 3 (cantidad de dexibuprofeno: 150 mg por comprimido), 10 mg de lactosa, 49,7 mg de celulosa microcristalina, 3,8 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 5,1 mg de ácido silícico anhidro ligero como excipiente farmacéuticamente aceptable y se añadieron 11,4 mg de talco como lubricante. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y se comprimó hasta alcanzar una dureza de 8 a 12 kp para obtener un comprimido de liberación rápida rectangular.

30 **Ejemplos 7 a 10**

Se prepararon dispersiones sólidas fusionadas repitiendo el procedimiento del ejemplo 6 y usando los componentes enumerados en la tabla 2.

Tabla 2

Ingredientes		Ejemplo 6 (mg)	Ejemplo 7 (mg)	Ejemplo 8 (mg)	Ejemplo 9 (mg)	Ejemplo 10 (mg)
Dispersión sólida fusionada (cantidad de dexibuprofeno)	Ejemplo 2	-	205,0 (150)	136,7 (100)	-	-
	Ejemplo 3	205,0 (150)	-	-	-	-
	Ejemplo 4	-	-	-	683,3 (500)	-
	Ejemplo 5	-	-	-	-	380 (300)
Excipiente	Lactosa	10	-	6,7	33,4	-
	Ludipress® (BASF)	-	-	-	-	95,0
	Celulosa microcristalina	49,7	-	33,1	165,8	-
	Hidroxipropilcelulosa	-	3,8	-	-	-
	Micro Shellac® 100 (MEGLE)	-	132	-	-	-
	Carboximetilcelulosa sódica reticulada	3,8	36,2	2,5	12,5	20
Lubricante	Ácido silícico anhidro ligero	5,1	-	3,4	-	-
	Estearato de magnesio	-	3,6	-	5,8	5
	Talco	11,4	-	7,6	24,2	-
Total		285	380,6	190	925	500

5 **Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de disolución *in vitro* de un comprimido de liberación rápida**

Los comprimidos de liberación rápida preparados en los ejemplos 6 a 10 se sometieron a un ensayo de disolución *in vitro* basado en la Administración de Alimentos y Medicamentos de Corea (KFDA) y las Directrices de Liberación del fármaco para administración oral y se analizó el patrón de liberación en las siguientes condiciones.

10

Procedimiento de ensayo de disolución

Muestras: Comprimidos de liberación rápida preparados en los ejemplos 6 a 10

15 Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, 37 ± 0,5°C

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 50 rpm

20

Tabla 3

Tiempo de disolución (min)	Tasa de disolución (%)				
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10
5	53,5 ± 4,0	62,8 ± 2,9	60,5 ± 1,5	59,0 ± 8,1	66,7 ± 2,6
10	69,9 ± 5,5	85,9 ± 1,3	80,6 ± 3,7	76,8 ± 1,7	89,1 ± 2,7
15	79,1 ± 4,8	93,7 ± 0,6	93,5 ± 2,1	91,6 ± 0,5	94,9 ± 1,1
30	94,7 ± 2,1	96,2 ± 0,6	98,5 ± 1,0	95,6 ± 4,9	95,6 ± 1,9
45	100,0 ± 0,3	98,9 ± 0,1	99,8 ± 1,0	100,8 ± 1,4	96,6 ± 2,2
60	101,1 ± 0,7	98,8 ± 0,1	100,5 ± 0,5	101,2 ± 2,4	97,6 ± 1,4

Como se desprende de la tabla 3 y de la fig. 1, cada uno de los comprimidos de liberación rápida preparados en los ejemplos 6 a 10 muestran un patrón de liberación rápida del fármaco (85% o más en un plazo de 30 minutos después de iniciarse la liberación del fármaco) y, por lo tanto, el comprimido de liberación rápida de la invención que comprende la dispersión sólida fusionada de la invención como principio activo proporciona efectos terapéuticos

rápidos.

Ejemplo 11: Preparación de un comprimido de liberación controlada

- 5 Se preparó un comprimido de liberación controlada repitiendo el procedimiento del ejemplo 6, salvo por que se usaron la dispersión sólida fusionada, el agente de control de la liberación y el lubricante enumerados en la tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes		Ejemplo 11
Dispersión sólida fusionada (cantidad de dexibuprofeno)	Ejemplo 5	231,8 (183,0 mg)
Agente de control de la liberación	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208, 4000SR	35,0
	Fosfato cálcico dibásico	74,2
	Goma xantano	28,0
	Goma garrofín	7,0
	Micro shellac [®] 100	30,0
	Ácido silícico anhidro ligero	24,0
Lubricante	Estearato de magnesio	4,8
Total		434,8

10

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de disolución *in vitro* de un comprimido de liberación controlada

El comprimido de liberación controlada preparado en el ejemplo 11 se sometió a un ensayo de disolución *in vitro* en las siguientes condiciones, y los resultados se muestran en la tabla 5 y la fig. 2.

15

Procedimiento de ensayo de disolución

Muestra: Comprimido de liberación controlada preparado en el ejemplo 11

- 20 Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, 37 ± 0,5°C

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 100 rpm

25

Tabla 5

Tiempo de disolución (h)	Tasa de disolución (%)
0,5	9,2 ± 1,2
1	16,5 ± 1,1
2	28,0 ± 1,1
4	44,3 ± 0,7
6	59,6 ± 1,1
8	72,0 ± 0,8
10	82,6 ± 2,4
12	93,9 ± 2,6

- 30 Como se puede apreciar en la tabla 5 y en la fig. 2, el comprimido de liberación controlada preparado en el ejemplo 11 liberó el principio activo de la porción de liberación controlada lentamente a lo largo de un periodo de 12 horas.

Ejemplos 12 y 13: Preparación de comprimidos bicapa formados por capas de liberación rápida y de liberación controlada (1)

- 35 Se mezclaron los componentes enumerados en la tabla 6, la mezcla se sometió a una primera etapa de formación de comprimidos hasta alcanzar una dureza de aproximadamente 2 a 3 kp, a continuación se depositó la capa de liberación controlada y el material resultante se sometió a una segunda etapa de formación de comprimidos hasta

alcanzar una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp para obtener comprimidos bicapa.

Tabla 6

Ingredientes		Ejemplo 12 (mg)	Ejemplo 13 (mg)	
Capa de liberación rápida	Mezcla resultante del ejemplo 7 (dexibuprofeno: 150,0 mg)	365,6	-	
	Mezcla resultante del ejemplo 8 (dexibuprofeno: 100,0 mg)	-	190,0	
Capa de liberación controlada	Dispersión sólida fusionada (cantidad de dexibuprofeno)	Ejemplo 2	478,3 (350,0 mg)	
	Agente de control de la liberación	Poli(óxido de etileno) (peso molecular: 5.000.000)	23,3	37,5
		Fosfato cálcico dibásico	76,1	36,2
		Hidroxipropilcelulosa	9,0	5,5
	Lubricante	Estearato de magnesio	9,0	-
		Talco	-	13,3
Total		961,3	521,7	

5

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de disolución *in vitro* de un comprimido bicapa (1)

Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron en las siguientes condiciones usando los comprimidos bicapa preparados en los ejemplos 12 y 13, y los resultados se muestran en la tabla 7 y la fig. 2.

10

Procedimiento de ensayo de disolución

Muestras: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos 12 y 13

15 Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 100 rpm

20

Tabla 7

Tiempo de disolución (h)	Tasa de disolución (%)	
	Ejemplo 12	Ejemplo 13
0,5	$28,6 \pm 1,5$	$36,5 \pm 2,8$
1	$35,7 \pm 1,1$	$43,1 \pm 2,4$
2	$40,5 \pm 1,0$	$50,1 \pm 2,2$
4	$53,0 \pm 0,2$	$81,7 \pm 2,2$
6	$66,1 \pm 1,7$	$73,4 \pm 2,0$
8	$78,2 \pm 2,6$	$83,7 \pm 0,9$
10	$87,1 \pm 2,8$	$91,8 \pm 1,1$
12	$93,4 \pm 2,4$	$99,1 \pm 0,2$

25 Como se puede apreciar en la tabla 7 y en la fig. 2, cada uno de los comprimidos bicapa preparados en los ejemplos 12 y 13 muestra que se libera todo el principio activo de la porción de liberación rápida, independientemente de la cantidad de principio activo, y que después se libera el principio activo de la porción de liberación controlada lentamente a lo largo de un periodo de 12 horas.

30 **Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de disolución *in vitro* del comprimido bicapa (1) en función de la frecuencia de rotación**

Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* en las siguientes condiciones usando el comprimido bicapa preparado en el ejemplo 12, y los resultados se muestran en la tabla 8 y la fig. 3.

5 *Procedimiento de ensayo de disolución*

Muestra: Comprimido bicapa preparado en el ejemplo 12

10 Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 50, 100 y 150 rpm

15

Tabla 8

Tiempo de disolución (h) Revoluciones por minuto (rpm)	Tasa de disolución (%)		
	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0,5	23,4 \pm 0,9	28,6 \pm 1,5	30,6 \pm 0,3
1	28,8 \pm 0,9	35,7 \pm 1,1	36,2 \pm 0,9
2	35,6 \pm 0,2	40,5 \pm 1,0	43,1 \pm 2,0
4	44,9 \pm 1,0	53,0 \pm 0,2	54,0 \pm 0,4
6	54,9 \pm 2,3	66,1 \pm 1,7	67,4 \pm 0,3
8	62,4 \pm 2,6	78,2 \pm 2,6	80,2 \pm 0,3
10	69,0 \pm 2,7	87,1 \pm 2,8	89,6 \pm 0,2
12	74,4 \pm 3,4	93,4 \pm 2,4	97,5 \pm 0,3

20 Como se puede apreciar en la tabla 8 y en la fig. 3, el comprimido liberó el fármaco rápidamente durante la primera hora para proporcionar efectos terapéuticos inmediatos, independientemente de la velocidad de rotación, y después el comprimido mostró un patrón de liberación estacionario del fármaco adecuado para mantener efectos terapéuticos continuos.

Ejemplos 14 a 16: Preparación de un comprimido bicapa (2)

25 Los componentes de liberación controlada enumerados en la tabla 9 se sometieron a una primera etapa de formación de comprimidos hasta alcanzar una dureza de aproximadamente 2 a 3 kp, a continuación se depositó la capa de liberación rápida y el material resultante se sometió a una segunda etapa de formación de comprimidos hasta alcanzar una dureza de aproximadamente 8 a 12 kp para obtener comprimidos bicapa.

Tabla 9

		Ejemplo 14 (mg)	Ejemplo 15 (mg)	Ejemplo 16 (mg)	
Capa de liberación rápida	Mezcla resultante del ejemplo 8 (dexibuprofeno: 100,0 mg)	190,0	190,0	190,0	
Capa de liberación controlada	Dispersión sólida fusionada (cantidad de dexibuprofeno)	Ejemplo 2 (175,0 mg)	239,2	239,2	
	Agente de control de la liberación	Poli(óxido de etileno) (peso molecular: 5.000.000)	52,0	73,5	37,5
		Goma xantano	-	-	11,0
		Goma garrofín	-	-	3,5
		Fosfato cálcico dibásico	36,2	36,2	36,2
		Hidroxipropil-celulosa	5,5	5,5	5,5
Lubricante	Talco	13,3	13,3	13,3	
Total		536,2	557,7	536,2	

5 **Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de disolución *in vitro* del comprimido bicapa (2)**

Los ensayos de disolución *in vitro* se realizaron en las siguientes condiciones usando los comprimidos bicapa preparados en los ejemplos 14 a 16, y los resultados se muestran en la tabla 10 y la fig. 4.

10 *Procedimiento de ensayo de disolución*

Muestras: Comprimidos bicapa preparados en los ejemplos 14 a 16

Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, 37 ± 0,5°C

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 100 rpm

20

Tabla 7

Tiempo de disolución (h)	Tasa de disolución (%)		
	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
0,5	41,5 ± 1,6	39,9 ± 0,4	39,0 ± 0,4
1	44,8 ± 1,8	42,7 ± 0,6	42,1 ± 0,6
2	50,4 ± 1,9	46,6 ± 0,1	46,6 ± 0,7
4	62,6 ± 3,2	55,3 ± 1,1	54,8 ± 0,6
6	75,7 ± 5,6	65,4 ± 2,8	62,5 ± 0,7
8	87,2 ± 7,1	73,1 ± 3,7	68,5 ± 0,5
10	96,5 ± 5,1	80,6 ± 4,0	74,0 ± 0,1
12	100,2 ± 2,6	87,0 ± 3,6	80,5 ± 1,8
14	100,7 ± 2,1	92,5 ± 2,8	85,3 ± 1,9
16	100,9 ± 2,2	96,3 ± 2,0	89,7 ± 1,2
18	100,7 ± 2,0	98,6 ± 1,3	92,4 ± 0,8
20	100,5 ± 1,0	99,5 ± 0,5	95,0 ± 0,5
22	100,5 ± 1,9	99,9 ± 1,1	96,8 ± 1,2
24	100,6 ± 1,5	100,5 ± 0,9	97,5 ± 0,9

Como se puede apreciar en la tabla 10 y en la fig. 4, todo el principio activo de la capa de liberación rápida se liberó en el plazo de 1 hora, independientemente de la cantidad de principio activo, y después el comprimido liberó el principio activo de forma continua durante 12 a 24 horas.

5

Ejemplo de ensayo 6: Ensayo de disolución *in vitro* del comprimido bicapa (2) en función de la frecuencia de rotación

El ensayo de disolución *in vitro* se realizó en las siguientes condiciones usando el comprimido bicapa preparado en el ejemplo 16, y los resultados se muestran en la tabla 11 y la fig. 5.

10

Procedimiento de ensayo de disolución

Muestra: Comprimido bicapa preparado en el ejemplo 16

15

Solución de ensayo: 2º método del ensayo de desintegración descrito en la farmacopea coreana, jugo gástrico artificial pH 6,8, 900 ml, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Procedimiento de disolución: Procedimiento de ensayo de disolución descrito en la farmacopea coreana (método de paletas), velocidad de rotación: 50, 100 y 150 rpm

20

Tabla 11

Tiempo de disolución (h) Revoluciones por minuto (rpm)	Tasa de disolución (%)		
	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0,5	32,9 \pm 0,3	39,0 \pm 0,4	41,6 \pm 0,2
1	38,1 \pm 1,4	42,1 \pm 0,6	43,5 \pm 0,5
2	43,4 \pm 2,2	46,6 \pm 0,7	48,5 \pm 0,4
4	49,5 \pm 2,7	54,8 \pm 0,6	57,9 \pm 1,9
6	54,5 \pm 2,6	62,5 \pm 0,7	66,7 \pm 2,7
8	58,8 \pm 2,8	68,5 \pm 0,5	75,3 \pm 3,8
10	62,7 \pm 2,8	74,0 \pm 0,1	82,4 \pm 3,9
12	66,1 \pm 2,8	80,5 \pm 1,8	87,7 \pm 4,1
14	69,6 \pm 2,9	85,3 \pm 1,9	93,0 \pm 3,2
16	72,8 \pm 2,9	89,7 \pm 1,2	95,7 \pm 2,4
18	75,6 \pm 2,7	92,4 \pm 0,8	97,3 \pm 2,1
20	77,6 \pm 1,5	95,0 \pm 0,5	98,9 \pm 1,1
22	79,2 \pm 2,1	96,8 \pm 1,2	99,2 \pm 1,5
24	81,1 \pm 0,9	97,5 \pm 0,9	99,8 \pm 0,5

Como se puede apreciar en la tabla 11 y en la fig. 5, el comprimido liberó el fármaco rápidamente durante la primera hora para proporcionar efectos terapéuticos rápidos, mostrando después un patrón de liberación estacionario del fármaco adecuado para mantener de forma continua el efecto terapéutico.

25

Por consiguiente, como muestra el resultado del ensayo de disolución, el principio activo de la porción de liberación rápida se liberó rápidamente en la primera hora para lograr una concentración eficaz del mismo en sangre, proporcionando efectos terapéuticos rápidos. El principio activo de la porción de liberación controlada se liberó lentamente a lo largo de un periodo de 12 a 24 horas, manteniendo de este modo una concentración eficaz del fármaco en sangre a un nivel constante durante el tiempo previsto.

30

35

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un comprimido para la administración oral, que comprende:
- 5 (a) calentar un principio activo, que es ibuprofeno, dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno) o una mezcla de los mismos, hasta que se funda y añadirle un adsorbente farmacéuticamente aceptable, que es ácido silícico anhidro ligero, con un área superficial específica de 20 a 400 m²/g para obtener una dispersión sólida fusionada homogénea;
- (b) enfriar, secar y pulverizar la dispersión sólida fusionada obtenida en la etapa (a) para obtener gránulos; y
- 10 (c) añadir un agente de control de la liberación o un excipiente farmacéuticamente aceptable a los gránulos obtenidos en la etapa (b) y comprimir la mezcla resultante en un comprimido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de adición de un agente de
- 15 compresión seleccionado del grupo formado por un alcohol de azúcar, un polímero hidrosoluble, una base oleosa y una mezcla de ellos durante la adición del ácido silícico anhidro ligero en la etapa (a).
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la dispersión sólida fusionada comprende el principio activo y el adsorbente farmacéuticamente aceptable en una relación de peso de 1:0,01 a 1:3.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la dispersión sólida fusionada comprende el principio activo y el agente de compresión en una relación de peso de 1:0 a 1:2.
5. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el alcohol de azúcar se selecciona del grupo
- 25 formado por xilitol, sorbitol, manitol y una mezcla de los mismos.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el polímero hidrosoluble se selecciona del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) y una mezcla de los mismos.
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la base oleosa se selecciona del grupo formado por ésteres de sacarosa y ácido graso, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo y una mezcla de los mismos.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el comprimido para la administración oral es un comprimido de liberación controlada que comprende la dispersión sólida fusionada y un agente de control de la liberación para la liberación lenta del principio activo.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el comprimido para la administración oral
- 40 comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el comprimido para la administración oral comprende la dispersión sólida fusionada, el agente de control de la liberación y el excipiente farmacéuticamente aceptable en una relación de peso de 1:0,01-3:0-3.
- 45 11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el comprimido para la administración oral es un comprimido multicapa formado por una capa de liberación rápida que comprende la dispersión sólida fusionada y el excipiente farmacéuticamente aceptable y una capa de liberación controlada que comprende la dispersión sólida fusionada y un agente de control de la liberación.
- 50 12. Procedimiento según la reivindicación 8 u 11, en el que el agente de control de la liberación se selecciona del grupo formado por poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 10.000 a 9.000.000, hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa, polímero de carboxivinilo, poli(alcohol vinílico), goma xantano, goma guar, goma garrofín, carboximetilcelulosa y sus derivados,
- 55 metilcelulosa y sus derivados y copolímero de povidona-poli(acetato de vinilo) con un peso molecular de 2.000 a 2.000.000.
13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la capa de liberación controlada comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9, 11 y 13, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato cálcico-divinilbenceno, 5 poli(alcohol vinílico), lactosa, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, almidón y sus derivados, ciclodextrina y derivados de dextrina, almidón pregelatinizado y sus derivados, sílice coloidal, estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, estearilfumarato sódico, talco y aceite de ricino hidrogenado.
15. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la capa de liberación rápida comprende la 10 dispersión sólida fusionada y el excipiente farmacéuticamente aceptable en una relación de peso comprendida en el intervalo de 1:0,05 a 1:3.
16. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la capa de liberación controlada comprende la 15 dispersión sólida fusionada, el agente de control de la liberación y el excipiente farmacéuticamente aceptable en una relación de peso de 1:0,01-3:0-3.

FIG. 1

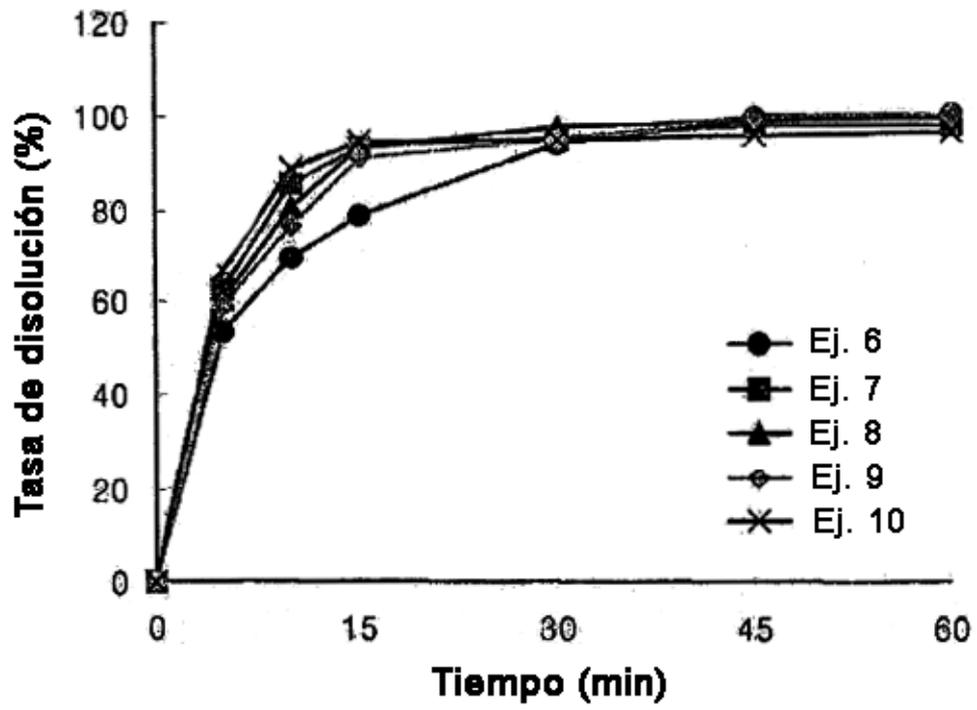


FIG. 2

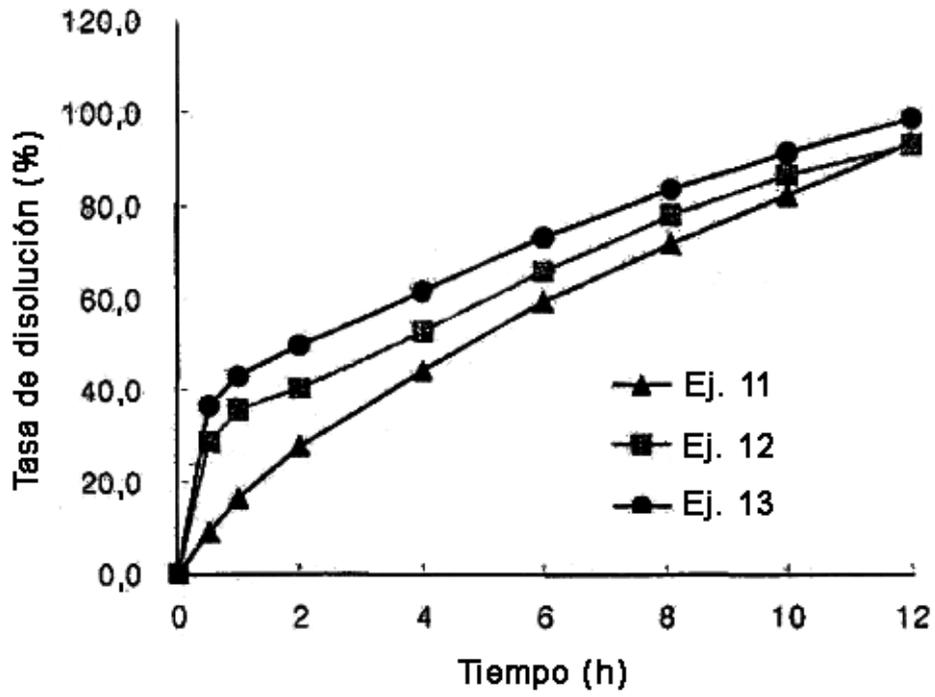


FIG. 3

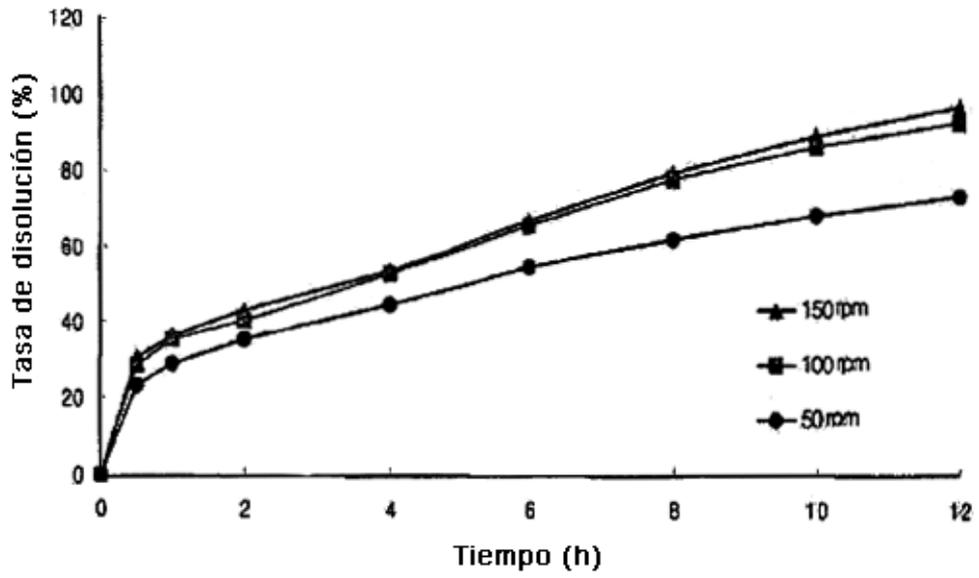


FIG. 4

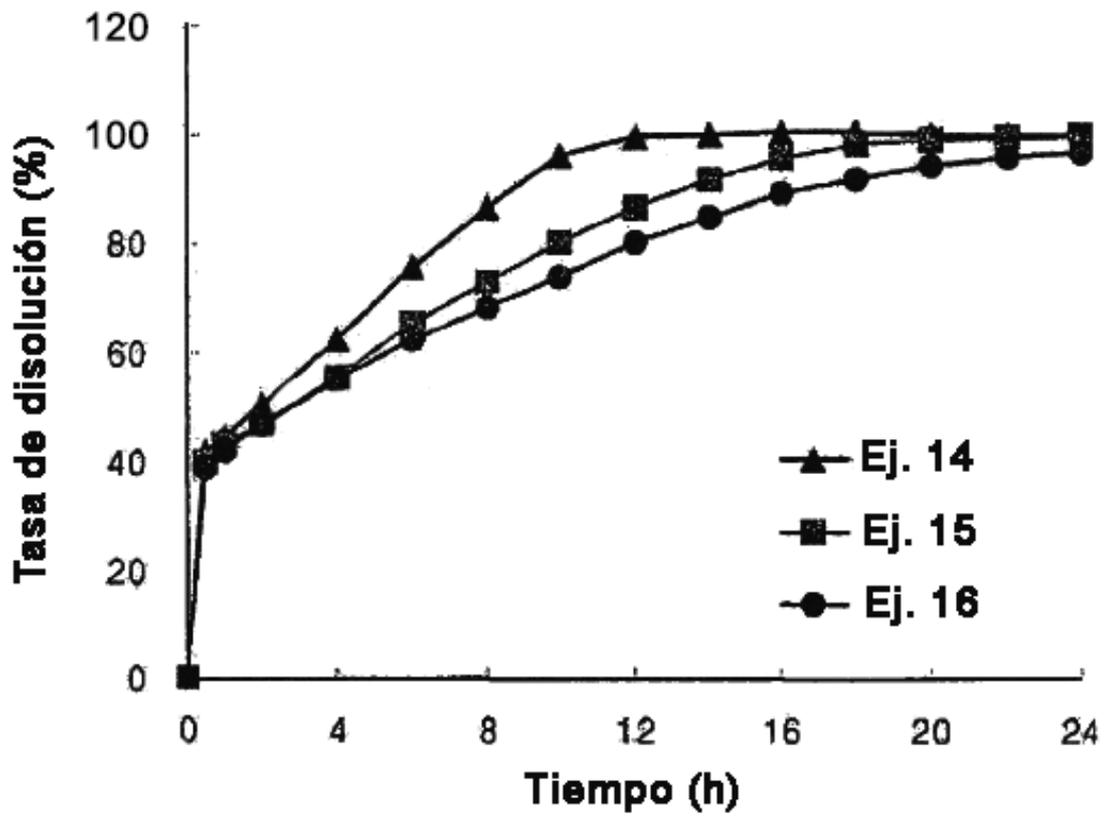


FIG. 5

