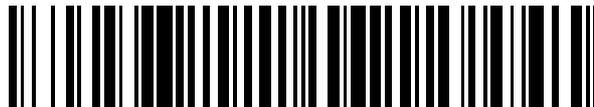


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 436**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2003 E 03742668 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1484056**

54 Título: **Preparaciones de liberación lenta y procedimiento para la producción de las mismas**

30 Prioridad:

21.02.2002 JP 2002044460

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

14.11.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

TOMOHIRA, YUSO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 429 436 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

Preparaciones de liberación lenta y procedimiento para la producción de las mismas.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a preparaciones de liberación lenta y a procedimientos para la producción de las mismas.

10 Antecedentes de la técnica

Las sustancias de bajo punto de fusión, por ejemplo las sustancias de tipo cera, ésteres ácidos grasos de glicerina, etc., se utilizan en campos tales como las preparaciones de liberación lenta y preparaciones para enmascarar el amargor.

15 Por ejemplo, la memoria de la publicación japonesa nº 1994-91150 da a conocer gránulos obtenidos mediante granulación por fusión de una sustancia de bajo punto de fusión insoluble en agua en polvo o granular, un desintegrador en polvo o granular y la fusión de los gránulos obtenidos de esta manera a una temperatura no inferior al punto de fusión de la sustancia de bajo punto de fusión con un aditivo en forma de polvos finos bajo condiciones de flujo. Entre los aditivos en forma de polvos finos dados a conocer en la memoria de patente anteriormente
20 indicada se incluyen el talco, el ácido silícico anhídrido ligero, el metasilicato-aluminato de magnesio, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, el óxido de titanio, el aluminio-silicato sintético, etc.

25 La memoria de la publicación japonesa nº 1993-194193 da a conocer gránulos obtenidos mediante granulación por fusión de un fármaco en polvo o granular de sabor amargo y un polímero insoluble en agua en polvo o granular seleccionado de entre el grupo que consiste en polímeros acrílicos, polímeros basados en la celulosa y las mezclas de los mismos, con una sustancia de bajo punto de fusión en polvo o granular que presenta un punto de fusión de entre 40°C y 90°C.

30 Además, el documento nº EP 0 841 062 A1 describe una preparación granular que comprende partículas preparadas mediante granulación por fusión de una sustancia aceitosa de bajo punto de fusión en polvo y una medicina en polvo, estando recubiertas las partículas con un compuesto altamente polimérico hidrófobo y absorbente de aceite en forma de polvos finos mediante recubrimiento por fusión, y un procedimiento de producción del mismo.

35 Sin embargo, los gránulos dados a conocer en dichas solicitudes de patente se preparan de manera que enmascaren el sabor desagradable de un fármaco, liberándose el fármaco inmediatamente. Los gránulos dados a conocer en dichas memorias de patente son de liberación rápida y no presentan propiedades de liberación lenta.

40 Respecto a las preparaciones de liberación lenta, la publicación de patente japonesa no examinada nº 2001-278781 da a conocer una preparación de liberación lenta y un procedimiento de preparación de la misma, en la que un material nuclear que contiene fármaco que presenta un diámetro de partícula no superior a 200 µm se recubre por pulverización con un líquido obtenido mediante disolución de una mezcla de un compuesto orgánico hidrófobo y un polímero soluble en agua en un solvente orgánico, y la capa de recubrimiento por pulverización se recubre por pulverización adicionalmente con un líquido diferente obtenido mediante disolución de una mezcla de un compuesto orgánico hidrófobo y un polímero soluble en agua en un solvente orgánico.
45

Debido a que el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº 2001-278781 utiliza el recubrimiento por pulverización, la utilización de un alcohol, cetona, hidrocarburo halogenado, éster, éter o solvente orgánico similar resulta crucial. La utilización de dichos solventes orgánicos afecta negativamente al cuerpo humano, etc., tanto durante la producción de dichas preparaciones como al administrarlas.
50

Exposición de la invención

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de liberación lenta a partir de la que pueda liberarse una sustancia farmacológicamente activa durante un periodo prolongado de tiempo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir una preparación de liberación lenta que no afecte adversamente al cuerpo humano, etc.

60 Se llevó a cabo investigación exhaustiva para alcanzar los objetivos anteriormente indicados y se ha descubierto que una preparación de liberación lenta que pueda liberar una sustancia farmacológicamente activa durante un periodo prolongado de tiempo puede producirse mediante recubrimiento de fundido de la superficie de partículas con unos polvos finos específicos, obteniendo las partículas mediante granulación por fusión de una sustancia de bajo punto de fusión y una sustancia farmacológicamente activa. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en el resultado anteriormente indicado.
65

La presente invención proporciona una preparación de liberación lenta producida mediante disolución o dispersión de una sustancia farmacológicamente activa en una mezcla fundida de una sustancia de bajo punto de fusión según la reivindicación 1 y un polímero insoluble en agua independiente del pH según la reivindicación 1, la pulverización y enfriamiento del líquido resultante para obtener partículas, el recubrimiento por fusión de la superficie de las partículas obtenidas de esta manera con (1) unos polvos finos de etilcelulosa, o (2) unos polvos finos de etilcelulosa y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio, y la adhesión de unos polvos de por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en lactosa, talco, estearato de magnesio y óxido de titanio a la superficie recubierta por fusión, en el que el contenido de etilcelulosa en los polvos finos de (2) no es inferior a 60% en peso.

La presente invención proporciona un procedimiento para producir una preparación de liberación lenta que comprende las etapas de:

disolver o dispersar una sustancia farmacológicamente activa en una mezcla fundida de una sustancia de bajo punto de fusión según la reivindicación 2 y un polímero insoluble en agua independiente del pH según la reivindicación 2,

pulverizar y enfriar el líquido resultante con el fin de obtener partículas,

recubrir por fusión la superficie de las partículas obtenidas de esta manera con (1) unos polvos finos de etilcelulosa, o (2) unos polvos finos de etilcelulosa y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio, y

adherir unos polvos de por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en lactosa, talco, estearato de magnesio y óxido de titanio a la superficie recubierta por fusión formada de esta manera, en el que el contenido de etilcelulosa en los polvos finos no es inferior a 60% en peso.

Las sustancias farmacológicamente activas utilizadas en las preparaciones de liberación lenta de la presente invención no se encuentran limitadas y pueden utilizarse diversos tipos de preparaciones farmacéuticas utilizadas generalmente en este campo. Entre los ejemplos de sustancias farmacológicamente activas utilizables se incluyen aquellas utilizadas generalmente en diversos tipos de preparaciones farmacéuticas, tales como fármacos respiratorios, fármacos gastrointestinales, fármacos circulatorios, fármacos para el sistema nervioso central, fármacos para el sistema nervioso periférico, antibióticos, quimioterapéuticos, agentes antitumorales, inhibidores de la agregación plaquetaria, agentes antialergia, preparaciones de vitaminas, etc. Entre los ejemplos específicos de dichas sustancias farmacológicamente activas se incluyen teofilina, cilostazol, grepafloxacina, carteolol, procaterol, rebamipida, aripiprazol, etc.

Pueden utilizarse diversos tipos de sustancias insolubles en agua o pobremente solubles en agua farmacéuticamente aceptables a modo de sustancias de bajo punto de fusión, siendo la sustancia de bajo punto de fusión por lo menos un elemento seleccionado de entre ésteres de glicerol ácido graso, ésteres de poliglicerol con ácido graso, glicerol ácidos grasos y ácido cítrico, ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico y cetanol. Estas sustancias de bajo punto de fusión pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Entre dichas sustancias de bajo punto de fusión anteriormente indicadas resultan preferentes los ésteres de glicerol-ácido graso, los ésteres de poliglicerol-ácido graso, los glicerol-ácidos grasos y el ácido cítrico y resultan más preferentes los ésteres de glicerol-ácido graso. Los behenatos de glicerol y los estearatos de glicerol resultan preferentes como ésteres de glicerol-ácidos grasos. El hexabehenato de tetraglicerol resulta preferible como éster de poliglicerol-ácido graso.

Entre las sustancias de bajo punto de fusión aquéllas que presentan un punto de fusión comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C resultan preferentes y aquéllas que presentan un punto de fusión comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C resultan más preferentes.

Las preparaciones de liberación lenta de la presente invención pueden prepararse mediante, por ejemplo, recubrimiento por fusión de la superficie de las partículas con unos polvos finos específicos, obteniendo las partículas mediante granulación por fusión de una sustancia de bajo punto de fusión y una sustancia farmacológicamente activa.

60 Producción de partículas

Las partículas (partículas nucleares) que deben recubrirse por fusión pueden obtenerse mediante, por ejemplo, granulación por fusión de una sustancia de bajo punto de fusión según la reivindicación 1 y una sustancia farmacológicamente activa. Más concretamente, las partículas que deben recubrirse por fusión pueden obtenerse mediante fusión de una sustancia de bajo punto de fusión según la reivindicación 1, disolviendo o dispersando una sustancia farmacológicamente activa en el fundido, pulverizando la solución disuelta o dispersada y enfriando las

partículas resultantes.

La temperatura en el momento de fusión de la sustancia de bajo punto de fusión se fija a una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión de la sustancia de bajo punto de fusión, preferentemente a una temperatura superior a su punto de fusión en 10°C o más, con la condición de que la temperatura no afecte adversamente a la estabilidad de la sustancia farmacológicamente activa. La temperatura es generalmente de entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 150°C y preferentemente de entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 140°C.

La sustancia farmacológicamente activa se utiliza en forma de unos polvos que presentan un diámetro medio de partícula de entre aproximadamente 0,1 y 100 µm, y preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y 50 µm.

La sustancia de bajo punto de fusión generalmente se utiliza en una cantidad de entre 50 y 1x10⁵ % en peso, preferentemente de entre 75 y 3x10⁴ % en peso, y más preferentemente de entre 100 y 1x10⁴ % en peso, respecto a la sustancia farmacológicamente activa.

En la presente invención resulta esencial que para preparar partículas se utilice un polímero insoluble en agua independiente del pH según la reivindicación 1 conjuntamente con una sustancia de bajo punto de fusión según la reivindicación 1 y una sustancia farmacológicamente activa.

El polímero insoluble en agua independiente del pH se seleccionó de entre etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RL de metacrilato de aminoalquilo, acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa y acetato-propionato de celulosa. Entre los ejemplos específicos de copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo se incluyen Eudragit RS-100, Eudragit RS-PO, etc. Entre los ejemplos específicos de copolímero RL de metacrilato de aminoalquilo se incluyen Eudragit RL-100, Eudragit RL-PO, etc.

Dichos polímeros insolubles en agua independientes del pH pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más. Entre los polímeros insolubles en agua independientes del pH anteriormente indicados resultan preferentes etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo y copolímero RL de metacrilato de aminoalquilo.

Los polímeros insoluble en agua independientes del pH, al utilizarse, se utilizan en una cantidad de generalmente entre 0,5% y 60% en peso, preferentemente de entre 1% y 50% en peso, y más preferentemente de entre 1% y 45% en peso, respecto a la sustancia de bajo punto de fusión.

Al utilizar polímeros insolubles en agua independientes del pH, las partículas anteriormente indicadas se obtienen mediante la fusión de una sustancia de bajo punto de fusión, disolviendo o dispersando una sustancia farmacológicamente activa y un polímero insoluble en agua independiente del pH en el fundido, pulverizando la solución o dispersión resultante, seguido de enfriamiento.

El orden de adición de la sustancia farmacológicamente activa y el polímero insoluble en agua independiente del pH al fundido de la sustancia de bajo punto de fusión no se encuentra particularmente limitado. Resulta posible disolver (fundir) el polímero insoluble en agua independiente del pH tras disolver o dispersar la sustancia farmacológicamente activa en el fundido, o disolver o dispersar una sustancia farmacológicamente activa tras disolver (fundir) en polímero insoluble en agua independiente del pH en el fundido. Alternativamente, la disolución o dispersión de la sustancia farmacológicamente activa en el fundido y la disolución (fundido) de un polímero insoluble en agua independiente del pH en la sustancia fundida puede llevarse a cabo simultáneamente.

Un procedimiento preferente es que las partículas se obtienen mediante fusión de una sustancia de bajo punto de fusión, añadiendo un polímero insoluble en agua independiente del pH al fundido y disolvieron o dispersando una sustancia farmacológicamente activa en el líquido obtenido de esta manera, pulverizando la solución o dispersión resultante, seguido de enfriamiento.

La pulverización de la solución o dispersión puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos. Mediante la selección conveniente de las condiciones de pulverización resulta posible controlar el tamaño de partícula deseado. La partícula obtenida de esta manera puede separarse según tamaño utilizando un tamiz, etc.

El diámetro medio de partícula generalmente es de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.400 µm y preferentemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1.000 µm. Las partículas finas con un diámetro medio de partícula de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 600 µm resultan especialmente preferibles. El diámetro medio de partícula puede medirse mediante procedimientos conocidos tales como el tamizado.

Recubrimiento por fusión

Las preparaciones de liberación lenta de la presente invención se producen mediante recubrimiento por fusión de las partículas obtenidas tal como se ha indicado anteriormente con unos polvos finos específicos, es decir, (1) unos polvos finos de etilcelulosa, o (2) unos polvos finos de etilcelulosa y por lo menos un elemento seleccionado de entre

el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio. Al contrario que el recubrimiento mediante pulverización, no se utiliza ningún solvente orgánico durante el recubrimiento por fusión.

Al someter a fusión nuevamente las partículas obtenidas mediante granulación por fusión, las sustancias de bajo punto de fusión que permanecen en el interior de las partículas percolan hacia la superficie de las mismas. Debido a la capacidad de adhesión del fundido, cualesquiera polvos finos en las proximidades se adhieren a dicho fundido en percolación. El recubrimiento por fusión de la presente invención es una técnica para formar una capa de recubrimiento sobre la superficie de las partículas granuladas utilizando la propiedad anteriormente indicada de la sustancia de bajo punto de fusión.

Al utilizar polvos finos (2) , el contenido de etilcelulosa de los polvos finos no es inferior a 60% en peso.

El tamaño de los polvos finos varía dependiendo del tamaño de partícula que debe recubrirse por fusión. Generalmente el tamaño de los polvos finos es inferior al de las partículas.

El diámetro medio de partícula de los polvos finos puede seleccionarse dependiendo del tamaño de la preparación de liberación lenta que debe producirse y generalmente no es superior a aproximadamente 40 μm , preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 μm y más preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 μm .

El recubrimiento por fusión puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, los polvos finos específicos anteriormente indicados se mezclan con las partículas obtenidas anteriormente y la mezcla se agita bajo calentamiento.

La cantidad de los polvos finos es, basada en 100 partes en peso de partículas, generalmente de entre 0,2 y 100 partes en peso y preferentemente de entre 0,4 y 70 partes en peso.

La temperatura de calentamiento se fija a una temperatura igual o superior a la temperatura a la que la sustancia de bajo punto de fusión se ablanda o se funde, específicamente en el intervalo de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C.

Puede llevarse a cabo la agitación mediante procedimientos de agitación ordinarios.

De esta manera se producen partículas que presentan polvos finos con un recubrimiento fundido sobre su superficie. Estas partículas que han sido sometidas a recubrimiento por fusión en adelante se denominan "partículas recubiertas I".

Se describe posteriormente un ejemplo preferente de recubrimiento por fusión. Se introducen cantidades predeterminadas de partículas y polvos finos en un mezclador-granulador provisto de una camisa y después se mezclan. Mediante agitación de la mezcla a una temperatura de la camisa de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C (preferentemente de entre 50°C y 77°C, y más preferentemente de entre 60°C y 75°C), la superficie de las partículas se ablanda y deviene adhesiva, y los polvos finos de esta manera se adhieren a la superficie de las partículas.

Resulta preferible que se añadan uno u otros polvos adecuados adicionales en el caso de que los polvos finos se adhieran uniformemente sobre sustancialmente toda la superficie de las partículas y debe continuarse con la agitación, bajando simultáneamente la temperatura de la camisa. Las partículas obtenidas de esta manera que han sido sometidas a recubrimiento por fusión adicional se denominan en adelante "partículas recubiertas II".

Los polvos añadidos a las mismas pueden seleccionarse de entre diversos tipos que no afectan negativamente a las propiedades de liberación lenta de la preparación, y entre ellos se incluyen lactosa, talco, estearato de magnesio, óxido de titanio, etc. Pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

El diámetro medio de partícula de los polvos puede ser del mismo orden que el de los polvos finos y generalmente no es superior a 40 μm , preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 μm y más preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 μm .

Los polvos se adhieren a la superficie de las partículas recubiertas por fusión mediante el control adecuado de la temperatura y de la cantidad que debe añadirse. La cantidad de los polvos que deben adherirse generalmente es de entre 1% y 90% en peso, preferentemente de entre 10% y 70% en peso, y más preferentemente de entre 10% y 50% en peso, respecto a las partículas recubiertas por fusión. Los polvos pueden adherirse a la superficie completa de las partículas recubiertas por fusión o pueden adherirse a únicamente una parte de la superficie de las partículas recubiertas por fusión.

El diámetro medio de partícula de las partículas recubiertas anteriormente obtenidas (partícula recubierta I y partícula recubierta II) generalmente es de entre aproximadamente 11 y aproximadamente 1.500 μm ,

preferentemente de entre aproximadamente 21 y 1.100 μm , más preferentemente de entre aproximadamente 51 y 650 μm y con particular preferencia de entre aproximadamente 90 y aproximadamente 200 μm .

Las partículas recubiertas anteriormente obtenidas pueden separarse según tamaño utilizando un tamiz, etc.

5

De esta manera se produce la preparación de liberación lenta de la presente invención.

Recubrimiento multicapa

10 La preparación de liberación lenta de la presente invención puede comprender además, sobre la superficie de la partícula recubierta (partícula recubierta I o partícula recubierta II), un recubrimiento de (3) unos polvos finos de un polímero dependiente del pH gástrico o entérico, o (4) unos polvos finos del polímero dependiente del pH y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio.

15 Pueden utilizarse diversos polímeros dependientes del pH gástrico o entérico.

Entre los ejemplos de polímeros dependientes del pH gástrico se incluyen derivados polivinilo gástricos, copolímeros basados en ácido acrílico gástricos, etc.

20 Entre los ejemplos específicos de derivados polivinilo gástricos se incluyen polivinilacetato, acetato de dietilamino, etc.

Entre los ejemplos específicos de copolímeros basados en ácido acrílico gástricos se incluyen copolímeros de metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo (por ejemplo, nombre de producto: Eudragit E, etc.), etc.

25

Entre los ejemplos de polímeros dependientes del pH entérico se incluyen derivados de celulosa entéricos, copolímeros basados en ácido acrílico entéricos, copolímeros basados en ácido maleico entéricos, derivados polivinilo entéricos, etc.

30 Entre los ejemplos específicos de derivados de celulosa entéricos se incluyen acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, succinato-acetato de celulosa, maleato-acetato de celulosa, benzoato-ftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de etilhidroxietilcelulosa, etc.

35 Entre los ejemplos específicos de copolímeros basados en ácido acrílico entéricos se incluyen copolímeros de estireno-ácido acrílico, copolímeros de acrilato de metilo-ácido acrílico, copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímeros de acrilato de butilo-estireno-ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (por ejemplo, nombre de producto: Eudragit L100, Eudragit S, etc.), copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etilo (por ejemplo, nombre de producto: Eudragit L100-55, etc.), copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico-acrilato de octilo, etc.

40

Entre los ejemplos específicos de copolímeros basados en ácido maleico entéricos se incluyen copolímeros de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímeros de estireno-anhídrido maleico, copolímeros de estireno-monoéster maleico, copolímeros de éter de vinilmetilo-anhídrido maleico, copolímeros de etileno-anhídrido maleico, copolímeros de éter vinilbutílico-anhídrido maleico, copolímeros de acilonitrilo-acrilato de metilo-anhídrido maleico, acrilato de butilo-estireno-anhídrido maleico, etc.

45

Entre los ejemplos específicos de derivados polivinilo entéricos se incluyen ftalato de alcohol polivinílico, ftalato de polivinilacetato, ftalato de polivinilbutirato, ftalato de polivinilacetato, etc.

50

Los polímeros dependientes del pH gástrico o entérico anteriormente indicados pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

55 La cantidad del polímero dependiente del pH gástrico o entérico utilizada generalmente es de entre 4% y 100% en peso, preferentemente de entre 5% y 90% en peso, y más preferentemente de entre 6% y 80% en peso respecto a las partículas recubiertas.

60 En el caso de que se utilicen polvos finos (4), el contenido del polímero dependiente del pH en los polvos finos generalmente no es inferior a 1% en peso, preferentemente no inferior a 5% en peso y más preferentemente no inferior a 10% en peso.

60

Con el fin de recubrir la superficie de la partícula recubierta (partícula recubierta I o partícula recubierta II) con los polvos finos (3) o (4), pueden utilizarse diversos procedimientos de recubrimiento conocidos. Entre los ejemplos de procedimientos de recubrimiento se incluyen el recubrimiento mediante pulverización, etc.

65

La preparación de liberación lenta recubierta con múltiples capas se obtiene mediante recubrimiento por fusión de

los polvos finos específicos anteriormente indicados sobre la superficie de las partículas y el recubrimiento por fusión de las partículas con (3) unos polvos finos de un polímero dependiente del pH gástrico o entérico, o (4) unos polvos finos del polímero dependiente del pH y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio.

5 Un ejemplo preferente de recubrimiento por fusión de múltiples capas se explica a continuación. Se introducen cantidades predeterminadas de partículas y polvos finos (1) o (2) en un granulador-mezclador provisto de una camisa y después se mezclan. Mediante agitación de la mezcla a una temperatura de la camisa de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C (preferentemente de entre 50°C y 77°C, y más preferentemente de entre 60°C y 75°C), se ablanda la superficie de las partículas para que presente adhesividad y de esta manera se recubre con los polvos finos (1) o (2) la superficie de las partículas. A continuación, se introduce una cantidad predeterminada de polvos finos (3) o (4) en el mezclador-granulador dotado de camisa y se mezclan a continuación. Mediante agitación de la mezcla a una temperatura de la camisa de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C (preferentemente de entre 50°C y 77°C, y más preferentemente de entre 60°C y 75°C), se ablanda la superficie de las partículas para que presente adhesividad, y de esta manera se recubre la superficie de las partículas con los polvos finos (3) o (4). De esta manera se producen preparaciones de liberación lenta con recubrimiento de múltiples capas.

20 Resulta preferente la adición de otro u otros polvos adecuados adicionales al adherir uniformemente polvos finos sobre sustancialmente la superficie completa de las partículas y puede continuarse la agitación bajando simultáneamente la temperatura de la camisa.

25 Los polvos que deben añadirse pueden seleccionarse de entre diversos tipos que no afectan negativamente a las propiedades de liberación lenta de la preparación, y entre ellos se incluyen lactosa, talco, estearato de magnesio, óxido de titanio, etc. Estos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

30 El diámetro medio de partícula de los polvos generalmente puede ser no superior a 40 µm, preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 µm, y más preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 µm.

35 Los polvos se adhieren a la superficie de las partículas recubiertas por fusión mediante el control adecuado de la temperatura y de la cantidad que debe añadirse. La cantidad de los polvos que debe adherirse generalmente es de entre 1% y 90% en peso, preferentemente de entre 10% y 70% en peso, y más preferentemente de entre 10% y 50% en peso, respecto a las partículas recubiertas por fusión. Los polvos pueden adherirse a la superficie completa de la partícula recubierta por fusión o pueden adherirse a sólo una parte de la superficie de las partículas recubiertas por fusión.

40 El diámetro medio de partícula de las partículas con recubrimiento de múltiples capas anteriormente obtenidas generalmente es de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 1.600 µm, preferentemente de entre aproximadamente 22 y aproximadamente 1.200 µm, más preferentemente de entre aproximadamente 52 y aproximadamente 1.700 µm, y con particular preferencia de entre aproximadamente 95 y aproximadamente 210 µm.

45 Las partículas con recubrimiento de múltiples capas obtenidas anteriormente pueden separarse según tamaño utilizando un tamiz, etc.

De esta manera se produce la preparación de liberación lenta de la presente invención.

50 En la presente invención, mediante la adición de excipientes, ligantes, desintegradores, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes de flujo libre, lubricantes y portadores farmacéuticos similares, pueden formularse en forma de polvos, gránulos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, etc. las partículas de recubrimiento por fusión o las partículas con recubrimiento de múltiples capas.

55 Pueden utilizarse diversos excipientes utilizados generalmente en el presente campo. Por ejemplo, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, maltitol, glucosa, sacarosa, lactosa y sacáridos similares; almidón de maíz, almidón de patata y almidones similares; hidrogenofosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio y sales inorgánicas similares; celulosa cristalina, carboximetil-almidón sódico, dextrina, macrogol (por ejemplo polietilenglicol 6000, polietilenglicol 4000, etc.), etc.

60 A modo de ligante pueden utilizarse diversos tipos de los conocidos públicamente, entre ellos metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, alcohol polivinílico, pululano, macrogol (por ejemplo polietilenglicol 6000, polietilenglicol 4000, etc.), α-almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, etc.

65 Entre los ejemplos de desintegradores utilizables se incluyen los utilizados típicamente en el presente campo, tales como hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetil-almidón sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, crospovidona, etc.

Pueden utilizarse diversos agentes edulcorantes utilizados generalmente en el presente campo, entre ellos aspartamo, fructosa, xilitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, sacarosa purificada, sorbitol, lactosa, glucosa, manitol, taumatina, eritritol, etc.

- 5 Entre los ejemplos de agentes colorantes se incluyen los utilizados generalmente en el presente campo, tales como colorante de alquitrán, etc.

Pueden utilizarse diversos agentes de flujo libre utilizados generalmente en el presente campo, incluyendo el ácido silícico anhidro ligero, etc.

- 10 Puede utilizarse una amplia diversidad de lubricantes utilizados generalmente en el presente campo, entre ellos estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de polioxilo, talco, ésteres de sacarosa de ácido graso, dimetilpolisiloxano, etc.

- 15 Además, resulta posible añadir saborizantes, tales como mentol y saborizante naranja a la preparación de liberación lenta de la presente invención.

Efectos de la invención

- 20 La presente invención permite obtener una preparación de liberación lenta a partir de la que puede liberarse una sustancia farmacológicamente activa durante un tiempo prolongado.

- 25 Según el procedimiento de la presente invención resulta innecesaria la utilización de un solvente orgánico, y esto evita el riesgo de afectar negativamente al cuerpo humano, etc., durante la producción o durante la administración del mismo.

El procedimiento de la presente invención permite obtener rápidamente una preparación que presenta una excelente propiedad de liberación lenta.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La figura 1 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido y la elución de teofilina (%) de las preparaciones farmacéuticas obtenidas en los ejemplos 1 a 5, sometidas a ensayo inmediatamente después de la producción.

- 35 La figura 2 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido y la elución de teofilina (%) de las preparaciones farmacéuticas obtenidas en los ejemplos 6 a 9, sometidas a ensayo inmediatamente después de la producción.

- 40 La figura 3 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido y la elución de teofilina (%) de las preparaciones farmacéuticas obtenidas en el ejemplo 10 y en los ejemplos comparativos 2 a 4, sometidas a ensayo inmediatamente después de la producción.

- 45 La figura 4 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido y la elución de teofilina (%) de las preparaciones farmacéuticas obtenidas en los ejemplos 16 a 19, sometidas a ensayo inmediatamente después de la producción.

Mejor modo de poner en práctica la invención

- 50 La presente invención se explica en detalle posteriormente haciendo referencia a ejemplos y ejemplos comparativos. Debe apreciarse que los componentes utilizados posteriormente son los siguientes:

Componente A (sustancia farmacológicamente activa):

- 55 teofilina.

Componente B (sustancia de bajo punto de fusión):

- 60 B-1: behenato de glicerol, nombre de producto: Poem B-200, fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.

B-2: hexabehenato de tetraglicerol, nombre de producto: Poem J-46B, fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.

Componente C (polímero insoluble en agua independiente del pH):

- 65 etilcelulosa (diámetro medio de partícula de 3 a 15 μm , nombre de producto: Ethocel 7cps Standard Premium, fabricado por Dow Chemical Company).

Componente D (polvos finos):

D-1: etilcelulosa (diámetro medio de partícula de 3 a 15 µm, nombre de producto: Ethocel 10cps, STD Premium (FP), fabricado por Dow Chemical Company).

D-2: talco (nombre de producto: MMR, fabricado por Asada Milling Co., Ltd.).

D-3: talco (nombre de producto: JA-13R, fabricado por Asada Milling Co., Ltd.).

D-4: talco (nombre de producto: JA-24R, fabricado por Asada Milling Co., Ltd.).

D-5: estearato de magnesio (fabricado por Taihei Chemicals Limited).

D-6: óxido de titanio (fabricado por Fuji Talc Industrial Co., Ltd.).

Otro componente:

E-1: ácido silícico anhidro (nombre de producto: Adsolider 101, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd.)

Ejemplos 1 a 5

Se fundió behenato de glicerol (componente B, B-1, 2.200 g) mediante calentamiento a aproximadamente 130°C y se añadieron al mismo 400 g de etilcelulosa (componente C) y se fundieron. Se añadió teofilina (componente A, 1.114,3 g) a la mezcla fundida y se dispersó a continuación.

La dispersión resultante se sometió a enfriamiento mediante pulverización utilizando un enfriador por pulverización con un diámetro de aproximadamente 1,6 m (nombre de producto: OC-16, fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.). Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz con malla de 355 µm, obteniendo partículas (partículas nucleares) con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 130 µm.

Las partículas nucleares obtenidas anteriormente (50 g) se introdujeron en vasos de acero inoxidable, cada uno de los cuales estaba dotado de una hélice de cuatro palas y se añadió a los mismos etilcelulosa (componente D, D-1) en las cantidades mostradas en la Tabla 1. Bajo calentamiento de cada vaso de acero inoxidable a 73°C se agitó la mezcla de partículas y etilcelulosa mediante rotación de la hélice de cuatro palas a 1.300 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadió lactosa a las partículas bajo agitación, en las cantidades mostradas en la Tabla 1 y la mezcla se sometió a continuación a enfriamiento, obteniendo las partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones de la presente invención que presentaban un diámetro medio de partícula de entre aproximadamente 135 y aproximadamente 150 µm.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Partícula nuclear (g)	50	50	50	50	50
Etilcelulosa (g)	7	8	9	13	20
Lactosa (g)	10	10	10	16	5

Ejemplo de ensayo 1

Inmediatamente después de obtenerlas, cada preparación en los Ejemplos 1 a 5 (en una cantidad equivalente a un contenido de teofilina de 100 mg) se añadió a 900 ml de agua purificada y se midió de esta manera el grado de disolución de la teofilina (%) según el procedimiento de palas de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa 13ª edición (velocidad de giro de las palas: 75 rpm). Se determinó la relación entre el tiempo transcurrido tras la adición de cada preparación al agua purificada y el grado de disolución. La figura 1 muestra los resultados.

Ejemplo comparativo 1

Se fundió behenato de glicerol (componente B, B-1, 2.600 g) mediante calentamiento a aproximadamente 120°C y se añadieron al mismo 1.400 g de teofilina (componente A) y se dispersó. La dispersión resultante se sometió a enfriamiento por pulverización utilizando un enfriador por pulverización con un diámetro de aproximadamente 1,6 m (nombre de producto: OC-16, fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.). Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz con malla de 355 µm, obteniendo partículas (partículas nucleares) con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 110 µm.

Las partículas obtenidas de esta manera (100 g) se introdujeron a continuación en un granulador de rotor de lecho fluido (nombre de producto: MP-01, fabricado por Powrex Corporation) y se añadieron 100 g de etilcelulosa

(componente D, D-1). La mezcla se fluidizó bajo suministro de aire a 85°C, obteniendo partículas recubiertas de etilcelulosa. El rendimiento fue de 125 g y se observó una pérdida de 75 g.

Ejemplos 6 a 9

5 Se fundió behenato de glicerol (componente B, B-1, 3,06 kg) mediante calentamiento a aproximadamente 130°C y se añadieron al mismo 0,54 kg de etilcelulosa (componente C) y después se fundió. Se añadió teofilina (componente A, 2,4 kg) a la mezcla fundida y se dispersó.

10 Las dispersiones resultantes se sometieron a enfriamiento por pulverización utilizando un enfriador por pulverización con un diámetro de aproximadamente 1,6 m (nombre de producto: OC-16, fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.). Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo partículas (partículas nucleares) con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 140 µm.

15 Las partículas nucleares obtenidas anteriormente (50 g) se introdujeron en vasos de acero inoxidable, cada uno de los cuales estaba dotado de una hélice de cuatro palas y se añadió a las partículas etilcelulosa (componente D, D-1) y talco (componente D, D-2), en las cantidades mostradas en la Tabla 2. Bajo calentamiento de cada vaso de acero inoxidable a 70°C, se agitó la mezcla de las partículas, etilcelulosa y talco mediante rotación de la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadió lactosa a las partículas bajo agitación en la cantidad mostrada en la Tabla 2, y la mezcla se enfrió a continuación con el fin de obtener las partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz con malla de 355 µm, obteniendo las preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de entre aproximadamente 140 y aproximadamente 155 µm.

25 **Tabla 2**

	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Partícula nuclear (g)	50	50	50	50
Etilcelulosa (g)	10	10	10	10
Talco (g)	1	2	4	6
Lactosa (g)	10	10	10	10

Ejemplo de ensayo 2

30 Inmediatamente después de producirlas, cada preparación de los Ejemplos 6 a 9 (en una cantidad equivalente a un contenido de teofilina de 100 mg) se añadió a 900 ml de solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,2% y se midió el grado de disolución de teofilina (%) según el procedimiento de palas de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa 13ª edición (velocidad de giro de las palas: 75 rpm). De esta manera se determinó la relación entre el tiempo transcurrido desde la adición de las preparaciones a la solución acuosa de laurilsulfato sódico y el grado de disolución. La figura 2 muestra los resultados.

Ejemplo 10

40 Las partículas nucleares (50 g) obtenidas en los Ejemplos 6 a 9 se introdujeron en vasos de acero inoxidable cada uno de los cuales estaba dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a los mismos 10 g de etilcelulosa (componente D, D-1). Bajo calentamiento de cada vaso de acero inoxidable a 70°C, se agitó la mezcla de las partículas y la etilcelulosa mediante rotación de la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron 10 g de lactosa a las partículas bajo agitación y la mezcla se enfrió a continuación, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 150 µm.

Ejemplo comparativo 2

50 Las partículas recubiertas por fusión se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto en que se utilizaron 12 g de talco (D-2) como componente D en lugar de etilcelulosa. Las partículas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 127 µm.

Ejemplo comparativo 3

55 Se obtuvieron partículas recubiertas por fusión de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que se utilizaron 12 g de talco (D-3) como componente D en lugar de etilcelulosa. Las partículas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 130 µm.

Ejemplo comparativo 4

5 Las partículas recubiertas por fusión se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto en que se utilizaron 12 g de talco (D-4) como componente D en lugar de etilcelulosa. Las partículas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 126 μm .

Ejemplo de ensayo 3

10 Inmediatamente después de producir las, cada preparación del Ejemplo 10 y de los Ejemplos comparativos 2 a 4 (en una cantidad equivalente a un contenido de teofilina de 100 mg) se añadió a 900 ml de una solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,2% y se midió el grado de disolución de teofilina (%) según el procedimiento de palas de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa 13^o edición (velocidad de giro de las palas: 75 rpm). De esta manera se determinó la relación entre el tiempo transcurrido desde la adición de las preparaciones a la solución acuosa de laurilsulfato sódico y el grado de disolución. La figura 3 muestra los resultados.

15 Tal como resulta evidente a partir de la figura 3, la elución de la teofilina no puede controlarse en el caso de que el recubrimiento por fusión se lleve a cabo utilizando 12 g de talco, la cantidad del cual es superior a la de etilcelulosa, es decir, 10 g, y por lo tanto, resultó imposible obtener preparaciones de liberación lenta.

Ejemplo 11

25 Las partículas nucleares (tamaño medio de partícula de aproximadamente 140 μm , 50 g) obtenidas en el Ejemplo 6 se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 10 g de etilcelulosa (componente D, D-1), 1,5 g de talco (componente D, D-2) y 0,5 g de estearato de magnesio (componente D, D-5). Bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 70°C, se agitó la mezcla de partículas, etilcelulosa, talco y estearato de magnesio mediante la rotación de la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron a las partículas 3,8 g de talco y 0,2 g de estearato de magnesio de los mismos tipos utilizados anteriormente, bajo agitación, y la mezcla se sometió a continuación a enfriamiento, obteniendo las partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 134 μm .

Ejemplo 12

35 Las partículas nucleares (tamaño medio de partícula de aproximadamente 140 μm , 50 g) obtenidas en el Ejemplo 6 se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 10 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 3 g de estearato de magnesio (componente D, D-5). Bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 70°C se agitó la mezcla de partículas, etilcelulosa y estearato de magnesio mediante el giro de la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron a las partículas 1 g de estearato de magnesio del mismo tipo utilizado anteriormente y 2 g de talco (D-2), bajo agitación, y la mezcla se sometió a continuación a enfriamiento, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención que presentaban un diámetro medio de partícula de aproximadamente 135 μm .

Ejemplo 13

50 Se fundió behenato de glicerol (componente B, B-1, 3,25 kg) mediante calentamiento a aproximadamente 120°C y se añadieron 1,75 kg de teofilina (componente A) y se dispersó.

55 La dispersión resultante se sometió a enfriamiento por pulverización utilizando un enfriador por pulverización con un diámetro de aproximadamente 1,6 m (nombre de producto: OC-16, fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.). Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por tamices de malla de 75 μm y de 355 μm , obteniendo partículas con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 110 μm .

60 Las partículas nucleares obtenidas anteriormente (50 g) se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 12 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 3 g de talco (componente D, D-2). Bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 73°C, la mezcla de partículas, etilcelulosa y talco se agitó haciendo girar la hélice de cuatro palas a 1.300 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. Se añadió a las partículas talco adicional (4 g) del mismo tipo utilizado anteriormente, bajo agitación, y la mezcla se enfrió a continuación, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 115 μm .

65

Ejemplo 14

Se fundió behenato de glicerol (componente B, B-1, 3,06 kg) mediante calentamiento a aproximadamente 135°C y se añadieron al mismo 0,54 kg de etilcelulosa (componente C) y se fundió. Se añadió a lo anterior teofilina (componente A, 2,4 kg) y se dispersó.

La dispersión resultante se sometió a enfriamiento por pulverización utilizando un enfriador por pulverización con un diámetro de aproximadamente 1,6 m (nombre de producto: OC-16, fabricado por Okawahara Kakohki Co., Ltd.). Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por tamices de malla de 75 µm y de 355 µm, obteniendo partículas con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 100 µm.

Las partículas nucleares anteriormente obtenidas (50 g) se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 10 g de etilcelulosa (componente D, D-1), 1 g de talco (componente D, D-2) y 5 g de óxido de titanio. Bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 71°C la mezcla de partículas, etilcelulosa, talco y óxido de titanio se agitó haciendo girar la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron a las partículas 3,8 g de talco del mismo tipo utilizado anteriormente y 0,2 g de estearato de magnesio (D-5), bajo agitación, y la mezcla se sometió a continuación a enfriamiento, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 104 µm.

Ejemplo 15

Las partículas nucleares (50 g) obtenidas en el Ejemplo 14 se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 11 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 3 g de talco (componente D, D-2). Bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 71°C, la mezcla de partículas, etilcelulosa y talco se agitó haciendo girar la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron a las mismas 3,8 g de talco del mismo tipo utilizado anteriormente y 0,2 g de estearato de magnesio (D-5), y la mezcla se sometió a continuación a enfriamiento, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 110 µm.

Ejemplo de ensayo 4

Mediante la utilización de cada preparación inmediatamente después de su obtención en los Ejemplos 11 a 15 (en una cantidad equivalente a un contenido de teofilina de 100 mg), se midió el grado de disolución de teofilina (%) según el procedimiento de palas de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa 13^o edición (velocidad de giro de las palas: 75 rpm).

Como resultado, las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 11 a 15 mostraron excelentes propiedades de liberación lenta.

Ejemplo 16

Se introdujeron las partículas nucleares (800 g) obtenidas en el Ejemplo 1, 112 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 56 g de talco (componente D, D-2) en un granulador-mezclador de alta velocidad dotado de una camisa (nombre de producto: FM-VG-05, fabricado por Powrex Corporation). Manteniendo la temperatura de la camisa a una temperatura de entre aproximadamente 68°C y 70°C, la mezcla se agitó a una velocidad de rotación de las palas de 300 a 500 rpm y tras caer a niveles bajos las cantidades de etilcelulosa y talco, se introdujeron 112 g de etilcelulosa (D-1) y 56 g de talco (D-2) y se continuó el calentamiento y la agitación. Tras agotarse la etilcelulosa y el talco, se añadieron 56 g de talco (D-2) y se mantuvo la agitación. Tras agotarse el talco, se bajó la temperatura de la camisa del granulador-mezclador de alta velocidad y la mezcla se enfrió bajo agitación, obteniendo partículas recubiertas por fusión.

Las partículas recubiertas por fusión obtenidas de esta manera se extrajeron del granulador-mezclador de alta velocidad y se añadieron 0,8 g de ácido silícico anhidro ligero (E-1) a las partículas. Las partículas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 µm, obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 157 µm.

Ejemplo 17

Las partículas nucleares (750 g) obtenidas en el Ejemplo 1, 105 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 35 g de talco (componente D, D-2) se introdujeron en un granulador-mezclador de alta velocidad dotado de una camisa (nombre de producto: FM-VG-05, fabricado por Powrex Corporation). Manteniendo la temperatura de la camisa a una temperatura de entre aproximadamente 68°C y 70°C, la mezcla se agitó a una velocidad de rotación de las

5 palas de entre 300 y 500 rpm y, tras caer a niveles bajos las cantidades de etilcelulosa y talco, se introdujeron 105 g de etilcelulosa (D-1) y 35 g de talco (D-2) y se continuó el calentamiento y la agitación. Tras agotarse la etilcelulosa y el talco, se añadieron 52,5 g de talco (D-2) y se mantuvo la agitación. Tras agotarse el talco, se bajó la temperatura de la camisa del granulador-mezclador de alta velocidad y la mezcla se enfrió bajo agitación, obteniendo partículas recubiertas por fusión.

10 Las partículas recubiertas por fusión obtenidas de esta manera se extrajeron del granulador-mezclador de alta velocidad y se añadieron 0,75 g de ácido silícico anhídrido ligero (E-1) a las partículas. Éstas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 152 μm .

Ejemplo 18

15 Las partículas nucleares (750 g) obtenidas en el Ejemplo 1, 105 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 26,3 g de talco (componente D, D-2) se introdujeron en un granulador-mezclador de alta velocidad dotado de una camisa (nombre de producto: FM-VG-05, fabricado por Powrex Corporation). Manteniendo la temperatura de la camisa a una temperatura de entre aproximadamente 68°C y 70°C, la mezcla se agitó a una velocidad de rotación de las palas de entre 300 y 500 rpm, y tras caer a niveles bajos las cantidades de etilcelulosa y talco, se introdujeron 105 g de etilcelulosa (D-1) y 26,3 g de talco (D-2) y se continuó el calentamiento y la agitación. Tras agotarse la etilcelulosa y el talco, se añadieron 52,5 g de talco (D-2) y se continuó la agitación. Tras agotarse el talco, se bajó la temperatura de la camisa del granulador-mezclador de alta velocidad y la mezcla se enfrió bajo agitación, obteniendo partículas recubiertas por fusión.

25 Las partículas recubiertas por fusión obtenidas de esta manera se extrajeron del granulador-mezclador de alta velocidad y se añadieron a las partículas 0,75 g de ácido silícico anhídrido ligero (E-1). Las partículas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 140 μm .

Ejemplo 19

30 Se fundieron behenato de glicerol (componente B, B-1, 1.710 g) y hexabehenato de tetraglicerol (componente B, B-2, 1.710 g) mediante calentamiento a aproximadamente 130°C, y se añadieron 180 g de etilcelulosa (componente C) y se fundieron. Se añadió a lo anterior teofilina (componente A, 2.400 g) y se dispersó.

35 La dispersión resultante se sometió a enfriamiento por pulverización y separación según tamaño de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniendo partículas (partículas nucleares) con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 137 μm .

40 A continuación, las partículas nucleares obtenidas anteriormente (50 g) se introdujeron en un vaso de acero inoxidable dotado de una hélice de cuatro palas y se añadieron a las mismas 7 g de etilcelulosa (componente D, D-1) y 11 g de talco (componente D, D-2), bajo calentamiento del vaso de acero inoxidable a 70°C, la mezcla de partículas, etilcelulosa y talco se agitó haciendo girar la hélice de cuatro palas a 1.400 rpm, llevando a cabo el recubrimiento por fusión. A continuación, se añadieron a las partículas 5 g de talco (D-2) bajo agitación, y la mezcla se enfrió a continuación, obteniendo partículas recubiertas por fusión. Se añadió ácido silícico anhídrido ligero (E-1, 0,05 g) y las partículas producidas se separaron según tamaño pasándolas por un tamiz de malla de 355 μm , obteniendo preparaciones de la presente invención con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 140 μm .

Ejemplo de ensayo 5

50 Mediante la utilización de cada preparación inmediatamente después de su preparación en los Ejemplos 16 a 19, se midió el grado de disolución de teofilina (%) según el procedimiento de palas de ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa 13^o edición (velocidad de giro de las palas: 75 rpm) de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 3.

55 De esta manera se determinó la relación entre el tiempo transcurrido desde la adición de las preparaciones a solución acuosa de laurilsulfato sódico al 0,2% y el grado de disolución. La figura 4 muestra los resultados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación de liberación lenta, que es obtenida mediante disolución o dispersión de una sustancia farmacológicamente activa en una mezcla fundida de una sustancia de bajo punto de fusión y un polímero insoluble en agua independiente del pH; por pulverización y enfriamiento del líquido resultante con el fin de obtener partículas; por recubrimiento por fusión de la superficie de las partículas así obtenidas con (1) un polvo fino de etilcelulosa o (2) un polvo fino de etilcelulosa y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio, siendo el contenido de etilcelulosa en el polvo fino no inferior a 60% en peso, y la adhesión de un polvo de por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en lactosa, talco, estearato de magnesio y óxido de titanio a la superficie recubierta por fusión;
- 10
- siendo la sustancia de bajo punto de fusión por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de glicerol-ácido graso, ésteres de poliglicerol-ácido graso, glicerol-ácidos grasos y ácido cítrico, ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico y cetanol, y
- 15
- siendo el polímero insoluble en agua independiente del pH por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RL de metacrilato de aminoalquilo, acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa y acetato-propionato de celulosa.
- 20
2. Procedimiento para producir una preparación de liberación lenta según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 25
- disolver o dispersar una sustancia farmacológicamente activa en una mezcla fundida de una sustancia de bajo punto de fusión, que es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en ésteres de glicerol-ácido graso, ésteres de poliglicerol-ácido graso, glicerol-ácidos grasos y ácido cítrico, ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico y cetanol y un polímero insoluble en agua independiente del pH, que es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en etilcelulosa, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RL de metacrilato de aminoalquilo, acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa y acetato-propionato de celulosa;
- 30
- pulverizar y enfriar el líquido resultante con el fin de obtener partículas;
- 35
- recubrir por fusión la superficie de las partículas así obtenidas con (1) un polvo fino de etilcelulosa, o (2) un polvo fino de etilcelulosa y por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio y óxido de titanio, siendo el contenido de etilcelulosa en el polvo fino no inferior a 60% en peso, y
- adherir a la superficie recubierta por fusión así formada un polvo de por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en lactosa, talco, estearato de magnesio y óxido de titanio.

Fig. 1

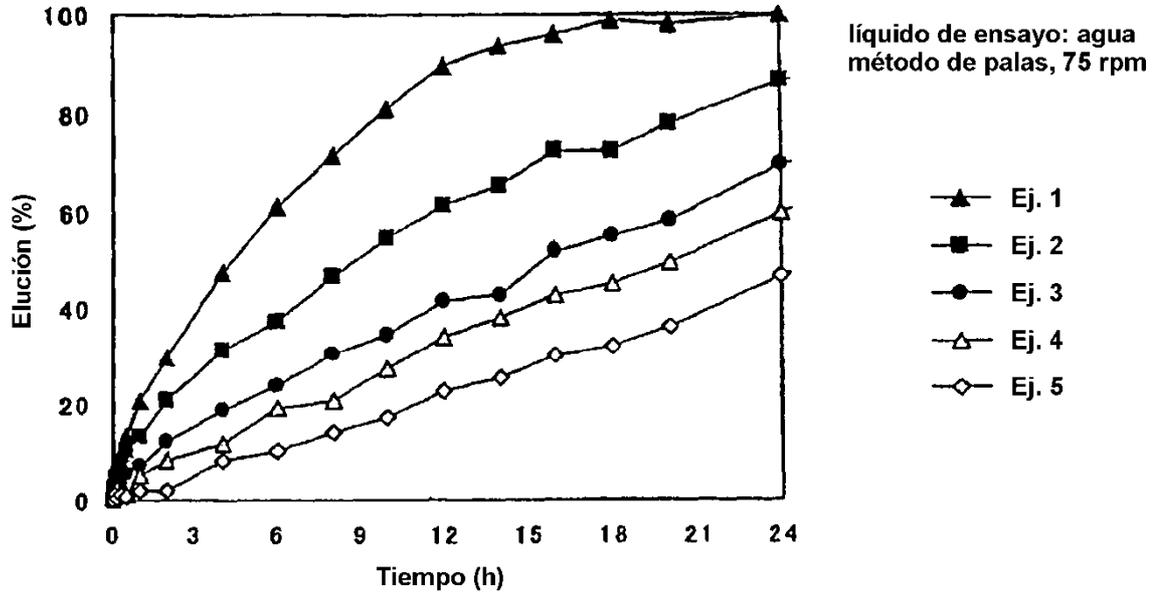


Fig. 2

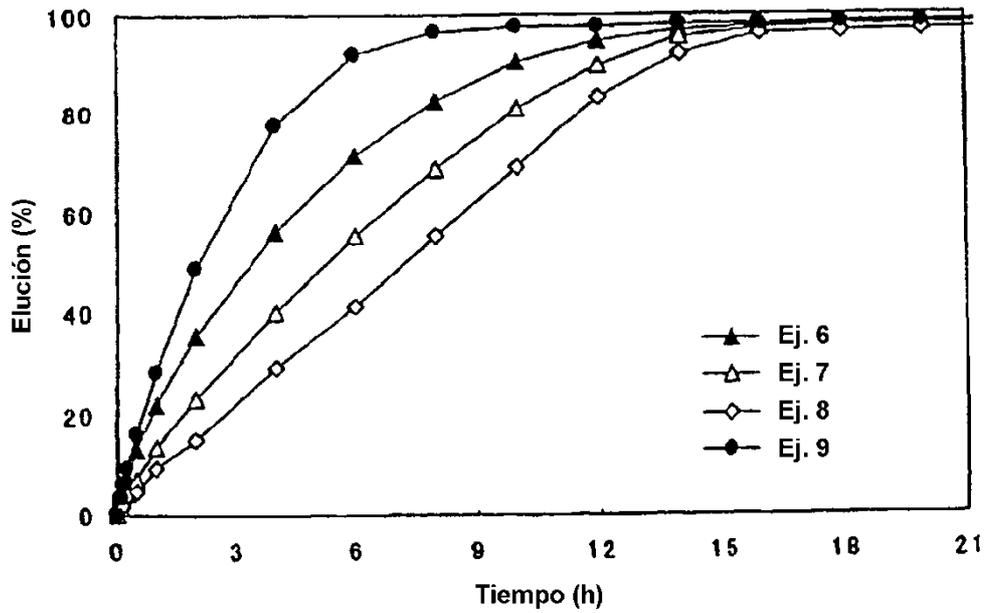


Fig. 3

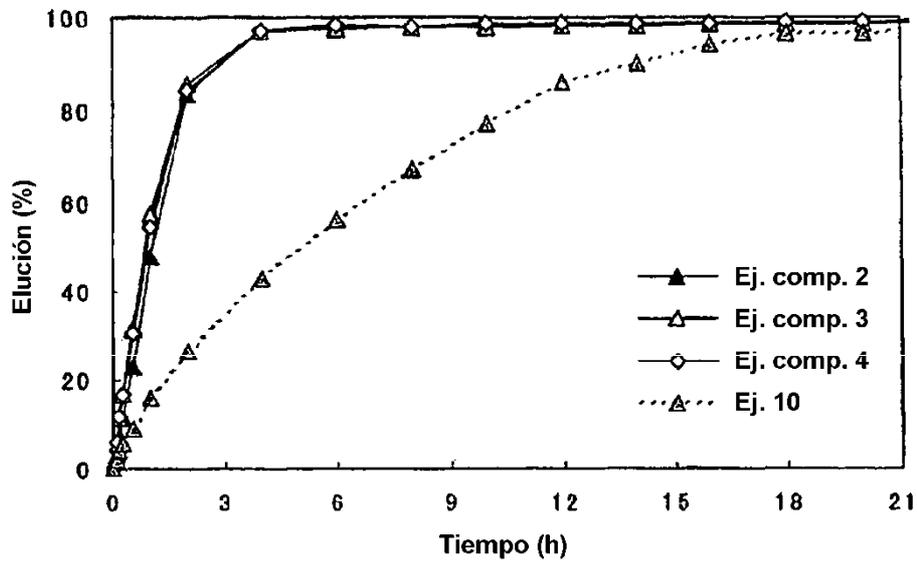


Fig. 4

