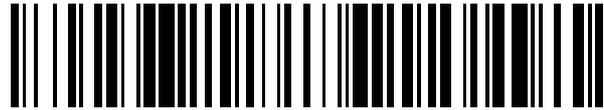


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 416**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2005 E 05774025 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1915137**

54 Título: **Preparación oral con liberación controlada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.12.2013

73 Titular/es:

**ADD ADVANCED DRUG DELIVERY
TECHNOLOGIES, LTD. (100.0%)
Kraftwerkstrasse 6
4133 Pratteln, CH**

72 Inventor/es:

**SCHLÜTERMANN, BURKHARD y
KOHLMEYER, MANFRED**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 434 416 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

Preparación oral con liberación controlada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas pellas farmacéuticas, formas de administración multiparticuladas basadas en aquellas pellas, procedimientos para la preparación de pellas, así como procedimientos para la preparación de formas de administración usando las pellas. Las pellas y las formas de administración multiparticuladas basadas en las pellas destacan especialmente por una liberación de principio activo controlada.

Antecedentes de la invención

10 En la administración por vía oral de fármacos, el principio activo se libera en el tubo gastrointestinal, y una proporción del principio activo es resorbida. Mediante el control de la liberación del principio activo puede influirse el grado de resorción y la duración de la acción. Correspondientemente se han hecho distintas propuestas para controlar la liberación de principio activo mediante formulación galénica adecuada del principio activo.

15 Un enfoque consiste en proveer formas de administración con recubrimientos, pudiendo influirse la liberación del principio activo en función de la solubilidad o permeabilidad de los recubrimientos. Los recubrimientos de este tipo pueden aplicarse, por ejemplo, sobre comprimidos o cápsulas. Sin embargo, una desventaja en este caso consistente en que un recubrimiento defectuoso o dañado puede conducir a que la liberación de la dosis total de principio activo no se controle en la forma deseada.

20 Como alternativa se ofrecen formas de administración multiparticuladas en las que la cantidad total de principio activo está distribuida en un mayor número de unidades más pequeñas, como pellas. Si las pellas individuales se proveen de recubrimientos, entonces en el caso de un recubrimiento defectuoso en una pella, solo una proporción correspondientemente menor de la dosis total de principio activo no está sujeta a la liberación deseada.

25 Otra ventaja de las formas de administración de este tipo basadas en pellas consiste en que, después de la ingestión, pellas suficientemente pequeñas pasan relativamente rápido del estómago al intestino. Por el contrario, siempre y cuando no se disgreguen, los comprimidos también pueden permanecer durante más tiempo en el estómago, siendo el tiempo además bastante variable.

30 A pesar de las ventajas conocidas de las pellas o formas de administración multiparticuladas, es, sin embargo, difícil ajustar un comportamiento de liberación deseado. Esto está relacionado con que según el estado de la técnica es difícil proporcionar pellas recubiertas uniformes. Incluso los núcleos de pellas que se recubrirán presentan una calidad insuficiente. Especialmente las pellas que se preparan mediante extrusión son frecuentemente irregulares en su forma y tienen además una superficie rugosa y desigual, lo que dificulta el posterior recubrimiento con película y conduce además a que apenas puedan obtenerse películas de buena calidad.

Las películas o recubrimientos a las que se recurre para controlar la liberación pueden presentar distintas composiciones. Así, se han hecho propuestas para controlar la liberación en función del valor de pH, del tiempo o de enzimas bacterianas que están presentes en el intestino.

35 Sin embargo, en los sistemas controlados por pH, un problema consiste en que la liberación de principio activo se modifica por la ingesta de alimentos, que influye en el valor de pH en el tubo gastrointestinal. Además, hay diferencias considerables entre distintas personas en lo referente al valor de pH en el tubo gastrointestinal. También se ha informado de variabilidad en formas de administración enzimáticamente controladas con liberación controlada.

40 Por tanto, las formas de administración conocidas con liberación controlada no son completamente satisfactorias. Además, existe el problema de que no pueden ajustarse perfiles de liberación deseados (fijados). Además, la preparación de formas de administración con liberación controlada es frecuentemente difícil. Por tanto, existe una necesidad de nuevas formas de administración con liberación controlada, así como también de nuevos procedimientos para la preparación de formas de administración con liberación controlada.

Objetivos y resumen de la invención

45 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una pella farmacéutica en la que la liberación de principio activo pueda controlarse independientemente del valor de pH e independientemente de la acción de enzimas.

Otro objetivo consiste en proporcionar una pella farmacéutica en la que la liberación de principio activo siga un perfil con una fase de latencia. Además, un objetivo consiste en proporcionar una pella en la que la liberación de principio activo se realice después de una fase de latencia con una tasa fija. Según la invención, se prepararán además productos de pella o colectivos de pellas que comprenden una pluralidad de pellas individuales que satisfacen respectivamente los requisitos especificados. Finalmente, según la invención se proporcionarán procedimientos para la preparación de pellas, productos de pella y otras formas de administración.

Según la invención, ahora se ha establecido que pueden proporcionarse preparaciones en las que la liberación de principio activo se realiza independientemente del pH e independientemente de enzimas, cuando se usan pellas, que presentan un núcleo que contiene principio activo esférico con superficie lisa y un recubrimiento sobre el núcleo, presentando el núcleo una rugosidad media inferior a 10 μm y preferiblemente inferior a 7,5 μm y/o una rugosidad media relativa de menos del 2%.

Breve descripción de las figuras

La invención se explica a continuación más detalladamente en relación con las figuras.

La Fig. 1 muestra la influencia del espesor del recubrimiento que controla la liberación en la liberación de principio activo en pellas que contienen el principio activo ADD 006, estando constituido el recubrimiento por poli(acetato de vinilo) y, referido al peso de poli(acetato de vinilo), 10% en peso de citrato de trietilo y 10% en peso de talco. Se representa la liberación acumulada (%) frente al tiempo (minutos). La cantidad en porcentaje del material de recubrimiento (poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo y talco en la composición previamente especificada), referida al peso de los núcleos de pellas que contienen principio activo, para los lotes individuales, se especifica como la medida del espesor del recubrimiento.

La Fig. 2 muestra la influencia del espesor del recubrimiento que controla la liberación en la liberación de principio activo en pellas que contienen el principio activo ADD 006, estando constituido el recubrimiento por poli(acetato de vinilo) y, referido al peso del poli(acetato de vinilo), 7,5% en peso de citrato de trietilo y 10% en peso de talco. Se representa la liberación acumulada (%) frente al tiempo (minutos). La cantidad en porcentaje del material de recubrimiento (poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo y talco en la composición previamente especificada), referida al peso de los núcleos de pellas que contienen principio activo, para los lotes individuales, se especifica como la medida del espesor del recubrimiento.

La Fig. 3 muestra la influencia de la fuerza de compresión en la liberación de principio activo de comprimidos con un diámetro de 12 mm y un peso de 884,2 mg que contienen 200 mg de ADD 006. Los comprimidos se prepararon respectivamente usando pellas que presentaban un núcleo de pella con el principio activo ADD 006. Sobre el núcleo de pella se aplicaron 40% en peso de un recubrimiento, referido al peso de los núcleos de pellas, de poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo (10% en peso, referido al peso de poli(acetato de vinilo)) y talco (10% en peso, referido al peso de poli(acetato de vinilo)), así como un recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal (2% en peso de recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo)). Se representa la liberación acumulada (%), representada frente al tiempo. Las curvas muestran la liberación de las propias pellas, así como de comprimidos, que se prepararon bajo diferentes condiciones.

La serie de medición A se refiere a comprimidos que se prepararon con una presión de compresión de 141 MPa y presentan una dureza de 80 N, así como un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto. La serie de medición B se refiere a comprimidos que se prepararon con una presión de compresión de 168 MPa y presentan una dureza de 125 N, así como un tiempo de disgregación de 1 a 2 minutos. La serie de medición C se refiere a comprimidos que se prepararon con una presión de compresión de 221 MPa y presentan una dureza de 170 N, así como un tiempo de disgregación de 3 a 4 minutos.

La Fig. 4 muestra la influencia de la fuerza de compresión en la liberación de principio activo de comprimidos con un diámetro de 12 mm y un peso de 884,2 mg que contienen 200 mg de ADD 006. Los comprimidos se prepararon respectivamente usando pellas que presentan un núcleo de pella con el principio activo ADD 006. Sobre el núcleo de pella se aplicaron 40% en peso de un recubrimiento, referido al peso de los núcleos de pellas, de poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo (7,5% en peso, referido al peso de poli(acetato de vinilo)) y talco (10% en peso, referido al peso de poli(acetato de vinilo)), así como un recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal (2% en peso de recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo)). Se representa la liberación acumulada (%), representada frente al tiempo. Las curvas muestran la liberación de las propias pellas, así como de comprimidos, que se prepararon bajo diferentes condiciones.

La serie de medición A se refiere a comprimidos que se prepararon con una presión de compresión de 180 MPa y presentan una dureza de 80 N, así como un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto. La serie de medición B se refiere a comprimidos que se prepararon con una presión de compresión de 240 MPa y presentan una dureza de 120 N, así como un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto. La serie de medición C se refiere a comprimidos que

se prepararon con una presión de compresión de 256 MPa y presentan una dureza de 160 N y un tiempo de disgregación inferior a 1 minuto.

La Fig. 5 muestra una micrografía electrónica de barrido (50 aumentos) de una pella de extrusión con forma irregular y superficie rugosa.

- 5 La Fig. 6 muestra una micrografía electrónica (25 aumentos) de pellas de la designación de lote SFD E 0724 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

10 La Fig. 7 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la designación de lote SFD E 0724. A este respecto, la Fig. 7 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 7 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 7 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 7 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 7 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

15 La Fig. 8 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la designación de lote SFD E 0724. A este respecto, la Fig. 8 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 8 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 8 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 8 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 8 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

20

La Fig. 9 muestra una micrografía electrónica (25 aumentos) de pellas de la designación de lote SFD E 0718 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

25 La Fig. 10 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la designación de lote SFD E 0718. A este respecto, la Fig. 10 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 10 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 10 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 10 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 10 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

30 La Fig. 11 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la designación de lote SFD E 0718. A este respecto, la Fig. 11 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 11 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 11 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 11 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 11 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

35

La Fig. 12 muestra una micrografía electrónica (25 aumentos) de pellas de la designación de lote SFD E 0572 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

40 La Fig. 13 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la designación de lote SFD E 0572. A este respecto, la Fig. 13 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 13 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 13 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 13 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 13 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

45

La Fig. 14 muestra una micrografía electrónica (25 aumentos) de pellas de la designación de lote SFD E 0614 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

50 La Fig. 15 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la designación de lote SFD E 0614. A este respecto, la Fig. 15 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 15 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 15 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 15 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 15 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

cuadrados.

La Fig. 16 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la designación de lote SFD E 0614. A este respecto, la Fig. 16 A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 16 B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 16 C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 16 D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 16 E muestra las desviaciones de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

Representación detallada de la invención

10 Definiciones

A continuación se explican algunos términos técnicos que se usan en la descripción y las reivindicaciones.

El término "núcleo" de una pella farmacéutica se entenderá aquí que significa que la parte interna total de la pella está encerrada bajo un recubrimiento que controla la liberación de principio activo independientemente del pH. El núcleo puede ser homogéneo o presentar una estructura interna. Ejemplos comprenden núcleos en los que el principio activo está distribuido homogéneamente en un excipiente; núcleos en los que el principio activo está distribuido junto con uno o varios excipientes en un vehículo; núcleos semilla recubiertos con una capa de principio activo, pudiendo contener la capa de principio activo, además del principio activo, incluso uno o varios excipientes; así como núcleos del tipo previamente mencionado que presentan adicionalmente uno o varios recubrimientos bajo el recubrimiento que controla la liberación, por ejemplo, recubrimientos protectores o capas de separación de excipientes solubles en agua, como formadores de película solubles en agua.

Como principios activos se consideran según la invención sustancias biológicamente activas discretas como sustancias terapéutica y/o profilácticamente activas, que pueden administrarse por vía oral.

El núcleo de una pella farmacéutica presenta normalmente un diámetro en el intervalo de 0,2 a 2 mm, especialmente de 0,4 a 1,6 mm, y muy especialmente de 0,4 a 1,4 mm.

Una pella o un núcleo se describe como esférico cuando la relación longitud-anchura (es decir, la relación de la longitud (mayor dimensión) de la pella o núcleo dividida entre la anchura (menor dimensión), que se fija a un ángulo de 90° con respecto a la longitud) asciende a menos de aproximadamente 1,4. La relación longitud-anchura de una partícula esférica asciende preferiblemente a menos de aproximadamente 1,3, todavía más preferiblemente a menos de aproximadamente 1,2, incluso todavía más preferiblemente a menos de aproximadamente 1,1 y especialmente a menos de aproximadamente 1,05.

Según la invención, el núcleo esférico de la pella farmacéutica que contiene principio activo y normalmente también la propia pella tienen una superficie lisa. Esto significa que la rugosidad de la superficie no supera un determinado límite. La rugosidad describe a su vez la desviación de una superficie real de una superficie lisa ideal.

Según la invención, a este respecto ha demostrado ser apropiado barrer un segmento adecuado de la superficie del núcleo de pella o de la pella, y concretamente especialmente con procedimientos ópticos. A partir de los resultados de un barrido de este tipo puede entonces obtenerse un valor numérico para la rugosidad. Mejor dicho, se investiga el perfil superficial para un segmento de la superficie del núcleo de pella o de la pella. El segmento se elegirá a ser posible de forma que sea representativo de la superficie de la partícula. Entonces se mide un segmento de la superficie que se corresponde con del 5 al 50%, especialmente del 5 al 25%, especialmente del 5 al 15%, de la superficie total de la pella. Para este segmento de la superficie se fijan puntos superficiales que se corresponden con una cuadrícula. Los puntos de la cuadrícula están separados entre sí normalmente entre 2,5 y 50 μm , especialmente entre 12,5 y 50 μm . El número de puntos de medición se encuentra normalmente en el intervalo de 50 a 5000.

Los datos obtenidos se comparan entonces con una superficie ideal. Para esto se supone que la región superficial medida puede representarse mediante un segmento de una superficie esférica. Esta superficie esférica idealizada puede determinarse matemáticamente calculando el segmento a partir de una superficie esférica que se ajusta óptimamente a la topografía experimentalmente determinada. La función que se minimiza es la distancia cuadrática media de los puntos medidos del perfil de la superficie esférica. Los parámetros libres son a este respecto las coordenadas del centro de la esfera (x_{0s} , y_{0s} , z_{0s}), así como el radio de la esfera R. La rugosidad puede entonces determinarse finalmente mediante las distancias d_i de los puntos medidos del perfil en la superficie esférica ideal. Para esto se determina un valor cuadrático medio

$$\sigma_d = \sqrt{\sum_{i=1}^N d_i^2} / \sqrt{N}$$

5 En la presente solicitud, σ_d se designa la "rugosidad media". La rugosidad media para un núcleo de pella liso o una pella lisa asciende normalmente a menos de 10 μm y preferiblemente a menos de 7,5 μm . La rugosidad media relativa, es decir, la rugosidad dividida entre el radio de la esfera R, asciende preferiblemente a menos del 2%, especialmente a menos del 1,5%, y de manera muy especialmente preferida a menos del 1,2%.

10 Basándose en las mediciones anteriormente descritas, la naturaleza lisa de la superficie de un núcleo que contiene principio activo también puede describirse por otros parámetros. Un parámetro es la desviación máxima, es decir, la distancia absoluta máxima de un punto del perfil desde la superficie lisa ideal. Este valor asciende preferiblemente a no más de 40 μm , especialmente a no más de 30 μm , todavía más preferiblemente a no más de 25 μm , y de manera muy especialmente preferida a no más de 20 μm .

Para una pella esférica también puede especificarse una desviación relativa máxima. Por ésta debe entenderse la desviación absoluta máxima dividida entre el radio de la esfera determinado en el marco de la optimización. La desviación relativa máxima asciende preferiblemente a no más del 5%, especialmente a no más del 3%.

Un procedimiento preferido para determinar la rugosidad de una pella se describe posteriormente.

15 Una liberación de principio activo independiente del pH significa que la liberación de principio activo no varía significativamente cuando las pellas según la invención se exponen a medios con valores de pH como se encuentran en las distintas secciones del tubo gastrointestinal. Estos valores de pH se encuentran en el intervalo de 1,0 a 8,0.

20 Los procedimientos para determinar la liberación de principio activo se definen en el documento USP (farmacopea estadounidense) y en la PH. EUR. Aquí se hace referencia a estos procedimientos. Especialmente se usa un aparato de palas. La velocidad de agitación asciende a 50 revoluciones por minuto. La temperatura del medio de prueba asciende a 37 °C. Como medio de prueba se usa un tampón fosfato con un valor de pH de 6,8.

Según un aspecto de la invención, la liberación de principio activo se realiza con un perfil determinado. El perfil presenta una fase de latencia, liberándose durante la fase de latencia una proporción del 5% en peso o menos del principio activo. La fase de latencia dura de 60 a 840 minutos, preferiblemente de 60 minutos a 540 minutos.

25 Según un aspecto de la invención, después de una fase de latencia en el transcurso de 60 minutos, preferiblemente en el transcurso de 30 minutos, se libera al menos el 80% en peso del principio activo todavía presente. Según otro aspecto de la invención, la liberación del principio activo después de una fase de latencia asciende a entre el 3 y el 25% en peso por hora, preferiblemente entre el 3 y el 15% en peso por hora, y especialmente entre el 3 y el 6,5% en peso por hora.

30 Formas de realización preferidas - Pellas

Las pellas farmacéuticas según la invención presentan un núcleo que contiene uno o varios principios activos. Se prefieren principios activos con alta solubilidad en agua. Además, se prefieren sales solubles en agua de principios activos difícilmente solubles en agua. Un ejemplo de esto es ADD 006 con una solubilidad en agua de aproximadamente 210 mg/ml a 25 °C.

35 El núcleo contiene además normalmente uno o varios aglutinantes. Se prefieren aglutinantes solubles en agua. A éstos pertenecen carboximetilcelulosa de calcio, polímeros basados en ácido acrílico (Carbopol), gelatinas, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol (macrogol), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, polímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno (poloxámeros), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona (povidona) y almidón. Aglutinantes preferidos comprenden gelatinas, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (povidona). Se prefiere muy especialmente polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona (povidona) está comercialmente disponible de forma adecuada, por ejemplo, como Kollidon 30.

45 El núcleo puede contener además vehículos o cargas. Son adecuados, por ejemplo, hidratos de carbono. Como ejemplos pueden mencionarse hidratos de carbono solubles en agua como dextrano, dextrina, dextrosa (glucosa), fructosa, lactosa, maltodextrina, manitol, sacarosa, sorbitol y xilitol. Otro ejemplo de un vehículo o carga es celulosa microcristalina.

El núcleo puede contener otros constituyentes opcionales. Pueden estar contenidos adicionalmente excipientes tanto solubles en agua como también insolubles en agua. A éstos pertenecen conservantes, estabilizadores físicos y estabilizadores químicos, como componentes ácidos, básicos o de tamponamiento. Además, pueden estar contenidos humectantes y solubilizantes. Los núcleos pueden además contener sustancias osmóticamente activas.

5 Esto se prefiere especialmente en principios activos que sólo son poco solubles en agua. Aquí, una sustancia osmóticamente activa puede servir de agente de arrastre. A los constituyentes opcionales también pertenecen agentes antiadherentes.

El núcleo de pella puede estar recubierto con una capa protectora. Materiales preferidos son polímeros solubles en agua, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa.

10 Según la invención, los núcleos de pella que se proveen del recubrimiento que controla la liberación de principio activo serán en la medida de lo posible redondos y en la medida de lo posible lisos. Por tanto, para poder comprobar la calidad de núcleos de pella o pellas se establece un límite superior para la rugosidad. Para determinar la rugosidad de una pella se registra el perfil superficial de un segmento adecuadamente seleccionado, preferiblemente sin contacto con procedimientos ópticos, por ejemplo, usando un perfilómetro láser de autoenfoco, como un perfilómetro láser UBM. Su modo de operación puede describirse del siguiente modo:

15 Un rayo láser se proyecta mediante una sistema óptico sobre la superficie de la estructura que va a medirse (segmento de la superficie de un núcleo de pella o pella). El cabezal sensor está constituido por un sistema de lentes y dos fotodetectores dispuestos simétricamente con respecto a sus ejes ópticos. A la altura del sistema de enfoque del sistema de lentes está montado un diafragma que corta la imagen del rayo láser en un sitio. Si la muestra se encuentra en el foco del sensor, entonces el rayo láser reflejado en la muestra se enfoca en la región del diafragma y no se corta. En este caso, ambos detectores miden la misma intensidad. Si la muestra se encuentra dentro de la región del foco, entonces no se genera ninguna imagen nítida del rayo láser. Más bien está presente en la región del diafragma una distribución de intensidad más ancha que es cortada por ésta. Como consecuencia, los detectores miden diferentes intensidades. Para la medición de la diferencia de altura Δh , el cabezal sensor se mueve verticalmente hasta que la muestra se encuentre de nuevo en foco y ambos detectores midan la misma intensidad. El desplazamiento vertical del sensor, que se realiza mediante elementos de posicionamiento magnéticos, representa entonces la diferencia de altura. Mientras que el cabezal sensor mide continuamente la altura de la muestra, ésta se mueve a lo largo mediante una mesa x-y motorizada debajo del cabezal sensor. La resolución lateral del perfilómetro se encuentra a este respecto a $0,5 \mu\text{m}$, que se determina esencialmente por el diámetro del rayo. El fabricante especifica que la precisión vertical es 100 nm .

20 El segmento que va a medirse de la superficie se establece de forma que cubra estructuras de perfil típicas. Por ejemplo, en una pella esférica con un radio entre 400 y $600 \mu\text{m}$ puede barrerse una región superficial de $600 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$. El barrido se realiza en trece barridos de líneas paralelos a distancias de $50 \mu\text{m}$. En los barridos de líneas individuales, el barrido se realiza en intervalos de $2,5 \mu\text{m}$, lo que conduce a un número total de 241 puntos por barrido de líneas.

25 La evaluación matemática de los datos está normalmente asociada a una reducción de datos. Durante el inicio del barrido de filas, el instrumento óptico debe alcanzar inicialmente un enfoque sobre la superficie. Por este motivo, las primeras mediciones tienen incertidumbres. Por tanto, los quince primeros puntos de medición de cada barrido de filas se excluyen del análisis. Como ocasionalmente en los primeros barridos de filas no se alcanza ninguna convergencia del procedimiento de enfoque, lo que puede tener su causa en que el punto inicial o el punto final del barrido de filas se encuentra fuera del perímetro de la partícula esférica, aquellos barridos de filas se excluyen del análisis. Problemas de enfoque similares aparecen ocasionalmente en los últimos barridos de filas, que entonces también se excluyen del análisis.

30 Los datos del barrido de filas se eliminan selectivamente un factor de 5 , lo que conduce a una reducción de los $241 - 15$ puntos de medición por fila a normalmente 45 puntos de medición por fila. Se ha mostrado experimentalmente que esto no conduce a ninguna pérdida significativa de una estructura del perfil superficial, ya que estructuras de perfil típicas se extienden más de 50 a $100 \mu\text{m}$.

35 Como ya se ha especificado, un segmento de una superficie esférica ideal se ajusta entonces al conjunto reducido de puntos de datos según el procedimiento de mínimos cuadrados. Se recurre a desviaciones de la superficie ideal como medida de la rugosidad. Para esto puede definirse una rugosidad media σ_d .

40 Este parámetro de textura se corresponde con las definiciones habituales de la rugosidad cuadrática media R_{RMS} ampliamente adoptada para superficies texturizadas planas. Adicionalmente todavía se define una rugosidad cuadrática media relativa que puede calcularse a partir de la rugosidad media previamente definida σ_d y el radio de la esfera R según σ_d/R . La rugosidad cuadrática media relativa también se especifica en la presente solicitud en porcentaje ($\sigma_d/R \times 100\%$).

Los núcleos de pella con superficie lisa, como se ha descrito previamente, están provistos según la invención de un recubrimiento que controla la liberación de principio activo independientemente del pH.

5 Los recubrimientos para la liberación de principio activo independiente del pH contienen preferiblemente un polímero que se selecciona de entre copolímero de metacrilato de amonio, acetato-butirato de celulosa, acetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, etilcelulosa, poli(acrilato de etilo-acrilato de metilo) y poli(acetato de vinilo). Se prefiere especialmente poli(acetato de vinilo). En el uso de formadores de película de este tipo, la liberación de principio activo de las pellas puede modificarse mediante el espesor de capa de la película aplicada y mediante la selección de excipientes adicionales adecuados (especialmente formadores de poros).

10 Correspondientemente, el recubrimiento para controlar la liberación de principio activo independiente del pH puede contener formadores de poros, especialmente polímeros solubles en agua u otros compuestos solubles en agua.

15 El recubrimiento para controlar la liberación de principio activo independiente del pH también puede contener plastificantes. A éstos pertenecen citrato de acetiltributilo, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltrietilo, sorbitol de glicerina, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, estalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, citrato de dietilo, citrato de tributilo, glicerol, tributirato, polietilenglicol, propilenglicol y mezclas de los mismos.

En el recubrimiento también puede estar contenido un agente antiadherente. Un ejemplo del mismo es talco.

Las pellas según la invención también pueden presentar un recubrimiento protector externo. Materiales preferidos para esto son polímeros solubles en agua, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Usando las pellas según la invención pueden proporcionarse formas de administración multiparticuladas. Por ejemplo, las pellas pueden envasarse en cápsulas. Pero a partir de las pellas también pueden proporcionarse comprimidos.

Formas de realización preferidas - Procedimientos de preparación

25 Según la invención también se proporcionan procedimientos de preparación. A éstos pertenecen procedimientos para la preparación de núcleos de pellas, así como procedimientos para el revestimiento de núcleos de pellas, pero no estando limitada la invención a un modo de procedimiento determinado.

30 Un procedimiento para la preparación de núcleos de pellas es la aglomeración en lecho fluidizado. La granulación puede realizarse sin núcleos semilla. De esta manera pueden prepararse núcleos de pella con una proporción de principio activo comparativamente muy alta. Por ejemplo, pueden prepararse núcleos de pella que contienen 80 partes en peso o más, preferiblemente 90 partes en peso o más, de principio activo, así como además un aglutinante. Con ayuda de un tamiz, con el que se extraen continuamente núcleos de pella del proceso, puede alcanzarse una distribución de tamaños de grano muy estrecha. Por ejemplo, puede obtenerse un producto de núcleos de pellas en el que el 95% en peso o más, preferiblemente el 99% en peso o más, de los núcleos de pellas presentan un tamaño entre 100 y 300 μm o también entre 200 y 300 μm .

35 Para la realización del procedimiento, un líquido, preferiblemente disolución o dispersión acuosa, con un principio activo y dado el caso uno o varios excipientes, como un aglutinante, se inyecta al principio del proceso por la parte inferior en una unidad de lecho fluidizado vacío. Mediante la granulación por pulverización se forman núcleos semilla para la peletización. Mediante la adición de otros materiales, los núcleos alcanzan finalmente un tamaño tal que son descargados de la unidad por un tamiz.

40 Dispositivos adecuados para realizar una aglomeración en lecho fluidizado se describen en los documentos EP 163 836 B1, EP 332 031 B1, así como en el documento EP 332 929 B1.

45 Otro procedimiento para la preparación de núcleos de pellas comprende proporcionar núcleos semilla y la posterior aplicación de una capa de principio activo (estratificación, de "layering"). Un principio activo, dado el caso junto con otras sustancias contenidas, se aplica a este respecto sobre los núcleos. Esto puede realizarse en una unidad de lecho fluidizado, introduciéndose un material pulverulento y un líquido que permite una unión de los constituyentes del polvo a los núcleos. En el caso del polvo puede tratarse de un principio activo o una mezcla de un principio activo y uno o varios excipientes. En el caso del líquido puede tratarse de agua o un disolvente orgánico; el líquido también puede ser una disolución o dispersión.

50 Se prefiere además un procedimiento para la preparación de núcleos de pellas que contienen principio activo en el que los núcleos semilla se recubren, por ejemplo en un aparato de lecho fluidizado, con una disolución o dispersión que contiene un principio activo y dado el caso uno o varios excipientes.

La preparación anteriormente descrita de núcleos de pellas mediante la aplicación de una capa de principio activo sobre núcleos semilla se realiza preferiblemente en un aparato de lecho fluidizado con utilización de Wurster (según el procedimiento de Wurster).

5 Otro procedimiento para la preparación de núcleos de pellas comprende en una primera etapa proporcionar un material de partida en polvo. El material de partida en polvo comprende un vehículo. El material de partida en polvo se somete preferiblemente a un tratamiento, por ejemplo, en una mezcladora de cizallamiento, para destruir agregados. En el caso del material de partida en polvo también puede tratarse de una mezcla de un vehículo y una o varias otras sustancias contenidas de los núcleos de pellas que van a prepararse, por ejemplo, aglutinantes. En este caso, la proporción del material de partida en polvo normalmente contiene la mezcla de los componentes.

10 Preferiblemente se usa un material de partida en polvo cuyo tamaño de grano está limitado. El material de partida en polvo comprende especialmente un vehículo cuyo tamaño de grano está limitado. Además, se prefiere una estrecha distribución de tamaños de grano para el material de partida en polvo y especialmente para el vehículo.

15 Por ejemplo, en la preparación de núcleos de pellas con un tamaño de 300 a 500 μm ha dado buen resultado usar un material de partida en polvo, especialmente un vehículo, en el que el residuo de tamizado a una abertura de malla del tamiz de 160 μm asciende a menos del 10% en peso y especialmente a menos del 5% en peso. Además, se prefieren material de partida en polvo, especialmente polvo de un vehículo, en el que el residuo de tamizado a una abertura de malla del tamiz de 40 μm se encuentre en el intervalo del 50 al 80% en peso. Con especial preferencia, el residuo de tamiz a una abertura de malla de 160 μm se encuentra en el intervalo del 1 al 5% en peso y a una abertura de malla de 40 μm en el intervalo del 50 al 70% en peso.

20 El material de partida en polvo puede humedecerse antes de la etapa de peletización. Para esto se mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable. A este respecto puede tratarse del mismo diluyente que el que se utiliza en la posterior etapa de peletización, o de un diluyente de diferente composición. En el caso del diluyente puede tratarse de un líquido orgánico. Preferiblemente se trata de agua o una disolución o dispersión acuosa. En el líquido pueden estar presentes como constituyentes un aglutinante y/o un principio activo y/u otras sustancias contenidas del núcleo. La cantidad del diluyente farmacéuticamente aceptable se mide preferiblemente de forma que se obtenga un material de partida en polvo humedecido, encontrándose la cantidad de líquido añadida por debajo de la cantidad que es necesaria para la formación de estructuras de gránulo. Preferiblemente se proporciona un humedecimiento uniforme del material de partida en polvo. Esto puede realizarse usando una mezcladora adecuada, como una mezcladora de cizallamiento.

30 Si se utilizan varios componentes pulverulentos, la mezcla y el humedecimiento previo pueden realizarse en una etapa, por ejemplo, en una mezcladora de alta velocidad.

En la etapa de peletización se forman pellas a partir del material de partida, dado el caso previamente humedecido bajo la adición de un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable. Para la naturaleza del diluyente rigen los mismos criterios que para los diluyentes usados para el humedecimiento previo.

35 El diluyente puede contener un principio activo.

40 También es posible introducir constituyentes pulverulentos, por ejemplo, principio activo pulverulento, durante la peletización si se asegura una mezcla homogénea mediante el control de proceso. Como las pellas según la invención contienen un principio activo, éste debe estar contenido en el material de partida en polvo o introducirse durante la peletización como constituyente del diluyente o en forma de polvo. También son posibles combinaciones de estas medidas.

Según una forma de realización preferida, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

(a) Proporcionar un material de partida en polvo que comprende un vehículo;

(b) Introducir el material de partida en polvo, que opcionalmente está humedecido con un diluyente líquido farmacéuticamente adecuado, en un dispositivo que presenta:

45 una cámara del rotor con una pared cilíndrica que se extiende axialmente,
un dispositivo para conducir aire por la cámara del rotor desde el fondo,
un dispositivo de pulverización para la introducción de líquido en la cámara,
uno o varios orificios de entrada para la introducción de la mezcla en polvo,

5 un rotor que gira alrededor de un eje de rotor vertical, estando dispuesto el rotor en la cámara de rotor, presentando una superficie horizontal central y en al menos el tercio externo del rotor la forma de una superficie lateral cónica con una pendiente dirigida hacia afuera y hacia arriba entre 10° y 80°, presentando la superficie lateral cónica un borde superior que se encuentra en un plano que es perpendicular al eje de rotación,

10 una pluralidad de paletas directrices respectivamente con un extremo externo que está fijado estáticamente a la pared cilíndrica de la cámara del rotor por encima del plano que se forma desde el borde superior de la superficie lateral cónica del rotor, y un extremo interno que se extiende en la cámara del rotor y está dispuesto tangencialmente a la pared cilíndrica de la cámara del rotor y en sección transversal al eje de rotación presenta esencialmente la forma de un arco circular o una espiral,

(c) Rotación del rotor, de manera que el producto, que se circula mediante energía cinética durante un periodo de tiempo suficiente, se mueve del rotor a la superficie interna de las paletas directrices, antes de caer de nuevo sobre el rotor, mientras que opcionalmente se introduce aire y/o un líquido farmacéuticamente aceptable en la cámara del rotor, de manera que se formen pellas sólidas con un diámetro deseado.

15 Un dispositivo adecuado para la realización del primer procedimiento para la preparación de núcleos de pellas se ha descrito en el documento DE 197 50 042 A1.

Durante la formación de pellas se introduce un diluyente farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito esto previamente. La cantidad se elige especialmente en función de los componentes del material de partida, el tamaño de pella deseado, así como los otros parámetros de operación, por ejemplo, la cantidad de aire introducido

20 Los núcleos de pellas finalmente obtenidos se secan.

25 Preferiblemente se comprueba si los núcleos de pellas preparados satisfacen los requisitos de la invención. Especialmente se comprueba si está presente un producto de núcleo de pella según la invención. Esto significa que preferiblemente las pellas del producto de núcleo de pella obtenido, que consiste en un colectivo o una pluralidad de núcleos de pellas, son principalmente esféricas y presentan superficies lisas. Al menos el 90% de los núcleos de pellas de un producto de núcleo de pella cumplen preferiblemente los requisitos según la invención referentes a forma esférica y superficie lisa.

30 Las pellas obtenidas pueden usarse como producto de pella que comprende una pluralidad de pellas. Un producto de pella comprende un colectivo de pellas, normalmente 50 o más, preferiblemente 100 o más pellas. Un producto de pella según la invención comprende principalmente pellas que cumplen los criterios según la invención. Al menos el 90%, especialmente al menos el 95%, y de manera muy especialmente preferida al menos el 98% de las pellas presentan preferiblemente una relación longitud-anchura de menos de aproximadamente 1,4, preferiblemente de menos de aproximadamente 1,3, muy preferiblemente de menos de aproximadamente 1,2, todavía muy preferiblemente de menos de aproximadamente 1,1, y especialmente de menos de aproximadamente 1,05. Las pellas que presentan las relaciones longitud-anchura preferidas también presentan preferiblemente los otros requisitos de pellas según la invención, especialmente también los requisitos que están especificados en las reivindicaciones y en la descripción.

35 Los núcleos de pellas obtenidos según uno de los anteriores procedimientos pueden proveerse dado el caso de uno o varios recubrimientos según procedimientos en sí conocidos. A éstos pertenecen recubrimientos de formadores de película solubles en agua.

40 Los núcleos de pellas - con o sin recubrimiento, como un recubrimiento de un formador de película soluble en agua, se recubren con un polímero para la liberación de principio activo independiente del pH.

45 Según la invención pueden prepararse además comprimidos comprimiendo pellas farmacéuticas, dado el caso junto con excipientes. A este respecto, según la invención es posible obtener comprimidos, desplazando paralelamente la curva de liberación del principio activo en comparación con la curva de liberación de las pellas. En otras palabras, se acorta la fase de latencia que aparece en la liberación de los comprimidos en comparación con la fase de latencia que aparece en la liberación de las pellas, mientras que permanece esencialmente invariable la pendiente de la curva de liberación. El comportamiento de liberación puede medirse como ya se ha descrito previamente.

Los siguientes ejemplos de preparación, ejemplos y ejemplos de prueba explican la invención. Como principio activo se utiliza a este respecto ADD 006 cuya solubilidad en agua a 25 °C asciende aproximadamente a 210 mg/ml.

50 **Ejemplo de preparación 1**

El ejemplo se refiere a la preparación de pellas que contienen ADD 006.

ES 2 434 416 T3

Para la preparación de núcleos de pellas con el principio activo ADD 006 se usan los siguientes materiales de partida:

Esferas de azúcar (núcleos semilla)	300 g
Syloid 244 FP (dióxido de silicio precipitado)	45 g
ADD 006	1200 g
Agua desmineralizada	2757 g

5 Una proporción del agua desmineralizada (2457 g) se calienta a aproximadamente 60 °C. ADD 006 se disuelve en el agua caliente. El dióxido de silicio (Syloid 244 FP) se suspende diez minutos en otra proporción del agua desmineralizada (300 g) con un homogeneizador. A continuación se vierte la dispersión de dióxido de silicio en la disolución de principio activo. La mezcla resultante (dispersión de recubrimiento) se mantiene con agitación a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

10 Para el revestimiento, los núcleos semilla se ponen en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado (Glatt GPCG I). A continuación, la dispersión de revestimiento se pulveriza con una tasa de pulverización inicial de 6 g/min. La tasa de pulverización se eleva a continuación a 8 a 10 g/min. La temperatura del aire de entrada durante el revestimiento asciende a aproximadamente 55 °C.

Después de pulverizar la dispersión de revestimiento, los núcleos obtenidos se secan en el aparato durante diez minutos a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 60 °C. A continuación, los núcleos se extraen y se secan posteriormente durante la noche a 45 °C.

15 En el modo descrito anteriormente, los núcleos de ADD 006 pueden obtenerse con un contenido de principio activo del 77,67% en peso.

Los núcleos que contienen principio activo obtenidos pueden proveerse de un recubrimiento que controla la liberación de principio activo independientemente del pH. Un material de recubrimiento adecuado es poli(acetato de vinilo). El lote de ejemplo se basa en los siguientes materiales de partida:

Núcleos de ADD 006 (como se ha descrito previamente)		300,00 g
Kollicoat SR 30 D (dispersión de poli(acetato de vinilo))	277,78 g (contenido de sólidos: 83,33 g)	
Avicel PH 105 (celulosa microcristalina)		5,00 g
Citrato de trietilo		8,33 g
Talco		8,33 g
Agua desmineralizada		280,00 g

20 Para la preparación de la dispersión de recubrimiento, la celulosa microcristalina se dispersa inicialmente en el agua desmineralizada usando un homogeneizador y se agita durante cinco minutos. Después se añaden citrato de trietilo y talco a la dispersión y la dispersión se homogeneiza de nuevo durante diez minutos. La dispersión de poli(acetato de vinilo) se tamiza y se mezcla lentamente con agitación con la dispersión de excipiente previamente obtenida. La dispersión de recubrimiento obtenida se agita durante una hora antes de empezar con el recubrimiento con película de los núcleos.

25

La aplicación del recubrimiento se realiza en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado (Glatt GPCG I). Los núcleos que contienen principios activos se calientan a aproximadamente 30 °C. A continuación, la dispersión de recubrimiento se pulveriza con una tasa de pulverización de aproximadamente 7 a 8 g/min. La temperatura del aire de entrada asciende a este respecto a aproximadamente 35 °C.

30 Bajo las mismas condiciones que antes, a continuación todavía se aplica inicialmente una primera fase de peletización externa. A este respecto se usan los siguientes excipientes en las siguientes cantidades:

ES 2 434 416 T3

Syloid 244 FP (dióxido de silicio precipitado)	7,03 g
Pharmacoat 603 (hidroxipropilmetilcelulosa)	1,07 g
Agua desmineralizada	50,81 g

Se disuelve hidroxipropilmetilcelulosa en el agua, y a continuación se añade el dióxido de silicio en porciones con agitación. Después de aplicar esta dispersión sobre las pellas recubiertas, las pellas se sacan del aparato de lecho fluidizado. Luego se mezclan con los siguientes constituyentes como segunda fase de pella externa:

Syloid 244 FP (dióxido de silicio precipitado)	4,13 g
Talco	4,13 g

- 5 Las pellas mezcladas con estos excipientes se mezclan durante cinco minutos en una mezcladora de difusión (Turbula T2C). El producto obtenido se seca posteriormente durante la noche en una estufa ventilada a 60 °C.

Ejemplo de preparación 2

El ejemplo se refiere a la preparación de pellas que contienen ADD 006, así como al tratamiento posterior de las pellas para dar comprimidos.

- 10 La preparación de núcleos de pellas con el principio activo ADD 006 se realiza del mismo modo que en el Ejemplo de preparación 1. Para una preparación con una concentración de dosis de 200 mg de ADD 006 se usan materiales de partida en las siguientes proporciones cuantitativas:

Esferas de azúcar NF (núcleos semilla)	50,000 mg
ADD 006	200,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	7,500 mg
Subtotal	257,500 mg

Los núcleos de pellas que contienen principio activo se proveen de un recubrimiento para la liberación controlada. Así se investigan dos formulaciones distintas. Las proporciones cuantitativas en la primera formulación, referidas a 257,500 mg de núcleos que contienen principio activo, son del siguiente modo:

Dispersión de poli(acetato de vinilo), sólidos	75,100 mg
Talco (10%)	7,500 mg
Citrato de trietilo (10%)	7,500 mg
Subtotal	90,100 mg

- 15 En la segunda formulación para el recubrimiento para la liberación controlada se utiliza una menor cantidad de plastificante (citrato de trietilo). Las proporciones cuantitativas de la formulación, referidas a 257,500 mg de núcleos de pellas que contienen principio activo, son del siguiente modo:

Dispersión de poli(acetato de vinilo), sólidos	76,700 mg
Talco (10%)	7,700 mg
Citrato de trietilo (7,5%)	5,800 mg
Subtotal	90,100 mg

- 20 Basándose en las formulaciones se preparan pellas recubiertas como se ha descrito en el Ejemplo de preparación 1. Sobre las pellas se aplica a continuación un recubrimiento protector (2%). Las proporciones cuantitativas de los componentes de este recubrimiento protector son del siguiente modo:

ES 2 434 416 T3

Hidroxiopropilmetilcelulosa	3,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,500 mg
Subtotal	7,000 mg

Las pellas obtenidas se usan a continuación para preparar comprimidos. La fase de compresión contiene las siguientes proporciones cuantitativas de excipientes:

Celulosa microcristalina	105,9 mg
Lactosa	337,3 mg
Almidón de maíz	53,0 mg
Crospovidona	26,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,6 mg
Estearato de magnesio	5,3 mg
Subtotal	529,6 mg

5 Las pellas provistas del recubrimiento que controla la liberación de principio activo y el recubrimiento protector se mezclan con los excipientes mencionados y se comprimen dando comprimidos. Se obtienen comprimidos con un peso de 884,200 mg que contienen 200,000 mg de ADD 006.

De manera correspondiente también pueden obtenerse comprimidos de otras concentraciones de dosis.

Ejemplo 1

10 El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. Especialmente se ilustra que el perfil de liberación puede ajustarse proveyendo núcleos de pellas según la invención con recubrimientos que controlan la liberación, variando la composición de los recubrimientos.

La liberación se determinó respectivamente con un aparato de palas (USP/PH. EUR.) a una velocidad de agitación de 50 revoluciones por minuto en tampón fosfato a pH 6,8 como medio de prueba a una temperatura de 37 °C.

15 Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo ADD 006, como se ha descrito en los Ejemplos de preparación 1 y 2. Estas pellas se recubrieron luego para controlar la liberación. Para esto se usó una dispersión de poli(acetato de vinilo) con un contenido de talco (10% en peso) y citrato de trietilo (10% en peso). El espesor del recubrimiento se varió utilizando distintas cantidades de dispersión de recubrimiento con poli(acetato de vinilo), así como 10% en peso de talco y 10% en peso de citrato de trietilo, referidos respectivamente a la cantidad de sólido de poli(acetato de vinilo). Estas cantidades ascendieron en los experimentos individuales, referidas a los núcleos de pellas que contienen principio activo, al 30% en peso, 32,5% en peso, 35% en peso, 37,5% en peso, así como al 20 40% en peso. Las pellas con un recubrimiento del 40% en peso de la composición de poli(acetato de vinilo) anterior se proveyeron además con 2% en peso de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal, calculándose el último dato de porcentaje en peso a partir del peso de los constituyentes sólidos del recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo).

25 Las muestras de los lotes individuales se sometieron luego respectivamente a pruebas de liberación. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

Ejemplo 2

30 El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. Especialmente se ilustra que el perfil de liberación puede ajustarse proveyendo núcleos de pellas según la invención con recubrimientos que controlan la liberación, variando la composición de los recubrimientos.

Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo ADD 006, como se ha descrito en los Ejemplos de

preparación 1 y 2. Estas pellas se recubrieron luego para controlar la liberación. Para esto se usó una dispersión de poli(acetato de vinilo) con un contenido de talco (10% en peso) y citrato de trietilo (7,5% en peso). El espesor del recubrimiento se varió utilizando distintas cantidades de dispersión de recubrimiento con poli(acetato de vinilo), así como 10% en peso de talco y 7,5% en peso de citrato de trietilo, referidos respectivamente a la cantidad de sólido de poli(acetato de vinilo). Estas cantidades ascendieron en los experimentos individuales, referidas a los núcleos de pellas que contienen principio activo, al 30% en peso, 32,5% en peso, 35% en peso, 37,5% en peso, así como al 40% en peso. Las pellas con un recubrimiento del 40% en peso de la composición de poli(acetato de vinilo) anterior se proveyeron además con 2% en peso de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal, calculándose el último dato de porcentaje en peso a partir del peso de los constituyentes sólidos del recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo). Las muestras de los lotes individuales se sometieron luego respectivamente a pruebas de liberación. Las pruebas de liberación se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

Ejemplo 3

El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. El ejemplo ilustra especialmente la influencia de la formación de comprimidos en el perfil de liberación.

Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo ADD 006, como se ha descrito en los Ejemplos de preparación 1 y 2. Estas pellas se recubrieron luego para controlar la liberación. Para esto se usó una dispersión de poli(acetato de vinilo) con un contenido de talco (10% en peso) y citrato de trietilo (10% en peso). Las pellas se proveyeron de una cantidad del 40% en peso de dispersión de recubrimiento, resultando el dato del porcentaje en peso del contenido de sólidos del recubrimiento (poli(acetato de vinilo), talco y citrato de trietilo), referido al peso de los núcleos de pellas. Las pellas se proveyeron luego con 2% en peso de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal, calculándose el último dato de porcentaje en peso a partir del peso de los constituyentes sólidos del recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo). El comportamiento de liberación de estas pellas se muestra en la Fig. 3.

A partir de las pellas se prepararon además comprimidos. También se investigó el comportamiento de liberación de los comprimidos, como se ha descrito en el Ejemplo 1, y se representa en la Fig. 3.

Ejemplo 4

El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. El ejemplo ilustra especialmente la influencia de la formación de comprimidos en el comportamiento de liberación.

Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo ADD 006, como se ha descrito en los Ejemplos de preparación 1 y 2. Estas pellas se recubrieron luego para controlar la liberación. Para esto se usó una dispersión de poli(acetato de vinilo) con un contenido de talco (10% en peso) y citrato de trietilo (7,5% en peso). Las pellas se proveyeron de una cantidad del 40% en peso de dispersión de recubrimiento, resultando el dato del porcentaje en peso del contenido de sólidos del recubrimiento (poli(acetato de vinilo), talco y citrato de trietilo), referido al peso de los núcleos de pellas. Las pellas se proveyeron luego con 2% en peso de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal, calculándose el último dato de porcentaje en peso a partir del peso de los constituyentes sólidos del recubrimiento protector, referido al peso de las pellas con el recubrimiento de poli(acetato de vinilo). El comportamiento de liberación de estas pellas se muestra en la Fig. 4.

A partir de las pellas se prepararon además comprimidos. También se investigó el comportamiento de liberación de los comprimidos, como se ha descrito en el Ejemplo 1, y se representa en la Fig. 4.

Ejemplos de prueba

Los siguientes ejemplos se refieren a la investigación de núcleos de pellas para determinar la rugosidad superficial.

Ejemplo de prueba 1

Se investigaron pellas de la designación de lote SFD E 0724. Una micrografía electrónica de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 6. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser, como se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 7 A como gráfico de superficie y en la Fig. 7 B como diagrama de contorno. Para el cálculo de la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido, como se ha descrito previamente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 7 C, el diagrama de contorno correspondiente en la Fig. 7 D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 385 μm ; 324 μm y -

293 μm . El radio óptimo R ascendió a 516 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 7 E. En esta figura, el eje horizontal designa los puntos de datos medidos. El eje vertical designa la distancia de los puntos de perfil medidos de la superficie de la esfera ideal con las coordenadas del centro y el radio, como se ha especificado anteriormente. Los puntos de datos se distribuyen uniformemente por encima y por debajo del eje horizontal.

El análisis estadístico de datos muestra que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 13,6 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 2,64%. La rugosidad absoluta presenta un valor de más de 50 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

Ejemplo de prueba 2

Otra pella del mismo lote que ya se había mencionado en el Ejemplo de prueba 1 se investigó de la misma forma que se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 8 A como gráfico de superficie y en la Fig. 8 B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducido que se usó para el cálculo de la rugosidad es la base del gráfico de superficie, que se muestra en la Fig. 8 C, así como del diagrama de contorno, que se muestra en la Fig. 8 D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 434 μm ; 336 μm y - 841 μm . El radio óptimo R ascendió a 983 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 8 E. El análisis estadístico de datos muestra que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 15,9 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 1,62%. La rugosidad absoluta presenta un valor de más de 50 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

Ejemplo de prueba 3

Se investigaron pellas de la designación de lote SFD E 0718. Una micrografía electrónica de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 9. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser, como se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 10 A como gráfico de superficie y en la Fig. 10 B como diagrama de contorno. Para el cálculo de la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido, como se ha descrito previamente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 10 C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 10 D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 391 μm ; 337 μm y - 680 μm . El radio óptimo R ascendió a 713 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 10 E. El análisis estadístico de datos da como resultado que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 10,7 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 1,5%. La rugosidad absoluta presenta un valor de aproximadamente 50 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

Ejemplo de prueba 4

Otra pella del mismo lote que ya se había mencionado en el Ejemplo de prueba 3 se investigó de la misma forma que se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 11 A como gráfico de superficie y en la Fig. 11 B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducido que se usó para el cálculo de la rugosidad es la base del gráfico de superficie, que se muestra en la Fig. 11 C, así como del diagrama de contorno, que se muestra en la Fig. 11 D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 309 μm ; 297 μm y - 656 μm . El radio óptimo R ascendió a 804 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 11 E. El análisis estadístico de datos muestra que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 14,31 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 1,78%. La rugosidad absoluta presenta un valor de 45 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado no cumple los criterios según la invención del núcleo de pella con superficie lisa.

Ejemplo de prueba 5

Se investigaron pellas de la designación de lote SFD E 0572. Una micrografía electrónica de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 12. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser, como se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 13 A como gráfico de superficie y en la Fig. 13 B como diagrama de contorno. Para el cálculo de la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido, como se ha descrito previamente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de

datos reducido se muestra en la Fig. 13 C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 13 D.

- 5 Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 349 μm ; 315 μm y -369 μm . El radio óptimo R ascendió a 595 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 13 E. El análisis estadístico de datos da como resultado que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 5,5 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 0,92%. La rugosidad absoluta presenta un valor de 17 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

Ejemplo de prueba 6

- 10 Se investigaron pellas de la designación de lote SFD E 0614. Una micrografía electrónica de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 14. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser, como se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 15 A como gráfico de superficie y en la Fig. 15 B como diagrama de contorno. Para el cálculo de la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido, como se ha descrito previamente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 15 C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 15 D.

- 15 Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 293 μm ; 919 μm y -358 μm . El radio óptimo R ascendió a 677 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 15 E. El análisis estadístico de datos da como resultado que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 7,1 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 1,06%. La rugosidad absoluta presenta un valor de 19 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.
- 20

Ejemplo de prueba 7

- 25 Otra pella del mismo lote que ya se había mencionado en el Ejemplo de prueba 6 se investigó de la misma forma que se ha descrito previamente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 16 A como gráfico de superficie y en la Fig. 16 B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducido que se usó para el cálculo de la rugosidad es la base del gráfico de superficie, que se muestra en la Fig. 16 C, así como del diagrama de contorno, que se muestra en la Fig. 16 D.

- 30 Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del centro de esta esfera se determinaron a 272 μm ; 200 μm y -491 μm . El radio óptimo R ascendió a 652 μm . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 16 E. Los análisis estadísticos de datos muestran que la rugosidad media σ_d tiene el valor de 8,2 μm y que la rugosidad media relativa σ_d/R tiene el valor del 1,26%. La rugosidad absoluta presenta un valor de 30 μm . Por tanto, el núcleo de pella investigado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pella farmacéutica que comprende un núcleo esférico que contienen principio activo con superficie lisa y un recubrimiento sobre el núcleo, que controla la liberación de principio activo independientemente del pH, presentando el núcleo una rugosidad media de menos de 10 μm y preferiblemente de menos de 7,5 μm y/o una rugosidad media relativa de menos del 2%.
2. Pella según la reivindicación 1, presentando el núcleo una relación longitud-anchura de, por ejemplo, menos de aproximadamente 1,4, preferiblemente menos de aproximadamente 1,3, más preferiblemente menos de aproximadamente 1,2, todavía más preferiblemente menos de aproximadamente 1,1 y especialmente menos de 1,05.
- 10 3. Pella según la reivindicación 1 o 2, presentando el núcleo un diámetro en el intervalo de 0,2 a 2 mm, especialmente de 0,4 a 1,6 mm, y muy especialmente de 0,4 a 1,4 mm.
4. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo el recubrimiento un polímero que se selecciona de entre copolímero de metacrilato de amonio, acetato-butilato de celulosa, acetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, etilcelulosa, poli(acrilato de etilo-acrilato de metilo) y poli(acetato de vinilo).
- 15 5. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, estando previsto adicionalmente un recubrimiento protector externo que contiene un formador de película soluble en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, y/o estando previsto entre el núcleo que contienen principio activo y el recubrimiento que controla la liberación de principio activo una capa intermedia que contiene un formador de película soluble en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 6. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, estando construido el núcleo de un núcleo semilla libre de principio activo y de una capa que contiene principio activo que se encuentra sobre el mismo, conteniendo el núcleo semilla preferiblemente uno o varios hidratos de carbono y estando seleccionado de entre perlas de azúcar y perlas de celulosa microcristalina.
- 25 7. Pella según la reivindicación 6, conteniendo la capa que contiene principio activo el 50% o más, preferiblemente el 70% o más, de principio activo.
8. Pella según una de las reivindicaciones 1 a 5, conteniendo el núcleo el principio activo en distribución homogénea, y conteniendo el núcleo, además del principio activo, un vehículo y/o un aglutinante.
9. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, tratándose en el caso del principio activo de un principio activo soluble en agua o una sal soluble en agua de un principio activo difícilmente soluble.
- 30 10. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, siguiendo la liberación del principio activo un perfil con una fase de latencia de 60 minutos a 840 minutos, preferiblemente de 60 minutos a 540 minutos, liberándose durante la fase de latencia una proporción del 5% en peso o menos del principio activo y/o liberándose después de una fase de latencia en el transcurso de 60 minutos al menos el 80% en peso del principio activo todavía restante.
- 35 11. Pella según una de las reivindicaciones 1 a 10, liberándose el principio activo de la pella con un perfil de manera que después de una fase de latencia la liberación del principio activo ascienda a entre el 3 y el 25% en peso por hora, preferiblemente entre el 3 y el 15% en peso por hora, especialmente entre el 3 y el 6,5% en peso por hora.
12. Colectivo de pellas, correspondiéndose al menos el 90% con la definición según una de las reivindicaciones precedentes, presentando las pellas preferiblemente una distribución de tamaños de partícula tal que el 90% de las pellas tengan un diámetro que se desvía del diámetro medio no más de la mitad del diámetro medio.
- 40 13. Colectivo de núcleos, cumpliendo al menos el 90% los requisitos de los núcleos según una de las reivindicaciones 1 a 3.
14. Procedimiento para la preparación de una pella según una de las reivindicaciones 1 a 11 precedentes, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
- 45 (a) Proporcionar un núcleo de pella que contiene principio activo con una relación longitud-anchura de menos de aproximadamente 1,4 y una rugosidad media de menos de 10 μm y/o una rugosidad media relativa de menos del 2%;
- (b) Pulverizar una disolución o dispersión acuosa u orgánica que contiene un formador de película que

controla la liberación de principio activo independientemente del pH.

15. Procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende las siguientes etapas:

5

(a) Mezclar las pellas según una de las reivindicaciones 1 a 5 con uno o varios constituyentes, seleccionados de entre cargas, aglutinantes, disgregantes, reguladores del flujo y lubricantes, con formación de una mezcla; y

(b) Comprimir la mezcla con formación de un comprimido, disgregándose durante la etapa de compresión preferiblemente una proporción de las pellas, de manera que la liberación del principio activo de los comprimidos no muestre ninguna fase de latencia.

16. Comprimidos que pueden prepararse según un procedimiento según la reivindicación 15.

10

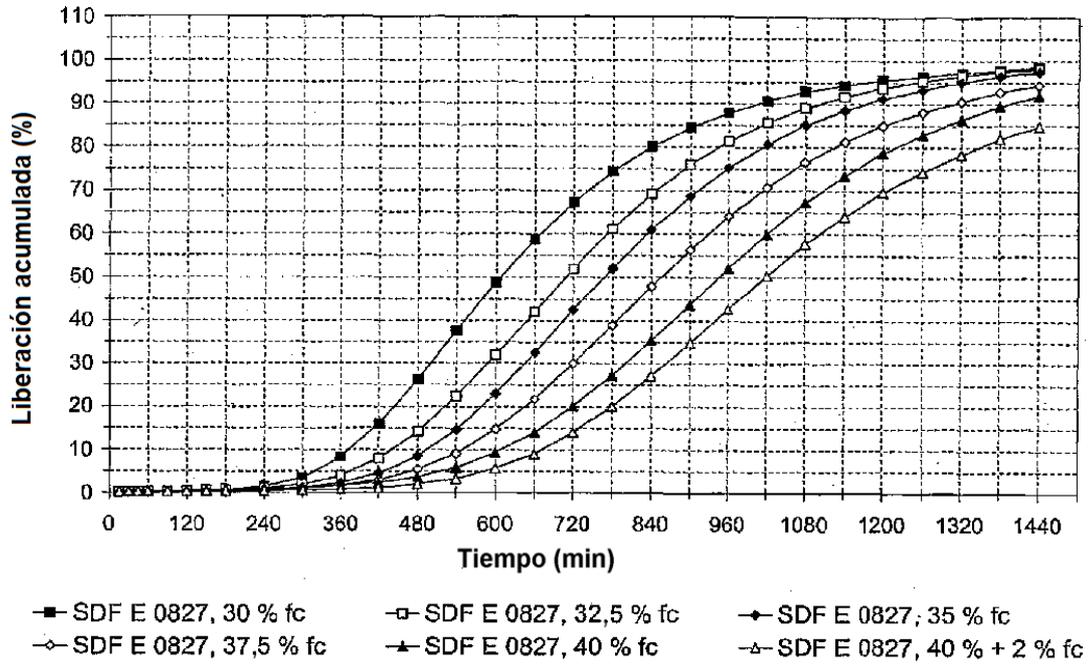


Fig. 1

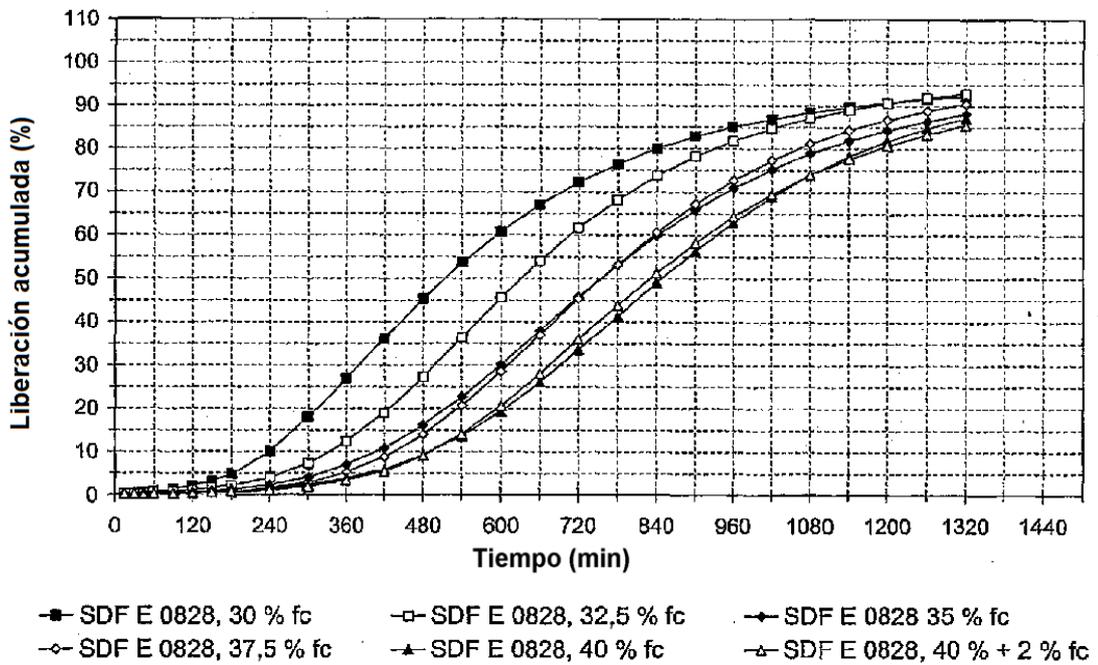


Fig. 2

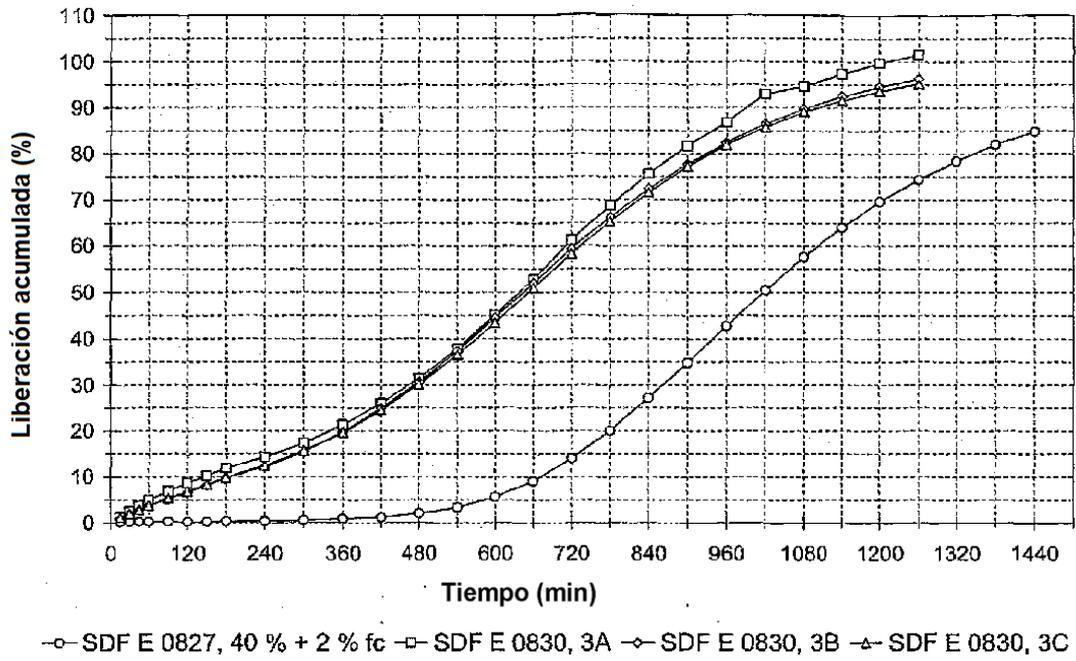


Fig. 3

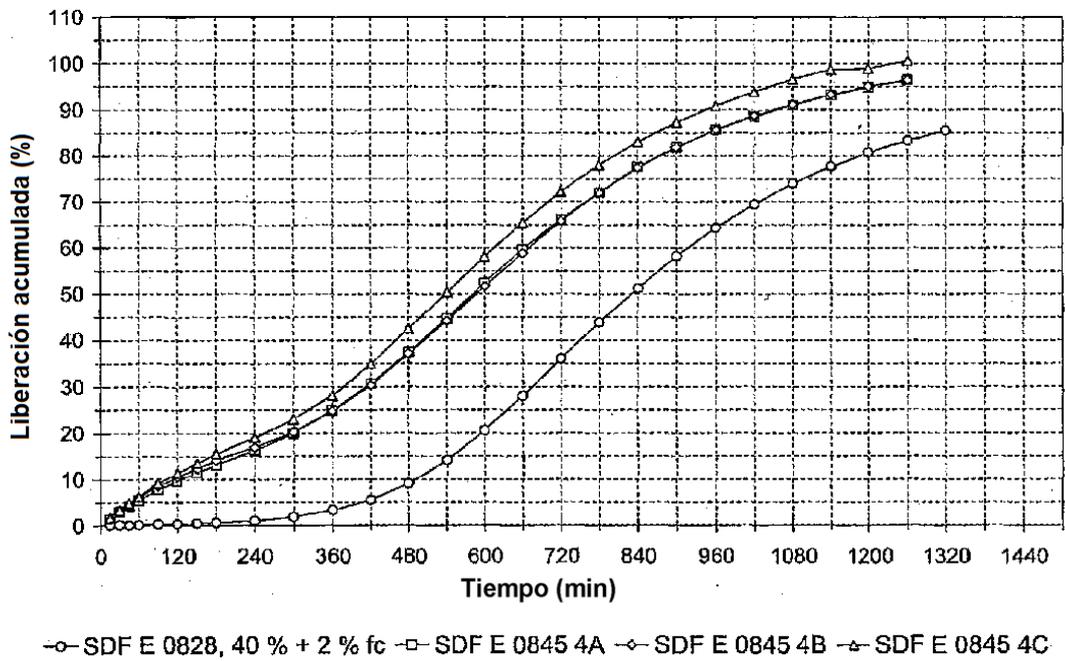


Fig. 4

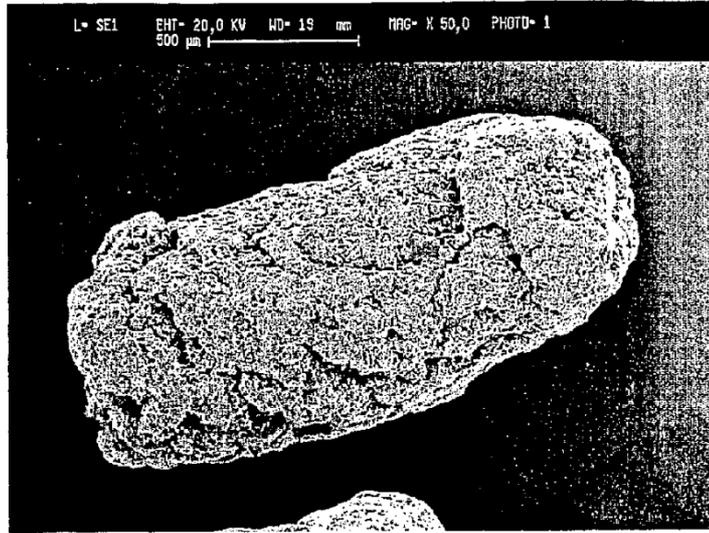


Fig. 5

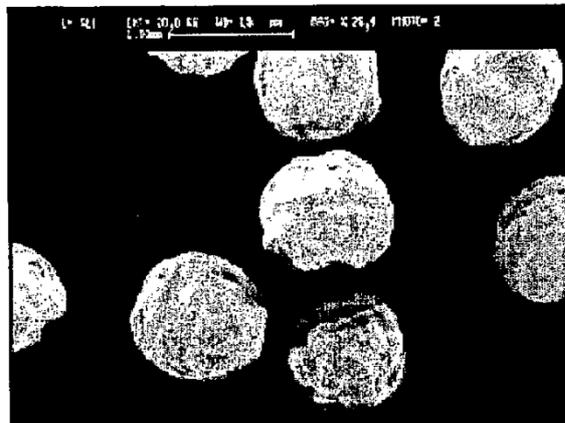


Fig. 6

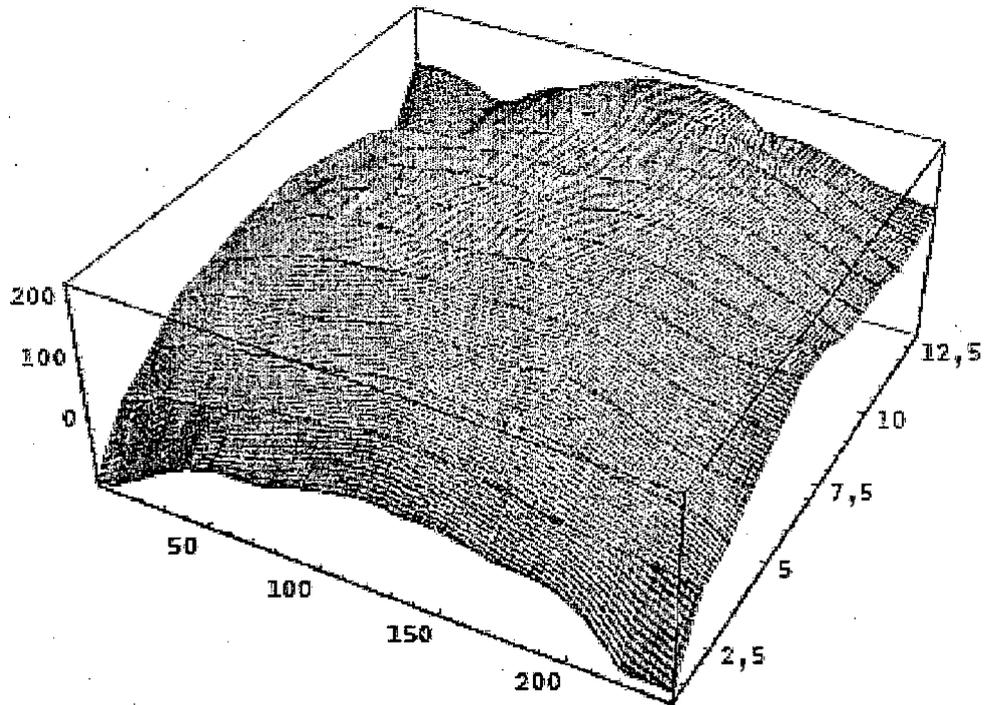


Fig. 7A

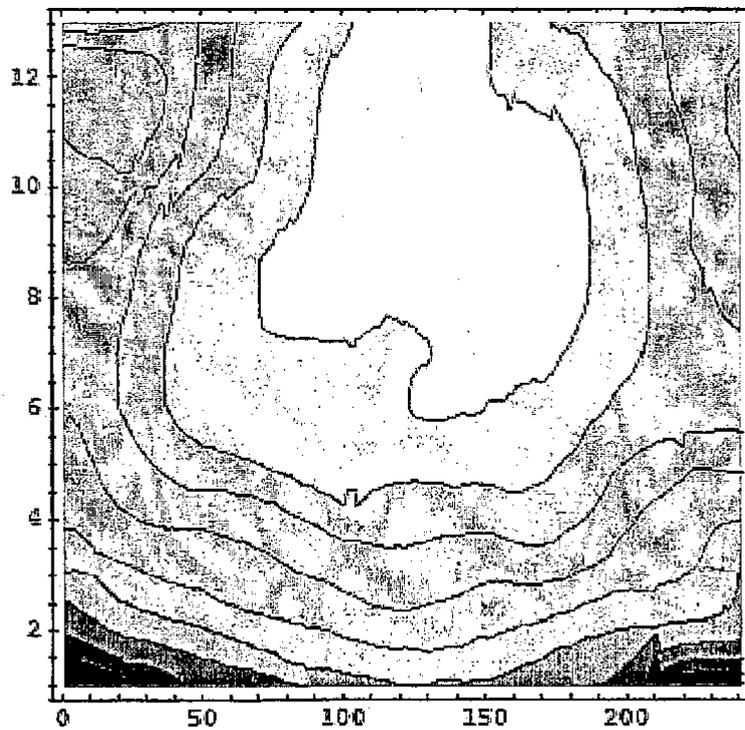


Fig. 7B

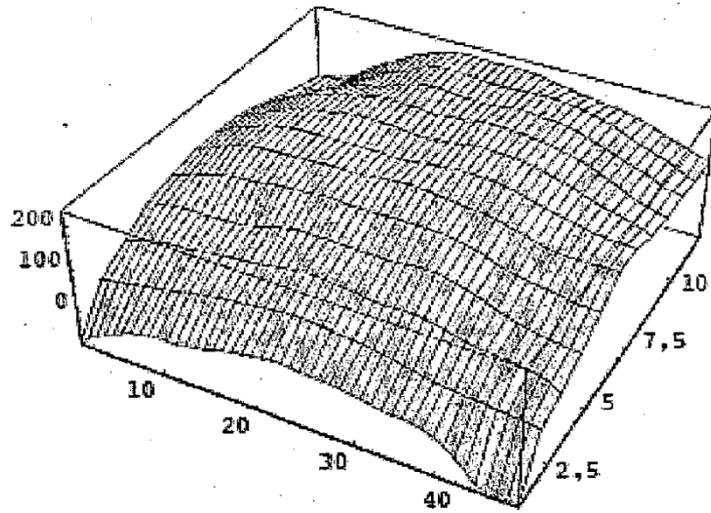


Fig. 7C

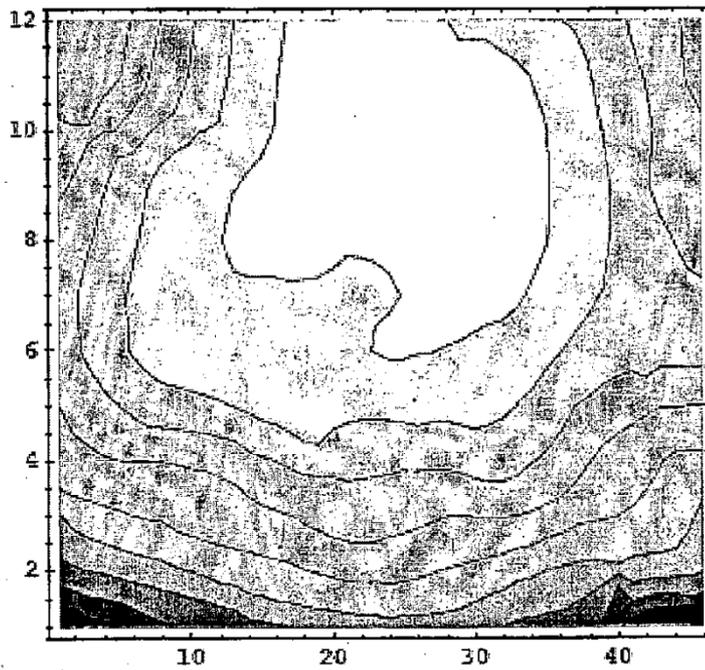


Fig. 7D

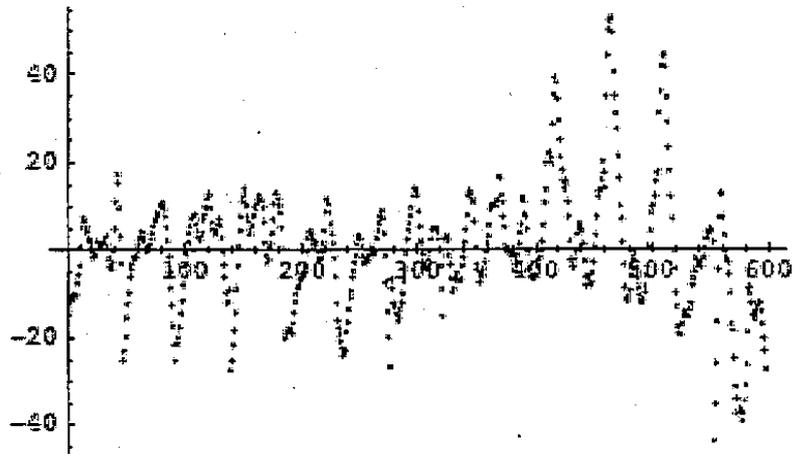


Fig. 7E

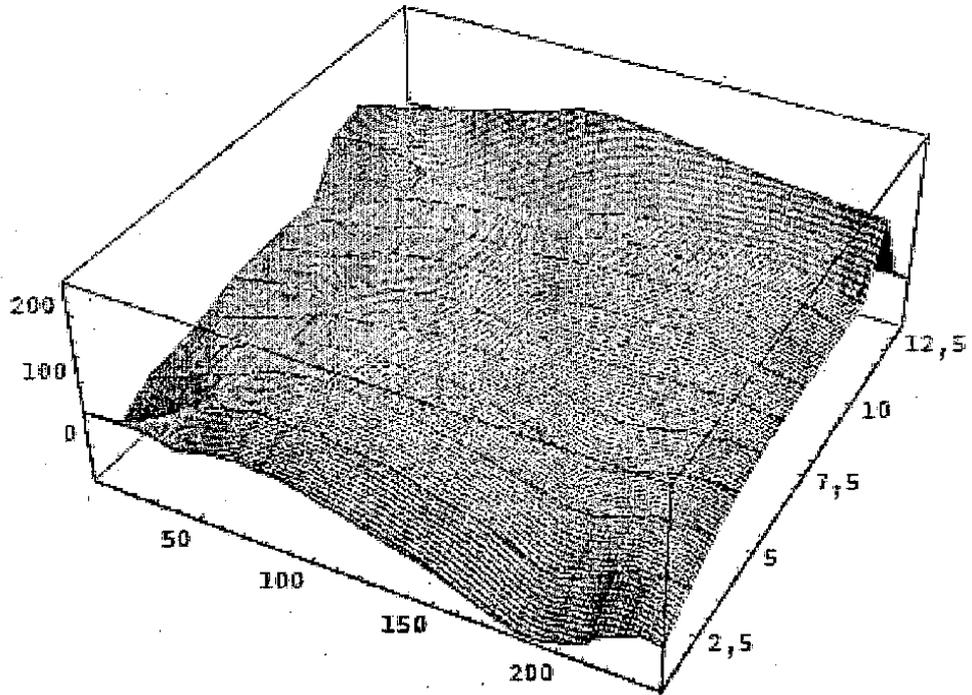


Fig. 8A

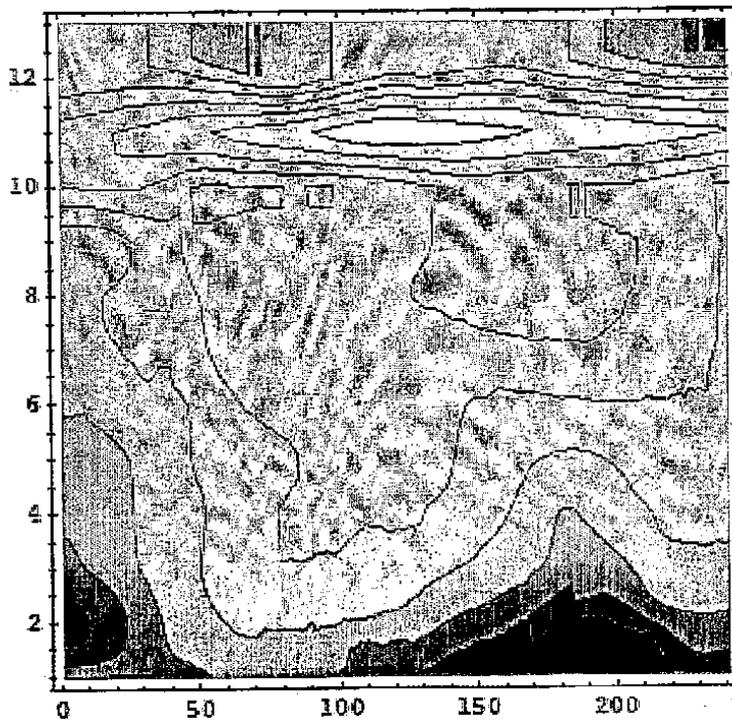


Fig. 8B

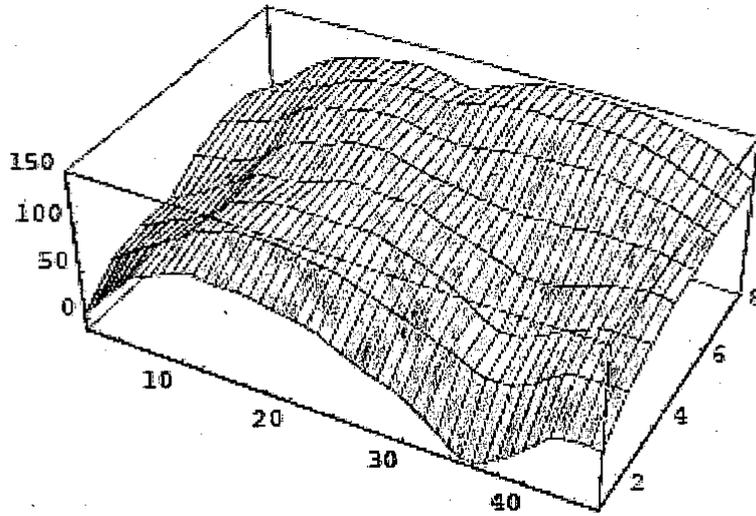


Fig. 8C

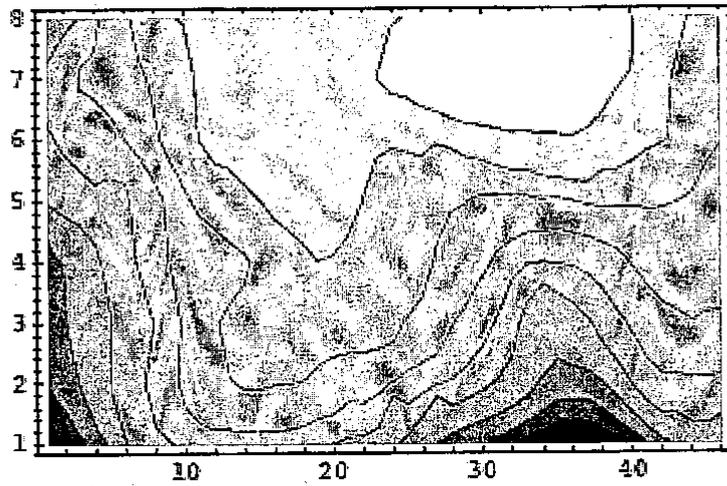


Fig. 8D

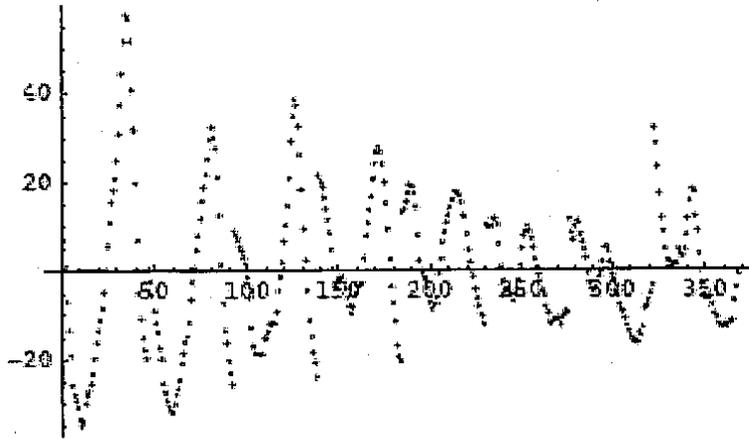


Fig. 8E

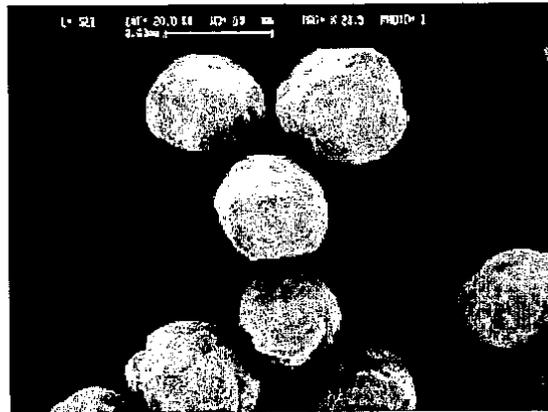


Fig. 9

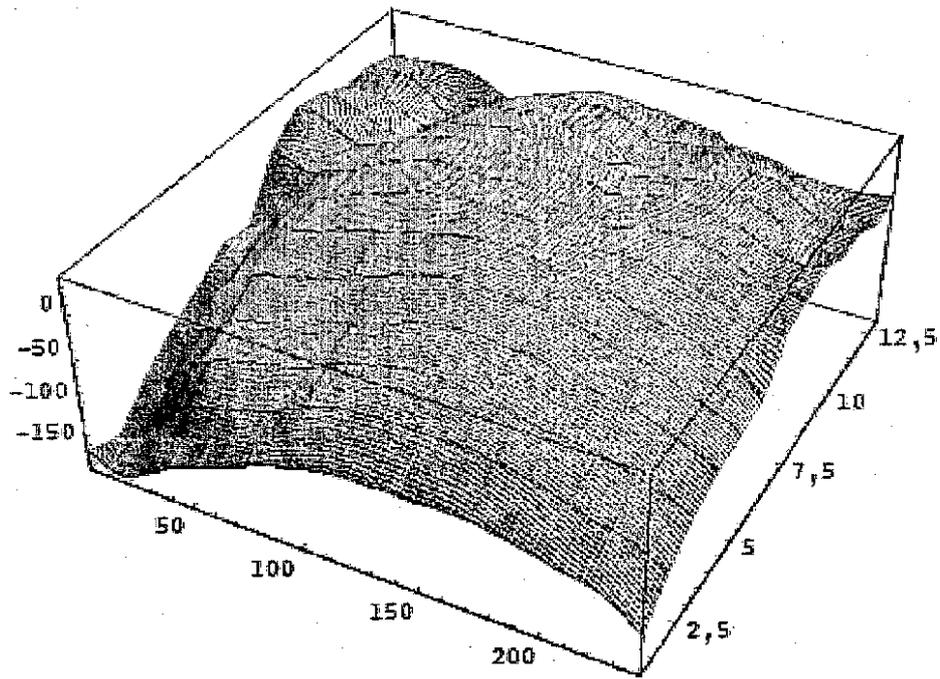


Fig. 10A

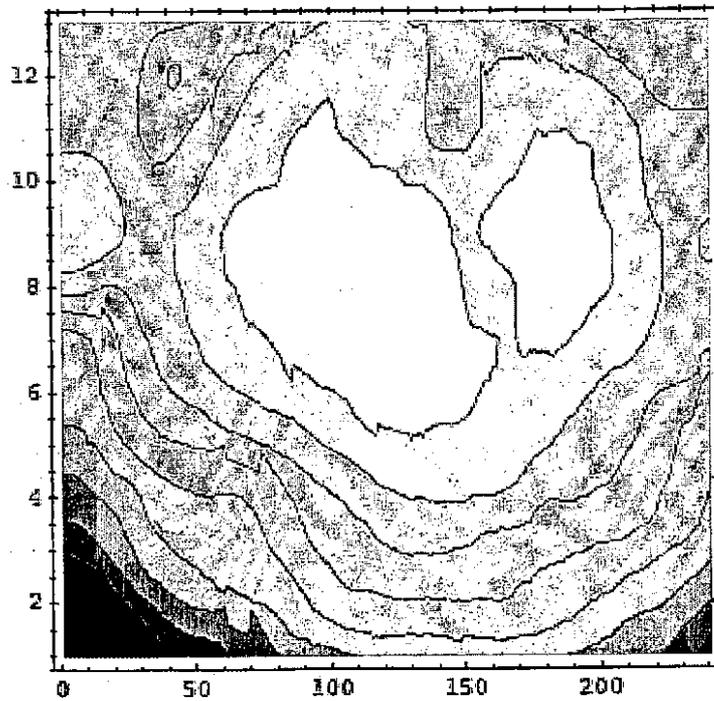


Fig. 10B

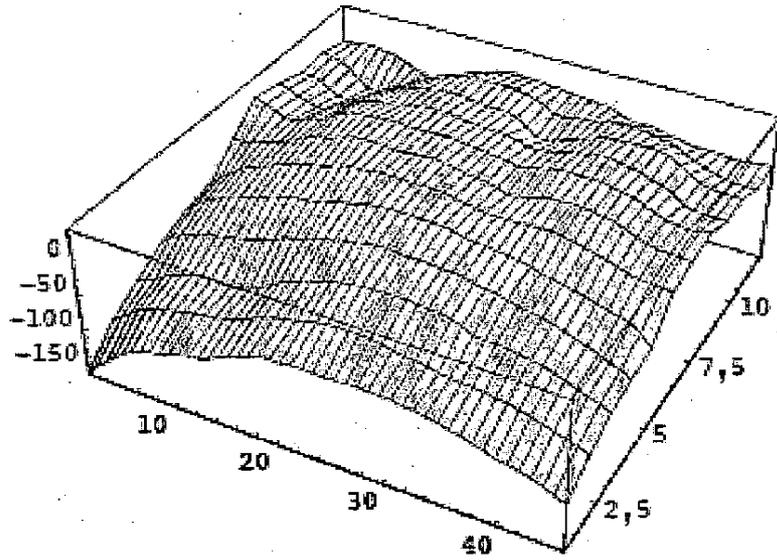


Fig. 10C

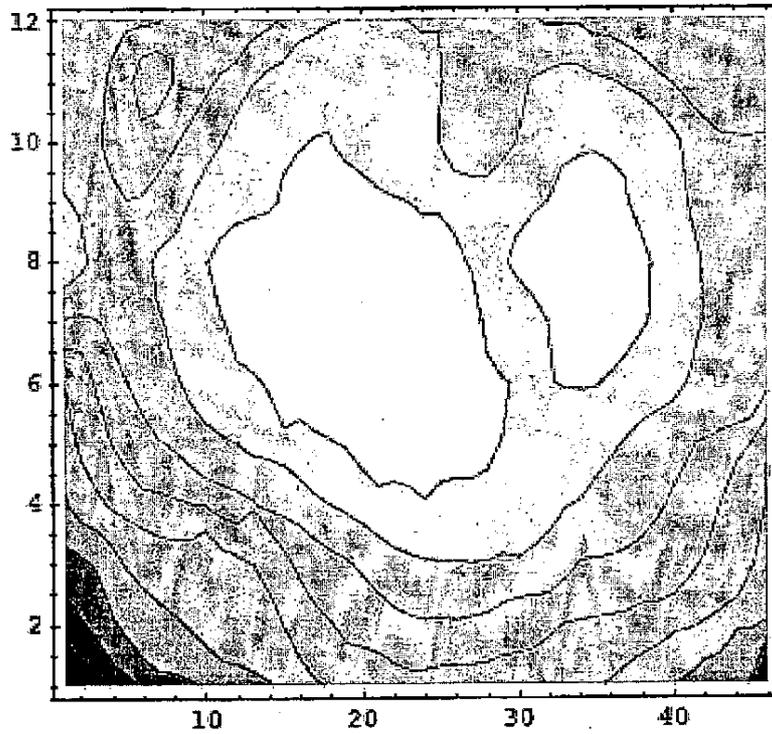


Fig. 10D

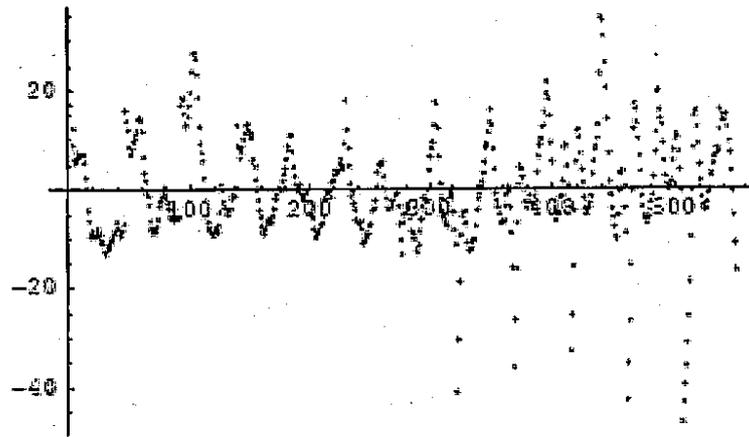


Fig. 10E

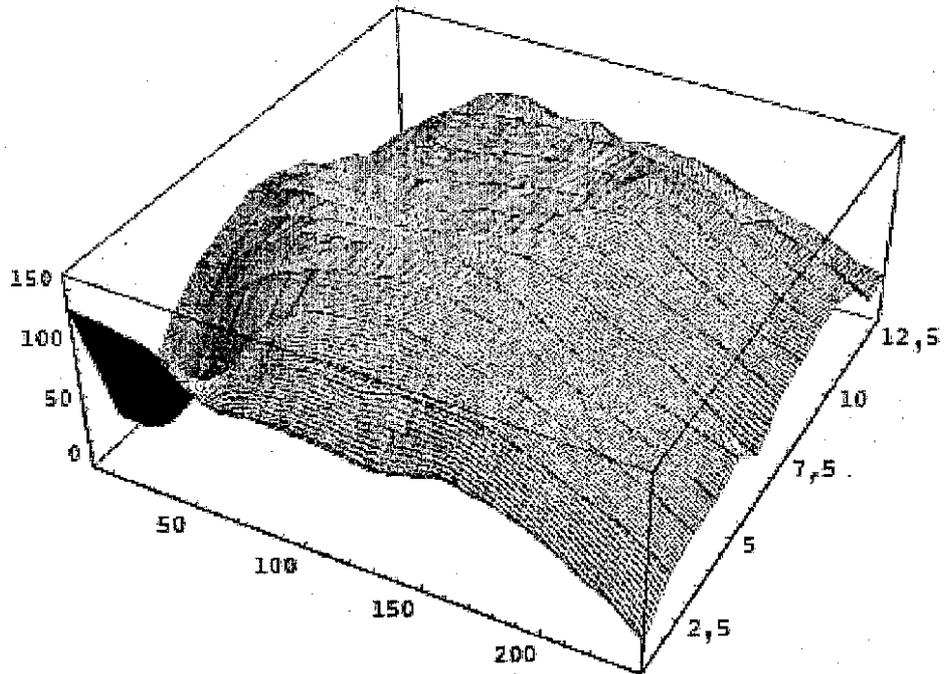


Fig. 11A

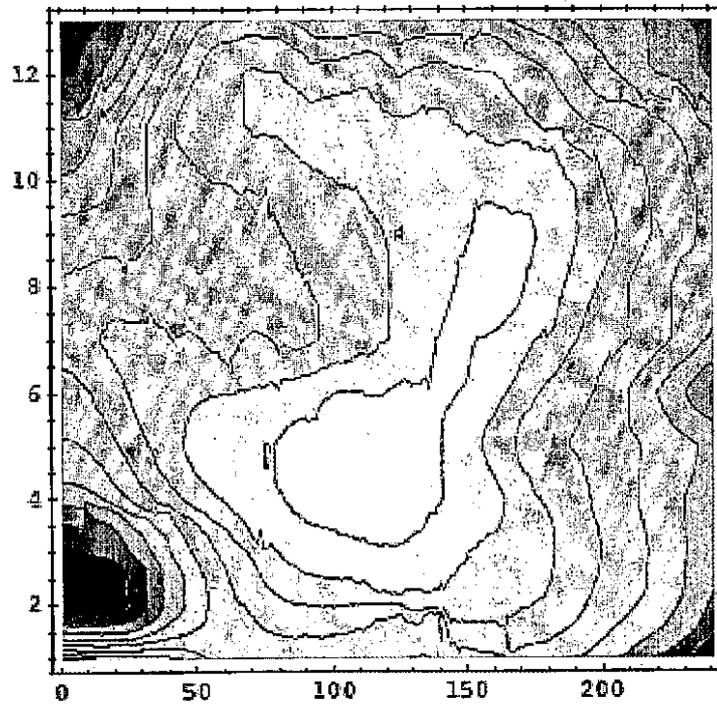


Fig. 11B

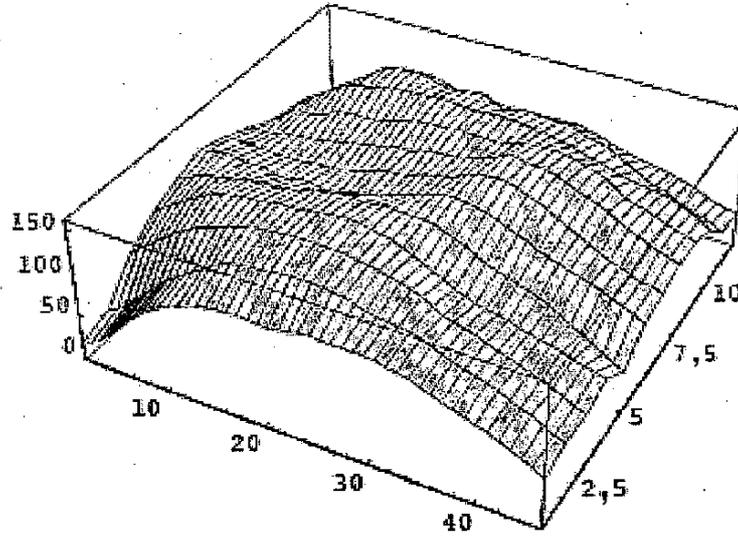


Fig. 11C

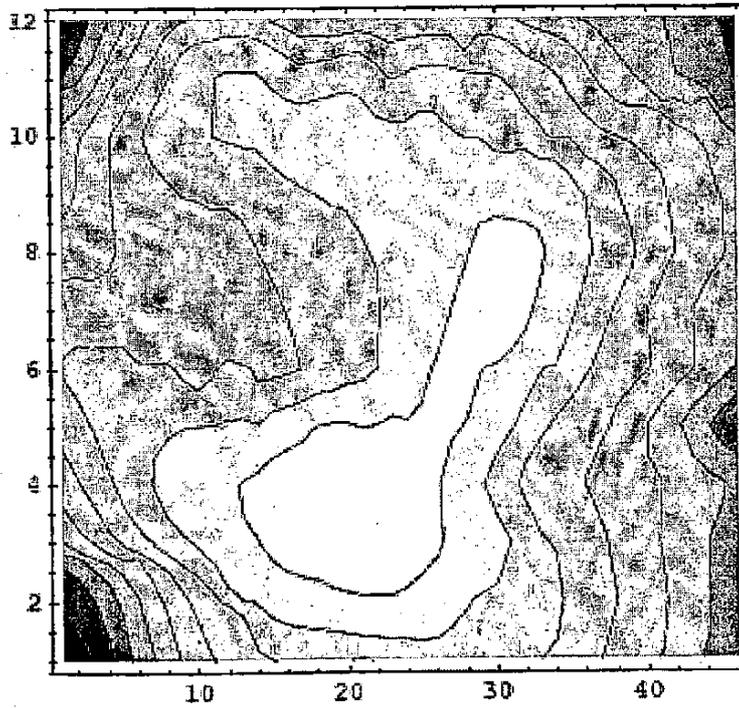


Fig. 11D

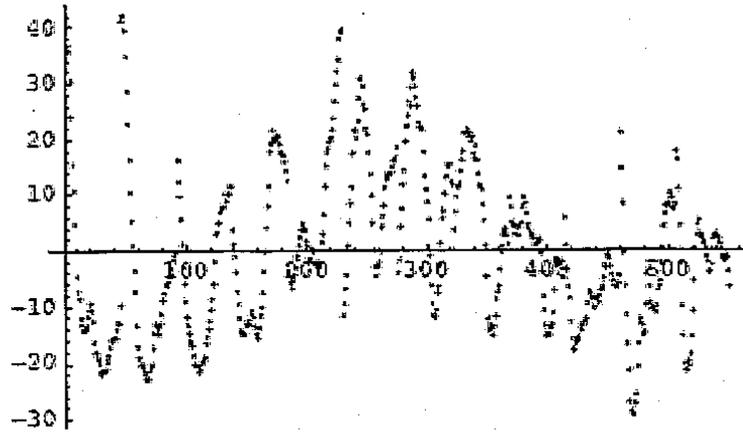


Fig. 11E

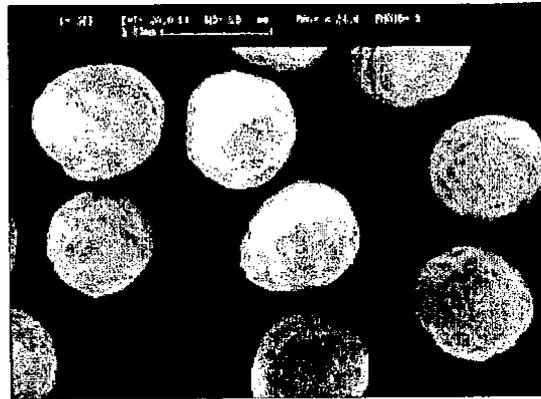


Fig. 12

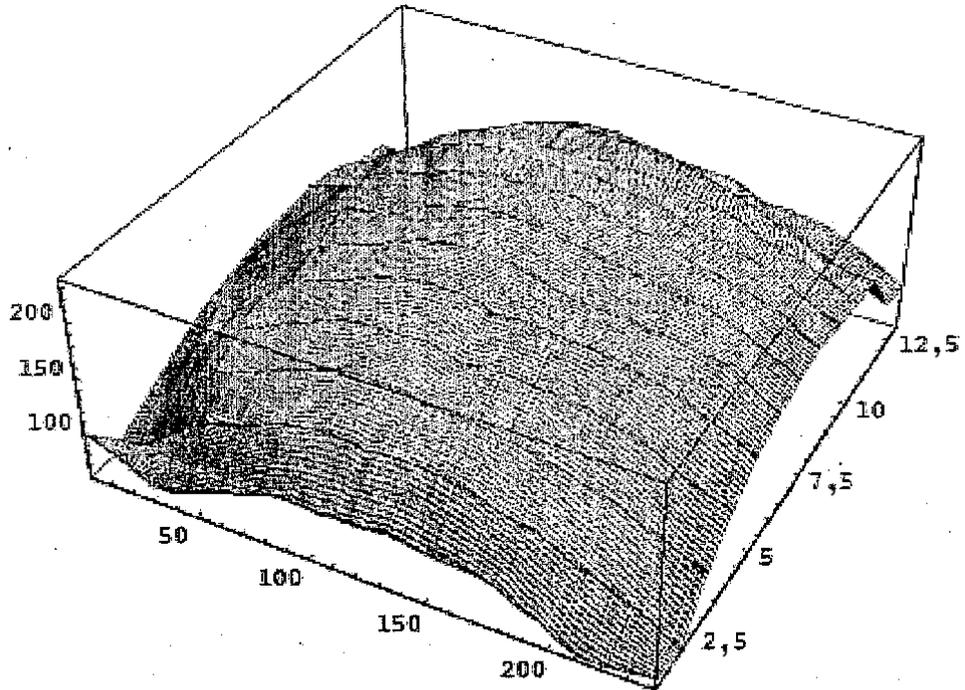


Fig. 13A

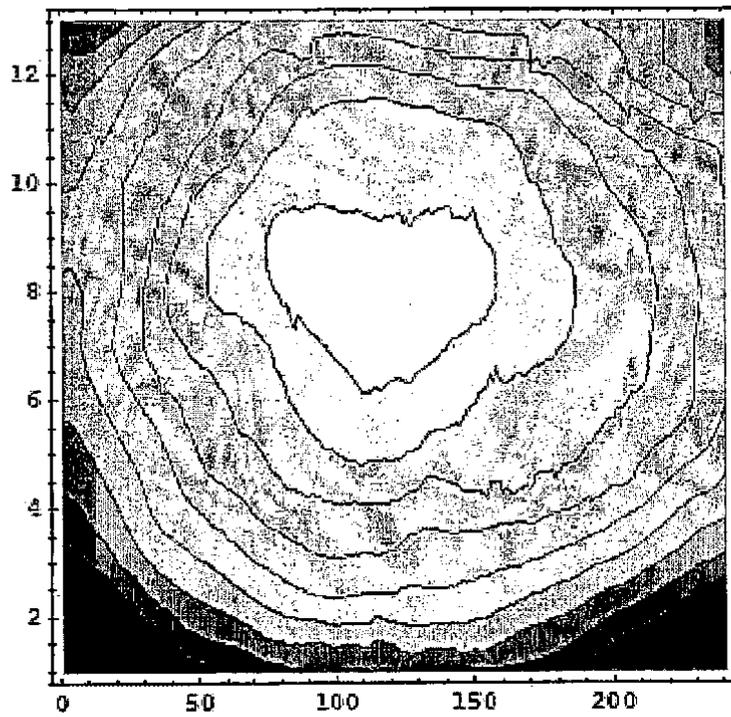


Fig. 13B

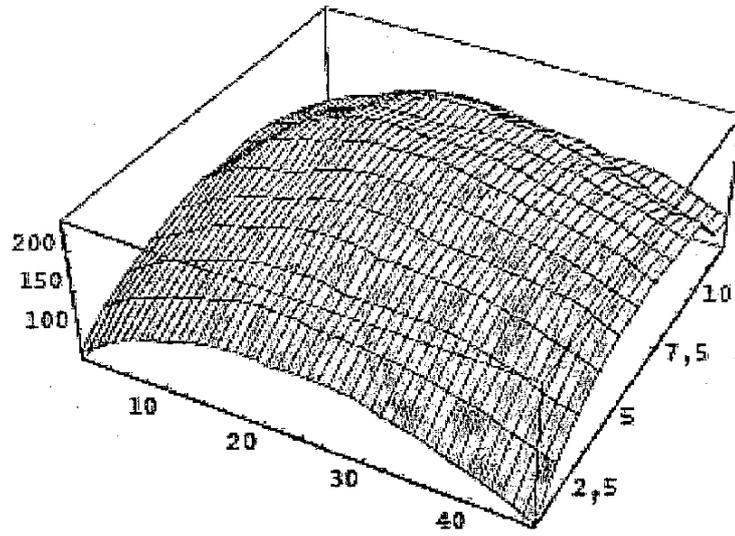


Fig. 13C

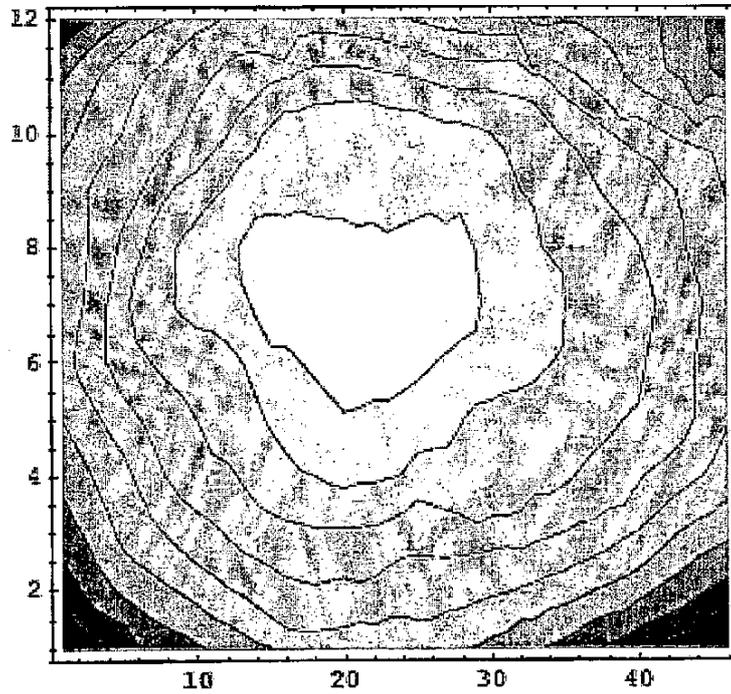


Fig. 13D

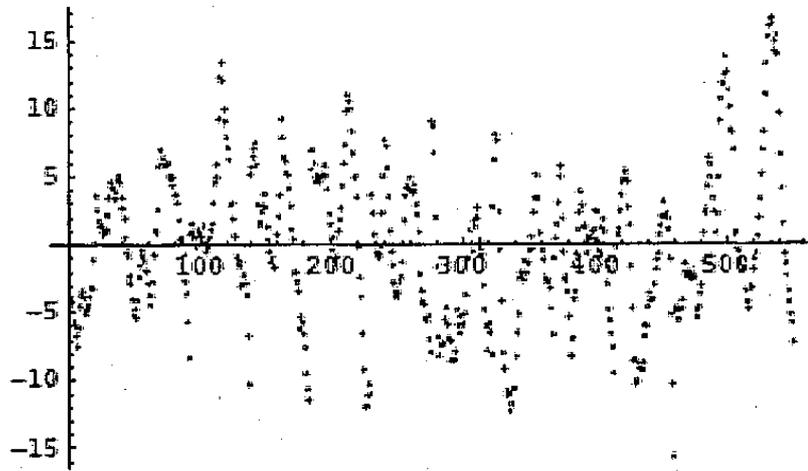


Fig. 13E

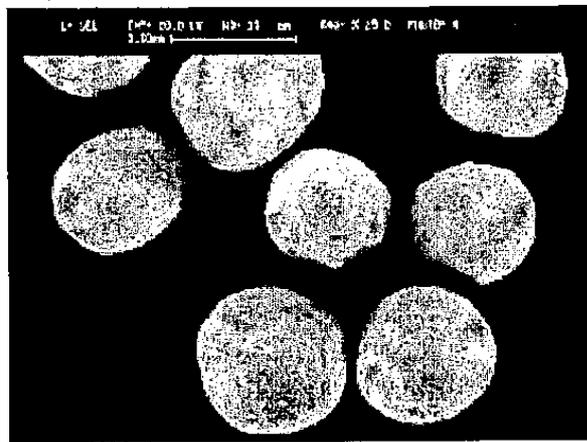


Fig. 14

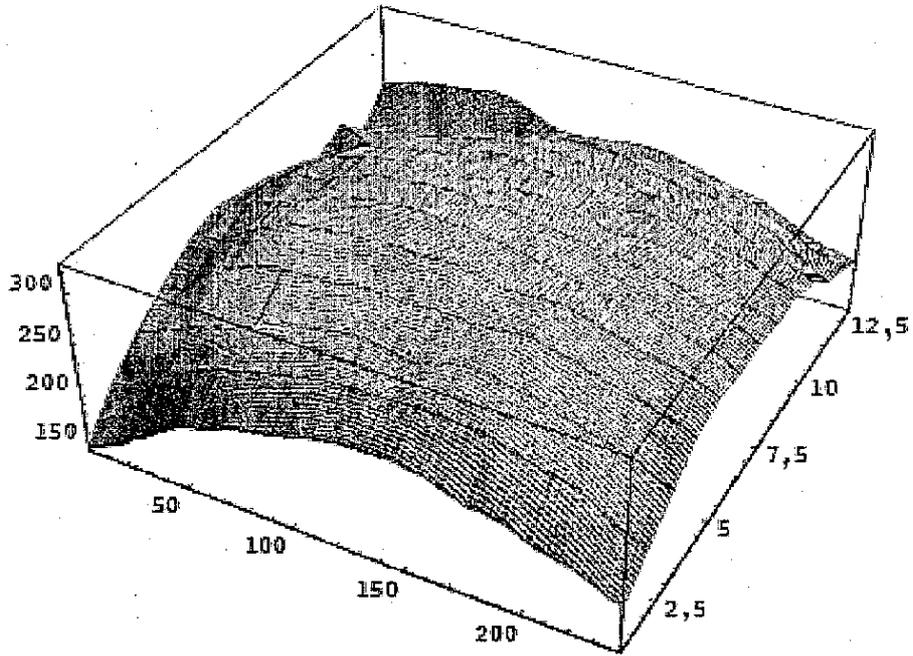


Fig. 15A

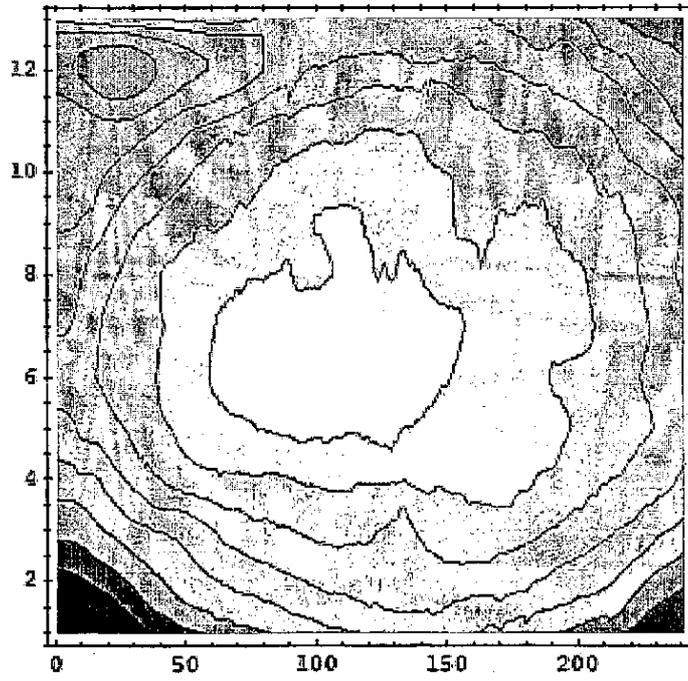


Fig. 15B

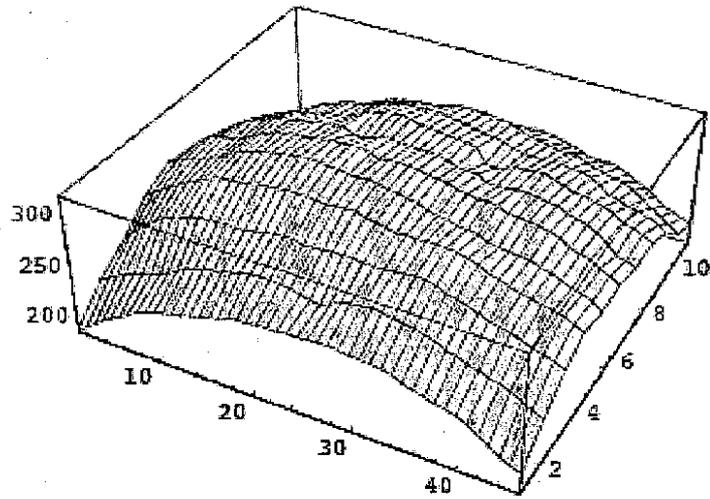


Fig. 15C

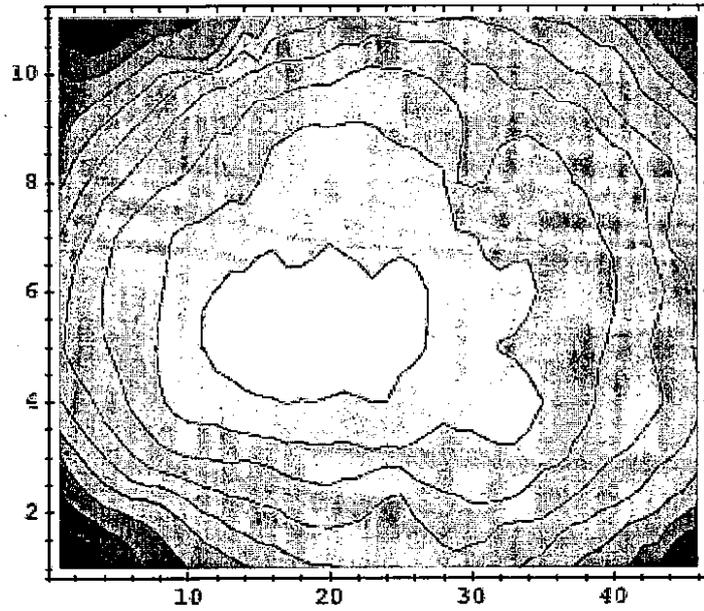


Fig. 15D

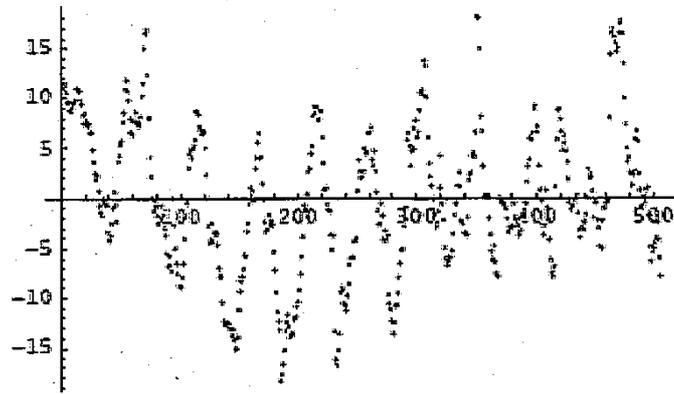


Fig. 15E

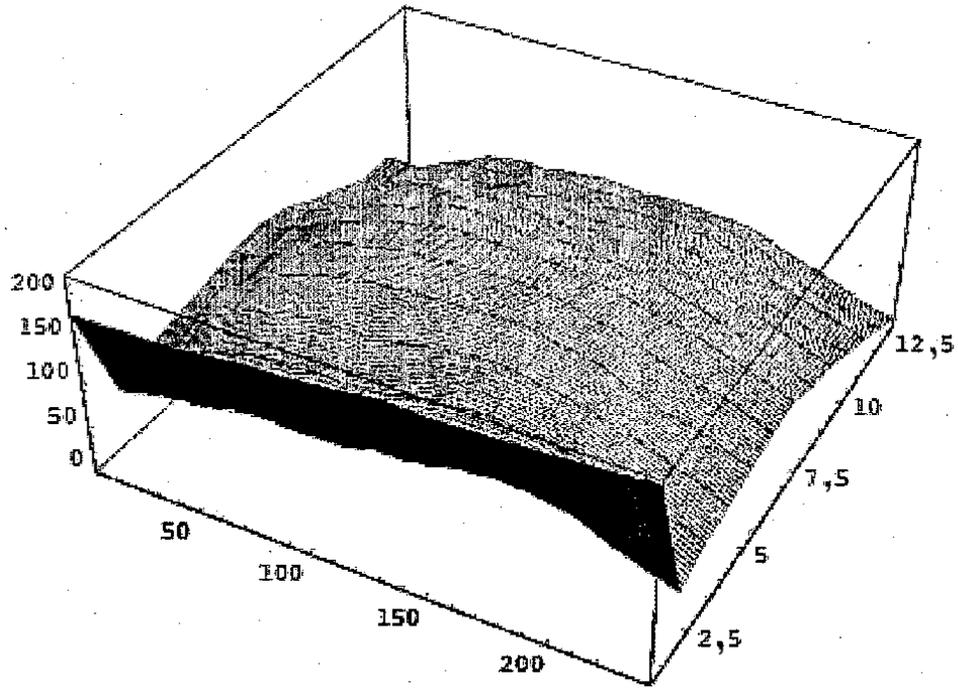


Fig. 16A

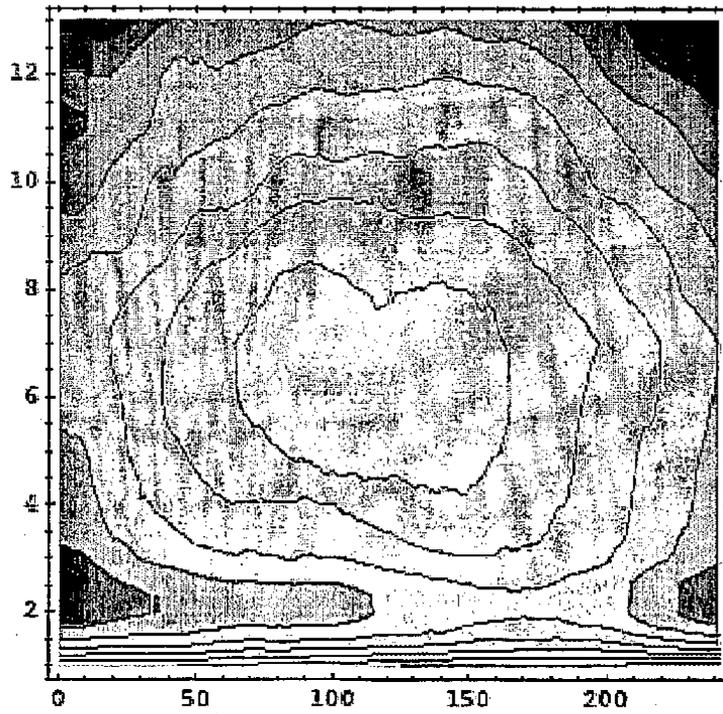


Fig. 16B

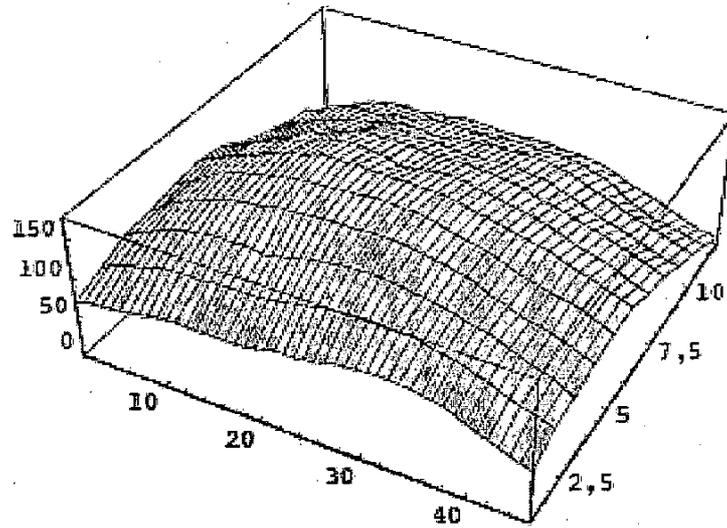


Fig. 16C

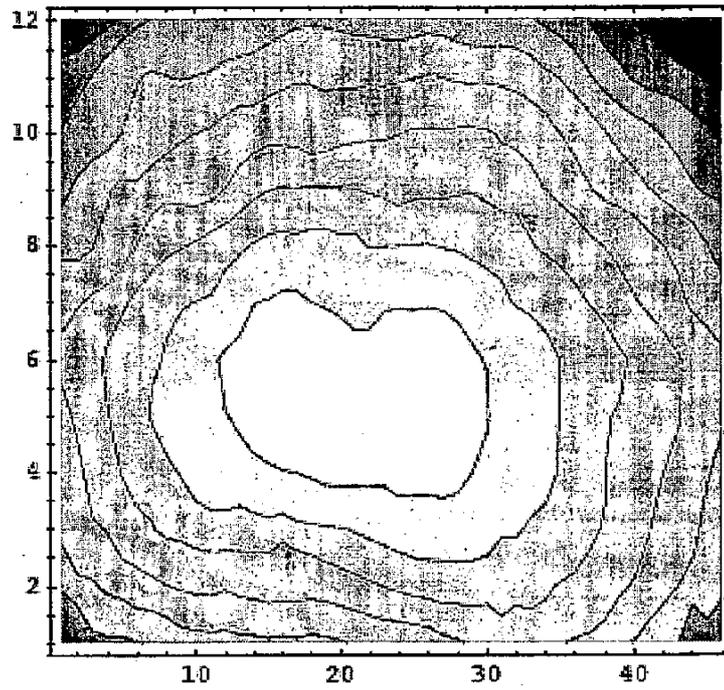


Fig. 16D

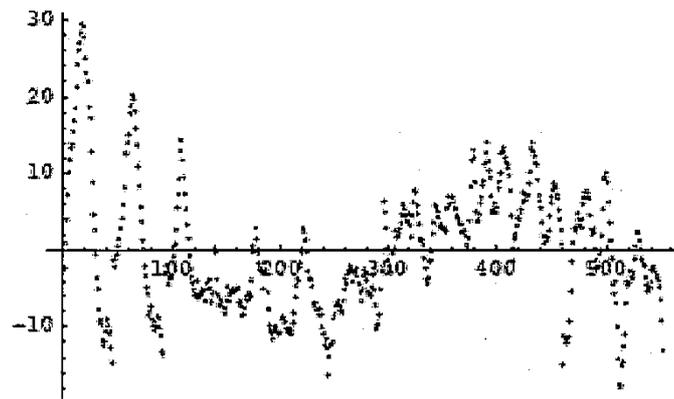


Fig. 16E