

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 650**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2006 E 06799087 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 1937222**

54 Título: **Nueva forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida**

30 Prioridad:

**17.10.2005 KR 20050097622**

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

**06.06.2014**

73 Titular/es:

**GL PHARMTECH CORP. (100.0%)  
NR. 714, CHUNGANG INDUSPIA V 138-6,  
SANGDAEWON-DONG JUNGWON-GU,  
SEONGNAM-SI  
GYEONGGI-DO 462-807, KR**

72 Inventor/es:

**WANG, HUN SIK y  
PARK, JUN SANG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 465 650 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**

Nueva forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una nueva forma de dosificación oral de liberación sostenida, particularmente a una forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida capaz de inhibir la difusión del medio en el núcleo.

**Técnica antecedente**

10 En general, una forma de dosificación de liberación sostenida se refiere a una forma de dosificación que controla la liberación del fármaco incorporado en la forma de dosificación con el fin de controlar la tasa y el alcance de la absorción del fármaco en el cuerpo. La forma de dosificación se usa para mantener el nivel sanguíneo del fármaco tan constante como sea posible, mejorar la conformidad del paciente minimizando el número de administraciones del fármaco y evitar los efectos secundarios.

15 Contrariamente a las formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, cápsulas, etc., las formas de dosificación unitaria múltiples comprenden varias unidades simples que contienen el fármaco. Los ejemplos típicos de formas de dosificación unitaria múltiples son las formas del tipo pellet o gránulos. En general, las formas de dosificación unitaria múltiples se administran incorporándolas como una sola unidad, por ejemplo comprimido, cápsula, etc.

20 Las formas de dosificación unitaria múltiples tienen la ventaja frente a las formas de dosificación unitaria individuales de que permiten una liberación uniforme del fármaco por administración oral. Además, aunque es un tema controvertido, se sabe que las formas de dosificación unitaria múltiples proporcionan una tasa de vaciado gástrico, o la tasa de vaciado desde el estómago al intestino delgado, más regular en comparación con las formas de dosificación unitaria individuales. Adicionalmente, se prefieren como forma de dosificación alternativa que puede reducir los efectos secundarios originados por la liberación excesiva o incompleta del fármaco que se produce por daño físico o químico producido después de la administración oral de la forma de dosificación unitaria individual de liberación sostenida.

25 La forma de dosificación de liberación sostenida en pellets, la forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida más ampliamente conocida, está generalmente en forma de gránulos esféricos de liberación sostenida que contienen el fármaco o en forma de un núcleo de pellet inerte sin fármaco, recubierto por una matriz o aglomerante de liberación sostenida que contiene el fármaco y recubierto de nuevo por una matriz de liberación sostenida para la liberación controlada.

30 En el último caso, es decir la forma de dosificación preparada recubriendo con el fármaco la superficie de un núcleo inerte unitario múltiple y a continuación con una matriz de liberación sostenida para la liberación controlada, se usa generalmente como núcleo inerte un núcleo soluble en agua tal como una esfera de azúcar o un núcleo hinchable con agua, tal como una esfera de celulosa (patente estadounidense N° 5783215; patente estadounidense 6183777; patente estadounidense N° 5633015; patente estadounidense N° 4634587; y patente estadounidense N° 4828840).

35 El documento US2004086566 describe gránulos preparados por fusión en caliente de cera con un fármaco. Dichos gránulos preparados se mezclan a continuación con excipientes y se comprimen como un núcleo de comprimido. Este núcleo se recubre adicionalmente con una membrana de liberación controlada. Por lo tanto, dicha formulación no es una forma de dosificación unitaria múltiple.

**Descripción de la invención****40 Problema técnico**

El uso de un núcleo soluble en agua o hinchable en agua puede producir los siguientes problemas.

45 1) El medio exterior a la forma de dosificación puede difundirse no solo en la membrana de liberación controlada y la capa que contiene el fármaco, sino también en el núcleo. Adicionalmente, debido al aumento de la presión osmótica en el caso del núcleo soluble en agua y debido al aumento de la presión mecánica interna en el caso del núcleo hinchable en agua, la liberación inicial del fármaco aumenta.

50 2) Como el medio y el fármaco disueltos por el medio se difunden no solo fuera de la membrana de liberación controlada sino también en el núcleo, la trayectoria de difusión del fármaco aumenta, lo que produce una disminución de la tasa de liberación. Este fenómeno se hace más importante a medida que la cantidad restante de fármaco disminuye, produciendo de este modo una reducción significativa de la tasa de liberación del fármaco en una etapa posterior.

3) El aumento significativo de la presión osmótica en el caso del núcleo soluble en agua y el aumento significativo de la presión mecánica interna en el caso del núcleo hinchable en agua puede producir la

ruptura o el daño de la membrana de liberación controlada, imposibilitando la liberación controlada del fármaco eficiente.

- 4) La presión osmótica dentro del tracto GI (gastrointestinal) puede variar de forma importante dependiendo de la presencia o ausencia de alimento, del tipo de alimento presente en el tracto GI, etc. El cambio en la presión osmótica dependiente del cambio del medio en el tracto GI puede producir diferencias en la presión osmótica dentro y fuera del núcleo soluble en agua o hinchable en agua, haciendo de este modo que no se pueda de mantener la tasa de liberación de fármaco diseñada originalmente.

Con el fin de resolver estos problemas, la patente estadounidense N° 6911217 recubre un núcleo soluble en agua o hinchable en agua con una capa de polímero insoluble y a continuación con una capa que contiene el fármaco o con una membrana de liberación controlada. A pesar de sus efectos superiores, esta técnica presenta desventajas porque el procedimiento de introducir una capa adicional insoluble en agua es complicado y porque la capa debe ser suficientemente gruesa con el fin de evitar la difusión del fármaco en el núcleo. Además, incluso aunque sea posible evitar la difusión del fármaco en el núcleo, la difusión del medio en el núcleo no puede inhibirse esencialmente.

Mediante investigaciones consecuentes, los inventores han encontrado que los problemas mencionados anteriormente se pueden resolver totalmente cuando se usan ceras, ácidos grasos superiores o gliceril-ácidos grasos como núcleos múltiples y también que la afluencia del medio dentro del núcleo puede inhibirse debido a la hidrofobia del núcleo. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida que sea capaz de inhibir la penetración del medio en los núcleos unitarios múltiples y permita una liberación controlada del fármaco más eficiente.

## Solución técnica

Para lograr el objetivo mencionado anteriormente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida que comprende núcleos unitarios múltiples y una capa que contiene el fármaco y una membrana de liberación controlada formada sobre la superficie del núcleo.

El núcleo unitario múltiple puede estar hecho de al menos uno elegido entre el grupo que consiste en ceras, ácidos grasos superiores y gliceril-ácidos grasos. Como el núcleo unitario múltiple es hidrofóbico con una afinidad pequeña por el agua, el medio fuera del núcleo no puede difundirse en el núcleo. Consecuentemente, los problemas mencionados anteriormente –aumento de la liberación inicial producido por la difusión del medio en el núcleo, disminución de la liberación en una etapa posterior debido al daño en la membrana de liberación controlada– se pueden evitar y, especialmente, la inhibición de la difusión del medio en el núcleo puede aumentar la productividad reduciendo de forma importante la cantidad recubierta o la tasa de recubrimiento de la membrana de liberación controlada en comparación con los núcleos hinchables en agua o solubles en agua convencionales. Además, el uso de un núcleo hidrofóbico insoluble en agua restringe la región que puede ser penetrada por el medio que rodea la forma de dosificación a un área mucho más pequeña en comparación con la capa que contiene el fármaco, la capa de liberación controlada, etc. del núcleo, haciendo posible evitar el cambio no deseado de la tasa de liberación del fármaco que produce la diferencia en las propiedades físicas del propio núcleo, por ejemplo, aumento de la presión osmótica producido por la disolución del propio núcleo soluble en agua, aumento de la presión mecánica interna en el núcleo hinchable en agua debido al efecto mecha en el agua, etc.

La morfología de los núcleos unitarios múltiples no está restringida particularmente, pero se prefiere una forma esférica y es preferible un tamaño de 0,1 mm a 2 mm.

Los núcleos unitarios múltiples pueden hacerse de cera, tal como cera microcristalina, cera de abeja (cera blanca de abeja), cera de carnauba, cera de esperma, cera emulsionante, parafina, cera amarilla de abeja, cera de cetil éster, etc. o un ácido graso superior, tal como ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, etc. También se pueden usar gliceril-ácidos grasos, tal como aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal de tipo I hidrogenado, behenato de glicerilo, palmitoesterato de glicerilo, estearato de glicerilo, etc.

En general, se usa una máquina de recubrimiento para recubrir una capa que contiene el fármaco y/o una membrana de liberación controlada sobre la superficie de los núcleos unitarios múltiples. Como el procedimiento de recubrimiento se realiza frecuentemente mientras se aplica aire caliente para facilitar el secado, los núcleos unitarios múltiples tienen preferiblemente un punto de fusión de al menos 40°C, más preferiblemente al menos 60°C. Pero, esto no es preceptivo porque el procedimiento de recubrimiento también puede ser realizado a temperatura ambiente.

La presente invención se caracteriza porque la superficie de los núcleos unitarios múltiples se recubre con el fármaco. Dependiendo de la situación, el uso de un aglomerante puede ser innecesario. Pero generalmente se usa un aglomerante para recubrir el fármaco sobre los núcleos unitarios múltiples. El aglomerante puede ser un polímero soluble en agua, hinchable en agua o insoluble en agua, bien conocidos por los expertos en la técnica, o cualquier material distinto de los polímeros que pueda enlazar el fármaco sobre los núcleos unitarios múltiples. La capa que contiene el fármaco puede comprender, además del aglomerante, aditivos permitidos farmacéuticamente tales como un excipiente, disgregante, colorante, opacificante, lubricante, plastificante, etc. Además de enlazar el fármaco sobre el núcleo, el aglomerante puede funcionar en sí mismo como membrana de liberación controlada.

La presente invención también se caracteriza porque la capa que contiene el fármaco está recubierta con la membrana de liberación controlada.

5 La membrana de liberación controlada se usa para evitar que el fármaco incluido en la capa que contiene el fármaco sea liberado en un tiempo pequeño y controlar la tasa de liberación del fármaco y puede comprender una única membrana o varias.

La membrana de liberación controlada puede estar hecha de un polímero insoluble en agua, por ejemplo etilcelulosa (Aquacota®, FMC; Surelease, ColorCon), acetato de polivinilo (Kollicoat® SR, BASF), metacrilatos de amonio (Eudragit® RS o RL, Degussa), poli(acrilato de etilo) metacrilato de metilo (Eudragit® NE30D, Degussa), acetato de celulosa, etc.

10 Para un control adicional de la tasa de liberación, la membrana de liberación controlada puede comprender selectivamente, además del polímero insoluble en agua, un polímero soluble en agua, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.

15 La membrana de liberación controlada puede comprender además un aditivo farmacéuticamente permitido, por ejemplo, un excipiente, disgregante, colorante, opacificante, lubricante, plastificante, etc.

### **Efectos ventajosos**

Mediante la liberación controlada del fármaco, la presente invención puede reducir los efectos secundarios y proporcionar un efecto medicinal de larga duración. Además, proporciona una mejor productividad en comparación con los núcleos unitarios múltiples hinchables en agua o solubles en agua.

### **20 Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra el perfil de liberación del fármaco dependiente del tiempo para el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1.

La figura 2 muestra la tasa de disolución del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 1 por unidad de tiempo.

### **Mejor modo de realización de la invención**

25 En la parte siguiente de la presente memoria se describirán con detalle los modos de realización de la presente invención con referencia a los ejemplos.

#### *Ejemplo 1*

30 Se pusieron aproximadamente 563 g de cera de carnauba (malla 20-25) en un dispositivo de recubrimiento de tipo Wurster (GPCG1, Glatt) como núcleos unitarios múltiples y a continuación se recubrió con una capa que contenía el fármaco. La disolución de recubrimiento de la capa que contiene el fármaco había sido preparada disolviendo 28 g de L-tartrato de tolterodina, un ingrediente farmacológicamente activo, y 7 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un aglomerante, en 798 g de agua purificada y dispersando 1,4 g de talco como lubricante.

35 Después de terminar el recubrimiento de la capa que contiene el fármaco, se recubrió con una membrana de liberación controlada usando la misma máquina de recubrimiento. La disolución de recubrimiento de la membrana de liberación controlada se había preparado disolviendo 15,4 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero soluble en agua, en 371 g de agua purificada, añadiendo 370,7 g de Surelease® y a continuación dispersando talco. Los núcleos unitarios múltiples recubiertos se mantuvieron en un secador en bandejas (40°C) durante 24 horas.

#### *Ejemplo 2*

40 Se pusieron aproximadamente 563 g de ácido esteárico (malla 18-20) en un dispositivo de recubrimiento de tipo Wurster (GPCG1, Glatt) como núcleos unitarios múltiples y a continuación se recubrió con una capa que contenía el fármaco. La disolución de recubrimiento de la capa que contiene el fármaco había sido preparada disolviendo 28 g de L-tartrato de tolterodina, un ingrediente farmacológicamente activo, y 28 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un aglomerante, en 798 g de agua purificada y dispersando 5,6 g de talco como lubricante.

45 Después de terminar el recubrimiento de la capa que contiene el fármaco, se recubrió con una membrana de liberación controlada usando la misma máquina de recubrimiento. La disolución de recubrimiento de la membrana de liberación controlada se había preparado disolviendo 23,2 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero soluble en agua, en 556 g de agua purificada, añadiendo 556 g de Surelease® y a continuación dispersando talco. Los núcleos unitarios múltiples recubiertos se mantuvieron en un secador de bandejas (50°C) durante 48 horas.

50

### *Ejemplo 3*

5 Se pusieron aproximadamente 563 g de cera de carnauba (malla 18-20) en un dispositivo de recubrimiento de tipo Wurster (GPCG1, Glatt) como núcleos unitarios múltiples y a continuación se recubrió con una capa que contenía el fármaco. La disolución de recubrimiento de la capa que contiene el fármaco había sido preparada disolviendo 70 g de ibudilast, un ingrediente farmacológicamente activo, en 350 g etanol (KP).

10 Después de terminar el recubrimiento de la capa que contiene el fármaco, se recubrió con una membrana de liberación controlada usando la misma máquina de recubrimiento. La disolución de recubrimiento de la membrana de liberación controlada se había preparado disolviendo 12,3 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero soluble en agua, en 602 g de etanol (KP) y añadiendo 40,8 g de etilcelulosa, 8,2 g de sebacato de dibutilo y 53,1 g de estearato de magnesio.

### *Ejemplo comparativo*

15 Se pusieron 960 g de esferas de azúcar soluble en agua (malla 20-25; IPS) en un dispositivo de recubrimiento de tipo Wurster (GPCG1, Glatt) como núcleos unitarios múltiples y a continuación se recubrió con una capa que contenía el fármaco. La disolución de recubrimiento de la capa que contiene el fármaco había sido preparada disolviendo 28 g de L-tartrato de tolterodina y 28 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un aglomerante, en 798 g de agua purificada y dispersando 5,6 g de talco como dispersante.

20 Después de terminar el recubrimiento de la capa que contiene el fármaco, se recubrió con una membrana de liberación controlada usando la misma máquina de recubrimiento. La disolución de recubrimiento de la membrana de liberación controlada se había preparado disolviendo 23,2 g de hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero soluble en agua, en 556 g de agua purificada y añadiendo 556 g de Surelease® y a continuación dispersando 32,4 g de talco. Los núcleos unitarios múltiples recubiertos se mantuvieron en un secador de bandejas (40°C) durante 24 horas.

### *Ensayo de disolución*

25 Se realizó un ensayo de disolución de los núcleos unitarios múltiples preparados en el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1, según el método del estante de canastas (100 rpm) de la Farmacopea Coreana usando una disolución tampón de fosfato de pH 6,8 (900 mL). El perfil de liberación del fármaco y la tasa de disolución se muestra en las figuras 1 y 2.

30 Ambos ejemplos mostraron un tiempo de liberación del fármaco total similar de aproximadamente 7 horas. Sin embargo, el ejemplo 1 mostró una tasa de liberación inicial mucho menor y una tasa de liberación más consistente en la etapa posterior en comparación con el ejemplo comparativo 1. Como se observa en la figura 2, el ejemplo comparativo 1, en el que se usaron núcleos unitarios múltiples solubles en agua, mostró una tasa de disolución inicial extraordinariamente elevada (estallido inicial) que disminuyó rápidamente. Por el contrario, el ejemplo 1, en el que se usó un núcleo de cera hidrofóbica, mostró una tasa de disolución inicial controlada adecuadamente y una tasa de disolución relativamente constante después de 2 horas. Por lo tanto, se puede observar que la presente invención proporciona un control más eficaz de la liberación del fármaco.

35 Además, aunque el tiempo de liberación total es casi el mismo, la cantidad recubierta de la membrana de liberación controlada en el ejemplo 1 fue aproximadamente solo 67% de la del ejemplo comparativo 1. Esto implica que la presente invención puede mejorar la productividad de forma significativa.

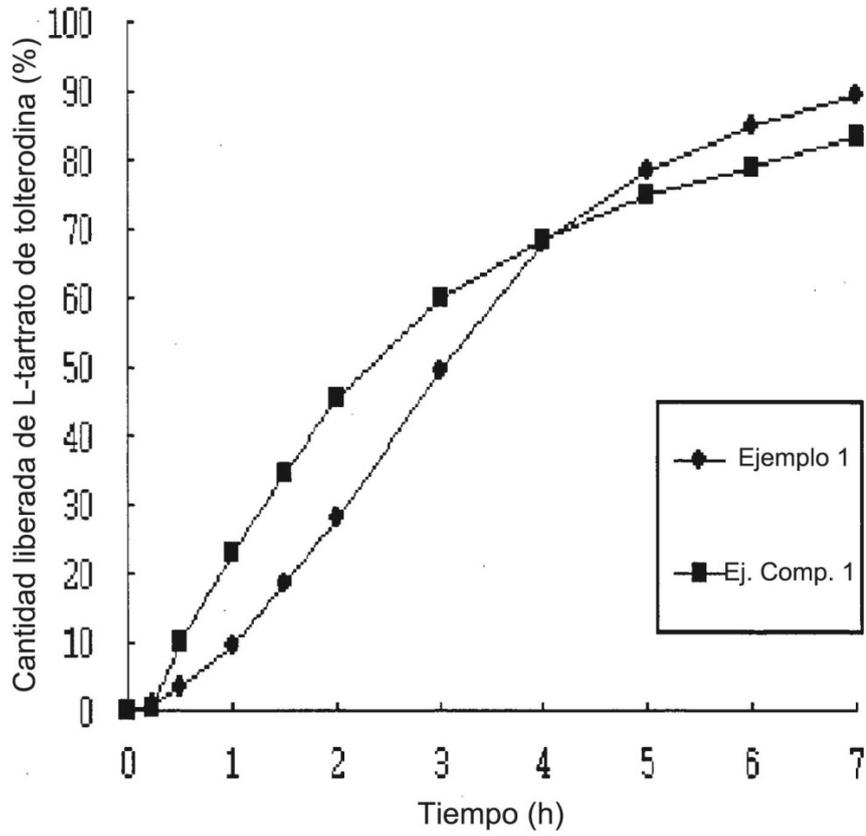
### **Aplicabilidad industrial**

40 Mediante la inhibición de la difusión del medio fuera de la forma de dosificación en el núcleo, la forma de dosificación oral de la presente invención puede reducir los efectos secundarios y proporcionar un efecto medicinal de larga duración. Además, proporciona una mejor productividad en comparación con los núcleos unitarios múltiples solubles en agua o hinchables en agua.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida que comprende:
- 1) núcleos unitarios múltiples hidrofóbicos que comprenden al menos uno elegido entre el grupo que consiste en una cera, un ácido graso superior y un gliceril-ácido graso;
  - 2) una capa que contiene el fármaco recubierta sobre la superficie de dicho núcleo; y
  - 3) una membrana de liberación controlada recubierta sobre la superficie de dicha capa.
- 2.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la cera, el ácido graso superior o el gliceril-ácido graso tiene un punto de fusión de la menos 40°C.
- 3.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo unitario múltiple hidrofóbico es esférico.
- 4.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo unitario múltiple hidrofóbico tiene un tamaño que va de 0,1 a 2 mm.
- 5.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la membrana de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua.
- 6.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que la membrana de liberación controlada comprende un polímero insoluble en agua y opcionalmente un polímero soluble en agua.
- 7.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, que comprende al menos una membrana de liberación controlada.
- 8.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo unitario múltiple hidrofóbico comprende al menos uno elegido entre el grupo que consiste en cera, cera de abeja, cera de carnauba, cera de esperma, cera emulsionante, parafina, cera amarilla de abeja, cera de cetil éster, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal de tipo I hidrogenado, behenato de glicerilo, palmitoesterato de glicerilo, estearato de glicerilo.
- 9.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 1, en la que el núcleo unitario múltiple hidrofóbico comprende cera de carnauba.
- 10.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que el polímero insoluble en agua es al menos uno elegido entre el grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de polivinilo, metacrilato de amonio, poli(acrilato de etilo) metacrilato de metilo y acetato de celulosa.
- 11.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que el polímero insoluble en agua es etilcelulosa.
- 12.- La forma de dosificación unitaria múltiple de liberación sostenida según la reivindicación 6, en la que el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

