

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 079**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008** **E 08835025 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2207534**

54 Título: **Capa protectora mecánica para formas de dosificación sólidas**

30 Prioridad:

04.10.2007 EP 07380270

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

14.10.2014

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda Mare de Deu de Montserrat 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

SOLER RANZANI, LUIS y
CASADEVALL PUJALS, GEMMA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 507 079 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

Capa protectora mecánica para formas de dosificación sólidas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una capa protectora mecánica para pellas (pellets), a un procedimiento para preparar la misma y a una forma de dosificación sólida que comprende la misma.

Antecedentes de la invención

- 10 En la técnica se usan formas farmacéuticas de dosificación con diferentes capas que tienen funciones diferentes. Durante la producción, las formas de dosificación sólidas experimentan procedimientos de compresión en los que algunas de las capas resultan parcialmente dañadas y por tanto requieren una capa protectora adicional o modificaciones en las capas existentes. Esto es crítico cuando dichas capas tienen propiedades funcionales y las pierden tras ser dañadas físicamente y especialmente cuando dicha capa funcional es una capa entérica, que protege la sustancia activa de los fluidos gástricos. Si se daña una capa entérica, puede destruirse la sustancia activa por el entorno sumamente ácido del estómago.

- 15 La solicitud de patente internacional WO 96/01624 se refiere a una forma farmacéutica de dosificación comprimida de múltiples unidades que comprende un inhibidor de la H⁺/K⁺-ATPasa lábil en medio ácido, en la que la sustancia activa está en forma de unidades estratificadas individualmente con recubrimiento entérico comprimidas en un comprimido. La(s) capa(s) de recubrimiento entérico que cubre(n) las unidades individuales de la sustancia activa está(n) plastificada(s), permitiendo que la compresión de las unidades en un comprimido no afecte significativamente la resistencia a ácidos de las unidades estratificadas individualmente con recubrimiento entérico.

- 20 En los documentos WO 99/59544 y Chem. Pharm. Bull., 2003, 51(10), 1121-1127, se describen comprimidos oralmente disgregables que tienen gránulos finos con recubrimiento entérico. Dichos gránulos tienen una capa, compuesta de alcohol de azúcar soluble en agua, preferiblemente manitol, que recubre la capa entérica plastificada que puede construirse mediante varias capas de recubrimientos entéricos plastificados.

- 25 El documento US2005266078 describe un recubrimiento protector con al menos un constituyente orgánico deformable (por ejemplo, un polietilenglicol (PEG) 6000-20000) que protege un gránulo de liberación prolongada, fabricándose dicho gránulo mediante un procedimiento de estratificación orgánica.

- 30 El documento WO 99/26608 trata el problema de la compresión. Para solucionar el problema proporciona esferoides comprimibles que comprenden un núcleo cubierto con una película polimérica flexible y deformable. El núcleo contiene al menos un excipiente termoplástico con una consistencia de pastosa a semisólida a una temperatura de 20 °C permitiendo que se deforme plásticamente y que absorba así parte de la tensión a la que están sometidos en una posible etapa de compresión. El recubrimiento que cubre el núcleo es una película flexible deformable a base de un material polimérico (por ejemplo un PEG) con una temperatura de transición vítrea inferior a 30 °C, lo que proporciona o bien protección, o bien enmascaramiento del sabor, o bien liberación controlada del/de los principio(s) activo(s).

- 35 El documento US 4684516 describe comprimidos que contienen principalmente pellas de liberación prolongada (80-100 % del comprimido) recubiertas con una cera retardante.

- 40 El documento WO 2005120468 describe una pella de liberación prolongada que contiene una capa de etilcelulosa plastificada y un recubrimiento externo que lo protege de la erosión durante el procedimiento de producción y dosificación compuesta de una sustancia filmógena, pigmentos y un plastificante. Dicha capa puede estar compuesta de Opadry, es decir hidroxipropilmetilcelulosa, PEG 400, PEG 6000 y dióxido de titanio. Opadry se usa ampliamente como un último recubrimiento para pellas para protegerlas de la humedad, luz y también como un recubrimiento final.

- 45 El documento US 2002176894 describe una composición farmacéutica no entérica que comprende un núcleo y una capa de emulsión de fármaco y opcionalmente, una capa protectora, que contiene PEG 20000 y está recubierta sobre la capa emulsionada. No se menciona nada sobre la compresión.

El documento WO 2007/020259 divulga composiciones farmacéuticas para fármacos lábiles en ácidos que comprenden un recubrimiento entérico que incluye un agente de formación de película y una mezcla de citrato de trietilo y de alcohol cetílico como plastificante.

Figuras

- 50 Figura 1: gráfico que muestra los resultados del ejemplo 8 en la variación de gastrorresistencia (%) en pellas diferentes como una función de PEG_{equiv.}

Breve descripción de la invención

Así, el efecto de compresión sobre formas de dosificación sólidas entéricas puede influir en el comportamiento en disolución de los componentes y está relacionado directamente con la escisión y trituración de las capas de recubrimiento (por ejemplo las capas entéricas) y en consecuencia a su gastrorresistencia en condiciones ácidas. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de proporcionar una capa protectora para formas de dosificación sólidas con el fin de evitar el deterioro debido a agresiones mecánicas, especialmente la compresión.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una capa protectora mecánica para formas de dosificación que comprende dos o más agentes plastificantes según se definen en la reivindicación 1.

Esta capa protectora mecánicamente ofrece ventajas con respecto a formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, la capa protectora mecánica de la invención puede incorporarse mediante un procedimiento de secado por pulverización usando una disolución acuosa sumamente concentrada (por ejemplo 27 % de sólidos), permite una alta cantidad de pellas entéricas en una forma de dosificación sólida (hasta el 93 % p/p o más en un comprimido) y así, una alta carga de ingrediente activo en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, de 30 mg a 93,2 mg de lansoprazol entérico en 800 mg de peso del comprimido) y puede usarse sin modificación adicional de las otras capas presentes en una forma de dosificación sólida frágil confiriendo una protección mecánica excelente a dicha forma de dosificación sólida.

Además, la capa protectora mecánica nueva proporciona comprimidos con alta dureza, al menos hasta 8,5 Kp, que no depende del tamaño de partícula; pueden comprimirse pellas al menos hasta 0,8 mm teniendo las características mencionadas anteriormente.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha capa protectora mecánica que comprende dispersar todos los ingredientes en agua y después recubrir la forma de dosificación con dicha dispersión.

Según un tercer aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende la capa protectora mecánica de la invención.

Según un cuarto aspecto, la invención se refiere a un comprimido que comprende la capa protectora mecánica de la invención.

Descripción detallada de la invención

Tal como se mencionó anteriormente, la capa protectora mecánica para formas de dosificación de la invención comprende dos o más agentes plastificantes tal y como se define en la reivindicación 1.

Para los propósitos de la invención una "capa protectora mecánica" es una capa capaz de soportar agresión mecánica (por ejemplo, un procedimiento de compresión) mientras que protege el contenido interior de dicha capa.

Para los propósitos de la invención, un "plastificante" es una sustancia que se usa normalmente para mejorar las propiedades mecánicas de una película formada por una sustancia polimérica. Es un producto que no vuelve a su forma original tras la deformación. Cuando se añaden a una sustancia polimérica, los plastificantes proporcionan un material con resistencia y flexibilidad mejoradas. Para los propósitos de la presente invención, los plastificantes son preferiblemente sólidos a temperatura ambiente y solubles en agua.

La capa protectora mecánica de la invención puede comprender otras sustancias usadas comúnmente en la técnica, por ejemplo, al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en disgregantes, que actúan por hinchamiento y/o por capilaridad; lubricantes, colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes saborizantes, estabilizadores, aglutinantes, cargas, agentes espumantes, edulcorantes, agentes de formación de poros, ácidos (por ejemplo ácido cítrico o tartárico), cloruro de sodio, un bicarbonato (por ejemplo de sodio o de potasio), azúcares y alcoholes.

Como ejemplos del agente enmascarador, pueden darse polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa, polímeros insolubles en saliva y solubles en el fluido gástrico tales como un copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dietilaminoetilo y similares.

Por el término "disgregante" se entiende una sustancia que, tras la adición a una preparación sólida, facilita su ruptura o disgregación tras la administración y permite la liberación de un ingrediente activo tan eficazmente como sea posible para permitir su rápida disolución. Como ejemplos del agente disgregante, pueden darse almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, alfa-almidón parcial, carboximetilalmidón sódico, carmelosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, poli(alcohol vinílico), crosopovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón y similares. También, puede usarse como un disgregante hidroxipropilcelulosa.

Como ejemplos de saborizante pueden usarse perfume, limón, lima limón, naranja, mentol, esencia de menta, vainillina o polvos de estos adsorbidos con dextrina o ciclodextrina y similares.

Como ejemplos del lubricante pueden darse estearato de magnesio, estearilfumarato, talco, ácido esteárico, dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200®) y similares.

Como ejemplos del colorante, pueden darse colorantes alimenticios tales como amarillo n.º: 5 alimenticio, rojo n.º: 3 alimenticio, azul n.º 2 alimenticio, colorante de laca alimenticio, óxido de hierro rojo y similares.

Como ejemplos del estabilizador o solubilizador, pueden darse antioxidantes tales como ácido ascórbico y tocoferol, tensioactivos tales como polisorbato 80 y similares dependiendo del componente fisiológicamente activo usado.

- 5 Como ejemplos del aglutinante, pueden darse hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de carboxivinilo, carmelosa sódica, alfa-almidón, polivinilpirrolidona, goma arábica, gelatina, pululano y similares.

Como ejemplos de carga, pueden darse sacarosa, glucosa, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, celulosa microcristalina, maltosa, sorbitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares.

Como ejemplo del agente de formación de espuma puede usarse bicarbonato de sodio.

- 10 Como ejemplos del edulcorante pueden darse sacarina de sodio, glicirricina de dipotasio, aspartamo, stevia, taumatina y similares.

- 15 De acuerdo con una realización preferida, la capa protectora mecánica de la invención comprende un primer agente plastificante que es un primer polietilenglicol con un peso molecular promedio menor de 6000 y un segundo agente plastificante que es un segundo polietilenglicol, diferente del primer polietilenglicol y ella comprende al menos el 80 % p/p de agentes plastificantes. Están disponibles diferentes tipos de polietilenglicoles, que tienen diferentes propiedades físicas. Por ejemplo, se puede obtener polietilenglicol de una variedad de proveedores con diferentes pesos moleculares o diferentes densidades.

De acuerdo con una realización preferida, el peso molecular promedio de dicho primer polietilenglicol es inferior a 6000, preferiblemente, entre 3000 y menos de 6000, más preferiblemente entre 3000 y 5000.

- 20 De acuerdo con otra realización preferida, el primer polietilenglicol tiene un peso molecular promedio entre 3000 y 5000, mas preferiblemente de 4000 y el segundo polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de 6000.

De acuerdo con una realización preferida, la capa protectora mecánica de la invención comprende un tercer agente plastificante que es un tercer polietilenglicol, diferente del primer polietilenglicol y del segundo polietilenglicol.

- 25 Se han obtenido los mejores resultados con una mezcla de PEG que tienen viscosidad y peso molecular diferentes. Por ejemplo, según se muestra en los ejemplos a continuación, una mezcla de PEG 8000, 6000 y 4000 ofrece excelente resistencia mecánica y flexibilidad en un procedimiento de compresión y por tanto mejores valores en la gastrorresistencia.

- 30 Así, de acuerdo con una realización preferida, la capa protectora mecánica de la invención comprende un primer polietilenglicol con un peso molecular promedio entre 3000 y 5000, más preferiblemente de 4000, un segundo polietilenglicol con un peso molecular promedio entre más de 5000 y 7000, más preferiblemente de 6000 y un tercer polietilenglicol con un peso molecular promedio entre más de 7000 y 9000, más preferiblemente de 8000.

La capa protectora mecánica de la invención puede usarse sin modificar la estructura de otras capas presentes en la forma de dosificación sólida.

- 35 De acuerdo con una realización preferida, la capa protectora mecánica comprende al menos el 80 % p/p de agentes plastificantes, preferiblemente al menos el 90 % p/p de agentes plastificantes, más preferiblemente al menos el 95 % p/p de agentes plastificantes.

- 40 En una realización preferida de la invención se mezclan todos los agentes plastificantes en una única capa. Sin embargo, también puede lograrse el efecto protector si la capa protectora mecánica de la invención comprende dos o más subcapas en las que cada subcapa comprende uno o más agentes plastificantes. De acuerdo con una realización particular, la capa protectora mecánica de la invención comprende dos o más subcapas en las que cada subcapa comprende un agente plastificante.

De acuerdo con otra realización preferida, la capa protectora mecánica de la invención puede soportar agresión mecánica mientras que protege los contenidos interiores de dicha capa en un procedimiento de compresión (por ejemplo preparación de comprimidos).

- 45 Tal como se mencionó anteriormente, un aspecto adicional de la invención es una forma de dosificación sólida que comprende la capa protectora mecánica de la invención, preferiblemente una forma de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable.

- 50 Por el término "forma de dosificación sólida" se entiende una preparación en estado sólido tal como un comprimido, gránulo, cápsula, minicompriados, gránulos finos, capas recubiertas, etc. ..., que comprende preferiblemente un ingrediente fisiológicamente activo a liberarse a un medio apropiado, tal como saliva, fluido gástrico, agua, jabones, leche, etc. ...

Por el término “forma de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable” se entiende una preparación en estado sólido tal como un comprimido, gránulo, cápsula, minicomprimidos, gránulos finos, capas recubiertas, etc. ..., que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo.

5 “Farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una forma de dosificación sólida que es fisiológicamente tolerable y que normalmente no produce una reacción alérgica o adversa similar, tal como molestias gástricas, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano. Preferiblemente, según se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por un organismo de control del gobierno federal o estatal o enumerado en la farmacopea de los EE.UU. u otras farmacopeas reconocidas de manera general para usar en animales y más particularmente en seres humanos.

10 Por el término “gastrorresistencia” se entiende la cantidad de un ingrediente activo liberado tras el tratamiento durante 2 horas en HCl 0,1 N a 37 °C según los requisitos de la norma USP23 para preparaciones recubiertas entéricas (ningún valor de unidades individuales supera el 10 % de la cantidad disuelta).

Dichas formas de dosificación sólidas que comprenden las capas protectoras mecánicas de la invención tienen excelente gastrorresistencia tras la compresión. Por ejemplo, se logran comprimidos con hasta el 93 % de contenido en pellas entéricas que mantienen los valores de gastrorresistencia por debajo del 10 %.

15 Las formas de dosificación sólidas de la invención contienen preferiblemente al menos un ingrediente fisiológicamente activo, que se selecciona de un ingrediente farmacéuticamente activo, un ingrediente de sabor y un ingrediente nutricional. En una realización particular, la forma de dosificación sólida de la invención es farmacéuticamente aceptable y comprende un ingrediente farmacéuticamente activo. En otra realización particular, la forma de dosificación sólida es una preparación nutricional que comprende un ingrediente nutricional.

20 Como ingrediente farmacéuticamente activo pueden usarse, por ejemplo, uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en agentes de acondicionamiento de la función gastrointestinal, agentes antiinflamatorios, analgésicos, antimigrañas, agentes antihistamínicos, agentes cardiovasculares, diuréticos, agentes antihipertensivos, agentes antihipolipidémicos, agentes antiulcerosos, agentes antieméticos, agentes antiasmáticos, antidepresivos, vitaminas, agentes antitrombóticos, agentes quimioterapéuticos, hormonas, agentes antihelmínticos, agentes antidiabéticos, agentes antivirales y mezclas de los mismos.

Ejemplos representativos de los agentes de acondicionamiento de la función gastrointestinal mencionados anteriormente incluyen bromoprida, metoclopramida, cisaprida y domperidona; los agentes antiinflamatorios, aceclofenaco, diclofenaco, flubiprofeno, sulindaco y celecoxib; los analgésicos, acetaminofeno, ibuprofeno y aspirina; 30 los antimigrañas, sumatriptán y ergotamina; los agentes antihistamínicos, loratadina, fexofenadina y cetirizina; los agentes cardiovasculares, nitroglicerina y dinitrato de isosorbida; los diuréticos, furosemida y espironolactona; los agentes antihipertensivos, propranolol, amlodipino, felodipino, captoprilo, ramiprilo, losartán, valsartán, eprosartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán; los agentes antihipolipidémicos, simvastatina, atorvastatina y pravastatina; los agentes antiulcerosos, cimetidina, ranitidina, famotidina, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol y pantoprazol; los 35 antieméticos, clorhidrato de meclizina, ondansetrón, granisetron, ramosetrón y tropisetron; los agentes antiasmáticos, aminofilina, teofilina, terbutalina, fenoterol, formoterol y ketotifeno; los antidepresivos, fluoxetina y sertralina; los agentes antitrombóticos, sulfpirazona, dipiridamol y ticlopidina; los agentes quimioterapéuticos, cefaclor, bacampicilina, sulfametoxazol y rifampicina; las hormonas, dexametasona y metilttestosterona; los agentes antihelmínticos, piperazina, ivermectina y mebendazol; y los agentes antidiabéticos, acarbose, gliclazida y glipizida.

40 En una realización particular de la invención, el ingrediente farmacéuticamente activo es un agente antiulceroso o un inhibidor de la H⁺/K⁺-ATPasa, preferiblemente es un compuesto de benzimidazol o uno de sus enantiómeros o una sal del mismo, más preferiblemente es lansoprazol, omeprazol, rabeprazol o pantoprazol, incluso más preferiblemente es lansoprazol.

45 En otra realización particular, el ingrediente farmacéuticamente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo o una sal del mismo, más preferiblemente es aspirina.

El ingrediente nutricional que se incluye en la forma de dosificación sólida puede seleccionarse del grupo que consiste en vitaminas, tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E (ácido acético de d-alfa-tocoferol), vitamina B₁ (dibenzoil tiamina, clorhidrato de fursultiamina), vitamina B₂ (tetrabutirato de riboflavina), vitamina B₆ (clorhidrato de piridoxina), vitamina C (ácido ascórbico, L-ascorbato de sodio) y vitamina B₁₂ (acetato de hidroxocobalamina); 50 minerales tales como calcio, magnesio y hierro; proteínas; aminoácidos; oligosacáridos, ácidos grasos insaturados, hierbas y mezclas de los mismos.

Una ventaja adicional de la invención es que no necesita modificarse la estructura de la pella, solo aplicar la capa protectora mecánica de la invención (o sustituir una capa final por la capa protectora mecánica de la invención). Por ejemplo, la misma pella entérica frágil usada en una formulación en cápsula puede usarse también en un comprimido solo recubriéndola con la capa protectora mecánica de la invención y comprimiéndola junto con una base de compresión (mezcla) que mantiene sus propiedades y perfil de liberación. Adicionalmente, la capa protectora mecánica de la invención también puede proporcionar enmascaramiento del sabor y protección química sin la necesidad de aditivos adicionales.

De acuerdo con una realización preferida, la forma de dosificación sólida comprende un núcleo que comprende una perla inerte recubierta con dicha capa protectora mecánica.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación sólida comprende una capa de liberación modificada, preferiblemente, una capa entérica.

- 5 De acuerdo con una realización preferida, dicha forma de dosificación es un gránulo o pella.

Un aspecto adicional de la invención es un comprimido que comprende un número variable de gránulos o pellas que comprende la capa protectora mecánica de la invención. Preferiblemente, dicho comprimido comprende más del 80 % p/p de gránulos o pellas, más preferiblemente, más del 90 % p/p de gránulos o pellas.

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la capa protectora mecánica de la invención para la fabricación de formas de dosificación sólidas.

La capa protectora mecánica de la invención puede producirse siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica. Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la capa protectora mecánica de la invención, que comprende dispersar todos los ingredientes en agua y después recubrir la forma de dosificación con dicha dispersión.

- 15 Se midieron todas las durezas de comprimidos de la invención con un aparato Probador de Comprimidos de Schleuniger 8M.

Ejemplos

Ejemplo 1: pellas de lansoprazol recubiertas entéricamente sin capa protectora mecánica

- 20 Se prepararon pellas de lansoprazol recubiertas entéricamente sin capa protectora mecánica que tenían la composición mostrada en la tabla 1:

Tabla 1

		Cantidad (mg)	Descripción
Núcleo	Núcleo inerte	111,61	Núcleo inerte
	FC 1	139,29	Lansoprazol
		24,33	Hidroxipropilmetilcelulosa
		40,54	Carbonato de magnesio
		18,24	Crospovidona
		5,27	Talco
FC 2	FC 2	66,84	Hidroxipropilmetilcelulosa
		8,10	Dióxido de titanio
		8,51	Talco
		4,05	Croscarmelosa sódica
FC 3	FC 3	Dispersión al 30 % de copolímero	
		105,95	de ácido metacrílico-acrilato
			de etilo (1:1)
		15,95	Citrato de trietilo
		15,18	Talco

- 25 Cada recubrimiento de película (FC) se obtuvo pulverizando sucesivamente diferentes dispersiones acuosas sobre el recubrimiento anterior en un aparato de lecho fluidizado y secando adicionalmente. Es decir, primero se proveyó un núcleo inerte de celulosa. Se preparó una dispersión con los componentes de la primera película (FC1) y se pulverizó sobre el núcleo inerte. Luego, se pulverizó una dispersión de FC2 sobre FC1 y subsiguientemente una dispersión de FC3 se pulverizó sobre FC2.

Ejemplo 2: procedimiento para la síntesis de una capa protectora mecánica de la invención

En primer lugar, se incorporaron TEWN 80 y monoestearato de glicerilo a agua purificada a 60-75 °C con agitación. Se enfrió la mezcla hasta 25-30 °C y se añadieron PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, sacarina de sodio y aroma de fresa. Finalmente, se añadió óxido férrico como colorante rojo mientras se agitaba. La dispersión así preparada está lista para el recubrimiento.

Ejemplo 3: recubrimiento general con la capa protectora mecánica de la invención

La capa protectora mecánica de la invención (según se prepara de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 2) se pulverizó en un aparato de lecho fluidizado sobre las pellas de lansoprazol recubiertas entéricamente del ejemplo 1 y adicionalmente se secó en las siguientes condiciones: temperatura de aire de entrada: 50-55 °C, flujo de aire de entrada: 7000-8000 m³/h, temperatura de aire de producto: 40-42 °C, microclima: 10⁵ pascales (1 bar), presión de aire de atomización: 3,0 x 10⁵ pascales (3,0 bar), velocidad de flujo: 0,8-0,9 l/h.

Ejemplo 4: pellas que comprenden una capa protectora mecánica de la invención

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 3, se recubrieron las pellas de lansoprazol del ejemplo 1 con una capa protectora mecánica de la invención que tenía la composición mostrada en la tabla 2.

Tabla 2

Cantidad (mg)	Descripción
40,66	Monoestearato de glicerilo
105,71	PEG 4000
75,22	PEG 6000
193,94	PEG 8000
0,31	Óxido férrico
6,10	Sacarina de sodio
10,17	Aroma de fresa
3,05	Polisorbato 80

Ejemplo 5: cubierta protectora de PEG 6000 (comparativa)

Se recubrieron las pellas del ejemplo 1 con PEG 6000 siguiendo los procedimientos descritos en el documento US2005266078 pero usando un procedimiento de estratificación acuosa en un aparato de lecho fluidizado. Se compararon las pellas recubiertas así obtenidas con las pellas recubiertas de la invención obtenidas en el ejemplo 4. Durante el procedimiento de pulverización en un lecho fluidizado, las pellas de la invención obtenidas en el ejemplo 4 mostraron menos aglomeraciones que las pellas obtenidas en el presente ejemplo.

Procedimiento general para medir la gastrorresistencia

Se evaluó la calidad de las capas protectoras, incluyendo la nueva capa protectora mecánica de la invención, en los ejemplos 6 a 10 antes y después del procedimiento de preparación de comprimidos determinando la cantidad de lansoprazol liberada tras el tratamiento durante 2 h en HCl 0,1 M según los requisitos de la norma USP23 para las preparaciones recubiertas entéricas (valores de gastrorresistencia).

A fin de obtener los comprimidos descritos en los ejemplos 6 a 10, las pellas (26,93 % en peso) se mezclaron con una base de compresión en las proporciones que se muestran en la Tabla 3 y después se comprimieron en un comprimido.

Tabla 3

Excipientes	% en peso
Xilitol	64,28
Klucel EF	5,01
Aspartamo	2,13
Aroma de fresa	0,38

(continuación)

Excipientes	% en peso
Enmascarador	0,15
Colorante rojo	0,01
Estearil fumarato de sodio	1,13
Total (%) teniendo en cuenta	
26,93 % de las pellas	100,0

Ejemplo 6: liberación de lansoprazol comparativa

Se mezclaron las pellas de los ejemplos 4 y 5 (26,93 % en peso) con la base de compresión en las proporciones que se muestran en la Tabla 3 y se comprimieron para dar comprimidos con una dureza final de 4-6 Kp; se midió la

El comprimido obtenido con las pellas del ejemplo 4 (cubierta protectora PEG 4000 + PEG 6000 + PEG 8000) solo aumentó los valores de gastrorresistencia en un 50-60 % comparado con pellas sin comprimir del ejemplo 4, mientras que el comprimido obtenido con las pellas del ejemplo 5 (cubierta protectora PEG 6000 solo) aumentó los valores de gastrorresistencia en un 100-140 % comparado con las pellas sin comprimir del ejemplo 5. Así, la capa protectora mecánica de la invención mejora claramente la gastrorresistencia. Valores de gastrorresistencia inferiores indican cantidades menores de ingrediente activo que se está liberando en medio ácido y por tanto protección más eficaz de la capa entérica.

Ejemplo 7: influencia de PEG de bajo peso molecular

En el presente ejemplo se muestra la influencia de un PEG con un peso molecular inferior a 6000 sobre la plasticidad de la capa protectora mecánica de la invención.

Siguiendo el ejemplo 3, las pellas de lansoprazol del ejemplo 1 se recubrieron con una capa protectora mecánica de la invención que tenía la composición que se muestra en la Tabla 4, para obtener las pellas 7a-7d. Las cuatro capas mecánicas que se muestran en la Tabla 4 se prepararon siguiendo los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2. Las composiciones de las capas solo difieren en las cantidades relativas de PEG diferentes. La cantidad total de plastificantes (PEG + monoestearato de glicerilo) permaneció esencialmente constante en todos los casos.

Tabla 4

Composición de la capa protectora	Ej. 7a % en peso	Ej. 7b % en peso	Ej. 7c % en peso	Ej. 7d % en peso
Monoestearato de glicerilo	9,3	9,3	9,3	9,3
PEG 4000	63,0	44,6	-	-
PEG 6000	23,1	17,3	86,1	36,7
PEG 8000	-	24,3	-	49,5
Óxido férrico	0,1	0,1	0,1	0,1
Sacarina de sodio	1,4	1,4	1,4	1,4
Aroma de fresa	2,3	2,3	2,3	2,3
Polisorbato 80	0,7	0,7	0,7	0,7
PEG_{equiv}	4537	5535	6000	7157
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0

Se calculó PEG_{equiv} como el peso molecular "promedio" de los PEG de la composición. Por ejemplo, una mezcla 1:1 de PEG 6000 y PEG 8000 tendría un PEG_{equiv} de 7000. Así, una mezcla de PEG con un PEG_{equiv} de 7000 no es lo mismo que un PEG 7000.

Se comprimieron las pellas 7a-7d (26,96 % en peso en cada caso) usando la base de compresión en las proporciones mostradas en la Tabla 3 hasta una dureza de comprimido final de 4-6 Kp y se midió la

gastrorresistencia. Se muestran los resultados en la figura 1.

Según se muestra en la figura 1, la inclusión de PEG con un peso molecular inferior a 6000 (por ejemplo PEG 4000) proporciona más flexibilidad y mayor deformabilidad durante la compresión y por tanto, mayor protección para el recubrimiento entérico, que se traduce en mejor gastrorresistencia.

- 5 Los valores de gastrorresistencia aumentan con PEG de peso molecular superior, indicando por tanto un empeoramiento en la gastrorresistencia.

Así, la inclusión de PEG con pesos moleculares inferiores a 6000 en la mezcla de plastificantes parece proporcionar capacidades de deformación y flexibilidad mejores que PEG con pesos moleculares superiores.

Ejemplo 8: dosificación de ingrediente activo

- 10 La capa protectora mecánica de la invención permite aumentar la cantidad de pellas en un comprimido y aumentar por tanto la dosificación de ingrediente activo, manteniendo el peso del comprimido constante.

La tabla 5 muestra comprimidos de 800 mg que contienen pellas del ejemplo 1 recubiertas con la capa del ejemplo 4, mezcladas con la base de compresión en las proporciones que se muestran en la Tabla 3, pero a proporciones de pellas diferentes y comprimidas para obtener un comprimido (intervalo de dureza 4-6 kp):

15 **Tabla 5**

Pellas (% p/p)	Gastrorresistencia	Lansoprazol (mg)
17	5,7	30
48,7	8,2	48,9
72,1	8,9	80,4
93	6	93,3

- 20 De manera general, aumentar el porcentaje de pellas entéricas con respecto a la base de compresión en un comprimido aumenta los valores de gastrorresistencia tras el procedimiento de preparación de comprimidos ya que las pellas se trituraron durante la compresión porque no están amortiguadas eficazmente mediante la base de compresión. Sorprendentemente la capa protectora mecánica de la invención permite cantidades elevadas de pellas entéricas en un comprimido con una baja variabilidad en gastrorresistencia.

Ejemplo 9: dureza de comprimidos

La capa protectora mecánica de la invención permite el uso de comprimidos con dureza aumentada (hasta 8,5 Kp), por tanto pueden aplicarse fuerzas de compresión elevadas, manteniendo valores de gastrorresistencia constantes.

- 25 La tabla 6 muestra los valores de gastrorresistencia de comprimidos de 800 mg que contienen un 27 % de pellas del ejemplo 1, recubiertas con la capa protectora del ejemplo 4 y comprimidas con la base de compresión en las proporciones mostradas en la Tabla 3 a diferentes durezas finales:

Tabla 6

Dureza (Kp)	Gastrorresistencia
3	6,1
5	6,2
8,5	6,3

Ejemplo 10: tamaño de pellas

- 30 La gastrorresistencia de las pellas con la capa protectora mecánica de la invención no depende del tamaño. Las pellas de lansoprazol, recubiertas entéricamente como en el ejemplo 1 se recubrieron con la capa protectora del ejemplo 4. Se seleccionaron dos tamaños: 0,4 y 0,8 mm y se comprimieron para dar un comprimido (26,93 % en peso de pellas) con la base de compresión en las proporciones que se muestran en la Tabla 3 a una dureza de 4-6 kp. Los valores de gastrorresistencia para ambos tamaños de pellas fueron de aproximadamente el 5 %.

REIVINDICACIONES

1. Una capa protectora mecánica para una forma de dosificación que comprende dos o más agentes plastificantes, en la que un primer agente plastificante es un primer polietilenglicol con un peso molecular promedio menor de 6000 y un segundo agente plastificante es un segundo polietilenglicol diferente del primer polietilenglicol y en la que dicha capa protectora mecánica está presente sobre un gránulo o pella con recubrimiento entérico y en la que ella comprende al menos el 80 % p/p de agentes plastificantes.
2. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un primer polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4000 y un segundo polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6000.
3. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende un tercer agente plastificante que es un tercer polietilenglicol, diferente del primer polietilenglicol y del segundo polietilenglicol.
4. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende un primer polietilenglicol con un peso molecular promedio de 4000, un segundo polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6000 y un tercer polietilenglicol con un peso molecular promedio de 8000.
5. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos el 90 % p/p de agentes plastificantes.
6. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende al menos el 95 % p/p de agentes plastificantes.
7. La capa protectora mecánica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que todos los agentes plastificantes están mezclados en una única capa.
8. La capa protectora mecánica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende dos o más subcapas, donde cada subcapa comprende uno o más agentes plastificantes.
9. La capa protectora mecánica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende dos o más subcapas, donde cada subcapa comprende un agente plastificante.
10. La capa protectora mecánica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un plastificante seleccionado del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, palmitoestearato de glicerilo y dibehenato de glicerilo.
11. La capa protectora mecánica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en disgregantes, que actúan por hinchamiento y/o por capilaridad; lubricantes, colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes saborizantes, estabilizadores, aglutinantes, cargas, agentes espumantes, edulcorantes, agentes de formación de poros, ácidos, cloruro de sodio, un bicarbonato, azúcares y alcoholes.
12. Una forma de dosificación sólida que comprende una capa protectora mecánica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
13. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 12, que comprende un núcleo cubierto con dicha capa protectora mecánica.
14. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, que comprende una capa de liberación modificada.
15. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 14, en la que dicha capa de liberación modificada es una capa entérica.
16. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que dicha forma de dosificación es un gránulo o una pella.
17. Una forma de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 que comprende un ingrediente activo.
18. Un comprimido que comprende un número variable de gránulos o pellas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17.
19. El comprimido según la reivindicación 18 que comprende más del 80 % p/p de gránulos o pellas.
20. El comprimido según la reivindicación 19 que comprende más del 90 % p/p de gránulos o pellas.
21. Uso de una capa protectora mecánica que comprende dos o más agentes plastificantes según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de formas de dosificación sólidas.

22. Procedimiento para la preparación de la capa protectora mecánica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende dispersar todos los ingredientes en agua y a continuación recubrir la forma de dosificación con dicha dispersión.

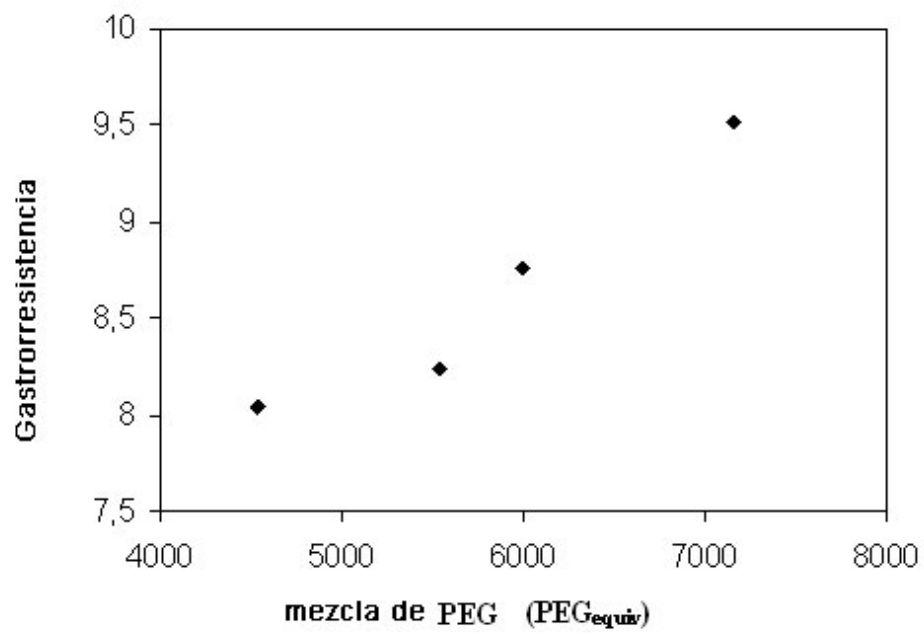


Figura 1