

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 043**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2001 E 06075502 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1681051**

54 Título: **Comprimido de liberación controlada multicapa que comprende una capa activa y una o más capas barrera**

30 Prioridad:

14.04.2000 IT MI20000852
07.09.2000 IT MI20001963

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2016

73 Titular/es:

JAGOTEC AG (100.0%)
EPTINGERSTRASSE 51
4132 MUTTENZ, CH

72 Inventor/es:

VERGNAULT, GUY;
CONTE, UBALDO;
MAGGI, LAURETTA y
GRENIER, PASCAL

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 580 043 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

Comprimido de liberación controlada multicapa que comprende una capa activa y una o más capas barrera

5 La presente invención se refiere a una formulación de dosificación o a un comprimido que comprende una matriz mixta de componentes hidrófilos y lipófilos capaz de regular la velocidad de liberación de uno o más agentes terapéuticamente activos a partir de la formulación/comprimido.

10 En los últimos años se han realizado esfuerzos considerables en el campo de la tecnología farmacéutica para la investigación dirigida a preparar formas farmacéuticas novedosas, destinadas a la administración de sustancias activas, tanto en el campo del tratamiento humano como en el campo veterinario. Uno de los aspectos fundamentales de las cualidades innovadoras de las formas de dosificación farmacéuticas y/o de los sistemas de formulación preparados es el objetivo potencial de la liberación del fármaco (o la sustancia activa) en un sitio específico de acción y/o de liberación de tales sustancias activas con una velocidad programable *a priori* que pueda evaluarse por medio de ensayos "in vitro" adecuados.

15 Otros sectores están interesados también en estos campos de la técnica, no solo el sector de la salud humana, sino también en los sectores veterinario y agrícola, especialmente con respecto a la liberación controlada de fertilizantes, herbicidas, insecticidas y/o agentes específicos de protección para ciertos cultivos.

20 Existen muchos ejemplos en el sector farmacéutico que describen la preparación de formas farmacéuticas capaces de liberar el principio activo (sustancia activa) con cinética cero. Como es bien sabido por los expertos en la materia, esto significa que el principio activo transportado se entrega por la forma farmacéutica a una velocidad constante a lo largo del tiempo y durante un período de tiempo programable. En particular, la liberación de un fármaco puede expresarse mediante la siguiente relación empírica:

$$M_t/M_0 = Kt^n$$

30 la fracción liberada de fármaco (M_t/M_0) es proporcional a una constante K que depende del coeficiente de difusión en la matriz, mientras que la constante n depende de las características de hinchamiento y de la velocidad de relajación de las cadenas poliméricas sobre el frente de hinchamiento. Existen muchos ejemplos de tales formas farmacéuticas, por ejemplo, se citan en el volumen de S Dimitriu, "Polysaccharides in medical applications" M. Dekker, Nueva York, 1996.

35 Existen muchos ejemplos y aplicaciones farmacéuticas que se refieren a formas de dosificación utilizables para diferentes formas de administración, a saber, oral, transdérmica, vaginal y ocular. Ciertamente, dada la extrema importancia y el uso ampliamente extendido de la administración de fármacos por vía oral, las realizaciones más numerosas y diferenciadas son aquellas que tienen por objeto la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal, por ejemplo el sistema OROS descrito en el documento US 4.160.020.

40 El progreso adicional en este campo también se proporciona por las formas de dosificación de administración oral descritas en los documentos US 4.839.177 y US 5.422.123 (equivalentes a los documentos EP-A-0226884 y EP-A-0432607 respectivamente) que describen la preparación de formas farmacéuticas para uso oral capaces de garantizar la liberación de un principio activo a una velocidad de liberación constante, es decir, de acuerdo con cinética cero ($n = 0$ en la fórmula anterior). Especialmente, estos documentos describen la preparación de un sistema terapéutico que consiste, en su forma más sencilla, en una matriz hidrófila que contiene un fármaco y excipientes adecuados, capaz de permitir la liberación del principio activo a velocidades variables (es decir, a velocidades de liberación controladas).

50 Los componentes constituyentes importantes que causan la liberación lenta del principio activo son los polímeros hidrófilos, que pueden ser gelificables, y que son capaces de hincharse tras el contacto con el agua y/o con fluidos acuosos, formando una capa gelificada desde la que se dispersa el principio activo según la cinética de tipo de Fickian.

55 El sistema terapéutico anteriormente descrito en los documentos US 4.839.177 y US 5.422.123, se caracteriza por que una parte de dicha matriz está revestida con una barrera impermeable (obtenida mediante la aplicación de una película polimérica que es insoluble en agua y en medios acuosos según el documento US 4.839.177) o porque una capa de material y/o una mezcla de un material polimérico se aplica por compresión (posiblemente granulados obtenidos de acuerdo con técnicas conocidas), proporcionando de este modo impermeabilidad y/o, en cualquier caso, impidiendo la liberación del fármaco transportado en la matriz a partir de la superficie protegida, durante un período de tiempo que se puede predeterminar (según el documento US 5.422.123). El resultado es que la liberación del principio activo transportado en la matriz hidrófila tiene lugar solamente desde la superficie libre de la capa que contiene la sustancia activa en contacto directo con el medio de disolución. Un sistema tal se caracteriza por que el principio activo, transportado en dichas formas farmacéuticas, se libera con una velocidad que generalmente se muestra constante a lo largo del tiempo (cinética de liberación cero) como se destaca en las reivindicaciones de la patente citada.

Otras formulaciones de comprimidos han proporcionado la liberación de uno o más fármacos a diferentes velocidades de liberación (documento WO 94/06416) mediante la formulación apropiada de las capas del comprimido multicapa). Los sistemas alternativos de liberación de fármacos por fases han descrito el uso de una membrana impermeable para regular el tiempo de liberación del fármaco (documento US 5.487.901), un recubrimiento completo de un material polimérico biodegradable (documento US 6.027.748), o una capa más sustancial de materiales de permeabilidad controlada (documento EP-A-0788790). Todavía adicionalmente se han descrito comprimidos multicapa en los cuales el comprimido muestra un alto aumento de volumen por contacto con los contenidos del estómago para proporcionar tiempos de residencia prolongados en el estómago (documento EP-A-0795324).

El documento WO 97/03670 describe una formulación de liberación retardada de un inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina, tal como la paroxetina, el documento US 5.126.145 describe un comprimido de liberación controlada que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, un agente aglutinante, un componente hidrófobo interno y un medicamento soluble en agua. El documento WO 98/30208 describe una formulación de liberación controlada que comprende un agente activo embebido en una matriz hidrófoba que no se hincha y que no se erosiona y una o más capas de barrera. El documento WO 97/48385 describe un comprimido de liberación controlada que comprende un agente farmacéutico y un excipiente que incluye al menos aproximadamente un 50 % de un polímero hinchable con agua y un lubricante.

Sin embargo, en muchos protocolos de tratamiento, el paciente debe tomar medicamentos durante períodos de tiempo extendidos, para el tratamiento de enfermedades crónicas y debe seguir, a veces, patrones posológicos complejos, tomando dos o más formas farmacéuticas en 24 horas. Tales modelos terapéuticos complejos y distintos se soportan mal e infrecuentemente se siguen por pacientes que no están hospitalizados; de hecho, la retirada de la correcta observancia de los modelos de posología es muy frecuente y bien conocida en el caso de pacientes externos, y una retirada tal es directamente proporcional a la complejidad y al número de administraciones requeridas o recomendadas durante el día. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo la hipertensión, la posología de los medicamentos debe ajustarse en relación con la gravedad de la patología y por lo tanto personalizarse a las necesidades terapéuticas del individuo en cuestión.

Es de importancia para muchos modelos patológicos, la solicitud de la profesión médica para hacer disponibles de formas farmacéuticas con un contenido muy diferenciado de principio activo (de tal manera que se favorezca la personalización de la posología) y que no obstante sean capaces de liberar el fármaco con una velocidad y una cinética de liberación similares o equivalentes, con independencia de la cantidad de sustancia activa que lleven.

Por lo tanto la disponibilidad de formas farmacéuticas que puedan liberar dosificaciones diferentes del mismo fármaco con la misma velocidad o similar proveería a la profesión médica de una solución, a un problema terapéutico importante, de gran relevancia social para el tipo de terapia al que se dirige. Tales formas farmacéuticas permitirían la optimización del uso de fármacos y generalmente de sustancias biológicamente activas.

Se ha descubierto ahora que utilizando una formulación y una forma farmacéutica particulares que consisten en un comprimido multicapa, que contiene preferentemente dos o tres capas, es posible obtener una velocidad de liberación similar o idéntica, incluso si dicho comprimido contiene cantidades muy diferentes de la misma sustancia activa.

La originalidad de la nueva realización preparada, además de las características morfológicas y prácticas del nuevo sistema terapéutico se ilustran mejor en la descripción detallada a continuación.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un comprimido multicapa, en particular un comprimido multicapa de liberación controlada, de acuerdo con la reivindicación 1.

Los comprimidos multicapa preparados de acuerdo con la presente invención son capaces de proporcionar una cinética de liberación sustancialmente equivalente (o idéntica) para la misma sustancia activa cuando se formula en cantidades diferentes en la capa que contiene la sustancia activa en el comprimido multicapa. Los comprimidos farmacéuticos de la invención tienen la ventaja de liberar la sustancia activa transportada de un modo programado, preferentemente evitando también el fenómeno de liberación de golpe de la dosis y, por tanto, son capaces de cumplir necesidades terapéuticas específicas con la liberación gradual y controlada de la sustancia activa.

Los comprimidos multicapa de la presente invención pueden prepararse como comprimidos de dos capas, comprimidos de tres capas o mayores números de capas si se necesita. Al menos una capa contendrá la sustancia activa a liberarse desde el comprimido y al menos una capa será una capa de barrera o de soporte con respecto a la capa que contiene la sustancia activa. Las construcciones posibles de comprimidos multicapa se muestran en las Figuras 1 a 9. Los comprimidos pueden tener una sección transversal global sustancialmente circular, o pueden adoptar una sección transversal más ovalada o cualquier otra forma geométrica adecuada, por ejemplo rectilínea. El comprimido también puede tener una forma como un comprimido encapsulado. Como se apreciará existen muchas disposiciones potenciales de las capas en los comprimidos multicapa.

La capa que contiene la sustancia activa puede denominarse la capa activa, aunque, debe notarse que puede formularse más de una sustancia activa en un comprimido de la presente invención. La capa que generalmente no contiene una sustancia activa puede denominarse capa de barrera o capa de soporte.

5 En la Figura 1 se muestra un comprimido de dos capas, sencillo donde una superficie lateral de la capa que contiene la sustancia activa (a puntos) está revestida por una capa de barrera (a rayas). Una variación de esta construcción se muestra en la Figura 2 donde dos capas de barrera cubren ambas superficies laterales expuestas de la capa que contiene la sustancia activa. En la Figura 3 una sola capa de barrera recubre una superficie lateral y el lado de la capa activa. La capa de barrera se muestra estando presente en forma de un anillo anular en la Figura 4 que rodea el núcleo activo y en la Figura 5, se muestra un núcleo activo que consiste en dos capas activas rodeado por un anillo anular de una capa de barrera.

15 En la Figura 6 se muestra un comprimido de tres capas en el que hay una primera capa (3) de barrera con una superficie lateral superior y lados expuestos, que es adyacente a una segunda capa (2) activa con ambas superficies laterales cubiertas y el lado de la capa expuesta, que es a su vez adyacente a una segunda capa (1) activa donde la superficie lateral inferior está expuesta y el lado está expuesto. Las dos capas activas pueden contener diferentes sustancias activas o la misma sustancia activa en cantidades diferentes. La Figura 7 muestra una disposición alternativa de la realización de la Figura 6, donde la capa (5) de sustancia activa está completamente dentro de la capa (6) de barrera y la segunda capa (4) de sustancia activa. En la Figura 8, se muestra un comprimido de tres capas similar en el que la capa (8) de barrera está interpuesta entre las dos capas (9) y (7) que contienen sustancia activa.

20 Otra construcción de un comprimido (comprimido encapsulado) de tres capas se muestra también en la Figura 9 en la que el comprimido tiene dos capas (10, 12) externas de barrera y una capa (11) de sustancia activa interpuesta entre las capas de barrera.

25 En algunas configuraciones de comprimidos, la capa de barrera puede contener también una sustancia activa de modo que actúa como una capa de barrera con respecto a una primera capa que contiene sustancia activa, pero que por sí misma es una capa que contiene sustancia activa. Generalmente, en tales realizaciones, la sustancia activa en las capas activas es diferente en las capas separadas, aunque también pueden considerarse disposiciones en las que la misma sustancia activa está presente en cantidades diferentes en las capas activas separadas.

30 Se entiende que la capa o capas de barrera limitan la superficie de liberación de la capa activa, permitiendo de esta manera que dicha sustancia activa transportada se libere por la única superficie descubierta tras el contacto con el medio de disolución y/o los fluidos biológicos de acuerdo con la cinética que, *in vitro*, puede programarse de acuerdo con métodos precisos, como se destacará en los ejemplos dados de la presente invención.

35 Cualquier sustancia farmacéuticamente activa adecuada para administración oral en forma de un comprimido puede formularse en un comprimido de la presente invención. Una sustancia activa es por lo tanto un producto farmacéutico (fármaco) con un uso terapéutico, incluyendo tales sustancias también aquellas para la administración para usos no terapéuticos, tales como diagnóstico o con fines dietéticos.

40 Preferentemente, la sustancia activa puede ser una dirigida al tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, antiarrítmicos, estimulantes cardiacos, vasodilatadores, antagonistas del calcio, antihipertensivos, por ejemplo sustancias antiadrenérgicas de acción central y periférica o sustancias que actúan sobre la musculatura arteriolar, sustancias analgésicas, sustancias que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antihipertensivos y diuréticos en asociación, agentes contra la enfermedad de Parkinson, diuréticos y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, antihistamínicos y/o antiasmáticos.

45 Los ejemplos de sustancias activas que pueden usarse en tales formas farmacéuticas son: propranolol, atenolol, pindolol, ropinirol, prazosina, raprimil, espirapril; espirolactona, metilpranolol, molsidomina, moxonidina, nadolol, nadoxolol, levodopa, metoprolol y timolol. En una realización particular preferida, la sustancia activa (i) comprende o es ropinirol, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 El ropinirol, su estructura química, los procesos para su preparación y los usos terapéuticos del mismo, están descritos más completamente en los documentos EP-A-0113964 (véase el Ejemplo 2), EP-A-0299602, EP-A-0300614, WO 91/16306, WO 92/00735 y WO 93/23035 y los contenidos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. "Ropinirol" como se menciona en el presente documento se define incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Más preferentemente, el ropinirol que se usa en el comprimido está en forma de la sal de clorhidrato. El ropinirol se comercializa actualmente en forma de la sal de HCl en un comprimido de liberación inmediata para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase también el documento EP-A-0299602). El ropinirol puede sintetizarse mediante el método ventajoso descrito en el documento WO 91/16306.

55 En realizaciones de la invención en las que la sustancia activa comprende o es ropinirol, la cantidad de ropinirol presente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser hasta 12,0 mg, preferentemente

de 0,75 mg a 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente, esto es excluyendo cualquier cantidad de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, HCl) añadida para formar cualquier sal de ropinirol. La cantidad de ropinirol presente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser hasta 12,0 mg, preferentemente de 0,75 mg a 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente, por 150 mg de capa activa presente. Véanse los Ejemplos 13 a 18 en lo sucesivo en el presente documento.

Las sustancias analgésicas incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios esteroideos, analgésicos opioideos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La sustancia analgésica puede ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, flubiprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, piroxicam, diclofenaco, diclofenaco sódico, etodolaco, ceterolaco o las sales y/o derivados farmacéuticamente aceptables o las mezclas de los mismos.

Otras sustancias analgésicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a analgésicos opioideos tales como alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipeptidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sulfentanilo, tramadol, tilidina, y sus sales y/o derivados o sus mezclas, farmacéuticamente aceptables.

Los fármacos antihipertensivos pueden incluir, diltiazem, trapidil, urapidil, benziodarona, dipiridamol, lidoflazina, oxalato de nafthidrofurilo, maleato de perhexelina e clorhidrato de oxfedrina. Los antihistamínicos y/o antiasmáticos pueden incluir efedrina, terfenadina, teofilina o clorfeniramina.

En cualquier caso las matrices pueden prepararse llevando cualquier tipo de principio activo para el que pueden ser necesarias formas farmacéuticas capaces de liberar también cantidades muy diferentes de sustancia activa con la misma cinética de liberación.

En los comprimidos de la presente solicitud de patente, la sustancia activa a transportarse puede tener un intervalo de solubilidad en agua muy amplio, por ejemplo entre 0,01 mg/l y 3000 g/l, preferentemente entre 10 mg/l y 1000 g/l (por ejemplo, el ropinirol tiene una solubilidad de 133 g/l) o entre 0,01 mg/l y 100 g/l.

La sustancia activa está contenida preferentemente en un porcentaje entre el 0,05 % y el 50 % en peso de la capa activa; los intervalos más preferidos de las sustancias activas son del 0,05 % al 40 %, del 0,05 % al 30 %, del 0,05 % al 10 %, del 0,05 % al 20 %.

Pueden usarse sustancias poliméricas hidrófilas naturales o sintéticas en la preparación de dicha capa activa que sean materiales biocompatibles y/o biodegradables y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, polivinilpirrolidona, en particular polivinilpirrolidona sin reticular, (por ejemplo de peso molecular 30.000-400.000), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo sin reticular, por ejemplo de peso molecular típico 90.000-700.000), carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, polietilenglicoles de peso molecular diferente preferentemente entre 200 y 15.000 (más preferentemente 1000-15.000) y polioxietilenos de peso molecular hasta 20.000.000 (más preferentemente 400.000-7.000.000), polímeros carboxivinílicos, poloxámeros (copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno), polivinilalcoholes, glucanos, carrageninas, escleroglucanos, mananos, galactomananos, gelanos, xantanos, ácido alginico y derivados (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, alginato de propilenglicol), poliaminoácidos (por ejemplo gelatina), copolímeros de éter metil-vinílico/anhidrido maleico, carboximetilcelulosa y derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica), etilcelulosa, metilcelulosa, almidón y derivados de almidón, alfa, beta o gamma ciclodextrina y derivados de dextrina (por ejemplo dextrina), generalmente. La sustancia polimérica hidrófila es por lo tanto una que puede describirse como un polímero de liberación controlada o una sustancia polimérica que es capaz de conseguir liberación controlada (CR).

Más preferentemente para conseguir una liberación controlada ventajosa de la sustancia activa las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprenden una o más de las siguientes: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000 (más preferentemente un peso molecular entre 10.000 y 1.500.000, todavía más preferentemente un peso molecular entre 20.000 y 500.000, más preferentemente un peso molecular de aproximadamente 250.000), etilcelulosa o metilcelulosa. El polímero de la liberación controlada más preferido es la HPMC.

Las sustancias poliméricas hidrófilas tales como la carboximetilcelulosa sódica y/o la carboximetilcelulosa cálcica que actúan como agentes/polímeros que aumentan la viscosidad o componentes "formadores de jaula" son también componentes preferidos, por ejemplo, de la capa activa. La provisión de estos polímeros que aumentan la viscosidad

en la capa activa se prefiere debido a que ayudan a reducir los efectos de "liberación de golpe de las dosis" vistos ocasionalmente con sustancias activas solubles (por ejemplo, ropinirol) con lo que una minoría significativa de la sustancia activa puede liberarse desde la capa activa en la primera hora (por ejemplo) después de la administración oral. De esta manera, se prefiere para este fin que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprendan carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o un derivado (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, un polímero carboxivinílico, una carragenina, un xantano, ácido alginico o un derivado (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina. Lo más preferido para este fin es la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) (por ejemplo, sin reticular, por ejemplo de peso molecular típico de 90-000-700.000). La presente invención comprende también el uso de otros polímeros equivalentes capaces de actuar como agentes que aumentan la viscosidad y/o de componentes "formadores de jaula".

Se prefiere más que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprendan tanto los polímeros de liberación controlada preferidos anteriormente mencionados como los polímeros que aumentan la viscosidad anteriormente definidos. De esta manera se prefiere que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprendan:

- (a) uno o más de los siguientes: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, etilcelulosa o metilcelulosa; y
- (b) carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, un polímero carboxivinílico, una carragenina, un xantano, ácido alginico o un derivado (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina.

De esta manera, mientras que el polímero (a) de liberación controlada tal como HPMC todavía se hincha y/o gelifica gradualmente en la primera hora aproximadamente después de la administración oral del comprimido, cuando puede ser menos eficaz controlando la liberación de sustancias activas solubles tales como el ropinirol desde la capa activa, el polímero (b) que aumenta la viscosidad tal como carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) reduce la liberación de la sustancia activa desde la capa activa. Sin unirse a teoría alguna, los potenciadores de la viscosidad iónicos como la NaCMC también podrían interactuar con los grupos hidroxipropilo de, por ejemplo, la HPMC para estimular sinérgicamente la velocidad de hidratación y de hinchamiento de la HPMC dando lugar a una mayor fuerza del gel.

De esta manera, las combinación más preferida es que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa incluyan (o sean) HPMC y carboximetilcelulosa sódica, especialmente cuando la sustancia activa tiene una solubilidad alta en agua (por ejemplo, de 10 mg/l a 1000 g/l), tal como el ropinirol.

Preferentemente, las sustancias poliméricas hidrófilas tienen un valor HLB de al menos 10 (véase A. Gennaro y J. Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 304 (1990) y W.C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chemists, vol 1, página 311, 1949, para valores HLB y la medición de los mismos). Dichas sustancias poliméricas hidrófilas constituyen entre el 1 % y el 75 % del peso de la capa activa, pero preferentemente están presentes en un porcentaje entre el 5 % y el 65 % y/o entre el 30 y el 75 %, más preferentemente el 43-75 % o el 43-67 % o el 43-65 %. Cualquier HPMC presente en la capa activa está presente preferentemente en aproximadamente el 40-63 % del peso de la capa activa. Los polímeros que aumentan la viscosidad mencionados anteriormente, tales como la carboximetilcelulosa sódica, si están presentes están preferentemente presentes hasta en un 20 % en peso de la capa activa, más preferentemente (especialmente para NaCMC) 3-20 %, 5-20 %, 7-15 % o aproximadamente el 10 % en peso de la capa activa.

Para todos los polímeros citados están disponibles en el mercado diferentes tipos caracterizados por diferentes propiedades químicas, físicas, de solubilidad y de gelificación. En particular, a este respecto, pueden usarse diversos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular diferente (entre 1.000 y 4.000.000, preferentemente de 2.000 a 4.000.000, todavía más preferentemente entre 10.000 y 1.500.000 de peso molecular, aún más preferentemente entre 20.000 y 500.00 de peso molecular, y lo más preferentemente de aproximadamente 250.000 de peso molecular) y con diferentes grados de sustitución. Dichos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa tienen características diferenciadas siendo principalmente erosionables o capaces de gelificarse, dependiendo de la viscosidad y los grados de sustitución (D.S.) presentes en la cadena polimérica. Las HPMC gelificables (por ejemplo, Methocel de grado K) son preferibles a HPMC erosionables (por ejemplo, Methocel de grado K). Los polietilenglicoles y los polioxietilenos muestran un comportamiento idéntico; de hecho, diferentes propiedades hidrófilas y de gelificación corresponden a pesos moleculares diferentes.

El peso molecular de los polímeros y la viscosidad de los polímeros al 2% pueden estar directamente correlacionados ("METHOCEL™ en Aqueous Systems for Tablet Coating", página 12, publicado por The Dow Chemical Company - www.dow.com - METHOCEL™ es una marca comercial de The Dow Chemical Company) donde la viscosidad de un polímero se define como la viscosidad de una solución acuosa al 2% a 20°C medida como mPa. segundos. La viscosidad se mide en Pascal segundos (Unidades del SI) o en poises (unidades del sistema c.g.s.), donde 1 centipoise = 10⁻³ Pa.s. Así por ejemplo, el METHOCEL™ K100M tiene un peso molecular

aproximado de 246.000 y una viscosidad en solución al 2% correspondiente de 100.000 mPa.s (en base a una viscosidad media de 80.000 a 120.000 mPa.s.); el METHOCEL™ K4M tiene un peso molecular aproximado de 86.000 y una viscosidad correspondiente al 2 % de 4.000 mPa.s; y el METHOCEL™ K100LV tiene un peso molecular aproximado de 27.000 y una viscosidad correspondiente en solución al 2 % de 100 mPa.s. Por esta razón, los intervalos preferidos de pesos moleculares de las sustancias poliméricas, por ejemplo los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa, pueden definirse también en términos de viscosidad.

Un intervalo de viscosidad preferido para los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa como se define anteriormente puede estar en el intervalo desde 50 a 150.000 mPa.s, adecuadamente 80.000 a 120.000 mPa.s (por ejemplo, el K100M, como en las capas activa y de barrera de los Ejemplos 13-21). Esto se aplica tanto a la capa activa (anteriormente analizada) como a la capa o capas de barrera/soporte (analizadas a continuación).

En una realización alternativa, para obtener una velocidad de liberación más rápida, el intervalo de viscosidad de los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa de la capa activa y/o de la capa o capas de barrera puede estar en el intervalo de 50 a 25.000 mPa.s (incluyendo los Methoceles K4M, K15M, K100LV). En esta realización, preferentemente algunos o todos los polímeros de HPCM tienen una viscosidad en el intervalo de 1000 a 25.000 mPa.s (incluyendo los Methoceles K4M y K15M pero no K100LV o K100M). Más preferentemente, los polímeros de HPMC que tienen una viscosidad en el intervalo de 1000 a 25.000 mPa.s están presentes en la capa activa o en la de barrera en un porcentaje del 5 al 50 % en peso de la capa activa o de la de barrera. En particular, los Ejemplos 22 y 23 en lo sucesivo en el presente documento tienen un 10 % y un 40 % en peso respectivamente de tal HPMC (K4M) en sus capas de barrera lo que proporciona un perfil de liberación ligeramente más rápido *in vitro* que el aproximadamente 45 % en peso de la HPMC K100M presente en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-21, ya que entre otros la sustancia activa por ejemplo ropinirol migra más rápido a través de las capas de barrera. Preferentemente, la proporción de HPMC de baja viscosidad que tienen una viscosidad de 50 a <1000 mPa.s (incluyendo el Methocel K100LV) contenidas en las capas activa o de barrera es menor del 30 % en peso de tal capa - por ejemplo el Ejemplo 22 tiene un 20 % en peso de tal HPMC (K100LV) así como un 10 % en peso del HPMC K4M en la capa de barrera. Hasta el 30 % de HPMC de baja viscosidad en la capa activa o en las capas de barrera puede aumentar la toma de agua y ayudar a la gelificación, aumentando la viscosidad de la matriz y disminuyendo la velocidad de liberación, pero no se prefieren cantidades mayores.

En una realización alternativa de la invención, se proporciona un comprimido como se define previamente, en el que las capas activas contienen un material polimérico con propiedades de hinchamiento y/o gelificación y/o erosión y/o solubilidad lentas.

Una característica fundamental de los comprimidos de la presente invención es que, para la formulación tanto de la capa que contiene la sustancia activa como de las capas de barrera, se utilizan sustancias lipófilas, por ejemplo grasas naturales (coco, soja, cacao) tal cual o total o parcialmente hidrogenadas, cera de abeja, cera de abeja polietoxilada, glicéridos mono-, bi- y tri-sustituídos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo (tribehenato de glicerilo $C_{69}H_{134}CO_6$, por ejemplo, Compritol 888, donde ácido behénico = ácido docosanoico = $C_{21}H_{43}COOH$), palmitoestearato de dietilenglicol, estearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polioxietilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, behenato de mono- o di-glicerilo (monobehenato de glicerilo o dibehenato de glicerilo), alcoholes grasos asociados a alcoholes grasos polietoxilados, alcohol cetílico, ácido esteárico, ácidos grasos saturados o insaturados y sus derivados hidrogenados, aceite de ricino hidrogenado y sustancias lipófilas en general. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, las sustancias lipófilas se seleccionan de aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo.

Preferentemente, las sustancias lipófilas tiene un valor HLB menor de 10, más preferentemente, menor de 5.

Preferentemente, las sustancias lipófilas constituyen entre el 1 % y el 70 % del peso de la capa activa, pero preferentemente están presentes en un porcentaje entre el 5 % y el 55 %, más preferentemente, el 5-35 %.

La relación en peso entre el contenido de sustancias poliméricas hidrófilas y las sustancias lipófilas, en la capa que contiene la sustancia activa, está entre 10:1 y 0,5:1 (es decir, en el intervalo de 10:1 a 0,5:1), adecuadamente entre 10:1 y 1:1 (es decir, en el intervalo de 10:1 a 1:1), pero preferentemente entre 7:1 y 1:1 (es decir, en el intervalo de 7:1 a 1:1). Además de los polímeros hidrófilos y de las sustancias lipófilas previamente citados, pueden usarse en la formulación sustancias lipófilas y/o sustancias de naturaleza anfífila, en las que la parte hidrófila puede representarse por moléculas de glicerina u otros polialcoholes o moléculas de polietilenglicol (PEG) de peso molecular entre 100 y 10.000, mientras que la parte lipófila está representada por ácidos grasos insaturados y/o saturados, en forma de aceite vegetal hidrogenado. La asociación de la porción hidrófila a la cadena lipídica se obtiene mediante reacciones de esterificación o alcoholisis parcial de aceites vegetales hidrogenados por moléculas de PEG o glicerina u otro poliál. De este modo se obtienen compuestos caracterizados por un grado diferente de hidrofiliadad que puede evaluarse midiendo el Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo (HLB). Están disponibles triglicéridos con un valor HLB entre 1 y 2, diglicéridos con un HLB entre 2 y 3, monoglicéridos con un HLB entre 3 y 4, diésteres de PEG con un HLB entre 6 y 15, monoésteres de PEG con un HLB entre 10 y 17. En la práctica, el aumento de los valores HLB aumenta la tendencia a la hidrofiliadad y, obviamente, disminuye la tendencia lipófila. Los comprimidos de acuerdo con la presente invención pueden contener también por lo tanto sustancias poliméricas de una naturaleza

lipófila.

Finalmente, pueden emplearse adyuvantes utilizados normalmente en la técnica farmacéutica, por ejemplo, tipos de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de deslizamiento y no adherentes, por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, sorbitol, xilitol, talco, ácido esteárico, benzoato sódico, estearato magnésico, sílice coloidal, maltodextrina y otros excipientes conocidos por los expertos en la materia.

Para favorecer la penetración de agua y/o de fluidos acuosos en la capa o el núcleo, se introducen diluyentes hidrófilos, por ejemplo, manitol, lactosa, almidones de orígenes diferentes, sorbitol, xilitol, o se transportan preferentemente en la formulación sustancias con propiedades humectantes y/o aquellas que generalmente fomentan la penetración de agua en el sólido.

Además, pueden emplearse diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tampones, sustancias no adherentes, agentes de deslizamiento y sustancias plastificantes así como también otras capaces de proporcionar a dicha capa la característica deseada como se ilustrará mejor en los ejemplos que se citan más adelante.

Dichos adyuvante están contenidos preferentemente en un porcentaje entre el 5 % y el 50 %, preferentemente del 10 % al 40 % o del 20 al 50 % o del 20 al 35 % del peso de dicha capa activa. La relación en peso de la sustancia activa (i) al del componente (iv) adyuvante en la capa activa puede estar en el intervalo de 0,001:1 a 4:1, adecuadamente de 0,003:1 a 3:1.

Las sustancias poliméricas empleadas para la preparación de la capa de barrera en asociación a otros adyuvantes, son capaces de proporcionar una barrera (aplicada por compresión) que se muestra impermeable a la sustancia activa transportada en la capa subyacente durante un período de tiempo que depende estrictamente de su composición, que puede variar de 1 hora a aproximadamente 20-24 horas o más. En tal caso, la liberación de la sustancia activa en los períodos establecidos (por ejemplo durante la primera hora después de la administración oral/inmersión en líquidos acuosos) ocurre solamente desde la superficie del comprimido sin recubrir por la barrera. "Impermeabilidad" ha de interpretarse en consecuencia. Preferentemente, durante la primera hora después de la administración oral o la inmersión en líquidos acuosos (por ejemplo, agua), la liberación de la sustancia activa ocurre sustancialmente solo desde la superficie del comprimido sin cubrir por la barrera.

Para ensayar la impermeabilidad de la capa de barrera para la liberación de la sustancia activa, pueden idearse diversos ensayos adecuados por las personas expertas en la materia de la formulación de comprimidos farmacéuticos. Sin embargo, un ensayo tal puede basarse en el revestimiento selectivo de las superficies libres de la capa activa con una sustancia adecuada, tal como una capa entérica (por ejemplo, "Eudragit"), o un material ceroso (por ejemplo, cera de abeja) de modo que la liberación normal de la sustancia activa no tenga lugar a través de estas superficies. Un ensayo de disolución *in vitro* puede realizarse después en el que el fluido de disolución puede muestrearse en puntos de tiempo apropiados. De este modo, puede determinarse el punto de tiempo en el que la sustancia activa se libera a través de la capa de barrera mediante la interacción de las sustancias que componen la capa de barrera con el medio acuoso (es decir el punto de tiempo en el que los polímeros de la capa de barrera permiten la liberación). Alternativamente, las superficies libres de la capa o capas de barrera pueden revestirse selectivamente como anteriormente y realizarse un ensayo de disolución. El perfil de liberación obtenido correspondería al de un comprimido sin revestir hasta el punto de tiempo en que la sustancia activa fuera capaz de permear la capa de barrera y liberarse desde el comprimido sin revestir.

Como se indica anteriormente, la capa de barrera puede superponerse sobre una o más superficies libres de la capa activa en el comprimido. Generalmente, la capa de barrera formará una capa para cubrir una o más superficies laterales de la capa activa. En una realización preferida de la presente invención, se proporcionan comprimidos en los que se usa una o más capas de barrera para cubrir una o ambas superficies o bases de la capa activa. Tales disposiciones proporcionan por lo tanto un comprimido bicapa o tricapa.

Los materiales poliméricos hidrófilos sintéticos naturales, que pueden usarse en la formulación de la capa de barrera, pueden escogerse entre aquellos listados para la preparación de la capa activa. Dichas sustancias poliméricas pueden estar presentes en un porcentaje del 5 al 90 %, con respecto al peso total de dicha capa pero, preferentemente, entre el 25 % y el 85 %.

Dichas sustancias poliméricas, utilizadas individualmente o mezcladas entre sí y mezcladas con las sustancias lipófilas, son capaces de conseguir la impermeabilidad en la liberación del principio activo transportado en la capa subyacente durante un intervalo de tiempo que puede variar de 1 hora a aproximadamente 20-24 horas o más, dependiendo de la composición.

Para la preparación de la capa de barrera tales sustancias lipófilas pueden escogerse entre aquellas listadas para la preparación de la capa activa. Dichas sustancias lipófilas pueden estar presentes en un porcentaje entre el 5 % y el 70 % con respecto al peso total de dicha capa pero, preferentemente, entre el 5 % y el 55 %.

65

La relación en peso de sustancias poliméricas hidrófobas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan con respecto a las sustancias lipófilas contenidas en la capa de barrera puede estar en el intervalo de 1:1 y 7,5:1, de forma adecuada de 1,5:1 a 4:1 y preferentemente de 2:1 a 3,5:1.

- 5 Dicha capa o capas de barrera, aplicadas por compresión, pueden tener un grosor entre 0,1 y 4,5 mm. La preparación de la matriz puede llevarse a cabo mediante la compresión de polvos o mezclas granulares, por ejemplo por mezcla seguida de compresión en seco o granulación en húmedo seguida de compresión y preferentemente trabajando entre 1000 y 5000 kg/cm².
- 10 En general, la formación de comprimidos puede ser a través de compresión directa, es decir, comprimiéndose una mezcla de polvos secos, pero esto con frecuencia puede provocar problemas de calidad tales como segregación, fluidez deficiente etc. Estos problemas pueden mejorarse mediante el uso de técnicas de granulación en la totalidad o parte de la mezcla constituyente.
- 15 La granulación es un proceso en el que partículas de polvo se aglomeran juntas para formar gránulos. Esto puede llevarse a cabo para:
1. mejorar las propiedades de fluidez de una mezcla de polvos,
 2. prevenir la segregación de los polvos constituyentes (mejora de la homogeneidad),
 - 20 3. mejorar las características de compresión,
 4. conseguir la densificación de mezclas de polvos, y/o
 5. conseguir la alteración del tamaño de partícula/la forma/las propiedades hidrófilas.

25 El comprimido de la invención puede prepararse mediante granulación en seco. La granulación en seco es granulación por compresión de polvos bien por compresión doble o bien por compactación con rodillos. Es esencialmente un proceso de densificación.

30 La compresión doble es cuando se produce una pieza compacta bruta (comprimido) ajustada a un conjunto de peso/grosor para un diámetro dado de comprimido. Estos comprimidos se reducen después por tamizado o moliendo en un molino para producir gránulos del tamaño de partícula/intervalo que se requiere.

35 La compactación con rodillos o con rodillos Chilsonator es donde una mezcla de polvos se hace pasar entre dos rodillos (que pueden ser lisos o estriados). La compactación de este material está controlada por la velocidad de suministro a los rodillos y la fuerza hidráulica de los rodillos que se empujan juntos. El cuerpo compacto resultante (denominado cinta o tira) se reduce después bien por paso a través de un tamiz o bien con un molino, dando lugar a gránulos del tamaño/intervalo de partícula requerido.

40 Donde se usa granulación en seco, los adyuvantes normalmente difieren ligeramente en comparación con la granulación en húmedo. Por ejemplo, en lugar de lactosa monohidrato (usada frecuentemente en la granulación en húmedo), se usa preferentemente lactosa secada por pulverización que contiene preferentemente lactosa amorfa (por ejemplo, la lactosa Fast-Flo, Seppic París, Francia).

45 Sin embargo, el comprimido de la invención se prepara preferentemente mediante granulación en húmedo. La granulación en húmedo es la técnica de granulación más extensamente usada e implica la densificación y/o aglomeración de polvos mediante la incorporación de un fluido/medio de granulación a la mezcla de polvos. La granulación en húmedo puede basarse en agua o basarse en disolventes, por ejemplo basarse en disolventes orgánicos. La cizalla depende de la velocidad de las paletas/hojas del granulador a través del polvo. Están disponibles diversos diseños de mezclador, por ejemplo:

- 50 Alta Cizalla en Húmedo, (fuerzas rotatorias de alta cizalla (Fielder))
 Baja Cizalla en Húmedo, (fuerzas rotatorias de baja cizalla) (mezclador Planetario))
 Volteo con Baja Cizalla en Húmedo (pulverización en un mezclador con volteo con o sin barra intensificadora)
 Extrusión (sólidos húmedos impulsados a través de un tamiz de clasificación)
 Granuladores Rotatorios (Esferonización, disco de hilatura de Marumerización o paredes de un recipiente)
 55 Granulación por pulverización en un lecho fluidizado, o
 Granulación por pulverización en seco.

60 Para la formulación de dicha capa de barrera, que puede aplicarse por compresión, los adyuvantes posibles, en particular los diluyentes, incluyen aquellos tradicionalmente usados para la preparación de formas sólidas. Por ejemplo, pueden emplearse estearato magnésico, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polietilenglicoles y/o sílice coloidal.

65 Además, pueden usarse diluyentes, sustancias lubricantes, no adherentes y de deslizamiento y otras sustancias capaces de dotar a dicha capa de las características deseadas, como se ilustrará mejor en los ejemplos citados más adelante. Otros componentes posibles incluyen sustancias capaces de impartir un color a la capa final del comprimido preparada y formulada en el comprimido multicapa, por ejemplo óxido de hierro (óxido férrico amarillo).

Además podría aplicarse un recubrimiento a dichos comprimidos terminados mediante un proceso de revestimiento y/o cualquier otro proceso bien conocido por los expertos en la materia. Un ejemplo de un revestimiento es "OPADRY OY-S-28876 WHITE". OPADRY OY-S-28876 WHITE es un 63 % de HPMC 2910 6cP, un 7 % de PEG 400, un 30 % de TiO₂. También pueden añadirse colorantes rojo/rosa (0,01-0,25 %) y/o amarillo (0,1 a 1,5 %) (óxidos de hierro), variando la HPMC entre un 61-66 %. Un revestimiento azul alternativo usa un 31-32 % de cada una de HPMC 29103cP y HPMC 2910 5cP, un 8 % de PEG 400, un 23-24 % de TiO₂, un 1 % de polisorbato e indigotina como colorante azul al 4-5 %.

También puede aplicarse a dichos comprimidos terminados una capa de colorante o una película de un material polimérico gastrorresistente y enterosoluble, de tal manera que se permita la activación del sistema solamente una vez después de que el comprimido haya alcanzado el tracto duodeno-intestinal. Los sistemas farmacéuticos de este último tipo pueden utilizarse para el logro de comprimidos diseñados específicamente para liberar el principio activo en la parte posterior del tracto intestinal, es decir, a nivel del colon. Para obtener resistencia gástrica, pueden usarse materiales poliméricos tales como acetato de celulosa, acetopropionato de celulosa, trimelitato de celulosa, polímeros y copolímeros acrílicos y metacrílicos de pesos moleculares diferentes y con una solubilidad que depende de valores diferentes de pH. Dichos materiales pueden aplicarse a la forma farmacéutica terminada (capa activa y la capa o capas de barrera) mediante el proceso de revestimiento clásico, utilizando soluciones en disolventes orgánicos o dispersiones acuosas y por pulverización o nebulización en lecho fluidizado. Dichos materiales gastrorresistentes y enterosolubles pueden utilizarse asimismo en asociación con polímeros retardantes.

Una realización innovadora se caracteriza por que es posible conseguir el sistema terapéutico reivindicado utilizando las tecnologías de producción actualmente en uso, es decir, el sistema puede llevarse inmediatamente a nivel industrial.

Una realización preferida de un comprimido de la presente invención comprende un comprimido como se ha descrito previamente en el que la capa activa consiste en los componentes (i) a (iv) en la que el agente activo está presente en un porcentaje en peso del 0,05 % al 20 % en peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están presentes en un porcentaje en peso del 5 % al 50 % en peso de la capa activa y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas a las sustancias lipófilas está en el intervalo de 7:1 a 1:1.

Alternativamente, la capa activa consiste esencialmente en los componentes (i) a (iv) en la que el agente activo está presente en un porcentaje en peso del 0,05 % al 20 % en peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están presentes en un porcentaje en peso del 5 % al 50 % en peso de la capa activa y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas a las sustancias lipófilas está en el intervalo de 7:1 a 1:1.

En ciertas realizaciones preferidas, la sustancia polimérica hidrófila puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular 2.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica.

En realizaciones en las que la sustancia activa es ropinirol, el comprimido puede caracterizarse por comprender (i) ropinirol presente en un porcentaje en peso del 0,05 % al 20 % en peso de la capa activa, (ii) siendo la sustancia polimérica hidrófila hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica. (iii) siendo la sustancia lipófila aceite de ricino hidrogenado o behenato de glicerilo y (iv) estando las sustancias adyuvantes presentes en un porcentaje en peso del 5 % al 50 % en peso de la capa activa, en el que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas con respecto a las sustancias lipófilas está en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

La presente invención se extiende también a métodos de tratamiento que comprenden un comprimido como se describe en el presente documento. De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se proporciona un método para tratar una enfermedad, comprendiendo el método la administración de un comprimido como se define en el presente documento a un paciente/humano en necesidad del mismo. En una realización preferida la enfermedad tratada es la enfermedad de Parkinson donde la sustancia activa comprende o es ropinirol u otro agente terapéutico para el tratamiento de esta afección. De acuerdo con tales métodos, especialmente con el ropinirol, uno o más comprimidos multicapa pueden administrarse una vez al día al ser humano necesitado de tal tratamiento, o un solo comprimido multicapa puede administrarse una vez al día. Se espera que el comprimido de ropinirol de liberación controlada de la presente invención sea ventajoso en comparación con la formulación de ropinirol de liberación inmediata (IR) comercializado debido a que debe permitir una concentración sistémica / C_{máx} más constante y/o inferior durante un período de 24 horas, evita la necesidad con el comprimido de liberación inmediata (IR) de tomar ropinirol tres veces al día y deben evitarse algunos de los efectos secundarios que son posibles cuando se administra ropinirol IR. Véase especialmente la liberación ventajosa *in vitro* de aproximadamente 24 horas mostrada entre otros en los Ejemplos 13-18 de ropinirol en lo sucesivo en el presente documento; esto es casi lo óptimo para la enfermedad de Parkinson.

La invención también proporciona el uso de un comprimido como se define en el presente documento, en el que la sustancia activa comprende o es ropinirol, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un ser humano. La invención también proporciona un comprimido tal para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Las características preferidas para el segundo y los posteriores aspectos de la invención son como para el primer aspecto cambiando lo que haya que cambiar.

5 La invención se describirá ahora adicionalmente por medio de referencia a los siguientes Ejemplos y Figuras que se proporcionan con fines de ilustración solamente y que no han de interpretarse como limitaciones de la invención. Se hace referencia a un número de Figuras en las que:

10 La Figura 1 muestra una sección transversal a través de un comprimido bicapa en el que la capa de barrera se indica mediante trazos y la capa que contiene la sustancia activa mediante puntos.

La Figura 2 muestra una sección transversal a través de un comprimido tricapa que tiene capas de barrera superior e inferior y una capa activa central

15 La Figura 3 muestra una sección transversal a través de un comprimido bicapa, en el que en el que la capa de barrera reviste una superficie lateral y el lado de la capa activa.

La Figura 4 muestra una sección transversal a través de un comprimido bicapa en el que la capa de barrera está presente como un anillo anular en torno al núcleo activo.

20 La Figura 5 muestra una sección transversal a través de un comprimido de la Figura 4 en el que el núcleo activo consiste en dos capas activas diferentes.

La Figura 6 muestra una sección transversal a través de un comprimido tricapa en el que la capa (3) de barrera se superpone a la (2) capa activa, que a su vez se superpone a la capa (1) activa.

25 La Figura 7 muestra una sección transversal a través de un comprimido tricapa en el que la primera capa (5) activa está contenida dentro de la capa (6) de barrera y una segunda capa (4) activa.

30 La Figura 8 muestra una sección transversal a través de un comprimido tricapa en el que la capa (8) de barrera está presente interpuesta entre las capas (9) y (7) activas.

La Figura 9 muestra vistas en planta, alzado lateral y alzado final de un comprimido encapsulado de tres capas, en el que una capa (11) de sustancia activa se interpone entre las capas (10, 12) de barrera; una vista en corte transversal se muestra a través de la línea X-X.

35 La Figura 10 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de réplica a dosificaciones de 0,75 mg de ropinirol medidas como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento en los resultados de liberación mostrados para el comprimido P00K39E mostrados como "□", el comprimido P00K40E mostrados como "◇", el comprimido P00K41E mostrados como "△", el comprimido C511 mostrados como "■", el comprimido C519 mostrados como "◆" y el comprimido C529 indicado como "▲". Los resultados se muestran como porcentaje de liberación del fármaco (%) frente al tiempo (horas).

40 La Figura 11 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de réplica a dosificaciones de 6 mg de ropinirol medidas como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento en los resultados de liberación mostrados para el comprimido P00K45E mostrados como "□", el comprimido P00K46E mostrados como "◇", el comprimido P00K47E mostrados como "△", el comprimido C530 mostrados como "■", el comprimido C531 mostrados como "◆" y el comprimido C532 indicado como "▲". Los resultados se muestran como porcentaje de liberación del fármaco (%) frente al tiempo (horas).

45 La Figura 12 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de réplica, a dosificaciones de 12 mg de ropinirol medidas como base libre eficaz para investigar la influencia del revestimiento en los resultados de liberación mostrados para el comprimido P00K42E mostrados como "□", el comprimido P00K43E mostrados como "◇", el comprimido P00K44E mostrados como "△", el comprimido C512 mostrados como "■", el comprimido C534 mostrados como "◆" y el comprimido C535 indicado como "▲". Los resultados se muestran como porcentaje de liberación del fármaco (%) frente al tiempo (horas).

50 La Figura 13 muestra la influencia de la dosificación sobre el comprimido revestido indicado como una comparación de los perfiles de disolución de ropinirol a las dosificaciones de 0,75 mg, 6 mg y 12 mg medidas como base libre (resultados de lotes de réplica). Los resultados se muestran como porcentaje (%) de fármaco liberado frente al tiempo (horas), donde los comprimidos C511, C519 y C520 son ropinirol de 0,75 mg mostrado como "—", los comprimidos C530, C531 y C532 son ropinirol de 6 mg mostrado como "----" y donde los comprimidos C512, C534 y C535 son ropinirol de 12 mg mostrado como "-----".

60

Ejemplo 1: Sistemas que consisten en un comprimido bicapa único - 4,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 1, la primera capa contiene 4 mg de pindolol (liberación lenta) y la segunda capa consiste en una capa de "barrera".

5

1(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 4,0 mg de pindolol de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Pindolol	4,0 mg
Manitol (C. Erba, Milán, I)	21,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	63,0 mg (48 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest, F)	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (PVP) (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,6 mg (4,2 %)
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,4 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,4 mg
Total	131,4 mg

En total, la capa activa contiene un 52,2 % en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y erosionables.

10

Mezclar pindolol, manitol, hidroxipropilmetilcelulosa y behenato de glicerilo, humedecer con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20 %. Pasar por un tamiz de malla 25, deshidratar en un desecador de lecho fluidizado (Acromatix, mod. Strea) hasta alcanzar peso constante, pasar de nuevo por el mismo tamiz. Añadir el lubricante y sílice y mezclar en túbula durante 10 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 1(a)) con buenas propiedades de fluidez (deslizamiento) y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más adelante.

15

1(b) Preparación del granulado que constituye la segunda capa (capa de barrera)

20

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU).	45,00 %
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest, F)	25,00 %
Lactosa monohidrato	23,30 %
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 %
Laca de aluminio FCF de óxido de hierro amarillo, (Colorcon, Orpington, RU)	0,18 %
Laca de aluminio carmín-índigo al 20 % (Colorcon, Orpington, RU)	0,12 %
Estearato magnésico (Calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 %
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40 %

Mezclar hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y lactosa, dispersar cuidadosamente los colorantes. Humedecer con una solución acuosa al 5 % de polivinilpirrolidona. Pasar por un tamiz de malla 25, disecar en un horno (estufa) a 30 °C durante 2 horas aproximadamente. Pasar de nuevo por el tamiz de malla 25. Disecar hasta peso constante. Añadir la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y mezclar en túbula durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 1(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más adelante.

25

1(c) Preparación de los sistemas de dos capas (por compresión)

30

Los granulados, obtenidos como se ha indicado previamente y de acuerdo con modelos bien conocidos por los expertos en la materia, se cargan en las tolvas de suministro de una máquina compresora rotatoria adecuada para producir comprimidos multicapa (por ejemplo, Manesty Layer-Press, Liverpool, RU). En particular, el granulado descrito en la sección 1(b) se carga en la primera, mientras que el granulado que se describe en la sección 1(a) se carga en la segunda tolva de suministro. La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro.

35

La máquina se ajusta para producir sistemas bicapa que consisten en unos 100 mg iniciales de la barrera granulada y una segunda capa de 131,4 mg que contiene el principio activo (igual a 4,0 mg de pindolol). Funcionando como se describe anteriormente, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 231,4 mg, cada uno de los cuales

40

contiene 4,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos con respecto a la verificación de liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Sistemas que consisten en un comprimido bicapa único - 8,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 2, la primera capa (liberación lenta) contiene 8 mg de pindolol; la segunda capa consiste en una capa de "barrera".

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 1, sección 1(a), siendo la única alteración duplicar la cantidad de principio activo transportado. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, como se describe en el Ejemplo 1 en la sección 1(b). Funcionando como se describe en la sección 1(c), se preparan comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de barrera granulada (barrera), una segunda capa de 134,5 mg que contiene el principio activo (igual a 8,0 mg de pindolol). Por consiguiente se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 235,4 mg, conteniendo cada uno 8,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Sistemas que consisten en un comprimido bicapa único - 16,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 3, el sistema de comprimidos bicapa es como se describe en los Ejemplos 1 y 2 pero conteniendo 16,0 mg de pindolol.

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 1, en la sección 1(a), siendo la única alteración transportar 16 mg de principio activo de esta manera 143,4 mg de granulado contienen 16,0 mg de pindolol. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, como se describe en el Ejemplo 1 en la sección 1(b). Funcionando como se describe en la sección 1(c), se preparan comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de barrera granulada y una segunda capa de 143,4 mg que contiene el principio activo (igual a 16,0 mg de pindolol). Por tanto, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 243,4 mg, conteniendo cada uno 16,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 3.

Ejemplo 4: Sistemas que consisten en un comprimido bicapa único - 24 mg de pindolol

En el Ejemplo 4, el sistema de comprimidos bicapa es como se describe en los Ejemplos 1 y 2, pero conteniendo 24,0 mg de pindolol.

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 1, en la sección 1(a), siendo la única alteración transportar 24 mg de principio activo; de esta manera 151,4 mg de granulado contienen 24,0 mg de pindolol. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, como se describe en el Ejemplo 1 en la sección 1(b). Funcionando como se describe en la sección 1(c), se preparan comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de barrera granulada, una segunda capa de 151,4 mg que contiene el principio activo (igual a 24,0 mg de pindolol). Por tanto se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 251,4 mg, conteniendo cada uno 24,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 4.

Ejemplo 5: Sistemas que consisten en un comprimido bicapa único - 32,0 mg de pindolol

En el Ejemplo, 5 el comprimido bicapa es como se describe en los Ejemplos 1 y 2 pero conteniendo 32,0 mg de pindolol.

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 1, en la sección 1(a), siendo la única alteración transportar 32,0 mg de principio activo; de esta manera 159,4 mg de granulado contienen 32,0 mg de pindolol y un 43 % en peso de polímeros hidrófilos (PVP + HPMC) totales, gelificables, hinchables y erosionables o un 40 % en peso (más exactamente un 39,5 % en peso) de HPMC.

La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, como se describe en el Ejemplo 1 en la sección 1(b). Funcionando como se describe en la sección 1(c), se preparan comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de barrera granulada, una segunda capa de 159,4 mg que contiene el principio activo (igual a 32,0 mg de pindolol). Por tanto se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 259,4 mg, conteniendo cada uno de los cuales 32,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 5.

Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 1 a 5

Para evaluar las características de liberación del principio activo desde los comprimidos bicapa, indicados en los Ejemplos 1 a 5, se utiliza el equipo 2, con paletas (USP XXIII) funcionando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de

disolución 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 M a 37 °C. La liberación del principio activo se sigue mediante evaluación por HPLC a 227 nm utilizando un sistema automático de muestreo y de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

TIEMPO (horas)	Porcentaje liberado				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	22,2	19,4	22,4	23,3	23,8
2	34,0	32,2	33,2	34,2	34,5
4	50,2	48,7	49,7	52,2	51,7
6	63,5	61,5	63,0	64,1	64,0
8	72,7	72,1	73,4	74,9	74,2
10	82,8	81,6	81,9	83,5	82,9
12	88,7	87,4	88,2	90,7	89,8
16	96,3	95,0	95,9	96,6	97,1
20	100,3	99,2	98,9	100,8	100,1

5 Es posible apuntar que la liberación del fármaco desde los sistemas preparados se ralentiza y que la liberación de la totalidad del fármaco tarda aproximadamente 20 horas. Además, está claro que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente en ningún nivel de contenido de sustancia activa en los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

10 **Ejemplo 6: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 4 mg de molsidomina**

15 En el Ejemplo 6, se prepara un comprimido tricapa en el que la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 4 mg de molsidomina y la tercera capa consiste en 100 mg de una "capa de barrera".

6(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 4,0 mg de molsidomina de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Molsidomina	4,00 mg
Manitol (C. Erba, Milán 1)	5,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, RU)	60,00 mg (63% en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	20,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	3,70 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,63 mg
Total	95,33 mg

20 En total, la capa activa contiene un 66,8 % en peso (es decir, un 67 % en peso) de polímeros hidrófilos (PVP + HPMC) gelificables, hinchables y erosionables.

25 Mezclar molsidomina, manitol, hidroxipropilcelulosa y behenato de glicerilo, humedecer con una solución al 20 % de polivinilpirrolidona. Pasar a través de un tamiz de malla 25, desecar en un desecador de lecho fluidizado (Aeromatic, mod. Strea) hasta que se alcanza peso contante y pasar otra vez por el mismo tamiz. Añadir la sílice y mezclar en un mezclador cúbico durante 45 minutos, después añadir el estearato magnésico y mezclar otros 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 6(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se indica más adelante.

30 (6b) Preparación del granulado que constituye las capas de barrera

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	39,88 %
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	13,50 %
Lactosa monohidratada	39,88 %

Componente	Cantidad
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 %
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Köln; D)	0,24 %
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 %
Sílice coloidal (Syloid 244, GraceGmbH, Worms, D)	0,50 %
Total	100 %

Mezclar hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y lactosa; dispersar cuidadosamente el colorante. Humedece con una solución acuosa al 5 % de polivinilpirrolidona. Pasar por un tamiz de malla 25, desecar en un horno (estufa) a 30 °C durante 2 horas aproximadamente. Pasar de nuevo por el tamiz de malla 25. Desecar hasta alcanzar un peso constante. Añadir la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y mezclar en túbula durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 6(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más tarde.

6(c) Preparación de los sistemas tricapa (por compresión).

Los granulados, obtenidos como se ha indicado anteriormente y de acuerdo con modelos bien conocidos por los expertos en la materia, se cargan en las tolvas de suministro de una máquina compresora rotatoria adecuada para producir comprimidos tricapa (por ejemplo, Manesty Layer-Press LP 39, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 6(b) se carga en la primera y en la tercera tolvas de suministro, mientras que granulado como se describe en la sección 6(a) se carga en la segunda tolva de suministro. La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro.

La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 80,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 95,33 mg que contiene el principio activo (igual a 4,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de barrera granulada. Funcionando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 275,33 mg, conteniendo cada uno 4,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 6.

Ejemplo 7: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 8 mg de molsidomina

En el Ejemplo 7, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 8 mg de molsidomina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 6, en la sección 6(a), siendo la única alteración duplicar la cantidad de principio activo transportado; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido tricapa. Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al que se describe en el Ejemplo 6 en la sección 6(b). La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro.

La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en una cantidad inicial de 80,0 mg de barrera granulada, una segunda capa de 99,33 mg que contiene el principio activo (igual a 8,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 279,33 mg, cada uno de los cuales contienen 8,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos con respecto a la verificación de liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 7.

Ejemplo 8: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 16 mg de molsidomina

En el Ejemplo 8, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 16 mg de molsidomina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera". Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 6, en la sección 6(a), siendo la única alteración duplicar la cantidad de principio activo que lleva; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido de tres capas.

Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 6 en la sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 80,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 107,33 mg que contiene el principio activo (igual a 16,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 287,33 mg, conteniendo cada uno 16,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos con respecto a la verificación de liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 8.

Ejemplo 9: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 20 mg de molsidomina

En el Ejemplo 9, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (liberación lenta) contiene 20 mg de molsidomina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”. Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 6, en la sección 6(a), siendo la única alteración doblar la cantidad de principio activo que lleva; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido de tres capas. Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 6 en la sección 6(b). La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 8 mm de diámetro.

La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en una cantidad inicial de 80,0 mg de barrera granulada, una segunda capa de 111,33 mg que contiene el principio activo (igual a 20,0 mg de molsidomina), y 57,2 % en peso de polímeros hidrófilos (PVP + HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables o un 54 % en peso de HPMC y una tercera capa de 100,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 291,33 mg, cada uno de los cuales contiene 20,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos que se refieren a la verificación de liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 9.

Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 6 a 9

Para evaluar las características de liberación del principio activo desde los comprimidos tricapa, indicados en los Ejemplos 6 a 9, se utiliza el equipo 2, paletas, (USP XXIII), trabajando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 900 ml de agua destilada, a 37 °C. La liberación del principio activo se sigue mediante evaluación por espectrofotometría UV a 311 nm utilizando un sistema automático de muestreo y de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

TIEMPO (horas)	Porcentaje liberado			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
1	12,3	11,4	11,9	12,6
2	19,6	20,7	18,8	21,2
4	32,7	33,8	31,5	33,0
6	41,5	43,0	42,5	43,1
8	52,8	54,2	53,0	54,5
10	64,0	66,5	65,3	63,6
12	74,7	76,4	75,2	77,0
16	88,4	89,6	86,8	89,8
20	96,5	98,0	95,9	96,6
24	100,3	102,3	99,4	101,8

Es posible apuntar que la liberación del fármaco desde los sistemas preparados se ralentiza y la liberación del fármaco entero toma aproximadamente 20 horas. Además, está claro que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente en cualquiera de los niveles de contenido de sustancia activa de los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 10: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 0,1 mg de moxonidina

En el Ejemplo 10, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (liberación lenta) contiene 0,1 mg de moxonidina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”.

10(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa que contiene 0,1 mg de moxonidina de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0,10 mg
Lactosa monohidrato	29,90 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	50,00 mg (52 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	10,00 mg

Componente	Cantidad (mg)
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

En total, la capa activa contiene un 56,7 % en peso de polímeros hidrófilos (PVP + HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables.

- 5 Mezclar lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y behenato de glicerilo, humedecer con una solución al 20 % de polivinilpirrolidona. Pasar por un tamiz de malla 25, desecar en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, Strea) hasta que se alcanza peso constante, pasar otra vez por el mismo tamiz. Añadir la sílice y mezclar en un mezclador cúbico durante 45 minutos, luego añadir el estearato magnésico y mezclar otros 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 10(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más adelante.

10 10(b) Preparación del granulado que constituye las capas de barrera

Se utiliza la composición y el granulado descritos en el Ejemplo 6(b).

15

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, RU)	39,88 %
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	13,50 %
Lactosa monohidrato	39,88 %
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, I.S.P.)	5,00 %
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10 -BASF Köln; D)	0,24 %
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 %
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,50 %
Total	100,00 %

- 20 Mezclar hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y lactosa y dispersar cuidadosamente el colorante. Humedecer con una solución acuosa al 5 % de polivinilpirrolidona. Pasar por un tamiz de malla 25 y malla 25 en un horno (estufa) a 30 °C durante 2 horas aproximadamente. Pasar de nuevo por el tamiz de malla 25. Desecar hasta que se alcanza peso constante. Añadir la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y mezclar en túbula durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 10(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más tarde.

25 10(c) Preparación de los sistemas tricapa (por compresión).

- Los granulados obtenidos como se ha indicado previamente y de acuerdo con modelos bien conocidos por los expertos en la materia, se cargan en las tolvas de suministro una máquina compresora rotatoria, adecuada para producir comprimidos tricapa, (por ejemplo Manesty Layer-Press LP 39, Liverpool, RU). En particular, el granulado descrito en la sección 10(b) se carga en la primera y la tercera tolvas de suministro; mientras que el granulado como se describe en la sección 10(a) se carga en la segunda tolva de suministro. La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 9 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 100,00 mg de una barrera granulada inicial, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,10 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, conteniendo cada uno 0,1 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 10.

Ejemplo 11: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 0,30 mg de moxonidina

- 40 En el Ejemplo 11, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,30 mg de moxonidina); la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

11(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 0,3 mg de moxonidina de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0,30 mg
Lactosa monohidrato	29,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	50,00 mg
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

5 Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 10, en la sección 10(a), siendo la única alteración triplicar la cantidad de principio activo transportada; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

10 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 9,0 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 100,0 mg iniciales de una barrera granulada, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,3 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se describe anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, cada uno de los cuales contiene 0,3 mg de principio activo.

15 La Tabla 3 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 11.

Ejemplo 12: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único -1,2 mg de moxonidina

20 En el Ejemplo 12, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 1,2 mg de moxonidina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

12(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 1,2 mg de moxonidina de liberación lenta.

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	1,20 mg
Lactosa monohidrato	28,80 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	50,00 mg (52 % en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

25 En total, la capa activa contiene 56,7 % en peso de polímeros hidrófilos (PVP + HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables.

30 Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 11, en la sección 11(a), siendo la única alteración cuadruplicar la cantidad de principio activo transportada; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

35 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 6 en la sección 6(b). La máquina compresora se equipa con punzones cóncavos circulares de 9,0 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tri-capa que consisten en 100,0 mg iniciales de una barrera granulada, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 1,20 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se describe anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, conteniendo cada uno 1,20 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 12.

40

Ensayos de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 10 a 12

5 Para evaluar las características de liberación del principio activo desde los comprimidos tricapa, indicados en los Ejemplos 10-12, se utiliza el equipo 2, paletas, (USP XXIII), funcionando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 900 ml de agua destilada a 37 °C. La liberación del principio activo se sigue mediante evaluación por HPLC a 230 nm utilizando un sistema automático Hewlett-Packard con un detector de disposición de diodos. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 3.

Tabla 3

TIEMPO (horas)	Porcentaje liberado		
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
1	12,4	12,7	14,7
2	20,1	21,8	23,1
4	35,3	35,9	37,8
6	50,0	52,1	54,3
8	62,6	63,8	64,7
10	75,8	77,1	78,0
12	85,8	87,4	88,6
16	98,7	99,1	98,9
20	100,3	101,2	99,4

10 Es posible apuntar que la liberación del fármaco desde los sistemas preparados se ralentiza y la liberación del fármaco entero toma aproximadamente 20 horas. Además, está claro que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente, incluso si el contenido de la sustancia activa de los comprimidos varía en un 120 %. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo de Referencia 13: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 0,75 mg de Ropinirol

15 En el Ejemplo 13, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 0,86 mg de Ropinirol HCl, igual a 0,75 mg de base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

20 13(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa base de liberación lenta que contiene 0,86 mg de Ropinirol HCl, igual a 0,75 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 0,75 mg de base	0,86 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	61,50 mg (41 % en peso)
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg (10 % en peso)
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg (5 % en peso)
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	47,74 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg (10 % en peso)
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg (1 % en peso)
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

25 En total, la capa activa contiene un 51 % en peso de los polímeros hidrófilos (HPMC + NaCMC) gelificables, hinchables y/o erosionables o un 56 % en peso si se incluye maltodextrina.

30 Mezclar el ropinirol y una parte de la lactosa durante 20 minutos en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro-Fielder PMA). Añadir la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, aceite de ricino hidrogenado, maltodextrina y el resto de la lactosa y mezclar durante 10 minutos, humedecer con agua (aproximadamente el 30 % del peso de los productos utilizados). El granulado obtenido se deseca en un desecador de lecho fluidizado (tipo Niro-Fielder TSG 2) hasta que se alcanza peso constante. Pasar de nuevo por un granulador oscilante de tamiz de malla de 0,800 mm. Añadir la sílice y mezclar en un mezclador cúbico durante 20 minutos, después añadir el estearato magnésico y mezclar durante 10 minutos adicionales. De este modo se obtiene un granulado (granulado (13(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de

compresión como se describe más adelante.

13(b) Preparación del granulado que constituye las capas de barrera.

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, RU)	44,76 % (o 44,75 %)
Manitol (C. Erba)	23,60 %
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	25,00 %
Polivinilpirrolidona (PVP) (Plasdone®K29-32, I.S.P.)	5,00 %
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Kóln; D)	0,24 % (o 0,25 %)
Estearato magnésico (calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,00 %
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40 %
Total	100,00 %

5 Mezclar hidroxipropilmetilcelulosa, behenato de glicerilo y el manitol y dispersar cuidadosamente el colorante. Humedecer con una solución acuosa al 5 % de polivinilpirrolidona. Pasar por un tamiz de malla 25, desecar en un horno (estufa) a 30 °C durante aproximadamente 2 horas. Pasar de nuevo por el tamiz de malla 25. Desecar hasta que se alcanza peso constante. Añadir la sílice coloidal y estearato magnésico al granulado obtenido y mezclar en 10 túbula durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 13(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe más adelante.

13(c) Preparación de los sistemas tricapa (por compresión).

15 Los granulados, obtenidos como se indica anteriormente y de acuerdo con modelos bien conocidos por los expertos en la materia, se cargan en las tolvas de suministro de una máquina compresora rotatoria adecuada para producir comprimidos tricapa (por ejemplo Manesty Layer Press LP 39, Liverpool, RU). En particular, el granulado descrito en la sección 13(b) se carga en la primera y la tercera tolvas de suministro; mientras que el granulado como se describe en la sección 13(a) se carga en la segunda tolva de suministro. La máquina compresora se equipa con punzones 20 circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro.

La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (0,86 mg de Ropinirol HCl, igual a 0,75 mg de base) y una 25 tercera capa de 120,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 0,86 mg de Ropinirol HCl, cada uno igual a 0,75 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 13.

Ejemplo Comparativo 13A - Variación del Ejemplo 13

30 En una realización alternativa al Ejemplo 13, la preparación del granulado para la capa activa 13(a) se realiza como sigue:

35 Mezclar la HPMC, ropinirol, lactosa, Na CMC, aceite de ricino hidrogenado la maltodextrina durante 6 minutos en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro Fielder PMA). Humedecer con agua (aproximadamente el 30 % del peso de los productos utilizados). El gránulo obtenido se deseca en un desecador de lecho fluidizado (tipo Nyro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua está entre el 1 y el 4,5 %. Pasar a través de un tamiz de malla de 1,57 mm en un molino cónico. Añadir sílice y mezclar en un mezclador cúbico durante 20 minutos, después 40 añadir el estearato magnésico y mezclar durante 2 minutos adicionales.

En esta realización alternativa la preparación del granulado para la capa de barrera 13(b) se realiza como sigue:

45 Mezclar el manitol, el colorante, el behenato de glicerilo, la HPMC y la PVP durante 6 minutos en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro Fielder PMA). Humedecer con agua (aproximadamente el 25 % del peso de los productos utilizados). El granulado obtenido se deseca en un desecador de lecho fluidizado (tipo Niro Fielder tSg 2) hasta que el contenido de agua está entre el 1,1 y el 2,7 %. Pasar a través de un tamiz de malla de 1,57 mm en un molino cónico. Añadir sílice y mezclar en un mezclador cúbico durante 20 minutos, después añadir el 45 estearato magnésico y mezclar durante 2 minutos adicionales.

50 En realizaciones alternativas adicionales, también pueden usarse los procedimientos alternativos anteriores, cambiando lo que haya que cambiar, con los ingredientes/formulaciones de cualquiera de los Ejemplos 14 a 23 en lo sucesivo en el presente documento.

Ejemplo Comparativo 14: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único -1,00 mg de Ropinirol

En el Ejemplo 14 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl igual a 1,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, en la sección 13(a), siendo la única alteración aumentar la cantidad de principio activo transportado, reduciendo el contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

14(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl igual a 1,00 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 1,00 mg de base	1,14 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	47,46 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 13 en la sección 13(b). La máquina compresora se equipa con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro.

La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene 1,14 mg de Ropinirol HCl (igual a 1,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 1,14 mg de Ropinirol HCl, equivalente a 1,00 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 14.

Ejemplo Comparativo 15: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 3,00 mg de Ropinirol

En el Ejemplo 15, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 3,42 mg de Ropinirol HCl igual a 3,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 13, en la sección 13(a), siendo la única alteración aumentar la cantidad de principio activo transportado, reduciendo el contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

15(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 3,42 mg de Ropinirol HCl, igual a 3,00 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 3,00 mg de base	3,42 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	45,18 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg

Componente	Cantidad (mg)
Total	150,0 mg

Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 13, en la sección 13(b). La máquina compresora se equipa con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro.

5 La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene 3,42 mg de Ropinirol HCl (igual a 3,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se describe previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 3,42 mg de Ropinirol HCl, igual a 3,00 mg de base. 10 La Tabla 4 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 15.

Ejemplo Comparativo 16: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 6,00 mg de Ropinirol

15 En el Ejemplo 16, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl, igual a 6,00 mg de base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

20 Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, en la sección 13(a), siendo la única alteración aumentar la cantidad de principio activo que lleva, reduciendo el contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

16(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl, igual a 6,00 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 6,00 mg de base	6,84 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C.Erba, Milán, I)	41,76 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

30 Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 13 en la sección 13(b). La máquina compresora se equipa con punzones circulares ligeramente cóncavos de 9 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene 6,84 mg de Ropinirol HCl (igual a 6,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 6,84 mg de Ropinirol HCl, igual a 6,00 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 16.

Ejemplo Comparativo 17: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 9,00 mg de Ropinirol

40 En el Ejemplo 17, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 10,26 mg de Ropinirol HCl igual a 9,00 mg de base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

45 Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 13, en la sección 13(a), siendo la única alteración aumentar la cantidad de principio activo que lleva, disminuyendo el contenido de lactosa en la misma cantidad; un granulado tal constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

17(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 10,26 mg de Ropinirol HCl, igual a 9,00 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 9,00 mg de base	10,26 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C.Erba, Milán, I)	38,34 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

- 5 Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina comprimir se equipa con punzones circulares cóncavos de 8 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (igual a 9,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 9,00 mg de principio activo. La Tabla 4 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 17.

Ejemplo Comparativo 18: Sistemas que consisten en un comprimido tricapa único - 12,00 mg de Ropinirol

- 15 En el Ejemplo 18, la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (liberación lenta) contiene 13,68 mg de Ropinirol HCl, igual a 12,00 mg de base; la tercera capa consiste en 1,20 mg de una capa de "barrera".
- 20 Se prepara un granulado como se describe en el Ejemplo 13, en la sección 13(a), siendo la única alteración aumentar la cantidad de principio activo transportada, disminuyendo el contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

25 18(a) Preparación del granulado utilizado para la preparación de la capa de liberación lenta que contiene 13,68 mg de Ropinirol HCl igual a 12,00 mg de base.

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol HCl igual a 12,00 mg de base	13,68 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, RU)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C.Erba, Milán, I)	34,92 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

- 30 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico, como se describe en el Ejemplo 13 en la sección 13(b). La máquina compresora se equipa con punzones circulares cóncavos de 8 mm de diámetro. La máquina se ajusta para producir sistemas tricapa que consisten en 130,0 mg iniciales de barrera granulada, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (igual a 12,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de barrera granulada. Trabajando como se ha descrito previamente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg, conteniendo cada uno 12,00 mg del principio activo. La Tabla 4 contiene los datos con respecto a la verificación de la liberación del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 18.

Ensayo de disolución comparativo de los comprimidos preparados en los Ejemplos 13 a 18

5 Para evaluar las características de liberación del principio activo desde los comprimidos tricapa, citados en los Ejemplos 13-18, se utilizó el equipo 2, paletas, (USP XXIII), funcionando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 500 ml de solución tampón acuosa de citrato (pH 4,0), a 37 °C. La liberación del principio activo se sigue por evaluación por HPLC a 250 nm utilizando un muestreo automático y un sistema de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 4.

Tabla 4

TIEMPO (Horas)	Porcentaje liberado en los Comprimidos de los Ejemplos 13 a 18 (Ej. 13 a Ej. 18)					
	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
1	7,3	8,6	7,8	7,5	8,8	9,4
2	12,1	12,6	12,0	13,4	13,5	14,0
4	18,9	21,0	19,5	20,7	22,1	23,9
6	26,0	28,5	27,9	28,5	29,8	33,1
9	38,3	39,7	39,2	40,3	41,2	44,9
12	49,6	51,4	50,7	51,0	52,6	56,7
16	67,8	66,9	64,5	66,3	66,4	70,0
20	82,0	81,3	78,4	79,5	80,3	80,1
24	90,4	91,3	88,9	89,1	88,7	91,2

10 Es posible apuntar que la liberación del fármaco desde los sistemas preparados se ralentiza y la liberación de la mayor parte del fármaco toma aproximadamente 24 horas.

15 Además, está claro que la cinética de liberación no se modifica sustancialmente en cualquier contenido de sustancia activa en los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo Comparativo 19: Preparación de fórmula de comprimidos redondos de Ropinirol

20 Las formulaciones de comprimidos de Ropinirol como un comprimido redondo se prepararon como sigue. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3). HPMC es una abreviatura de hidroxipropilmetilcelulosa.

Capa (1) de Soporte

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	58,18
Manitol	Carga, Diluyente	30,68
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	32,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,30
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,52
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,33
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		130,00

25 **Capa (2) Activa**

Se describe en términos de tres formulaciones de tres fuerzas de los comprimidos de ropinirol a 0,75 mg, 1 mg o 3 mg de ropinirol por comprimido medidos como base eficaz presente.

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido		
		0,75 mg	1 mg	3 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	0,855	1,14	3,42
Lactosa monohidrato	Carga, diluyente	47,745	47,46	45,18

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido		
		0,75 mg	1 mg	3 mg
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50 (41 % en peso)	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	b	b	b
Total		150,00	150,00	150,00

Capa (3) de Soporte

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	53,70
Manitol	Carga, Diluyente	28,32
Behenato de glicerilo	Componente hidrófobo	30,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,48
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		120,00

- 5 El agua purificada incluida como líquido de granulación no queda en el producto terminado como se indica con el signo de referencia "b".

Ejemplo Comparativo 20: Preparación de fórmula de comprimido encapsulado de Ropinirol

- 10 Las formulaciones de comprimidos de ropinirol como un comprimido encapsulado se prepararon como sigue. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3), como se muestra en la Figura 9 (en la que los números de referencia 10, 12 representan las capas de barrera y el número 11 la capa activa). HPMC es una abreviatura de hidroxipropilmetilcelulosa. Se describe en términos de formulaciones de cuatro potencias de los comprimidos de ropinirol a 1 mg, 3 mg, 6 mg o 12 mg de ropinirol por comprimido medido como base eficaz presente.
- 15

Capa (1) de soporte

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 o 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	76,07	76,07	76,07	76,07
Manitol	Carga, Diluyente	40,12	40,12	40,12	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	42,50	42,50	42,50	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50	8,50	8,50	8,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,70	1,70	1,70	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,68	0,68	0,68	0,68
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,43	0,43	0,43	0,43
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		170,00	170,00	170,00	170,00

Capa (2) Activa

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidrato	Carga, Diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50 (41 % en peso)	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

Capa (3) de soporte

5

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 o 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	62,65	62,65	62,65	62,65
Manitol	Carga, Diluyente	33,04	33,04	33,04	33,04
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	35,00	35,00	35,00	35,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00	7,00	7,00	7,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,40	1,40	1,40	1,40
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,56	0,56	0,56	0,56
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,35	0,35	0,35	0,35
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		140,00	140,00	140,00	140,00

Revestimiento en película

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 o 9 mg	12 mg
OPADRY OY S-28876 WHITE	Agente de revestimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido del revestimiento	c	c	c	c
Peso total del comprimido (capas 1, 2, 3 y revestimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

- 10 El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado como indica el signo de referencia "c". El OPADRY OY-S-28876 WHITE consiste en un 63 % de HPMC 2910 6cP, un 7 % de PEG 400, un 30 % de TiO₂. Los colorantes rojo/rosa (0,01-0,25 %) y/o amarillo (0,1 a 1,5 %) también pueden añadirse (óxidos de hierro), variando la HPMC entre un 61-66 %. Un revestimiento azul alternativo usa un 31-32 % de cada una de HPMC 2910 3cP y HPMC 2910 5cP, un 8 % de PEG400, un 23-24 % de TiO₂, un 1 % de polisorbato e indigotina como colorante azul al 4-5 %.
- 15

Ejemplo Comparativo 21: Preparación de Fórmula de comprimidos encapsulados de Ropinirol

- 20 Se prepararon como sigue formulaciones de comprimidos de ropinirol como comprimidos encapsulados. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de soporte (3), como en el Ejemplo 20. Se describe en términos de formulaciones de ropinirol de cinco potencias de los comprimidos a 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg de ropinirol por comprimido medido como base eficaz presente. Este ejemplo es el mismo que el del Ejemplo 20 pero el óxido de hierro amarillo de las capas de soporte o barrera está ausente.

Capa (1) de soporte

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)
		1, 3 o 6 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	76,50
Manitol	Carga, Diluyente	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,68
Agua purificada	Líquido de granulación	d
Total		170,00

Capa activa (2)

5

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidrato	Carga, Diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50 (41 % en peso)	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

Capa (3) de soporte

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)
		1, 3 o 6 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	63,00
Manitol	Carga, Diluyente	33,04
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	35,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,40
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,56
Agua purificada	Líquido de granulación	d
Total		140,00

10 **Revestimiento en película**

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 o 9 mg	12 mg
OPADRY OY S-28876 WHITE	Agente de revestimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido del revestimiento	d	d	d	d

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 o 9 mg	12 mg
Peso total del comprimido (capas 1, 2, 3 y revestimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado como indica el signo de referencia "d".

5 **Ejemplos Comparativos 22 y 23: Preparación de fórmula de comprimidos encapsulados de Ropinirol**

Se prepararon formulaciones de comprimidos de ropinirol como comprimidos encapsulados como sigue. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3), como en los Ejemplos 20 y 21. Las formulaciones de los Ejemplos 22 y 23 se describen como una formulación de ropinirol de potencia de comprimidos únicos cada una de ropinirol a 0,75 mg por comprimido de ropinirol medido como base eficaz presente (0,855 mg medido como la sal HCl). Como puede apreciarse, los Ejemplos 22 y 23 implican capas activas idénticas a la capa activa del ropinirol de 0,75 mg del Ejemplo 19, pero diferentes capas de barrera a las del Ejemplo 19, con cantidades y calidades de HPMC diferentes en las capas de barrera, reemplazo del manitol por lactosa y cantidades menores de behenato de glicerilo. Como puede apreciarse, los Ejemplos 22 y 23 tienen un 10 % y un 40 % en peso respectivamente de HPMC K4M en sus capas de barrera lo que da un perfil de liberación *in vitro* ligeramente más rápida que el aproximadamente 45 % en peso de HPMC K100M presente en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-21, ya que entre otros el ropinirol emigra más deprisa a través de las capas de barrera. El Ejemplo 22 tiene un 20 % en peso de HPMC K100LV así como un 10 % en peso de HPMC K4M en la capa de barrera - la viscosidad baja de la HPMC (LV) de la capa de barrera puede aumentar la absorción de agua y ayudar a la gelificación, aumentando la viscosidad de la matriz y haciendo disminuir la velocidad de liberación.

Capa (1) de soporte para los Ejemplos 22 y 23

Componente	Papel	Cantidad (mg/comprimido)	
HPMC K 4M	Polímero hidrófilo de la matriz	13,00	51,84
HPMC K100LV	polímero hidrófilo de la matriz	26,00	
Lactosa monohidrato		64,68	51,84
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	17,56	17,55
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,50	6,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,30	1,30
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,64	0,63
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,32	0,32
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
Total		130,00	130,00

Capa (2) activa para los Ejemplos 22 y 23

Se describe en términos de formulación de comprimidos de ropinirol de potencia 0,75 mg de ropinirol por comprimido, medido como base efectiva presente.

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)
		0,75 mg
Ropinirol HCl	Sustancia activa	0,855
Lactosa monohidratada	Carga, diluyente	47,745
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)
		0,75 mg
Estearato magnésico	Lubricante	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c
Total		150,00

Capa (3) de soporte para los Ejemplos 22 y 23

Componente	Papel	Cantidad (mg/comprimido)	
		Ejemplo 22	Ejemplo 23
HPMC K4M	Polímero hidrófilo de la matriz	12,00	47,86
HPMC K100LV	polímero hidrófilo de la matriz	24,00	
Lactosa monohidrato		59,70	47,86
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	16,20	16,20
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00	6,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,20	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,60	0,60
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,30	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
Total		120,00	120,00

5 El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado, como indica el signo de referencia "c".

Nota: La capa activa para cada uno del Ejemplo 22 y 23 anteriores puede reemplazarse por las capas activas de los ejemplos 20 y 21 usando 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg de ropinirol medido como base eficaz presente.

10 Nota: En todos los ejemplos de ropinirol 13-18 y 19-23, pueden administrarse dosis superiores de hasta 24 mg de ropinirol por día por ejemplo comprimidos de 2 x 12 mg. Otras dosis por ejemplo 4 mg por día, pueden administrarse usando comprimidos de 1 x 1 mg y 1 x 3 mg al día. También, en cualquiera de los Ejemplos 13-23, pueden usarse en la capa activa diferentes dosis de por ejemplo 0,25 mg, 0,5 mg y 2 mg de ropinirol variando la cantidad de lactosa manteniendo constante el peso total de la capa activa.

Ejemplo 24: Estudios comparativos adicionales sobre la preparación de comprimidos encapsulados y perfiles de disolución del fármaco

20 Los siguientes estudios adicionales sobre la preparación de comprimidos encapsulados se presentan para mostrar perfiles de disolución del fármaco para comprimidos encapsulados de ropinirol que contienen 0,75 mg, 6 mg o 12 mg de ropinirol medidos como base eficaz presente.

Formulación de comprimidos encapsulados de CR de Ropinirol HCl, detallada por capa, mg/comprimido	
Ingredientes	
<i>Capa 1, capa de soporte D14-4 Amarillo</i>	
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	76,075
Manitol	40,120
Behenato de glicerilo	42,500
Povidona	8,500
Óxido de hierro amarillo	0,425
Estearato magnésico vegetal	1,700
Dióxido de silicio coloidal	0,680
Agua purificada	a

ES 2 580 043 T3

Formulación de comprimidos encapsulados de CR de Ropinirol HCl, detallada por capa, mg/comprimido			
Ingredientes			
Total	170,000		
<i>Capa 2, capa activa</i>	<i>0,75 mg</i>	<i>6 mg</i>	<i>12 mg</i>
Ropinirol HCl	0,855	6,840	13,680
Lactosa monohidrato	47,745	41,760	34,920
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	61,500	61,500	61,500
Carboximetilcelulosa sódica	15,000	15,000	15,000
Maltodextrina	7,500	7,500	7,500
Aceite de ricino hidrogenado	15,000	15,000	15,000
Estearato magnésico vegetal	1,500	1,500	1,500
Dióxido de silicio coloidal	0,900	0,900	0,900
Agua purificada	a	a	a
Total, capa 2	150,000	150,000	150,000
<i>Capa 3, capa de soporte D14-4 amarillo</i>			
Ingredientes			
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	62,650		
Manitol	33,040		
Behenato de glicerilo	35,000		
Povidona	7,000		
Óxido de hierro amarillo	0,350		
Estearato magnésico vegetal	1,400		
Dióxido de silicio coloidal	0,560		
Agua purificada	a		
Total	140,000		
<i>Revestimiento de película</i>			
O PAD RY OY-S-28876 WHITE	13,800		
Agua purificada	a		
Total, comprimido	473,800		
<u>Notas:</u>			
a = No queda en el producto final			
0,855 mg de Ropinirol HCl corresponden a 0,75 mg de Ropinirol Base			
6,840 mg de Ropinirol HCl corresponden a 6,00 mg de Ropinirol Base			
13,680 mg de Ropinirol HCl corresponden a 12,00 mg de Ropinirol Base			

Los perfiles de liberación del fármaco se midieron utilizando técnicas convencionales. Los resultados fueron como sigue (resultados presentados en términos de porcentaje de fármaco liberado en intervalos de tiempo dados en horas).

5

Resultados analíticos						
Dosificación, mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
N.º de lote	C511	C519	C529	C530	C531	C532
Comprimido	P00K41B	P00K40E	P00K39E	P00K45	P00K46	P00K47E
Peso del comprimido, mg	471,95	472,32	472,08	474,08	471,50	473,37
RSD peso comprimido, %	0,78	1,44	0,65	0,98	1,10	1,08
<i>Tiempo, h</i>						
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	8,96	6,88	7,43	8,67	8,20	8,71

ES 2 580 043 T3

Resultados analíticos						
Dosificación, mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
2,00	12,42	11,45	11,69	13,47	13,17	13,48
4,00	19,99	19,93	19,59	22,03	22,01	21,55
6,00	27,45	27,62	27,43	30,21	29,65	30,17
9,00	38,24	38,60	38,34	41,68	41,46	41,81
12,00	49,78	49,58	50,00	52,07	52,36	52,33
16,00	64,53	64,48	65,47	66,17	66,41	66,26
20,00	77,17	76,98	78,68	78,01	78,34	78,72
24,00	85,79	86,17	88,18	87,09	87,69	88,19
30,00	92,40	93,57	95,40	95,26	94,81	95,41
36,00	94,37	96,00	97,19	97,96	97,17	97,58

Resultados analíticos			
Dosificación, mg	12	12	12
N.º de lote	C512	C534	C535
Comprimido	P00K42E	P00K43E	P00K44E
Peso del comprimido, mg	470,39	473,62	474,78
RSD peso del comprimido, %	0,93	1,28	1,02
<i>Tiempo, h</i>			
0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	9,45	10,10	9,73
2,00	14,87	15,53	15,23
4,00	24,37	24,87	24,55
6,00	33,38	33,74	33,33
9,00	45,56	46,22	45,81
12,00	56,81	57,40	56,71
16,00	69,54	70,90	69,52
20,00	80,95	81,64	79,95
24,00	89,07	89,76	88,12
30,00	95,76	96,63	94,60
36,00	97,80	99,38	97,26

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido multicapa de liberación controlada que comprende:

- 5 (a) una capa activa que consiste en: (i) del 0,05 % al 20 % en peso de una sustancia activa, (ii) sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan tras el contacto con líquidos acuosos, (iii) sustancias lipófilas y (iv) del 5 % al 50 % en peso de sustancias adyuvantes, en la que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas a las sustancias lipófilas contenidas en dicha capa activa está en el intervalo de 7:1 a 1:1; y
- 10 (b) una o más capas de barrera que limitan la superficie de liberación de la capa activa y cuyas capas de barrera contienen una o más de: sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan tras el contacto con líquidos acuosos, sustancias lipófilas y sustancias adyuvantes,

en el que la sustancia activa no es ropinirol.

15 2. Un comprimido multicapa como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dichas sustancias poliméricas hidrófilas (ii) están contenidas en un porcentaje entre el 1 % y el 75 %, preferentemente entre el 5 % y el 65 %, del peso de la capa activa.

20 3. Un comprimido multicapa como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dichas sustancias lipófilas (iii) están contenidas en un porcentaje entre el 1 % y el 70 % del peso de dicha capa activa.

4. Un comprimido multicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos adyuvantes (iv) están contenidos en un porcentaje entre el 10 % y el 40 % del peso de dicha capa activa.

25 5. Un comprimido multicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación en peso entre dicha sustancia activa (i) y dichas sustancias adyuvantes (iv) en la capa activa está en el intervalo de 0,001:1 a 4:1.

30 6. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquiera reivindicación anterior, en el que dichas una o más capas barrera se aplican a una o ambas superficies (bases) de la capa activa.

7. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquiera reivindicación anterior, en el que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan a sustancias lipófilas contenidas en la capa barrera está en el intervalo de 1:1 a 7,5:1, adecuadamente, de 1,5:1 a 4:1.

35 8. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquiera reivindicación anterior, en el que la sustancia activa (i) está contenida en un porcentaje en peso entre el 0,01 % al 70 % en peso de la capa activa.

40 9. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la capa activa contiene material polimérico con propiedades lentas de hinchado y/o gelificación y/o erosión y/o solubilidad.

10. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la capa activa contiene adicionalmente sustancias poliméricas de una naturaleza lipófila.

45 11. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dichas sustancias poliméricas hidrófilas comprenden un material biocompatible y/o biodegradable farmacéuticamente aceptable, incluyendo polivinilpirrolidona sin reticular, hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, un polietilenglicol de peso molecular entre 200 y 15.000, un polioxietileno con peso molecular de hasta 20.000.000, un polímero carboxivinílico, un poloxámero (copolímero de polioxietileno-polioxipropileno), un polivinilalcohol, un glucano, una carragenina, un escleroglucano, un manano, un galactomanano, gelanos, xantanos, ácido algínico y/o un derivado de los mismos, poliaminoácidos, un copolímero de éter metilvinílico/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y/o un derivado de los mismos, etilcelulosa, metilcelulosa, almidón, un derivado de almidón, alfa, beta o gamma ciclodextrina y/o un derivado de dextrina.

50 12. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dichas sustancias lipófilas incluyen una grasa natural como tal o total o parcialmente hidrogenada, cera de abeja, un glicérido mono-, bi- o tri-sustituido, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de dietilenglicol, un estearato de polietilenglicol, un palmitoestearato de polioxietilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, palmitoestearato de polietilenglicol, behenato de mono- o di-glicerilo, un alcohol graso asociado a un alcohol graso polietoxilado, alcohol cetílico, ácido esteárico, un ácido graso saturado o insaturado o uno de los derivados hidrogenados de los mismos y/o aceite de ricino hidrogenado.

65

- 5 13. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia o sustancias activas son los agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo fármacos que actúan en el sistema cardiovascular, antiarrítmicos, estimulantes cardíacos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, sustancias antiadrenérgicas de acción central y periférica o sustancias que actúan en la musculatura arteriolar, sustancias que actúan en el sistema renina-angiotensina, anti-hipertensivos y diuréticos en asociación, agentes anti-Enfermedad de Parkinson, diuréticos y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 10 14. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia o sustancias activas se seleccionan de: propranolol, atenolol, pindolol, prazosina, ramiprilo, espiraprilol; espironolactona, metipranolol, molsidomina, moxonidina, nadolol, nadoxolol, levodopa, metoprolol o timolol, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 15. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la preparación del comprimido se lleva a cabo por compresión del polvo o por mezcla granular y funcionando entre 1000 y 5000 kg/cm².
- 20 16. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia lipófila presente en la capa activa se selecciona de aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo.
- 25 17. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la capa activa consiste en los componentes (i) a (iv) en el que la sustancia activa está contenida en un porcentaje del 0,05 % al 20 % en peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están contenidas en un porcentaje del 5 % al 50 % en peso de la capa activa y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas a las sustancias lipófilas contenidas en la capa activa está en el intervalo de 7:1 a 1:1.
- 30 18. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la capa activa consiste esencialmente en los componentes (i) a (iv) en el que la sustancia activa está contenida en un porcentaje del 0,05 % al 20 % en peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están contenidas en un porcentaje del 5 % al 50 % en peso de la capa activa y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas a las sustancias lipófilas contenidas en la capa activa está en el intervalo de 7:1 a 1:1.
- 35 19. Un comprimido multicapa como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que la sustancia polimérica hidrófila comprende hidroxipropilmetilcelulosa de peso molecular 2.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa o carboximetilcelulosa cálcica.
- 40 20. Un comprimido multicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que una o más capas de barrera:
- se aplican a una o ambas superficies (bases) de la capa activa,
 - contienen sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan tras el contacto con líquidos acuosos, como se define en la reivindicación 11 y
 - contienen sustancias lipófilas.
- 45 21. Un comprimido multicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que una o más capas de barrera:
- se aplican a una o ambas superficies (bases) de la capa activa,
 - contienen sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o se gelifican y/o se erosionan tras el contacto con líquidos acuosos, así como sustancias lipófilas y
 - son tales que durante la primera hora después de la administración oral o la inmersión en líquidos acuosos, la liberación de la sustancia activa se da solamente desde la superficie del comprimido sin recubrir por una o más capas de barrera.
- 50 22. Un comprimido multicapa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en el que una capa de barrera se aplica a ambas superficies (bases) de la capa activa.
- 55

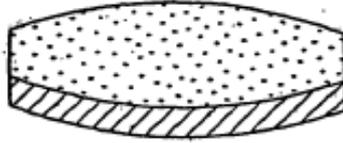


FIG. 1

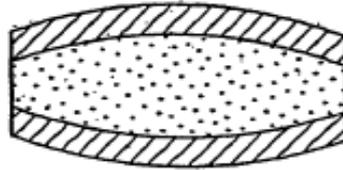


FIG. 2

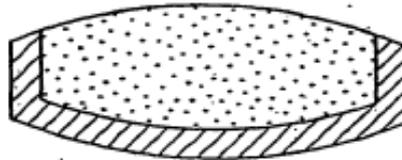


FIG. 3

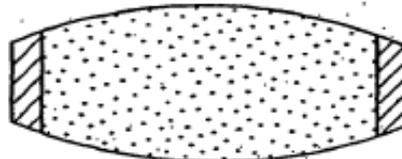


FIG. 4

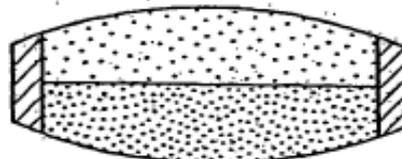


FIG. 5

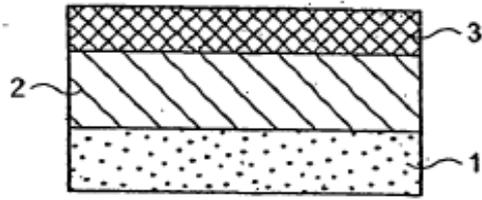


FIG. 6

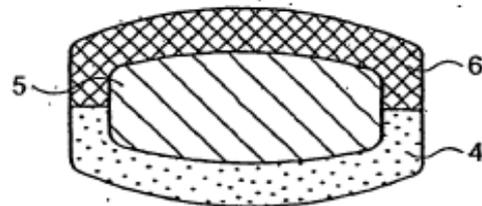


FIG. 7

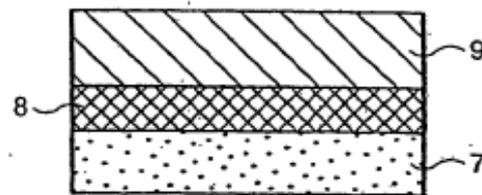


FIG. 8

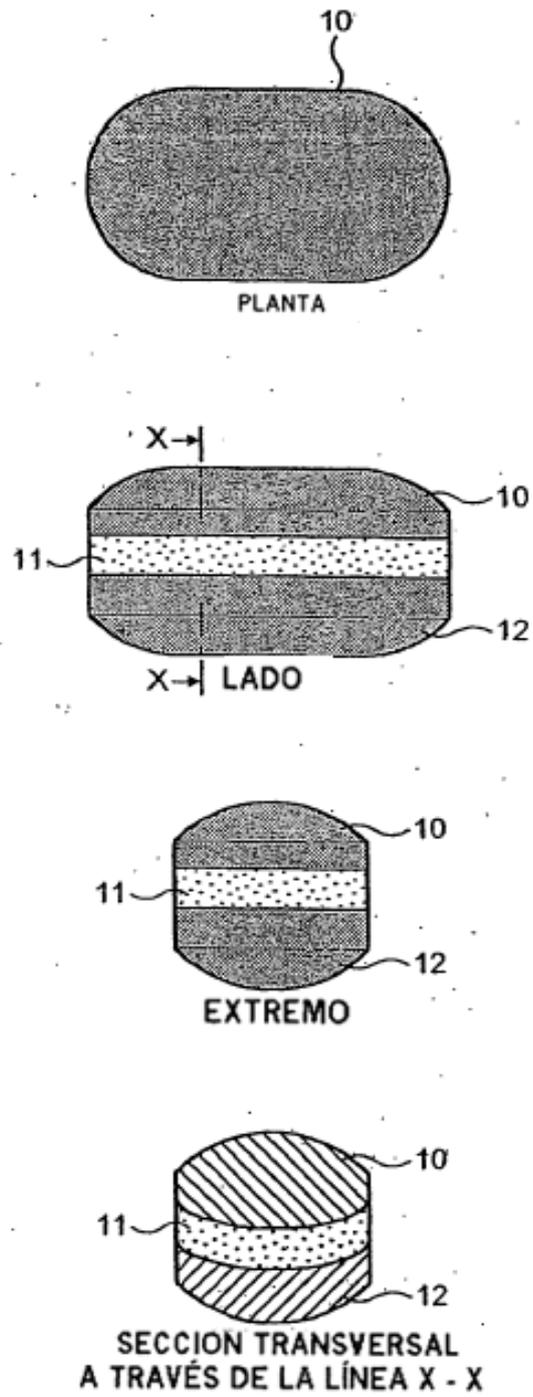


FIG. 9

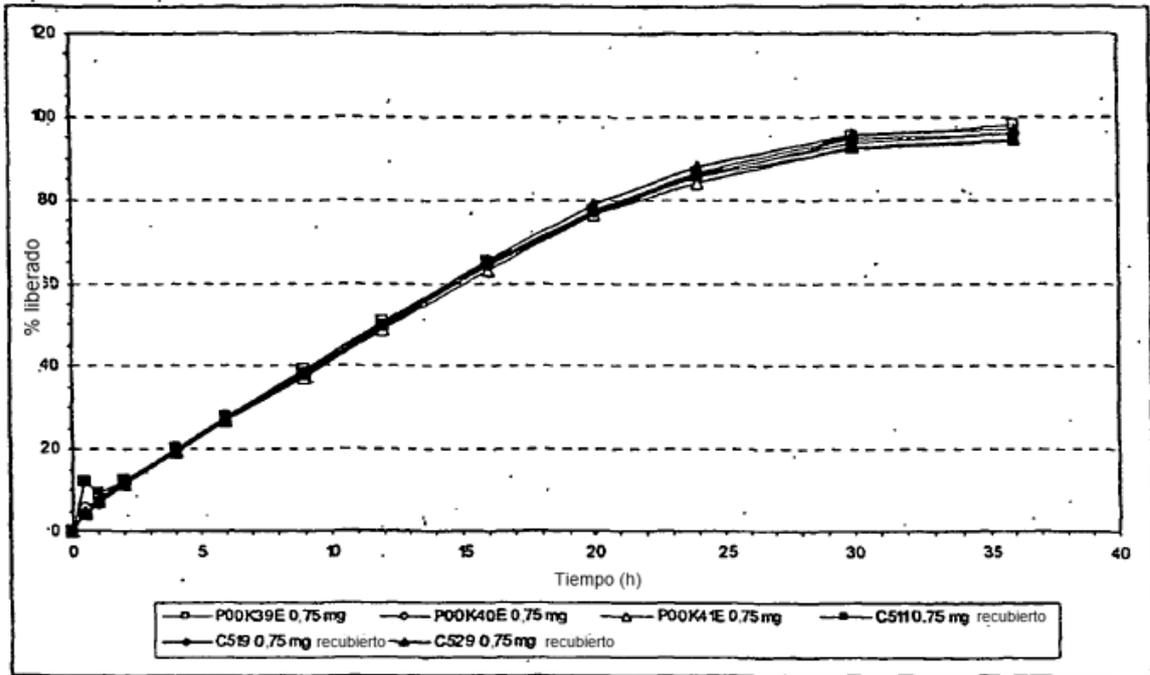


FIGURA 10: Comparación del perfil de disolución, lotes de replicación, dosificación 0,75 mg

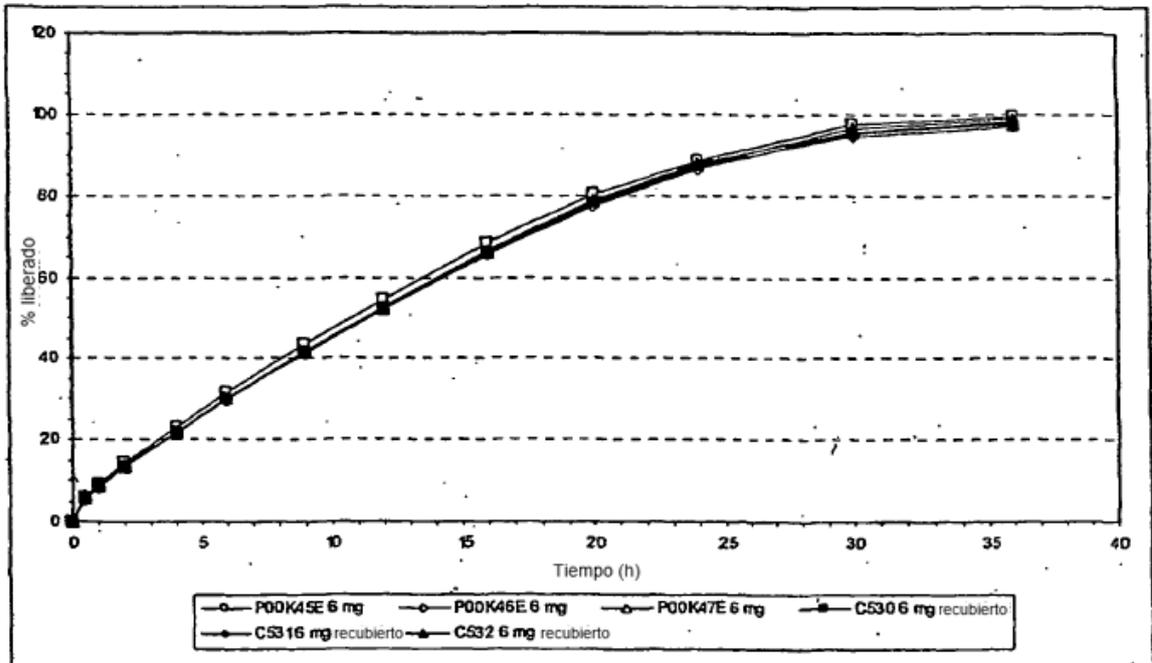


FIGURA 11: Comparación del perfil de disolución, lotes de replicación, dosificación 6 mg

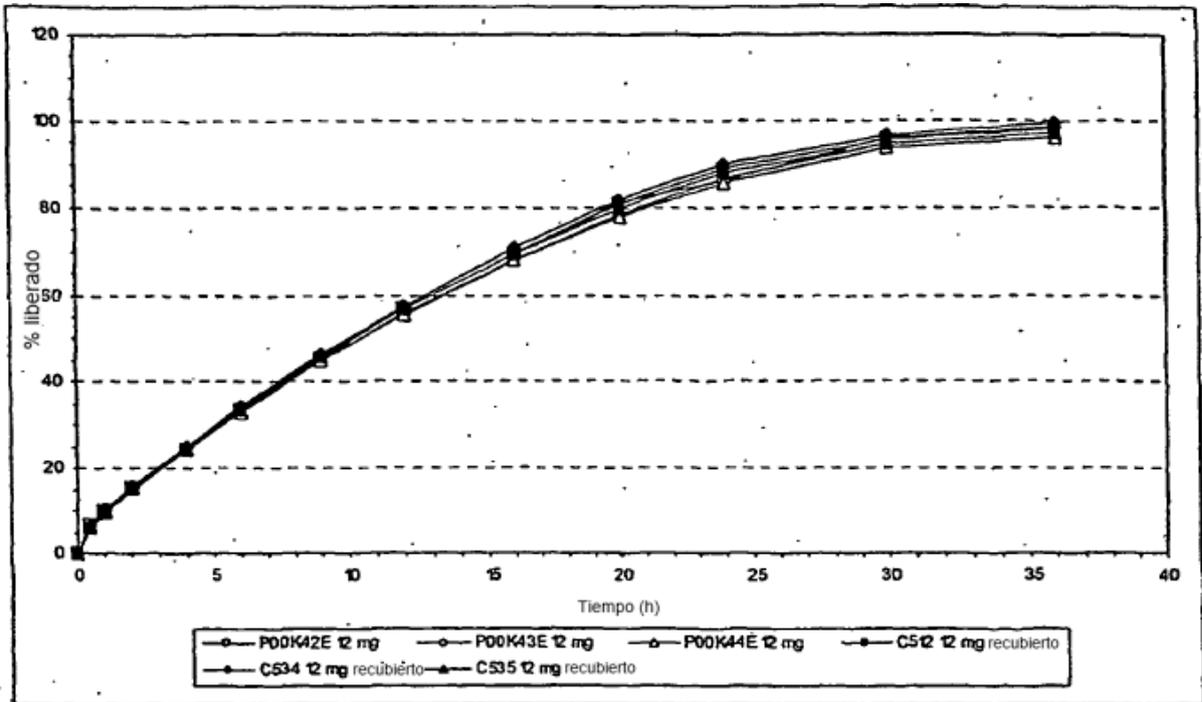


FIGURA 12: Comparación del perfil de disolución, lotes de replicación, dosificación 12 mg

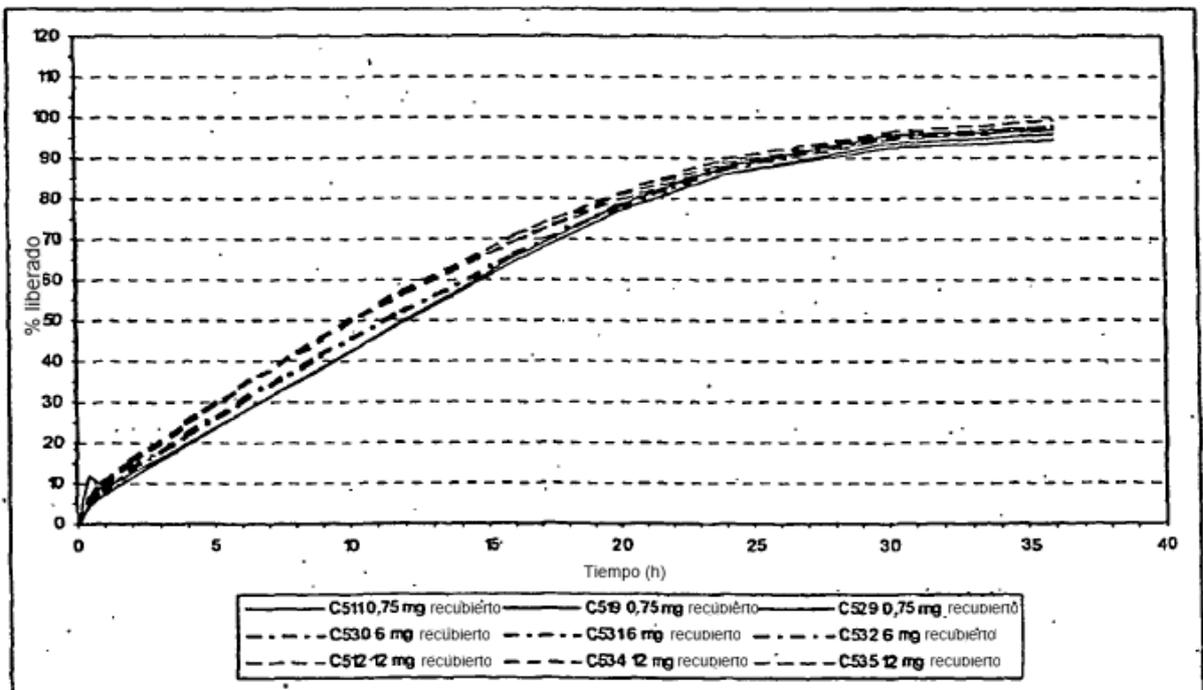


FIGURA 13: Comparación del perfil de disolución, lotes de replicación, todas las dosificaciones