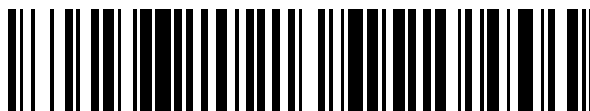


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 730**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2004 PCT/EP2004/010696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2005 WO05027879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2004 E 04765551 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 1667664**

54 Título: **Comprimidos de diclofenaco revestidos**

30 Prioridad:

24.09.2003 GB 0322371
03.11.2003 GB 0325604

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS CONSUMER HEALTH S.A. (100.0%)
Route de l'Etraz 2
1197 Prangins, CH

72 Inventor/es:

RAULT, ISABELLE y
MARZANO, GIOVANNA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 730 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

Comprimidos de diclofenaco revestidos

La presente invención se refiere a comprimidos revestidos que comprenden la sustancia farmacéuticamente activa diclofenaco potásico, cuyos comprimidos se caracterizan por un revestimiento especial, muy beneficioso.

5 El diclofenaco es un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) usado ampliamente, y en el contexto de la presente memoria debe entenderse que el término "diclofenaco" incluye diclofenaco (ácido libre) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico o diclofenaco epolamina. En particular, el diclofenaco K es preferente.

10 Los comprimidos de diclofenaco con revestimiento son conocidos en la técnica. El propósito general de dicho revestimiento es proteger el núcleo del comprimido, incluyendo la sustancia activa, principalmente contra la humedad, el oxígeno y la luz y, por lo tanto, para aumentar la estabilidad, es decir, la vida útil, del comprimido. El revestimiento se usa también para facilitar la deglución del comprimido.

15 Un polímero que es particularmente adecuado para formar la base de un revestimiento de película para comprimidos de diclofenaco es hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). Es ideal para proporcionar un efecto de formación de película, proporciona también una barrera eficaz contra la humedad, y en general reduce la permeabilidad a los gases. Un comprimido revestido con película correspondiente que comprende 12,5 mg de diclofenaco K se conoce en la técnica. Dicho comprimido revestido con película se fabrica revistiendo primero el núcleo del comprimido con una pre-mezcla de revestimiento blanco que consiste en HPMC, polietilenglicol 400, polisorbato 80 y dióxido de titanio (como colorante blanqueador). El núcleo del comprimido revestido obtenido de esta manera se somete a continuación a una segunda etapa de revestimiento con una pre-mezcla de revestimiento transparente que consiste en HPMC, polietilenglicol 400 y maltodextrina. Dicho segundo revestimiento es necesario para pulir los comprimidos y proporcionar a los mismos una buena apariencia.

25 Las desventajas de dicho comprimido de diclofenaco K revestido con película son las siguientes. Debido a que deben realizarse dos etapas de revestimiento, el procedimiento de revestimiento es en general bastante difícil de realizar. Además, el comprimido está en la forma de un comprimido oblongo cuya forma, en general, es conocida por ser más difícil de revestir. Esto quiere decir que el procedimiento de revestimiento es largo y requiere un estricto control de calidad para evitar, o separar, comprimidos revestidos con película que tienen crestas o marcas debidas a la adherencia a los punzones ("picking") en su superficie. Además, el sabor de dicho comprimido revestido dos veces no es muy agradable debido a las composiciones de revestimiento específicas usadas.

30 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es evitar dichas desventajas y proporcionar un comprimido de diclofenaco con un revestimiento de película sobre el HPMC, cuyo comprimido puede ser fabricado mediante un procedimiento más simple, en un tiempo de procedimiento más corto, y cuyo comprimido es esencialmente insípido.

35 En el documento WO 99/51209 A1 se divulga un sistema de administración de fármaco con un compartimiento de liberación inmediata y un compartimiento de liberación prolongada. Las propiedades de liberación prolongada son debidas a la presencia de una combinación de un polímero hidrófilo e hidrófobo. El ácido esteárico se menciona como un polímero hidrófobo posible.

40 En el documento FR-A-2 404 029, se divulgan composiciones de revestimiento ingeribles para revestir, entre otras cosas, preparaciones farmacéuticas. Dichas composiciones de revestimiento se componen de partículas dispersadas en una solución acuosa de un polímero formador de película, en el que las partículas comprenden uno o más de entre una sal metálica de ciertos ácidos grasos, ciertos ácidos grasos o ciertas ceras, y en el que la solución acuosa contiene además ciertos agentes tensioactivos no iónicos y/o un aceite de silicona.

En el documento EP 0 347 748 A2, se divulgan composiciones para revestir gránulos de fármaco que comprenden una solución del 0,5% al 10% (p/v) de ciertos polímeros y del 5% al 25% (p/v) de celulosa microcristalina.

La presente invención se refiere a un comprimido revestido de película que comprende

- 45 (a) un núcleo de comprimido que comprende diclofenaco potásico en una cantidad de 10-50mg,
 (b) un revestimiento que comprende el 60-70% (p/p) de hidroxipropil metilcelulosa, el 8-12% (p/p) de ácido esteárico y el 5-15% (p/p) de celulosa microcristalina;

en el que el propósito de dicho revestimiento es proteger el núcleo del comprimido, principalmente contra la humedad, el oxígeno y la luz, y facilitar la deglución del comprimido.

50 En el campo de la tecnología farmacéutica, un "revestimiento", por ejemplo, el revestimiento (b), reviste

completamente la superficie del núcleo del comprimido (a), es decir, el revestimiento (b) envuelve completamente el núcleo del comprimido (a).

Preferentemente, el comprimido revestido con película tiene un único revestimiento (b).

5 Más preferiblemente, el comprimido revestido con película consiste esencialmente en (a) y (b) tal como se define anteriormente y se define más adelante en la presente memoria. Con respecto a los núcleos (a) de los comprimidos, esto significa que, preferentemente, la única sustancia farmacéuticamente activa presente es diclofenaco potásico.

Preferiblemente, el revestimiento (b) comprende además dióxido de titanio como colorante de blanqueamiento.

El revestimiento de la presente invención es particularmente útil para envolver núcleos de comprimidos que comprenden diclofenaco K. En particular, se usan 12,5 mg de diclofenaco K.

10 Preferiblemente, el núcleo (a) de comprimido comprende celulosa microcristalina. Mediante la inclusión de celulosa microcristalina en la composición tanto del núcleo (a) de comprimido como del revestimiento (b), se mejora la compatibilidad entre el núcleo y la capa de revestimiento. Típicamente, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad del 2-15%, preferiblemente del 5-10% (p/p) de la composición del núcleo del comprimido.

15 En general, los núcleos (a) de los comprimidos están compuestos de componentes bien conocidos en la técnica y se fabrican de una manera conocida en sí misma.

Ejemplo 1: Comprimido revestido con película que comprende 12,5 mg de diclofenaco K

Composición del núcleo

diclofenaco K	12,5 mg
estearato de magnesio	2,025 mg
povidona	4,05 mg
silice anhidra coloidal	8,025 mg
celulosa microcristalina	13,5 mg
glicolato sódico de almidón	26,7 mg
lactosa monohidrato	33,45 mg
almidón de maíz	99,75 mg

Composición de revestimiento

20 Se usa una mezcla del 60-70% de HPMC, el 8-12% de ácido esteárico, el 5-15% de celulosa microcristalina y el 10-20% de dióxido de titanio (por ejemplo, Sepifilm™ LP 770 White ", empresa Seppic) para una masa total de 6,0 mg por comprimido.

Los núcleos de comprimido se fabrican de una manera conocida en sí misma, por ejemplo, mediante granulación y formación de comprimidos a partir de los componentes en polvo fino de la composición del núcleo. Los núcleos de los comprimidos se revisten en un dispositivo de revestimiento de una manera conocida en sí misma.

25 **Ejemplo comparativo 1: Comprimido revestido con película que comprende 12,5 mg de diclofenaco K**

Composición del núcleo

diclofenaco K	12,5 mg
estearato de magnesio	2,025 mg
povidona	4,05 mg
silice anhidra coloidal	8,025 mg
celulosa microcristalina	13,5 mg
glicolato sódico de almidón	26,7 mg

ES 2 602 730 T3

lactosa monohidrato	33,45 mg
almidón de maíz	99,75 mg

Composición de revestimiento 1

5 Se usa una mezcla de aproximadamente el 60% de HPMC, aproximadamente el 8% de Macrogol 400 (= polietilenglicol 400), aproximadamente el 1% de Polisorbato 80 [= monooleato de polioxietileno (20) sorbitán] y aproximadamente el 31% de dióxido de titanio (por ejemplo, Opadry® "pre-mezcla de revestimiento blanco", empresa Colorcon) para una masa total de 8,0 mg por comprimido.

Composición de revestimiento 2

Se usa una mezcla de aproximadamente el 63% de HPMC, aproximadamente el 10% de Macrogol 400 y aproximadamente el 27% de maltodextrina (por ejemplo, Opadry® "pre-mezcla de revestimiento transparente", empresa Colorcon) para una masa total de 1,0 mg por comprimido.

10 Los núcleos de comprimido se fabrican de una manera conocida en sí misma, por ejemplo, mediante compresión directa de los componentes en polvo fino de la composición del núcleo. Los núcleos de los comprimidos se revisten primero con la composición de revestimiento 1 en un dispositivo de revestimiento. A continuación, los núcleos de los comprimidos revestidos se revisten adicionalmente con la composición de revestimiento 2.

Comparación entre el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1:

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1
Número de revestimientos	1	2
Masa de revestimiento (mg/comprimido)	6	9
Tiempo de procesamiento	60 min	95 min
Problemas del procedimiento	ninguno	necesidad de separar los comprimidos con fallos de apariencia (crestas, marcas debidas al "picking" en la superficie del comprimido)
Sabor del producto final	insípido	no agradable

15

Las grandes ventajas del Ejemplo 1, tanto con respecto a un procedimiento más simple y más corto como con respecto a las propiedades del producto final, son evidentes.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido revestido con película, que comprende
 - (a) un núcleo de comprimido que comprende diclofenaco potásico en una cantidad de 10-50mg, y
 - (b) un revestimiento que comprende el 60-70% (p/p) de hidroxipropil metilcelulosa, el 8-12% (p/p) de ácido esteárico y el 5-15% (p/p) de celulosa microcristalina;en el que el propósito de dicho revestimiento es proteger el núcleo del comprimido, principalmente contra la humedad, el oxígeno y la luz, y facilitar la deglución del comprimido.
2. Comprimido revestido con película según la reivindicación 1, en el que el diclofenaco potásico está presente en una cantidad de 12,5 mg.
3. Comprimido revestido con película según la reivindicación 1 o 2, en el que el núcleo (a) del comprimido comprende celulosa microcristalina.
4. Comprimido revestido con película según la reivindicación 3, en el que la celulosa microcristalina está presente en el núcleo (a) del comprimido en una cantidad del 2-15% (p/p).
5. Comprimido revestido con película según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el revestimiento (b) incluye además dióxido de titanio.