

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 352**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/EP2013/065169**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013008**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13739677 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2874611**

54 Título: **Forma farmacéutica gastroresistente de liberación retardada**

30 Prioridad:

19.07.2012 IT MI20121264

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E
FARMACEUTICA SPA (100.0%)
Via M. Civitali 1
20148 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**COLOMBO, PAOLO;
ROSSI, ALESSANDRA;
BARBIERI, STEFANO y
CONTI, CHIARA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 606 352 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

Forma farmacéutica gastrorresistente de liberación retardada

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica gastrorresistente de liberación retardada y, más particularmente, a una forma farmacéutica gastrorresistente sólida obtenida sin usar ningún revestimiento de película gastrorresistente.

10 La necesidad de preparar formas de dosificación gastrorresistentes se produce a menudo en la tecnología farmacéutica para la absorción, así como también por razones de tolerabilidad. Por ejemplo, se necesitan tabletas gastrorresistentes cuando el ingrediente activo para administrar por vía oral tiene una solubilidad pobre en medio ácido y deben entonces evitar el contacto con el entorno gástrico para no degradarse. Un ejemplo típico se representa por los inhibidores de la bomba de protones (PPI).

15 Igualmente, es necesario evitar el contacto con el entorno gástrico cuando el ingrediente activo puede ser perjudicial para el estómago. En este caso la gastrorresistencia puede considerarse como una forma de gastroprotección. Un ejemplo típico se representa por los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

20 En caso de gastrorresistencia, así como también en caso de gastroprotección, la forma de dosificación se prepara generalmente con métodos basados en técnicas de revestimiento de película de un núcleo sólido, tal como gránulos, tabletas o cápsulas. Estas técnicas de revestimiento de película disponen que los núcleos sólidos que contienen el ingrediente activo se recubran con una película polimérica impermeable que puede resistir en soluciones de ácido sin disolverse. El proceso de recubrimiento implica varias etapas de pulverización de la solución polimérica sobre los núcleos y posterior secado. Estas etapas secuenciales de pulverización y secado se llevan a cabo hasta que el grosor de la película alcanza un valor que puede proteger el núcleo de la solución de ácido y evitar la liberación del ingrediente activo a pH ácido. Cuando el pH cambia y alcanza el valor del primer tracto del intestino (alrededor de pH 5,0), estas películas gastrorresistentes se disuelven y permiten la liberación del ingrediente activo desde la forma farmacéutica.

25 La técnica anterior representativa son el documento WO 93/13138 A1 y el documento WO 2009/130394 A1.

30 El revestimiento de película gastrorresistente, aunque ampliamente usado, muestra varios inconvenientes.

35 La preparación industrial de estas formas de dosificación es particularmente larga y sólo puede usarse para formas de dosificación sólidas tales como tabletas, píldoras y gránulos. En el caso de formas de dosificación preparadas para la terapia de combinación con más de un ingrediente activo, el revestimiento de película de la tableta puede usarse solamente cuando todos los ingredientes activos deben evitar el contacto con el entorno gástrico. En el caso de combinaciones de ingredientes activos que requieren diferentes cinéticas de liberación, a menudo se usan tabletas de capas múltiples en donde los diferentes ingredientes activos se ponen en capas separadas del núcleo de varias capas; además en este caso, es muy difícil obtener un revestimiento de una sola capa que contiene el ingrediente activo que necesita gastrorresistencia o gastroprotección sin recubrir además las otras capas. Por ejemplo, en una tableta de tres capas en donde una capa contiene un fármaco para la liberación de retención gástrica, la capa central contiene un fármaco para liberación inmediata y la tercera capa contiene un fármaco para la liberación retardada, el logro de la liberación retardada de esta capa sin afectar a las otras dos capas es un problema que no puede resolverse mediante una técnica de revestimiento de película.

45 Hemos encontrado la posibilidad de preparar formas de dosificación gastrorresistentes por compresión de una mezcla en polvo sin necesidad de revestimiento de película.

50 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una forma farmacéutica gastrorresistente sólida que contiene una matriz gastrorresistente que consiste en una mezcla de tres polímeros hidrófilos en donde el primer polímero es hinchable e independiente del pH, el segundo polímero es hinchable, insoluble a pH inferior a 4,0 y soluble a un pH superior a 4,0, y el tercer polímero es un oligómero capaz de hacer un complejo soluble con el ingrediente activo.

55 El uso combinado de los tres polímeros hidrófilos de acuerdo con la invención permite retrasar de manera muy eficiente la liberación del ingrediente activo en el tracto gástrico, por lo que se obtiene una forma farmacéutica gastrorresistente.

60 Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es el uso de una mezcla de tres polímeros hidrófilos en donde el primer polímero es hinchable e independiente del pH, el segundo polímero es hinchable, insoluble a pH inferior a 4,0 y soluble a un pH superior a 4,0, y el tercer polímero es un oligómero capaz de hacer un complejo soluble con el ingrediente activo para la preparación de una matriz gastrorresistente de formas farmacéuticas desprovistas de revestimiento de película gastrorresistente.

65 Dichos tres polímeros tienen un efecto sinérgico debido a que forman en conjunto una fuerte barrera transitoria de polímero gelificado. La barrera gelificada reduce la difusión del ingrediente activo cuando la forma de dosificación que contiene estos polímeros se sumerge en una solución ácida. Por el contrario, la barrera gelificada se disuelve a un pH intestinal desde 4,5 hasta 7,4.

5 La mezcla de tres polímeros hidrófilos de acuerdo con la invención se usa en forma de polvo y después puede mezclarse con otros excipientes convencionales y comprimirse para obtener la forma farmacéutica gastroresistente deseada. No es necesario el revestimiento de película gastroresistente mientras se hace el proceso de fabricación más fácil.

10 Por otra parte, en el caso además de tabletas de múltiples capas, es posible tener una sola capa gastroresistente mediante la adición de la mezcla de los tres polímeros hidrófilos de acuerdo con la invención a la composición de dicha capa.

15 Sin estar ligado a ninguna teoría, los inventores creen que el uso combinado de los tres polímeros hidrófilos de acuerdo con la invención resulta en el efecto gastroresistente observado en las formas farmacéuticas que los contienen de acuerdo con el siguiente mecanismo.

20 Cuando la tableta o la capa de la tableta de capas múltiples, que contiene la mezcla de los tres polímeros hidrófilos de acuerdo con la invención, entra en contacto con una solución ácida, el polímero independiente del pH hidrófilo gelatiniza rápidamente, aumenta de volumen y crea una rápida y resistente barrera gelificada que recubre el núcleo todavía no alcanzado por el solvente. Esta capa gelificada retrasa fuertemente la entrada del líquido en el núcleo que actúa como una barrera física a la difusión de agua. Al mismo tiempo, la barrera de polímero gelificado es un obstáculo para la difusión del ingrediente activo dentro del núcleo hacia el exterior, por lo que se protege la mucosa gástrica del contacto con el ingrediente activo en caso que se desea gastroprotección o se desea proteger el ingrediente activo del entorno gástrico ácido en caso de gastroresistencia.

25 La difusión del ingrediente activo hacia el exterior se evita, además, por la presencia del oligómero hidrófilo, que forma complejos con moléculas finalmente disueltas del ingrediente activo, en el núcleo y en el gel. Durante este proceso de humedecimiento, hinchamiento y transporte de líquidos, el polímero que es insoluble en el medio ácido se mantiene sin cambios después del contacto con el líquido. Esto significa que este polímero insoluble en entorno ácido no se hincha o se disuelve. Prácticamente, no contribuye a la capa gelificada ya que las condiciones de pH no permiten que su estructura interactúe con el agua en el estómago. Así, en las condiciones ácidas, el polímero dependiente del pH ayuda a mantener el núcleo compacto y seco. Como consecuencia, la liberación del ingrediente activo, en particular cuando se tiene una baja solubilidad en ácido, está prácticamente ausente. Cuando la forma de dosificación se transporta en el intestino, donde el pH aumenta de 4,5 hasta 7,4, el polímero dependiente del pH, además se hincha y gelatiniza.

35 El hinchamiento y disolución de este polímero es mucho más rápido que el primero. Como consecuencia de ello, la forma de dosificación se desintegra rápidamente por disolución o erosión lo que la hace disponible para la absorción del ingrediente activo presente en el núcleo en forma no disuelta o como un complejo con el polímero oligómero. Entonces, sólo a nivel intestinal, el ingrediente activo contenido en la forma de dosificación puede disolverse y liberarse fuera del núcleo sólido completamente hinchado o desintegrado.

40 Entre los polímeros hidrófilos que pueden usarse en la mezcla de acuerdo con la presente invención particularmente adecuados son:

45 polímeros hidrófilos hinchables independientes del pH tales como derivados de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, escleroglucanos o polímeros no iónicos, tales como óxido de polietileno;

50 polímeros hidrófilos hinchables dependientes del pH, tales como polímeros metacrílicos solubles a pH básico, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio;

55 polímeros hidrófilos de oligómeros tales como derivados de ciclodextrina como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina. Se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular, que muestran mejores propiedades de gelificación entre los polímeros hidrófilos hinchables independientes del pH.

60 Los ejemplos específicos de hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular (HPMC) son HPMC que tiene un peso molecular desde 10000 hasta 1000000 Da vendido bajo la marca registrada Methocel.

65 El alginato de sodio se prefiere particularmente entre los polímeros hidrófilos hinchables dependientes del pH, en particular, sus formas más ricas en ácido manurónico (rica en M) que permiten velocidades de liberación de fármaco más altas a pH 6,8 e hidratar más rápido en condiciones ácidas en comparación con las formas más ricas en ácido gulurónico (rica en G).

La β -ciclodextrina se prefiere entre los polímeros hidrófilos de oligómeros.

Las relaciones en peso entre los tres polímeros (polímeros hidrófilos hinchables independientes del pH, polímeros hidrófilos hinchables dependientes del pH y polímeros hidrófilos de oligómeros) son generalmente de 1:1:1 a 3:1:2,

preferentemente de 1:1:1 a 3:1:1; aún con mayor preferencia los tres polímeros se usan en relaciones de peso iguales (1:1:1).

5 Sin embargo, en dependencia de las propiedades físico-químicas del ingrediente activo, la relación en peso entre los tres polímeros hidrófilos puede optimizarse fuera de dichos intervalos pero, en este caso, la suma de los tres números de la relación es igual a 3.

10 El peso de cada polímero hidrófilo en la forma de dosificación es generalmente de 5 % a 70 % p/p, preferentemente de 10 % a 60 % p/p, aún con mayor preferencia de 10 % a 40 % p/p.

15 Mediante la mezcla de estos tres polímeros, en las cantidades y proporciones apropiadas como se ha explicado anteriormente, con el ingrediente activo o la mezcla de ingredientes activos y otros excipientes convencionales para la preparación de formas sólidas, se obtiene una mezcla en polvo que, cuando se comprime en forma de tabletas o tabletas de capas múltiples, da una forma de dosificación sólida gastrorresistente.

20 La preparación de las formas farmacéuticas gastrorresistentes de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo a continuación de acuerdo con técnicas convencionales en la tecnología farmacéutica, como la mezcla, la compresión, etc.

La mezcla de polímeros de acuerdo con la presente invención puede usarse ventajosamente para la formulación de cualquier ingrediente activo que necesita gastrorresistencia o gastroprotección.

25 Los ejemplos específicos de tales ingredientes activos son los inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol y lansoprazol, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como flurbiprofeno, piroxicam, meloxicam, diclofenaco, naproxeno y ketoprofeno, agentes antiinflamatorios esteroideos tales como la prednisolona.

Breve descripción de las figuras

30 Figura 1- perfil de disolución de una tableta cilíndrica que contiene flurbiprofeno, preparada como se describe en el ejemplo 1
 Figura 2- perfil de disolución de una tableta cilíndrica que contiene flurbiprofeno, preparada como se describe en el ejemplo 2

35 Para ilustrar mejor la presente invención sin limitarla, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

40 Tableta cilíndrica que contiene 37,5 mg de flurbiprofeno.

45 Para un granulado de flurbiprofeno, manitol y polivinilpirrolidona, preparado por granulación en húmedo, se añadieron manitol, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y β-ciclodextrina. El polvo se mezcló en Turbula durante 15 minutos. Posteriormente se añadieron estearato de magnesio y laca amarilla mediante mezclado durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió mediante el uso de punzones cilíndricos de 10 mm para obtener una tableta que pesa 307 mg.

Composición		
Ingredientes	mg	% p/p
flurbiprofeno	37,5	12,21
Manitol	26,10	8,50
Polivinilpirrolidona (PVP K30)	2,64	0,86
Manitol	34,58	11,27
β-ciclodextrina	68,09	22,18
Alginato de sodio	68,09	22,18
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	68,09	22,18
Estearato de magnesio	1,51	0,13
Laca amarilla	0,40	0,13

Ejemplo 2

Tableta cilíndrica que contiene 37,5 mg de flurbiprofeno.

- 5 Mediante la ejecución de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1, se prepararon las tabletas cilíndricas que contienen flurbiprofeno. Con respecto al ejemplo 1, en esta preparación la composición se cambió para obtener una liberación retardada de flurbiprofeno más lenta.

10	Composición		
	Ingredientes	mg	% p/p
	Flurbiprofeno	37,5	12,21
15	Manitol	26,10	8,50
	Polivinilpirrolidona (PVP K30)	2,64	0,86
	Manitol	34,58	11,27
20	β-ciclodextrina	68,09	22,18
	Alginato de sodio	34,05	11,09
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	102,13	33,27
25	Estearato de magnesio	1,51	0,49
	Laca amarilla	0,40	0,13

30 Ejemplo 3

Prueba de disolución

- 35 El perfil de disolución de las tabletas cilíndricas preparadas como se describe en los ejemplos 1 y 2 se determinó por inmersión en fluido gástrico simulado.

Después de la inmersión en el recipiente (Mecanismo 2 ed. USPXXXIV, 100 rpm), las tabletas se colocaron en la parte inferior del recipiente. El flurbiprofeno no se liberó durante la primera hora a pH 1,2. Después de haber elevado el pH a 7,2 la liberación desarrolló una forma lineal que alcanzó 100 % en 5 horas. En la Figura 1 se informa gráficamente el perfil de disolución de flurbiprofeno de las tabletas del ejemplo 1.

En la Figura 2 se informa gráficamente el perfil de disolución de flurbiprofeno de las tabletas del ejemplo 2. Además, en este caso, el flurbiprofeno no se liberó a pH de 1,2. Después de haber elevado el pH a 7,2 la liberación desarrolló una forma lineal que alcanzó 90 % en 6 horas.

45 Ejemplo 4

Tableta cilíndrica que contiene 75 mg de diclofenaco.

- 50 Para un granulado de diclofenaco, manitol y polivinilpirrolidona, preparado por granulación en húmedo, se añadieron manitol, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y β-ciclodextrina. El polvo se mezcló en Turbula durante 15 minutos. Posteriormente se añadieron estearato de magnesio y laca amarilla mediante mezclado durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió mediante el uso de punzones cilíndricos de 10 mm para obtener una tableta que pesa 447.67 mg.

60	Composición		
	Ingredientes	mg	% p/p
	Diclofenaco potásico	84,90	18,97
	Manitol	59,08	13,20
65	Polivinilpirrolidona (PVP K30)	3,99	0,89

β-ciclodextrina	99,00	22,11
Alginato de sodio	99,00	22,11
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	99,00	22,11
Estearato de magnesio	2,20	0,49
Laca amarilla	0,55	0,12

Ejemplo 5

Tableta cilíndrica que contiene 75 mg de diclofenaco.

Mediante la ejecución de una manera similar a la descrita en el ejemplo 4, se prepararon las tabletas cilíndricas que contienen diclofenaco. Con respecto al ejemplo 4, en esta preparación la composición se cambió para obtener una liberación retardada de diclofenaco más lenta.

Composición		
Ingredientes	mg	% p/p
Diclofenaco potásico	84.90	18.97
Manitol	59.08	13.20
polivinilpirrolidona (PVP K30)	3.99	0.89
β-ciclodextrina	99.00	22.11
Alginato de sodio	49.50	11.06
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	148.50	33.16
Estearato de magnesio	2.20	0.49
Laca amarilla	0.55	0.12

Ejemplo 6

Prueba de disolución

El perfil de disolución de las tabletas cilíndricas preparadas como se describe en los ejemplos 4 y 5 se determinó por inmersión en fluido gástrico simulado.

Después de la inmersión en el recipiente (Mecanismo 2 ed. USPXXXIV, 100 rpm), las tabletas se colocaron en la parte inferior del recipiente. El diclofenaco no se liberó durante la primera hora a pH 1,2. Después de haber elevado el pH a 7,2 la liberación desarrolló forma lineal que alcanzó 100 % en 5 horas para las tabletas del ejemplo 4 y 90 % en 6 horas para las tabletas del ejemplo 5.

Ejemplo 7

Tableta cilíndrica que contiene 20 mg de esomeprazol.

Para un granulado de esomeprazol, preparado por granulación en húmedo, se añadieron manitol, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y β-ciclodextrina. El polvo se mezcló en Turbula durante 15 minutos. Posteriormente se añadieron estearato de magnesio y laca amarilla mediante mezclado durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió mediante el uso de punzones cilíndricos de 10 mm para obtener una tableta que pesa 262,76 mg.

ES 2 606 352 T3

Composición			
	Ingredientes	mg	% p/p
5	Esomeprazol magnésico dihidratado	22,00	8,30
	Manitol	34,58	13,50
	β-ciclodextrina	68,09	25,90
10	Alginato de sodio	68,09	25,90
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M)	68,09	25,90
	Estearato de magnesio	1,51	0,40
15	Laca amarilla	0,40	0,10

Ejemplo 8

20 Prueba de disolución

El perfil de disolución de las tabletas cilíndricas preparadas como se describe en el ejemplo 7 se determinó por inmersión en fluido gástrico simulado.

25 Después de la inmersión en el recipiente (Mecanismo 4 ed.USPXXXIV), el esomeprazol no se liberó durante la primera hora a pH 1,2. Después de haber elevado el pH a 7,2 la liberación desarrolló una forma lineal que alcanzó 90 % en 5 horas.

Reivindicaciones

- 5 1. Una forma farmacéutica sólida gastroresistente que contiene una matriz gastroresistente que consiste en una mezcla de tres polímeros hidrófilos en donde el primer polímero es un polímero hinchable independiente del pH, el segundo polímero es un polímero hinchable insoluble a un pH inferior a 4,0 y soluble a un pH superior a 4,0, y el tercer polímero es un oligómero capaz de hacer un complejo soluble con el ingrediente activo.
- 10 2. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el polímero hinchable independiente del pH se selecciona entre derivados de celulosa, escleroglucano y óxido de polietileno.
3. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el polímero hinchable independiente del pH es un derivado de celulosa que se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.
- 15 4. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el polímero hinchable independiente del pH es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 5. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el segundo polímero hinchable se selecciona entre polímeros metacrílicos solubles a un pH básico, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y alginato de sodio.
6. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el segundo polímero hinchable es alginato de sodio.
- 25 7. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el oligómero es un derivado de ciclodextrina que se selecciona entre α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 30 8. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el oligómero es β -ciclodextrina.
9. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación en peso del primer polímero: segundo polímero: tercer polímero es de 1:1:1 a 3:2:1.
- 35 10. Uso de una mezcla de tres polímeros hidrófilos en donde el primer polímero es un polímero hinchable independiente del pH, el segundo polímero es un polímero hinchable insoluble a pH inferior a 4,0 y soluble a un pH superior a 4,0, y el tercer polímero es un oligómero capaz de hacer un complejo soluble con el ingrediente activo para la preparación de una matriz gastroresistente de formas farmacéuticas sin revestimiento de película gastroresistente.

Figura 1

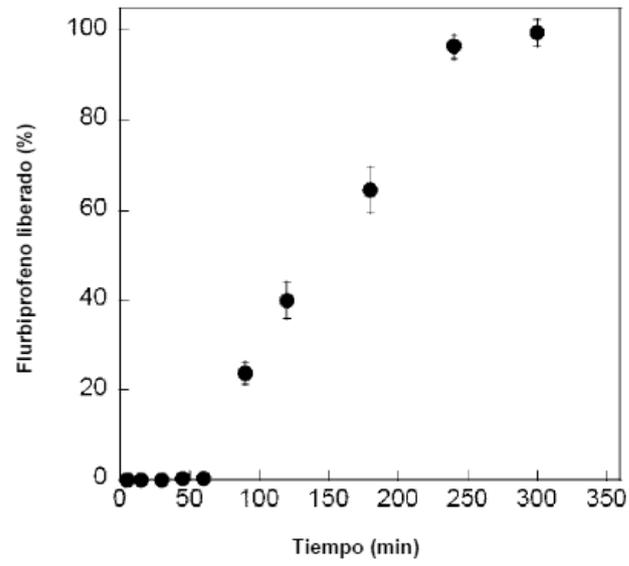


Figura 2

