

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 232**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2011 PCT/EP2011/055460**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO2011141241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011 E 11714022 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2568974**

54 Título: **Forma farmacéutica oral resistente al alcohol**

30 Prioridad:

14.05.2010 FR 1053763

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

28.06.2017

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92210 Saint-Cloud, FR**

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE y
TRICHARD, LAURY**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 620 232 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 oral resistente al alcohol.

5 La invención tiene por objeto una nueva forma farmacéutica oral a base de microgránulos, siendo esta forma de liberación prolongada de por lo menos un principio activo y cuya cinética de liberación permite en particular una dosis diaria única para el paciente, evitando al mismo tiempo que esta liberación se acelere debido al consumo simultáneo de alcohol.

10 Existen en el mercado numerosas formas farmacéuticas orales de liberación prolongada. La liberación del principio activo debe ser controlada en función del objetivo terapéutico y de las propiedades farmacológicas del principio activo. Ciertos principios activos pueden resultar muy tóxicos, incluso mortales, si la dosis ingerida excede un cierto umbral.

15 Es imperativo por lo tanto, que sus propiedades de "retard" sean estrechamente controladas, con el fin de asegurar que no se pueda producir una liberación rápida del principio activo, o "dose-dumping", en particular cuando se consume alcohol al mismo tiempo. El consumo de alcohol al mismo tiempo que una toma de un medicamento puede alterar en efecto la forma farmacéutica que libera entonces muy rápidamente todo el principio activo que contiene. Por otra parte, para mejorar el confort del paciente, es deseable proponer un medicamento que tenga un efecto farmacológico durante un largo período después de la administración.

Por ejemplo, esto es particularmente cierto para personas que sufren de dolores severos y para los cuales la respuesta farmacológica se debe mantener durante un largo período a un nivel terapéutico constante en el tiempo.

25 Con el fin de evaluar la resistencia al alcohol de las composiciones farmacéuticas, la FDA (Food and Drug Administration) sugiere realizar pruebas de disolución *in vitro* para comparar las cinéticas obtenidas en medio HCl 0,1 N (representativo del pH gástrico) con las cinéticas obtenidas en el mismo medio sustituido por etanol al 5, 20 y 40% (en v/v). De acuerdo con Walden *et al.* (The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations, Drug Development and Industrial Pharmacy, 33: 10, 1101-1111, 2007), el hecho de exponer
30 *in vitro* una forma farmacéutica durante un período de 2 horas, es considerado como representativo de la duración de exposición de estas formas farmacéuticas *in vivo*.

Es conocida en el estado de la técnica la patente EP 1 189 602 que describe unos microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada. Este documento propone unos microgránulos constituidos por un soporte neutro recubierto con una capa activa y una capa de liberación prolongada que contiene un copolímero de ácido metacrílico y de éster metil metacrilado así como una sílice hidrófoba. Sin embargo, esta forma de microgránulo adolece de la desventaja de que libera muy rápidamente el principio activo en presencia de alcohol, lo cual puede ser peligroso o incluso letal para el paciente.

40 La solicitud de patente WO 2010037854, conocida también en el estado de la técnica, propone utilizar un soporte de neutros insolubles o hechos insolubles en el agua o en el alcohol para evitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol. Sin embargo, este soporte es limitado en cuanto a su resistencia al alcohol, puesto que el porcentaje máximo de etanol en el medio de disolución es de 30%, y de esta manera este soporte no resistiría unos volúmenes grandes de alcoholes fuertes tales como el Whiskey o el vodka. Además, esta
45 solicitud de patente no permite obtener una cinética de disolución compatible con una administración diaria única.

Las solicitudes WO 2009/036812, WO 2009/0368811 y WO 2010/034342 se refieren por su parte a unas composiciones farmacéuticas de liberación controlada dependiente del pH, que comprenden unos opioides y cuya cinética de disolución no está afectada sustancialmente por la presencia de etanol. Más particularmente, estas composiciones farmacéuticas están constituidas esencialmente por un núcleo que comprende la sustancia activa sobre el cual está recubierta una capa de una mezcla de polímero y una mezcla de lubricante inerte.

50 Sin embargo, la descripción limita el uso de polímeros dependientes del pH que pueden inducir cambios en el comportamiento en el ser humano en función de los individuos y de las condiciones de toma de medicamento (con o sin alimento en particular).

Un objetivo esencial de la presente invención es por lo tanto, proponer una forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada de por lo menos un principio activo, que permite evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol cuando tiene lugar la administración de esta forma farmacéutica. Además, esta forma farmacéutica debe ser fácil de producir industrialmente y a menor coste.

Definiciones en el sentido de la presente exposición de la invención:

Soporte neutro

65 Se entiende por "soporte neutro" o "núcleo neutro" o más simplemente "neutro", unos soportes inertes esféricos o

casi esféricos de tamaño comprendido entre 50 µm y 3 mm y preferentemente entre 100 µm y 1000 µm, tales como los usados generalmente en la industria farmacéutica como soporte de base de principios activos para la constitución de microgránulos, por ejemplo.

5 Microgránulos

Los microgránulos de la presente invención se refieren a unas unidades galénicas esféricas constituidas en su centro por un soporte neutro, recubierto con por lo menos una capa que contiene al principio activo mismo que está recubierta a su vez con por lo menos una capa polimérica.

10

Forma farmacéutica

Se entiende por "forma farmacéutica oral" cualquier forma farmacéutica oral susceptible de ser preparada a partir de microgránulos que comprenden el principio activo, en particular una suspensión, un jarabe, un comprimido, una cápsula blanda, o bolsita.

15

Liberación prolongada

En la presente solicitud, se utilizará el término "liberación prolongada" para designar un perfil de liberación del principio activo modificado con respecto al que habría presentado el principio activo solo en un sistema de liberación inmediata, como está definido por la farmacopea europea (cantidad de principio activo liberado en 45 minutos por lo menos igual a 75%, farmacopea europea, 6ª edición 2.9.3.).

20

Alcohol

25

El término "alcohol" representa el etanol, y los términos "solución alcohólica" y "medio alcohólico" representan una solución acuosa de etanol.

30

El objetivo de la presente invención es ofrecer una nueva composición farmacéutica oral resistente a la descarga inmediata de la dosis de principio activo debida al alcohol, y que permite en particular una toma diaria única.

35

Preferentemente, se entiende por "resistencia a la descarga inmediata de la dosis de principio activo debida al alcohol", o bien "resistencia al alcohol", que el porcentaje de principio activo liberado después de 2 horas en un medio ácido-alcohólico HCl 0,1 N que contiene alcohol, y preferentemente una cantidad de etanol comprendida entre 4% y 40% (por ejemplo, 10, 20, 30 o 40%), no es superior en más de 15 puntos (15% en valor absoluto) comparado con el liberado en un medio de ácido HCl 0,1 N.

Descripción detallada de la invención

40

Un microgránulo de la invención comprende del centro hacia la periferia:

- un soporte neutro,
- por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y un aglutinante farmacéuticamente aceptable,
- por lo menos una capa de recubrimiento que comprende:
 - un polímero de recubrimiento hidrófobo seleccionado de entre los derivados no hidrosolubles de la celulosa, y
 - por lo menos 20% de talco como carga inerte con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo.

50

55

El polímero hidrófobo impide la liberación inmediata del principio activo.

El recubrimiento asegura una liberación prolongada del principio activo según una cinética de liberación adaptada en particular a una toma diaria única.

60

La invención tiene así por objeto unos microgránulos de liberación prolongada que comprenden del centro hacia la periferia:

- un soporte neutro,
- por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y un aglutinante farmacéuticamente aceptable,

65

- por lo menos una capa de recubrimiento de liberación prolongada que comprende:
 - un polímero de recubrimiento hidrófobo seleccionado de entre los derivados no hidrosolubles de la celulosa, y
 - por lo menos 20% de talco como carga inerte con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo.
- Los microgránulos de la invención son aptos en particular para ser administrados oralmente en una dosis diaria única.
- Los microgránulos según la invención presentan una resistencia al alcohol según la cual el porcentaje de principio activo liberado después de 2 horas en un medio ácido-alcohólico HCl 0,1 N que contiene alcohol, y preferentemente una cantidad de etanol comprendida entre 4 y 40% (por ejemplo, 10, 20, 30 o 40%), no es superior en más de 15 puntos (15% en valor absoluto) comparado con el liberado en un medio de ácido HCl 0,1 N.
- La invención tiene asimismo por objeto la utilización de una carga inerte en el recubrimiento de microgránulos de liberación prolongada que comprende del centro hacia la periferia:
- un soporte neutro,
 - por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y
 - por lo menos una capa de recubrimiento de liberación prolongada que comprende un polímero de recubrimiento hidrófobo seleccionado de entre los derivados no hidrosolubles de la celulosa,
- en la que la cantidad de la carga inerte en el recubrimiento de liberación prolongada de los microgránulos es de por lo menos 20% de talco con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo,
- para conferir a dichos microgránulos una resistencia al alcohol.
- La resistencia al alcohol significa que el porcentaje de principio activo liberado después de 2 horas en un medio ácido-alcohólico HCl 0,1 N que contiene alcohol, y preferentemente una cantidad de etanol comprendida entre 4 y 40% (por ejemplo, 10, 20, 30 o 40%), no es superior en más de 15 puntos (15% en valor absoluto) comparado con el liberado en un medio de ácido HCl 0,1 N.
- La invención se refiere asimismo a una forma farmacéutica oral de liberación prolongada de por lo menos un principio activo, que comprende unos microgránulos según la invención.
- Más particularmente, la invención se refiere a la utilización de una forma farmacéutica oral según la invención para evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol cuando tiene lugar la administración de esta forma farmacéutica.
- La invención se refiere asimismo a una forma farmacéutica de la invención para su utilización como medicamento administrado por vía oral en una toma única una vez al día.
- Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de los microgránulos de la invención.
- En el marco de la presente invención, el soporte neutro puede ser hidrosoluble o en una solución alcohólica, pero también puede ser inhidrosoluble o en una solución alcohólica, o ser hecho inhidrosoluble o en una solución alcohólica por medio de una capa de pre-montaje.
- Unos soportes neutros inhidrosolubles o en una solución alcohólica apropiados comprenden unos soportes a base de por lo menos un excipiente de naturaleza hidrófoba seleccionado de entre: la celulosa, los derivados de la celulosa (celulosa microcristalina), los derivados de los fosfatos (fosfatos de calcio), la sílice y los derivados de los silicatos (silicato de magnesio, silicato de aluminio, y sus mezclas), la cera de carnauba, el alcohol polivinílico, o cualquier otro soporte insoluble.
- Unos soportes neutros hidrosolubles o en una solución alcohólica apropiados comprenden unos soportes a base de por lo menos un excipiente seleccionado de entre: el almidón, la sacarosa, los polioles tales como el manitol o la lactosa, y sus mezclas.
- El soporte neutro puede ser hecho inhidrosoluble o en una solución alcohólica recubriendo un neutro con una capa de pre-montaje que comprende por lo menos un polímero hidrófobo, por lo menos una carga inerte y eventualmente

un agente tensioactivo y/o un plastificante.

5 El o los principios activos están integrados en la capa activa en asociación con un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable, tales como los usados habitualmente en la industria farmacéutica para la fijación de principios activos sobre la superficie de soportes neutros. De esta manera, el procedimiento de fijación de la capa activa descrito en la patente EP 1 200 071, se puede emplear ciertamente para la fijación de la capa activa en el marco de la presente invención.

10 Preferentemente, la capa activa de los microgránulos de acuerdo con la invención se aplica mediante pulverización de una dispersión de principio activo en un disolvente (denominada la dispersión de montaje).

15 Entre los agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables, se utilizarán preferentemente unos agentes aglutinantes de naturaleza hidrófoba y en particular unos derivados de la celulosa tales como la HPMC, en particular los grados Pharmacoat[®] 603 y Pharmacoat[®] 606, o la hidroxipropilcelulosa o la hidroxietilcelulosa, unos derivados de la polivinilpirrolidona, en particular el grado PVP K-30, y también unos derivados del polietilenglicol, en particular el polietilenglicol cuyo peso molecular vale entre 600 y 7000, tales como el PEG4000 y el PEG6000 en particular, y sus mezclas, unos derivados vinílicos tales como alcohol polivinílico.

20 El disolvente de la dispersión de montaje pulverizada debe estar adaptado al principio activo o a la mezcla de principios activos usados. De esta manera, se podrá utilizar por ejemplo agua, disolventes orgánicos, entre los cuales etanol o soluciones hidroalcohólicas de varias concentraciones para la realización de la solución en la base de la capa activa.

25 Preferentemente, el porcentaje en peso de aglutinante en la capa activa con respecto al principio activo está comprendido entre 25% y 200% en p/p, preferentemente entre 50% y 100% en p/p.

Un agente tensioactivo puede ser añadido a la fase de montaje para mejorar la solubilidad del principio activo o estabilizar la suspensión de montaje.

30 El agente tensioactivo se usa en cantidades de 0% a 50%, preferentemente de 0% a 20%. Entre los tensioactivos que se pueden utilizar, se pueden citar las sales alcalinas o alcalinotérricas de los ácidos grasos, siendo preferidos el dodecil sulfato de sodio y el docusato de sodio, los aceites polioxietilenados, preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, los ésteres de sorbitán polioxietilenados, los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, los polisorbatos, los fumaratos de estearilo, preferentemente fumarato de sodio, el behenato de glicerol, el cloruro de benzalconio, el bromuro de acetiltrimetilamonio, el alcohol cetílico y sus mezclas.

40 En la medida de lo posible, es preferible usar unos disolventes no tóxicos, y fácilmente eliminables por evaporación durante el secado, con el fin de que no quede ninguna traza en los microgránulos.

El recubrimiento que permite la liberación controlada contiene un polímero hidrófobo que impide la liberación inmediata del principio activo en una cantidad comprendida preferentemente entre 30% y 80%, más preferentemente entre 50% y 80%, del peso seco de dicha capa de recubrimiento.

45 La tasa de recubrimiento representa la relación entre la cantidad de peso seco que constituye el recubrimiento que asegura una liberación prolongada del principio activo, y el peso total del microgránulo antes del recubrimiento (en peso seco). La tasa de recubrimiento está comprendida entre 0,1% y 70% en p/p, preferentemente entre 2% y 50% en p/p, y más preferentemente aún entre 10% y 40% en p/p. En otras palabras, la relación entre el peso del barniz seco (= polímero y eventuales aditivos en peso seco) que constituye el recubrimiento que impide la liberación inmediata del principio activo y el peso total del microgránulo antes del recubrimiento (en peso seco), está comprendida entre 0,1% y 70% en p/p, preferentemente entre 2% y 50% en p/p, y más preferentemente aún entre 10% y 40%.

55 Los polímeros usados para asegurar una liberación prolongada del principio activo son unos derivados no hidrosolubles de la celulosa, preferentemente, seleccionados de entre el grupo de productos siguientes: etilcelulosa (Aquacoat ECD30), acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa y sus mezclas.

60 En un modo de realización particular de la invención, el recubrimiento de liberación prolongada de los microgránulos no contiene poli(met)acrilato, en particular dependiente de pH, tal como Eudragit[®] L100-55 (ácido poli(metacrílico), acrilato de etilo, 1:1).

En un modo de realización particular de la invención, el polímero que asegura la liberación prolongada del principio activo está constituido por uno o varios derivados no hidrosolubles de la celulosa.

65 La capa de recubrimiento comprende también por lo menos 20% de una carga inerte con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento.

Se entiende por "carga inerte" un agente sólido a temperatura ambiente, farmacéuticamente aceptable, no soluble en el agua, y que permite reducir la permeabilidad de la forma farmacéutica en la que se incorpora.

- 5 Preferentemente, la carga inerte se incorpora en el recubrimiento en forma de polvo, en particular en una forma micronizada.

10 Ventajosamente, la carga inerte uniformemente distribuida en la capa de recubrimiento se selecciona de entre el grupo que comprende en particular el talco, el estearato de magnesio, el monoestearato de glicerol, la sílice y los derivados de los silicatos (silicato de magnesio, silicato de aluminio), el estearil fumarato de magnesio y sus mezclas.

15 Según unos modos de realización particulares de la invención, la cantidad de carga inerte con respecto al peso seco de polímero hidrófobo es superior a 50%, superior a 60%, está comprendida entre 51% y 155%, entre 61% y 150%, entre 61% y 109%, entre 65% y 115%, entre 65% y 109%, entre 70% y 105%, entre 80% y 100%, o entre 85% y 95%.

20 Según un modo de realización particular de la invención, el soporte neutro es soluble en agua o en una solución alcohólica, y la cantidad de la carga inerte con respecto al peso seco del polímero hidrófobo es superior a 30%, y inferior o igual a 155%, preferentemente inferior a 120%.

25 El agente tensioactivo está presente opcionalmente en el recubrimiento a razón de 0 a 30% en p/p, preferentemente de 0 a 20% en p/p, y más preferentemente aún de 5 a 15% del peso seco de polímero de recubrimiento. El agente tensioactivo se selecciona preferentemente de entre el grupo de productos siguientes: las sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos, siendo preferidos el dodecil sulfato de sodio y el docusato de sodio, los aceites polioxietilenados, preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, los ésteres de sorbitán polioxietilenado, los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, los polisorbatos, los fumaratos de estearilo, preferentemente de sodio, el behenato de glicerol, el cloruro de benzalconio, el bromuro de acetiltrimetilamonio, el alcohol cetílico y sus mezclas.

35 El agente plastificante está también opcionalmente presente en el recubrimiento, y puede ser añadido a la dispersión de recubrimiento a razón de 0% a 50% en p/p, preferentemente de 2% a 25% en p/p, en peso seco de polímero de recubrimiento.

40 El agente plastificante se selecciona en particular de entre el grupo de productos siguientes: el glicerol y sus ésteres, preferentemente de entre el subgrupo siguiente: los triglicéridos de cadenas medias, los glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, los ftalatos, preferentemente de entre el subgrupo siguiente: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, los citratos, preferentemente de entre el subgrupo siguiente: acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato, los sebacatos, preferentemente de entre el subgrupo siguiente: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, los adipatos, los azelatos, los benzoatos, los clorobutanol polietilenglicoles, los aceites vegetales, los fumaratos, preferentemente el fumarato de dietilo, los malatos, preferentemente el malato de dietilo, los oxalatos, preferentemente oxalato de dietilo, los succinatos, preferentemente el succinato de dibutilo, los butiratos, los ésteres de alcohol cetílico, los malonatos, preferentemente el malonato de dietilo, el aceite de ricino y sus mezclas.

50 Más preferentemente, el plastificante se selecciona de entre el grupo de productos siguiente: los monoglicéridos acetilados, en particular Myvacet® 9-45, el citrato de trietilo (TEC), el sebacato de dibutilo, la triacetina y sus mezclas.

El principio activo

55 La capa activa que constituye los microgránulos de acuerdo con la invención comprende por lo menos un principio activo farmacéutico que puede ser de cualquier naturaleza.

Los microgránulos de la presente invención pueden comprender como principio activo, las hormonas o sus derivados, por ejemplo, los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central, los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antivirales y los analgésicos.

60 Los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central se seleccionan preferentemente de entre los antiepilépticos, los antiparkinsonianos, los psicoestimulantes, los psicotrópicos, los antidepresivos, los ansiolíticos y los antipsicóticos por ejemplo.

65 Los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular se seleccionan preferentemente de entre los antihipertensivos, los antitrombóticos, los antiagregantes y los hipocolesterolemiantes en particular.

Los antibióticos se pueden seleccionar de entre los beta-lactaminas, las ciclinas, los aminoósidos, los macrólidos, las quinolonas, los antibióticos glucopeptídicos, los imidazoles, las sulfamidas, los antituberculosos y los anti-leprosos en particular.

5 Los antivirales se pueden seleccionar de entre los inhibidores de la replicación o de la multiplicación viral en particular.

10 Los analgésicos se pueden seleccionar de entre los analgésicos no opiáceos, opiáceos débiles, opioides mixtos, morfínicos o espasmódicos, en particular la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina, la oxycodona, la oximorfona, el tramadol, la gabapentina y sus derivados.

15 En un modo de realización particular de la invención, los microgránulos no comprenden ningún agente aversivo, tal como el clorhidrato de rimonabant. Se entiende por "agente aversivo", un agente que provoca una reacción fisiológica o psicológica desagradable, en particular en combinación con alcohol o con una sustancia psicoactiva tal como el cannabis.

En otro modo de realización particular de la invención, los microgránulos no comprenden metformina o aciclovir.

20 El procedimiento de preparación de los microgránulos

La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los microgránulos descritos anteriormente que comprende las etapas siguientes:

- 25 - la introducción de soportes esféricos neutros solubles, insolubles o hechos insolubles en un recinto de lecho fluidizado, por ejemplo,
- 30 - la pulverización sobre estos soportes esféricos neutros de por lo menos un principio activo en solución o en suspensión en un disolvente orgánico y/o acuoso adicionado con por lo menos un polímero hidrosoluble o no hidrosoluble (agente aglutinante),
- 35 - la pulverización de una suspensión de recubrimiento que comprende por lo menos un polímero hidrófobo y una carga inerte sobre las partículas recubiertas obtenidas en la etapa anterior,
- eventualmente, el secado de los microgránulos medicamentosos así obtenidos.

Preparación de la dispersión de montaje

40 La etapa de montaje de la capa activa de acuerdo con la presente invención, permite obtener unos microgránulos cuyo contenido en principio activo es al mismo tiempo preciso y uniforme.

La dispersión de montaje es la dispersión en la cual los principios activos serán disueltos o puestos en suspensión (dispersados), y que será pulverizada sobre la superficie de los microgránulos. Esta dispersión contiene asimismo un agente aglutinante convencional disuelto.

45 Montaje de la capa activa

50 El principio activo se aplica sobre los gránulos de manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada, por ejemplo. De manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, del o de los principios activos y eventualmente de un aglutinante que se disuelven o se dispersan en la solución de montaje, lo cual garantiza para esta etapa del procedimiento una perfecta homogeneidad de contenido. El tiempo necesario para el montaje es muy variable, y depende de la cantidad de principio activo a pulverizar y de su solubilidad en la solución de montaje. De manera general, está comprendido entre 1 y 48 horas.

55 Al final de la etapa de montaje, los microgránulos se secan en lecho fluidizado o en turbina perforada y después se tamizan.

Recubrimiento de los microgránulos

60 El polímero de recubrimiento se aplica sobre los microgránulos anteriores de manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada, por ejemplo. De manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, del o de los polímeros de recubrimiento, de una carga inerte, opcionalmente de un agente tensioactivo y/o de un plastificante que se disuelven o se dispersan en un disolvente adecuado.

65 Una solución orgánica de polímero se puede utilizar para el recubrimiento: en este caso, la utilización de un plastificante no es estrictamente necesaria.

5 Si el vehículo es el agua, se utiliza una dispersión acuosa de polímero; el procedimiento consiste entonces en la pulverización de la dispersión, un secado en el mismo equipo y, si es necesario, una etapa de maduración de la película de recubrimiento (también denominada 'curing') que permite la obtención de una película homogénea y uniforme. El curing se puede realizar en lecho fluidizado, en turbina perforada o en estufa por ejemplo.

El tiempo necesario para el recubrimiento es muy variable, y depende de la cantidad de polímero a pulverizar. Al final de la etapa de recubrimiento, los microgránulos se secan en lecho fluidizado, y después se tamizan.

10 Capa de pre-montaje

Según otro aspecto de la invención y como se ha descrito anteriormente, cada microgránulo puede comprender por lo menos una capa de pre-montaje, situada entre el soporte neutro y la capa de montaje, con el fin de hacer que el soporte neutro sea insoluble.

15 De esta manera, el soporte neutro hecho insoluble se obtiene recubriendo un neutro con una capa de pre-montaje que comprende por lo menos un polímero hidrófobo, por lo menos una carga inerte y eventualmente un agente tensioactivo y/o un agente plastificante.

20 El o los polímeros hidrófobos, cargas inertes, agentes plastificantes y agentes tensioactivos, son idénticos a los descritos anteriormente.

El polímero hidrófobo presente en la capa de pre-montaje estará comprendido entre 40% y 100%, preferentemente entre 50% y 80%, del peso seco de la capa de pre-montaje.

25 La carga inerte puede estar presente en una cantidad superior a 50%, superior a 60%, entre 51% y 155%, comprendida entre 61% y 150%, entre 61% y 109%, entre 65% y 115%, entre 65% y 109%, entre 70% y 105%, entre 80% y 100%, o entre 85% y 95% del peso seco del polímero hidrófobo.

30 Si el soporte neutro es soluble en agua o en una solución alcohólica, la cantidad de carga inerte con respecto al peso seco del polímero hidrófobo puede ser superior a 30% e inferior o igual a 155%, preferentemente inferior a 120%.

35 El agente plastificante contenido en la capa de pre-montaje puede ser añadido a razón de 0% a 50% en p/p, preferentemente de 2% a 25% en p/p, en peso seco del polímero hidrófobo.

Un agente tensioactivo puede ser añadido también a la capa de pre-montaje a razón de 0% a 30% en p/p, preferentemente de 0% a 20% en p/p, y más preferentemente aún de 5% a 15% del peso seco del polímero hidrófobo.

40 El polímero hidrófobo se aplica sobre los neutros en manera convencional mediante pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada, por ejemplo. De una manera general, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, de los polímeros hidrófobos, de una carga inerte y opcionalmente de un plastificante y/o un agente tensioactivo que se disuelven o se dispersan en un disolvente adecuado.

45 Una solución orgánica de polímero se puede utilizar para aplicar la capa de pre-montaje, en este caso, no siendo el uso de un plastificante estrictamente necesario.

50 Si el vehículo es el agua, se usa una dispersión acuosa de polímero, consistiendo entonces el procedimiento en la pulverización de la dispersión, en un secado en el mismo aparato y, si es necesario, una etapa de maduración de la película de recubrimiento (también denominada 'curing') que permite la obtención de una película homogénea y uniforme. El curing se puede realizar en lecho fluidizado, en turbina perforada o en estufa por ejemplo.

55 Pruebas de disolución y dosificación

De una manera general, las condiciones de dosificación y disolución de los microgránulos de acuerdo con la invención son las prescritas por las diferentes farmacopeas, en particular la europea, americana y japonesa.

60 De esta manera, para determinar las cinéticas de liberación de los diferentes sistemas estudiados, se puede utilizar un aparato de disolución termostataado convencional de cucharas o de cestas. Las unidades medicamentosas se introducen en cada recipiente, y se toman muestras periódicamente para determinar la cantidad de principio activo liberado con el tiempo. Las muestras pueden ser manuales o automáticas, y los análisis pueden ser realizados directamente con un espectrofotómetro UV/visible o después de la separación en CLHP (cromatografía líquida de alto rendimiento) acoplada a una detección UV/visible por ejemplo.

65

Breve descripción de las figuras

- 5 Figura 1: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco en diferentes medios (tasa de recubrimiento de 15%, tasa de carga inerte de 50%).
- Figura 2: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco en diferentes medios (tasa de recubrimiento de 20%, tasa de carga inerte de 50%).
- 10 Figura 3: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco en diferentes medios (tasa de recubrimiento de 20%, tasa de carga inerte de 25%).
- Figura 4: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco (tasa de recubrimiento de 15%, tasa de carga inerte de 50%) en varios medios, no comprendiendo los microgránulos ninguna capa de pre-montaje.
- 15 Figura 5: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco (tasa de recubrimiento de 15%, tasa de carga inerte de 90%) en varios medios, no comprendiendo los microgránulos ninguna capa de pre-montaje.
- 20 Figura 6: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco (tasa de recubrimiento de 15%, tasa de carga inerte de 120%) en varios medios, no comprendiendo los microgránulos ninguna capa de pre-montaje.
- Figura 7: Perfiles de disolución de microgránulos que contienen sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa, citrato de trietilo y talco (tasa de recubrimiento de 15%, tasa de carga inerte de 150%) en varios medios, no comprendiendo los microgránulos ninguna capa de pre-montaje.
- 25 Figura 8: Perfiles de disolución de microgránulos que comprenden sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa y citrato de trietilo (tasa de recubrimiento de 10%) en varios medios, no conteniendo la capa de recubrimiento nada de talco.
- 30 Figura 9: Perfiles de disolución de microgránulos que comprenden sulfato de morfina y recubiertos con etilcelulosa y citrato de trietilo (tasa de recubrimiento de 15%) en varios medios, no conteniendo la capa de recubrimiento nada de talco.
- 35 Figura 10: Perfiles de disolución de microgránulos de sulfato de morfina recubiertos con etilcelulosa y citrato de trietilo (tasa de recubrimiento de 15%) en varios medios, no comprendiendo los microgránulos ninguna capa de pre-montaje y conteniendo talco fuera de la capa de recubrimiento.

40 **Ejemplos**

45 **Ejemplo 1: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 15%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 50% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo)**

a) Preparación de los microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada

50 El principio activo usado es sulfato de morfina. Los núcleos neutros usados son unas esferas de azúcar (neutros SP NPPHARM). El tamaño de estos soportes es del orden de 400 µm a 500 µm. El agente aglutinante usado es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 603). Se solubiliza en agua y entonces se añade el sulfato de morfina a esta solución acuosa, constituyendo la solución de montaje. La solución de montaje se pulveriza en lecho fluidizado (Glatt), al igual que la suspensión de recubrimiento y de pre-montaje.

55 Las composiciones cualitativa y cuantitativa de los microgránulos de sulfato de morfina se resumen en la siguiente tabla:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
PRE-MONTAJE	Neutros SP	223,53
	Etilcelulosa	170,97
	<i>Eq. peso seco</i>	51,29
	Citrato de trietilo	12,88
	Talco Pharma	25,56
MONTAJE	Sulfato de morfina	313,30
	HPMC 603	109,64

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	367,43
	<i>Eq. peso seco</i>	110,23
	Citrato de trietilo	26,48
	Talco Pharma	54,95

Balance global	%
Neutros SP	24,1
Sulfato de morfina	33,8
HPMC 603	11,8
Etilcelulosa	17,4
Citrato de trietilo	4,2
Talco Pharma	8,7

b) Dosificación y disolución de los microgránulos

5 Las pruebas de liberación *in vitro* del principio activo se realizan en un aparato de disolución de palas giratorias (Farmacopea europea, Sotax AT7, software IDIS). El análisis se lleva a cabo con un espectrofotómetro luz UV/visible a una longitud de onda de 285 y 310 nm (espectrofotómetro de Kontron Instruments, UVIKON 922). Las muestras se someten a una agitación constante en unos recipientes que contienen cada uno 500 ml de medio de disolución, y la temperatura se mantiene constante a 37°C (±0,5°C). Los medios de disolución usados están compuestos o bien por HCl 0,1 N, o bien por una mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto con una concentración de etanol absoluto igual a 10, 20 o 40% (en v/v). La velocidad de rotación de las palas se fija a 100 rpm. Se realizan muestras en continuo durante 24 horas en cada uno de los recipientes del aparato. Para cada recipiente, la toma de ensayo de microgránulos es equivalente a 120 mg de PA.

15 **c) Perfiles obtenidos en HCl 0,1 N y las mezclas de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentradas a 10, 20 y 40% (en v/v)**

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y en las mezclas HCl 0,1 N/etanol absoluto concentradas a 10, 20 y 40% (en v/v) de etanol absoluto para los microgránulos que tienen una tasa de recubrimiento de 15%, se indican en la figura 1.

20 La figura 1 muestra que los microgránulos tienen en efecto una liberación prolongada en los medios que tienen una concentración de etanol de 0, 10, 20 y 40% (en v/v).

25 La desviación en los porcentajes de sulfato de morfina liberado en los medios acido-alcohólicos o en el HCl 0,1 N para el tiempo de 2 h, es inferior a 15% para las tres concentraciones de etanol, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

30 **Ejemplo 2: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 20%, expresado en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 50% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo)**

35 Según una variante del ejemplo 1, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol se pueden obtener realizando una tasa de recubrimiento de 20%. Los procedimientos de preparación, dosificación y disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 20%)		Cantidades (g)
PRE-MONTAJE	Neutros SP	223,53
	Etilcelulosa	170,97
	<i>Eq. peso seco</i>	51,29
	Citrato de trietilo	12,88
	Talco Pharma	25,56
MONTAJE	Sulfato de morfina	313,30
	HPMC 603	109,64
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	489,9
	<i>Eq. peso seco</i>	146,97
	Citrato de trietilo	35,3
	Talco Pharma	73,6

Balance total	%
Neutros SP	22,5
Sulfato de morfina	31,6

Balance total	%
HPMC 603	11,0
Etilcelulosa	20,0
Citrato de trietilo	4,9
Talco Pharma	10,0

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y en la mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10, 20 y 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que tienen una tasa de recubrimiento 20%, se indican en la figura 2. La desviación máxima de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 7,1%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

Ejemplo 3: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 20%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 25% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo)

Según una variante de los ejemplos 1 y 2, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol se obtienen disminuyendo la cantidad de carga inerte en el recubrimiento. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 20%)		Cantidades (g)
PRE-MONTAJE	Neutros SP	242,90
	Etilcelulosa	185,80
	<i>Eq. peso seco</i>	55,74
	Citrato de trietilo	13,99
	Talco Pharma	27,77
MONTAJE	Sulfato de morfina	340,45
	HPMC 603	119,14
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	535,87
	<i>Eq. peso seco</i>	160,76
	Citrato de trietilo	38,40
	Talco Pharma	40,13

Balance total	%
Neutros SP	23,4
Sulfato de morfina	32,8
HPMC 603	11,5
Etilcelulosa	20,8
Citrato de trietilo	5,0
Talco Pharma	6,5

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y en la mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10, 20 y 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que tienen una tasa de recubrimiento 20%, se indican en la figura 3. La desviación máxima de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 13.5%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

Ejemplo 4: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento 15%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 50% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo) desprovistos de capa de pre-montaje

Según una variante de los ejemplos 1 y 2, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol están desprovistos de capa de pre-montaje. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por el tamaño de los neutros de azúcares usados (Suglets #30, NPPHARM, tamaño 400-600 µm), y por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
MONTAJE	Neutros # 30	479,89
	Sulfato de morfina	236,98
	HPMC 603	83,13

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,00
	<i>Eq. peso seco</i>	120,00
	Citrato de trietilo	28,80
	Talco Pharma	60,00

Balance total	%
Neutros # 30	47,6
Sulfato de morfina	23,5
HPMC 603	8,2
Etilcelulosa	11,9
Citrato de trietilo	2,9
Talco Pharma	5,9

5 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y en la mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10, 20 y 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos desprovistos de capa de pre-montaje y que tienen una tasa de recubrimiento 15%, se indican en la figura 4. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 10,5%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

10 La figura 4 muestra que los microgránulos desprovistos de capa de pre-montaje presentan asimismo una liberación prolongada en los medios que tienen una concentración de etanol de 0, 10, 20 y 40% (en v/v).

15 **Ejemplo 5: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento 15%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 90% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo) desprovistos de capa de pre-montaje**

20 Según una variante del ejemplo 4, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol se obtienen incrementando la cantidad de carga inerte en el recubrimiento. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por el tamaño de los neutros de azúcares usados (Suglets #30, NPPHARM, tamaño 400-600 µm), y por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
MONTAJE	Neutros # 30	479,89
	Sulfato de morfina	236,98
	HPMC 603	83,13
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,00
	<i>Eq. peso seco</i>	120,00
	Citrato de trietilo	29,00
	Talco Pharma	108,00

Balance total	%
Neutros # 30	45,4
Sulfato de morfina	22,4
HPMC 603	7,9
Etilcelulosa	11,4
Citrato de trietilo	2,7
Talco Pharma	10,2

25 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y en la mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos desprovistos de capa de pre-montaje, que tienen una tasa de recubrimiento 15% y una tasa de carga de 90%, se indican en la figura 5. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 7,7%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

30 **Ejemplo 6: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 15%, expresada en peso seco del polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 120% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo) desprovistos de capa de pre-montaje**

35 Según una variante de los ejemplos 4 y 5, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol se obtienen aumentando la cantidad de la carga inerte en el recubrimiento. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por el tamaño de los neutros de

azúcares usados (Suglets #30, NPPHARM, tamaño 400-600 µm), y por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
MONTAJE	Neutros # 30	479,89
	Sulfato de morfina	236,98
	HPMC 603	83,13
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,00
	<i>Eq. peso seco</i>	120,00
	Citrato de trietilo	29,00
	Talco Pharma	144,00

Balance total	%
Neutros # 30	43,9
Sulfato de morfina	21,7
HPMC 603	7,6
Etilcelulosa	11,0
Citrato de trietilo	2,7
Talco Pharma	13,2

5 Los perfiles de disolución obtenidos en HCl 0,1 N y en la mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos sin capa de pre-montaje, que tienen una tasa de recubrimiento de 15% y un tasa de carga de 120%, se indican en la figura 6. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 5,3%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

10 **Ejemplo 7: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 15%, expresada en peso seco del polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento, tasa de carga inerte de 150% con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo) desprovistos de capa de pre-montaje**

15 Según una variante de los ejemplos 4 a 6, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol se obtienen incrementando la cantidad de la carga inerte en el recubrimiento. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por el tamaño de los neutros de azúcares utilizados (Suglets #30, NPPHARM, tamaño de 400-600 µm), y su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
MONTAJE	Neutros # 30	479,89
	Sulfato de morfina	236,98
	HPMC 603	83,13
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,00
	<i>Eq. peso seco</i>	120,00
	Citrato de trietilo	29,00
	Talco Pharma	180,00

Balance total	%
Neutros # 30	42,5
Sulfato de morfina	21,0
HPMC 603	7,4
Etilcelulosa	10,6
Citrato de trietilo	2,6
Talco Pharma	15,9

25 Los perfiles de disolución obtenidos en HCl 0,1 N y en la mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos sin capa de pre-montaje, que tienen una tasa de recubrimiento de 15% y un tasa de carga de 150%, se indican en la figura 7. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 4,7%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol.

30 **Contraejemplo 8: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada (tasa de recubrimiento de 10%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento) que no contienen talco en la capa de recubrimiento**

35 Según una variante, los microgránulos de sulfato de morfina no contienen talco en la capa de recubrimiento.

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por su composición cuantitativa recapitulada en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 10%)		Cantidades (g)
PRE-MONTAJE	Neutros SP	243,15
	Etilcelulosa	185,80
	<i>Eq. peso seco</i>	55,59
	Citrato de trietilo	13,89
	Talco Pharma	27,78
MONTAJE	Sulfato de morfina	340,43
	HPMC 603	119,15
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	266,80
	<i>Eq. peso seco</i>	80,04
	Citrato de trietilo	19,20
	Talco Pharma	0,00

5

Balance total	%
Neutros SP	27,04
Sulfato de morfina	37,86
HPMC 603	13,25
Etilcelulosa	15,08
Citrato de trietilo	3,68
Talco Pharma	3,09

10

Los perfiles de disolución obtenidos en HCl 0,1 N y en la mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10%, 20% y 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que no contienen talco en la capa de recubrimiento y que tienen una tasa de recubrimiento de 10%, se indican en la figura 8. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en HCl 0,1 N con respecto al medio HCl 0,1 N complementado con etanol a 40% es de 20,9%, es decir superior a 15%. Además, el perfil de liberación obtenido en el medio exento de alcohol no es aceptable en términos de una toma diaria única por el paciente.

15

Contraejemplo 9: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento de 15%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento) que no contienen talco en la capa de recubrimiento

20

Según una variante, los microgránulos de sulfato de morfina resistentes al alcohol no contienen talco en la capa de recubrimiento.

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
PRE-MONTAJE	Neutros SP	243,15
	Etilcelulosa	185,80
	<i>Eq. peso seco</i>	55,59
	Citrato de trietilo	13,89
	Talco Pharma	27,78
MONTAJE	Sulfato de morfina	340,43
	HPMC 603	119,15
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,60
	<i>Eq. peso seco</i>	120,18
	Citrato de trietilo	28,90
	Talco Pharma	0,00

Balance total	%
Neutros SP	25,6
Sulfato de morfina	35,9
HPMC 603	12,6
Etilcelulosa	18,5
Citrato de trietilo	4,5
Talco Pharma	2,9

25

Los perfiles de disolución obtenidos en HCl 0,1 N y en la mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10%,

20% y 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que no contienen talco en la capa de recubrimiento y que tienen una tasa de recubrimiento de 15%, se indican en la figura 9. La desviación máxima en los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos es de 13,0%, es decir inferior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos son resistentes al alcohol. Por el contrario, el perfil de liberación obtenido en el medio libre de alcohol no es aceptable en términos de una dosis diaria única por el paciente, incluso incrementando la tasa de recubrimiento de 10% a 15%.

Contraejemplo 10: Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada (tasa de recubrimiento de 15%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento) que contienen talco fuera de la capa de recubrimiento

Según una variante de los ejemplos 4 a 7, los microgránulos de sulfato de morfina contienen talco fuera de la capa de recubrimiento. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, salvo por el tamaño de los neutros de azúcares utilizados (Suglets #30, NPPHARM, tamaño de 400-600 µm), y su composición cuantitativa resumida en la tabla siguiente:

Microgránulos (tasa de recubrimiento 15%)		Cantidades (g)
MONTAJE	Neutros # 30	479,89
	Sulfato de morfina	236,98
	HPMC 603	83,13
RECUBRIMIENTO	Etilcelulosa	400,00
	Eq. peso seco	120,00
	Citrato de trietilo	29,00
	Talco Pharma	0,00
SOBRE-RECUBRIMIENTO	HPMC 603	203,00
	Talco Pharma	203,00

Balance total	%
Neutros # 30	35,4
Sulfato de morfina	17,5
HPMC 603	21,1
Etilcelulosa	8,9
Citrato de trietilo	2,1
Talco Pharma	14,9

Los perfiles de disolución obtenidos en HCl 0,1 N y en la mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 40% (en v/v) en etanol absoluto para los microgránulos sin capa de pre-montaje, que tienen una tasa de recubrimiento de 15% y que contienen talco fuera de la capa de recubrimiento, se indican en la figura 10. La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es de 21.1%, o superior a 15%, lo cual demuestra que estos microgránulos no son resistentes al alcohol.

Contraejemplo 11: Microgránulos de diltiazem de liberación prolongada (tasa de recubrimiento de 20%, expresada en peso seco de polímero de recubrimiento con respecto al peso de los microgránulos antes del recubrimiento) que no contienen talco en la capa de recubrimiento

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos son idénticos al ejemplo 1, salvo por su composición centesimal resumida en la tabla siguiente:

Composición	%
Montaje:	
Soportes neutros de celulosa	64,7
Clorhidrato de diltiazem	16,2
PVP K30	2,0
Recubrimiento:	
Etilcelulosa	13,4
Citrato de trietilo	3,2
Aerosil® R972	0,5

La desviación de los porcentajes de principio activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto a los medios ácido-alcohólicos (mezcla de HCl 0,1 N/etanol absoluto concentrada a 10, 20 y 40% (en v/v) en etanol absoluto), se indica en la tabla siguiente:

	etanol a 10%	etanol a 20%	etanol a 40%
Desviación a 2 horas (0-X% de etanol)	-20,2%	10,8%	53,3%
Resistencia al alcohol (si la desviación es <15%)	Sí	Sí	No

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una carga inerte en el recubrimiento de microgránulos de liberación prolongada que comprenden del centro hacia la periferia:
- 5
- un soporte neutro,
 - por lo menos una capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y un aglutinante farmacéuticamente aceptable; y
- 10
- por lo menos una capa de recubrimiento de liberación prolongada que comprende un polímero de recubrimiento hidrófobo seleccionado de entre los derivados no hidrosolubles de la celulosa para conferir a dichos microgránulos una resistencia al alcohol, caracterizada por que la cantidad de carga inerte en el recubrimiento de liberación prolongada de los microgránulos es de por lo menos 20% de talco con respecto al peso seco del polímero de recubrimiento hidrófobo, y caracterizada por que dichos microgránulos están contenidos en una forma farmacéutica oral de liberación prolongada de por lo menos un principio activo de administración diaria única.
- 15
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el polímero de recubrimiento hidrófobo de dichos microgránulos se selecciona de entre el grupo constituido por la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato de celulosa y sus mezclas.
- 20
3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que la cantidad de polímero de recubrimiento hidrófobo de dichos microgránulos está comprendida entre 30% y 80%, preferentemente entre 50% y 80%, del peso seco de dicha capa de recubrimiento.
- 25
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el agente aglutinante farmacéuticamente aceptable de dichos microgránulos se selecciona de entre los derivados de la celulosa tales como la HPMC, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, los derivados de polivinilpirrolidona, y también los derivados del polietilenglicol, derivados vinílicos tales como alcohol polivinílico y sus mezclas.
- 30
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que dichos microgránulos comprenden un plastificante en la capa de recubrimiento.
- 35
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que dichos microgránulos comprenden un agente tensioactivo en la capa de recubrimiento.
- 40
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el principio activo se selecciona de entre las hormonas, los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central, los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antivirales y los analgésicos.
- 45
8. Utilización según la reivindicación 7, caracterizada por que el principio activo se selecciona de entre los analgésicos y en particular los analgésicos no opiáceos, opiáceos débiles, opioides mixtos, morfínicos o espasmódicos, en particular la hidrocodona, la hidromorfona, la morfina, la oxycodona, la oximorfona, el tramadol y la gabapentina.
- 50
9. Utilización según las reivindicaciones 7 y 8, caracterizada por que el principio activo es la morfina.
- 55
10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que dichos microgránulos comprenden por lo menos una capa de pre-montaje entre el soporte neutro y la capa de montaje, comprendiendo dicha capa de pre-montaje por lo menos un polímero hidrófobo, una carga inerte, opcionalmente un plastificante y/o un agente tensioactivo.
- 60
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que el plastificante de dichos microgránulos se selecciona de entre: los glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, los ftalatos, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, los citratos, citrato de tributil acetilo, citrato de trietil acetilo, citrato de tributilo, los sebacatos, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, los adipatos, los azelatos, los benzoatos, los clorobutanol polietilenglicoles, los aceites vegetales, los fumaratos, el fumarato de dietilo, los malatos, el malato de dietilo, los oxalatos, oxalato de dietilo, los succinatos, el succinato de dibutilo, los butiratos, los ésteres del alcohol cetílico, los malonatos, el malonato de dietilo, el aceite de ricino, y sus mezclas.

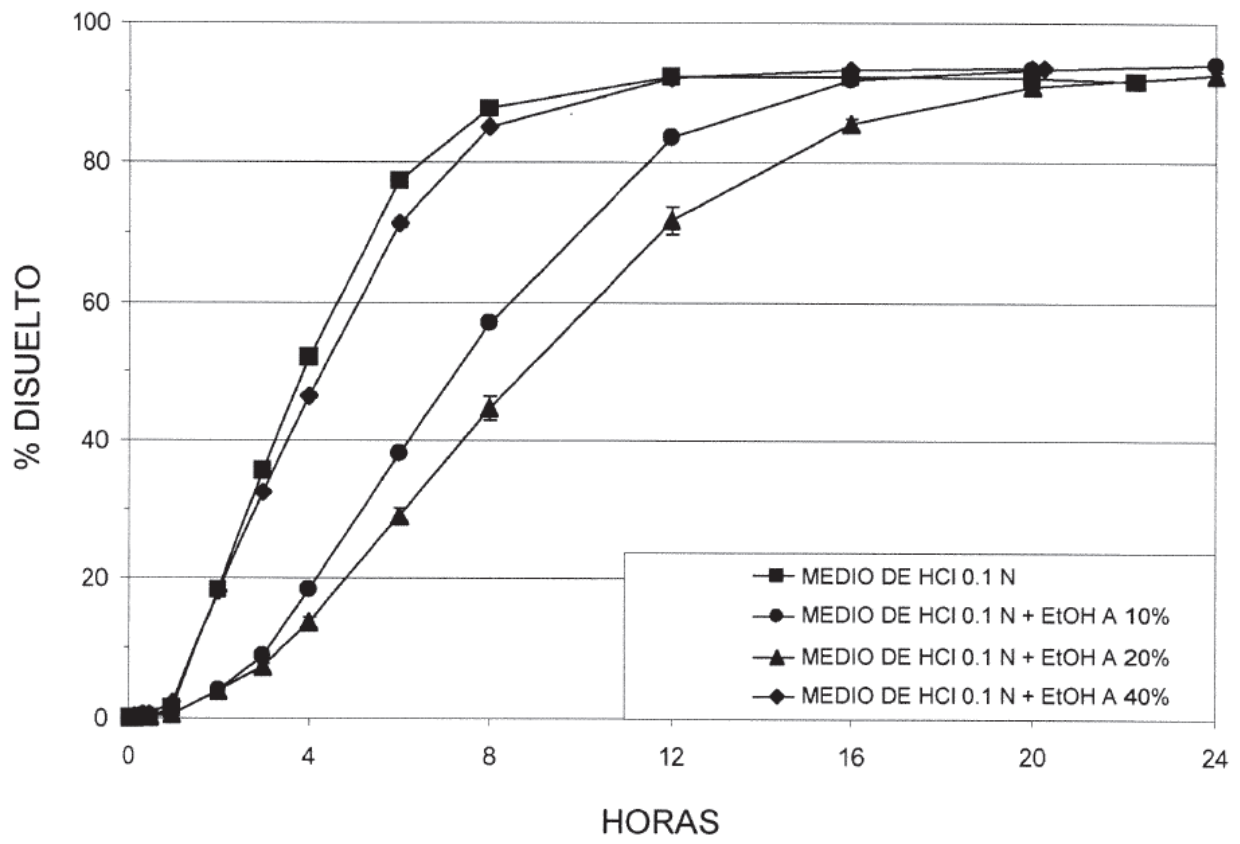


FIG.1

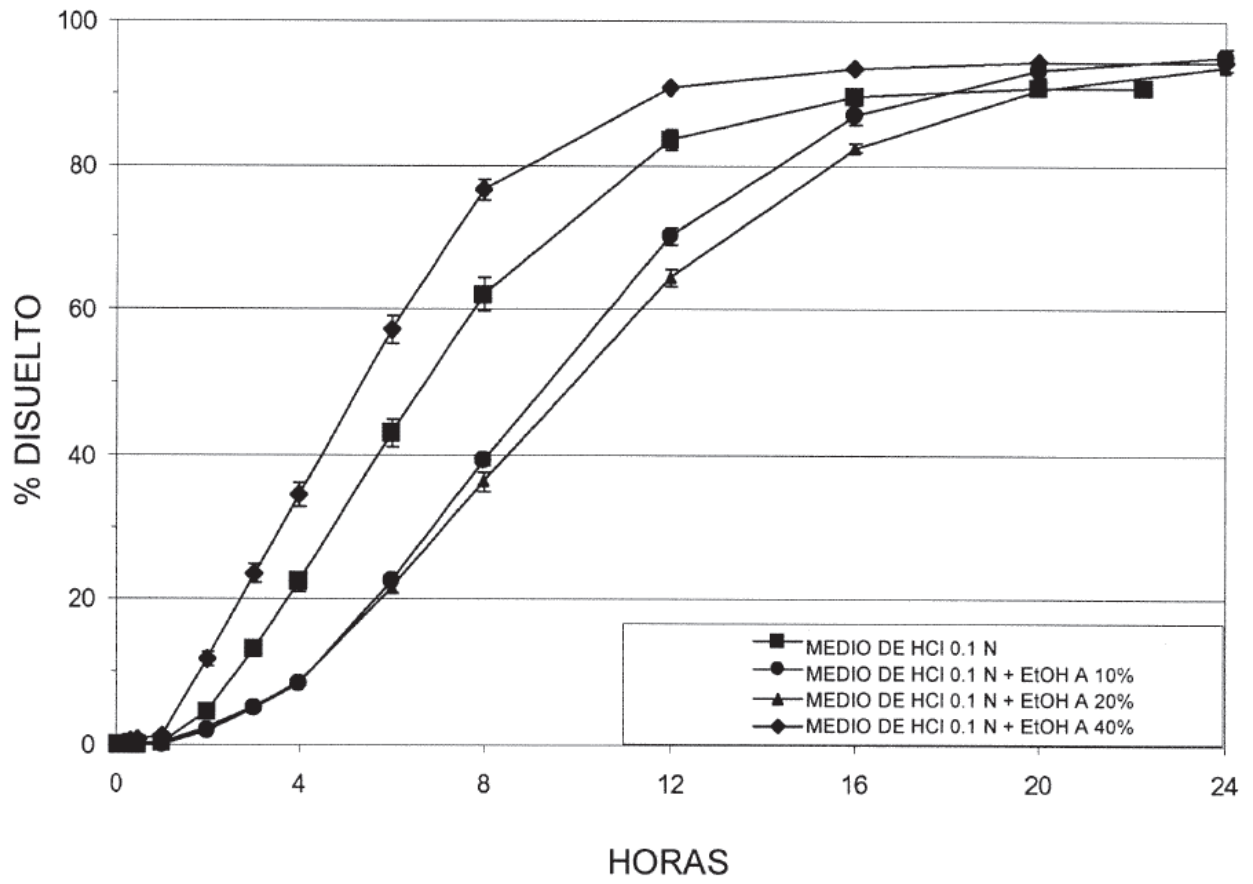


FIG.2

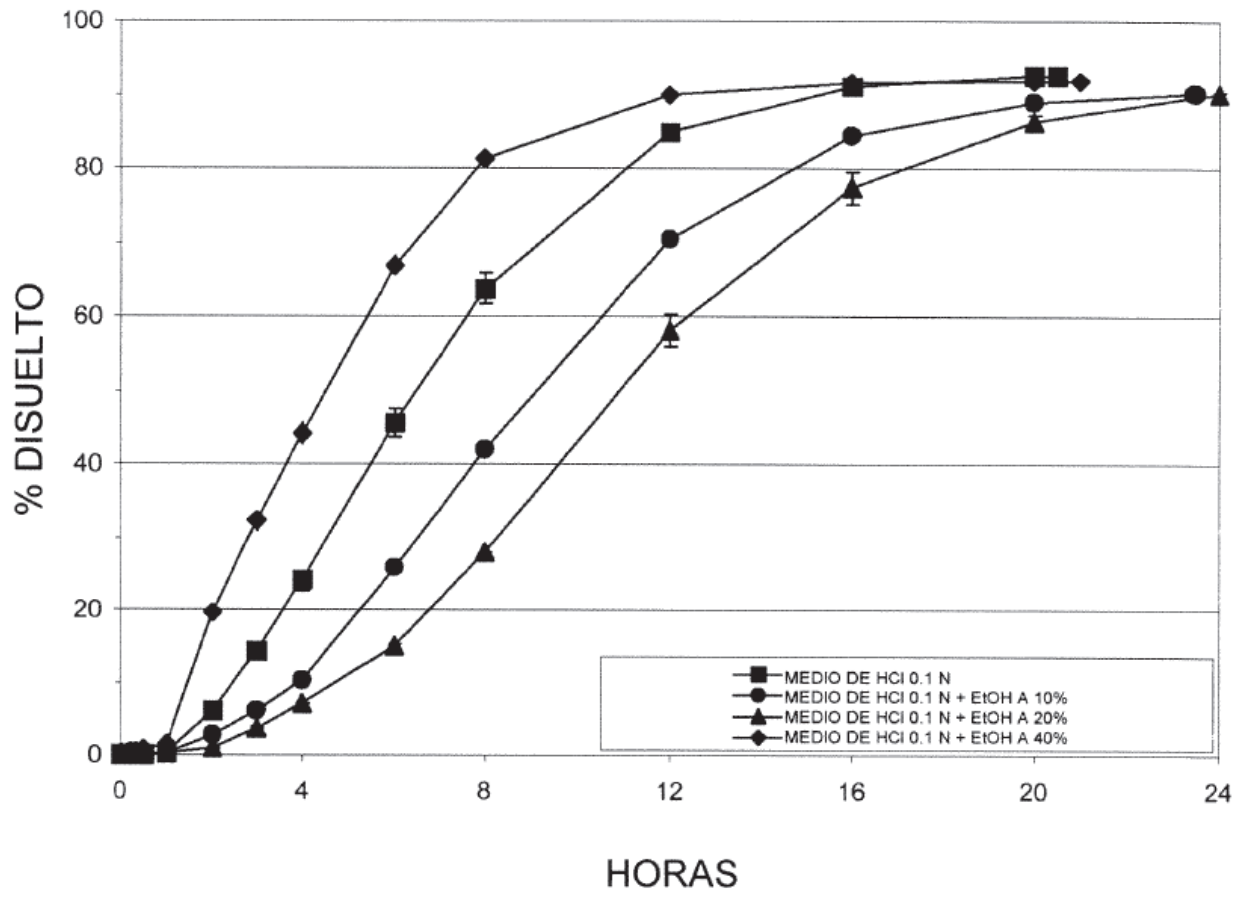


FIG.3

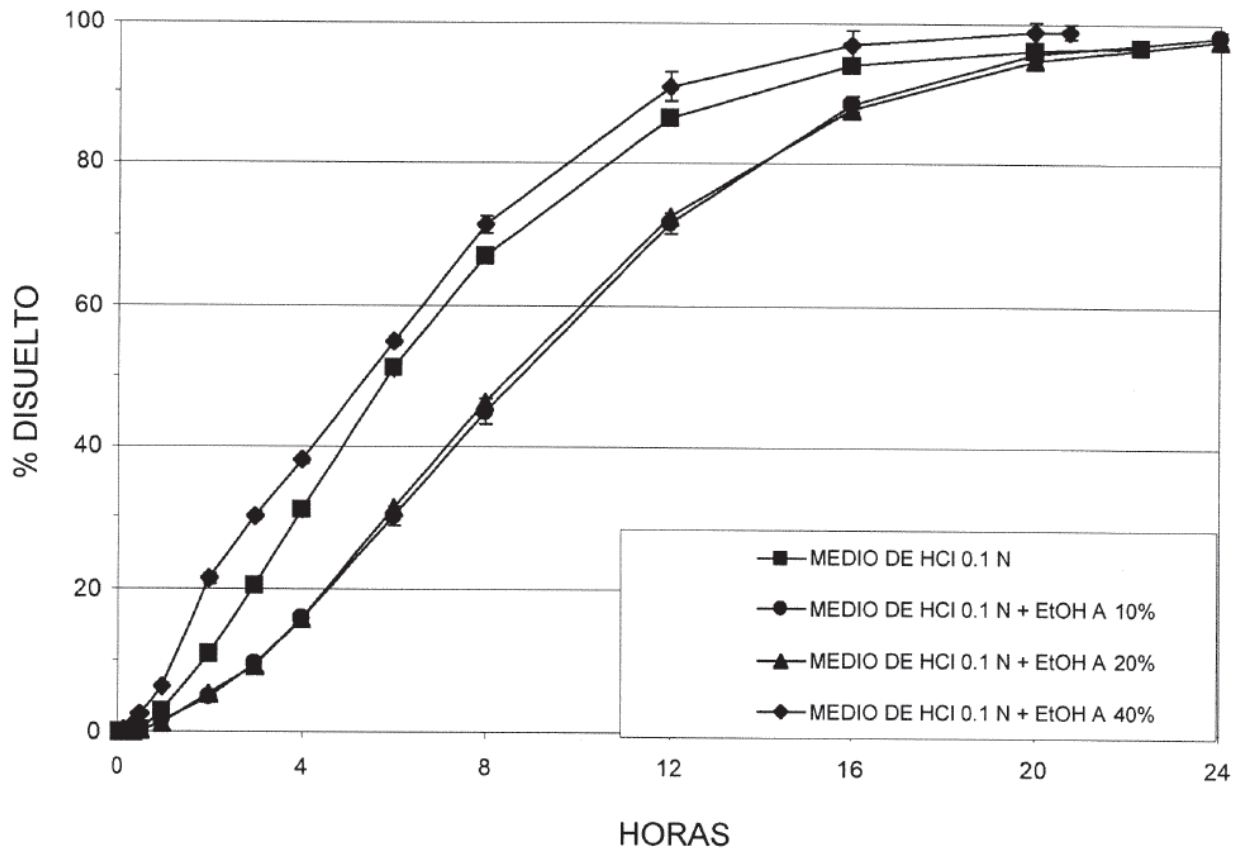


FIG.4

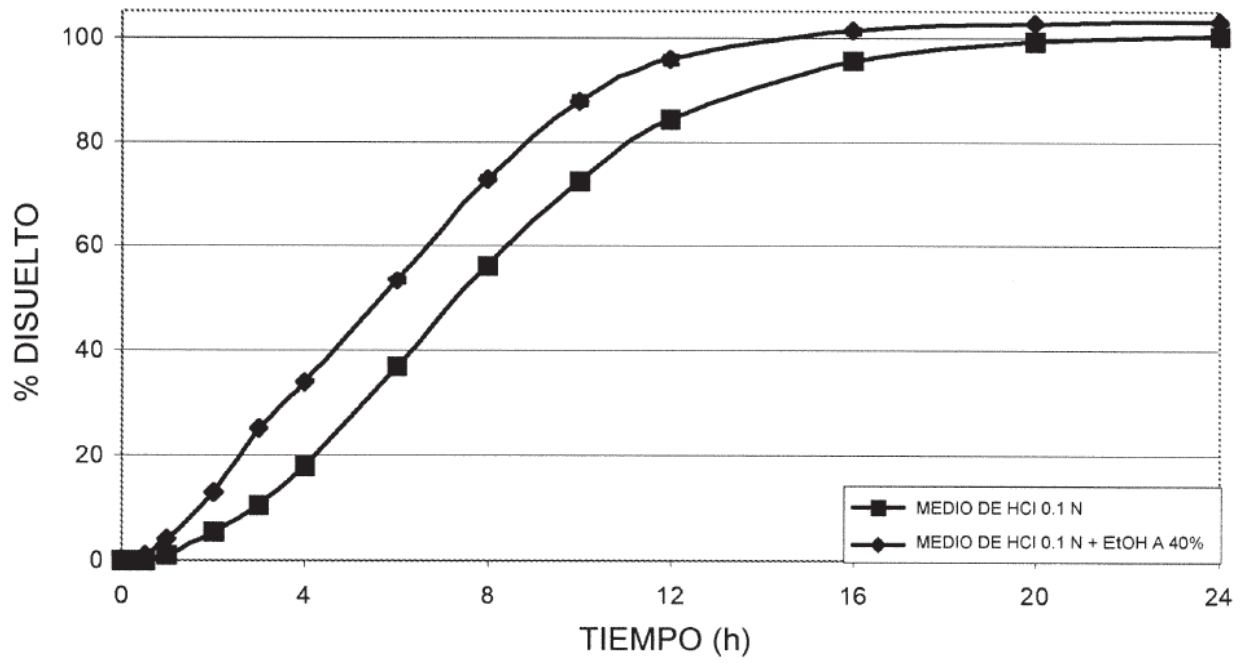


FIG.5

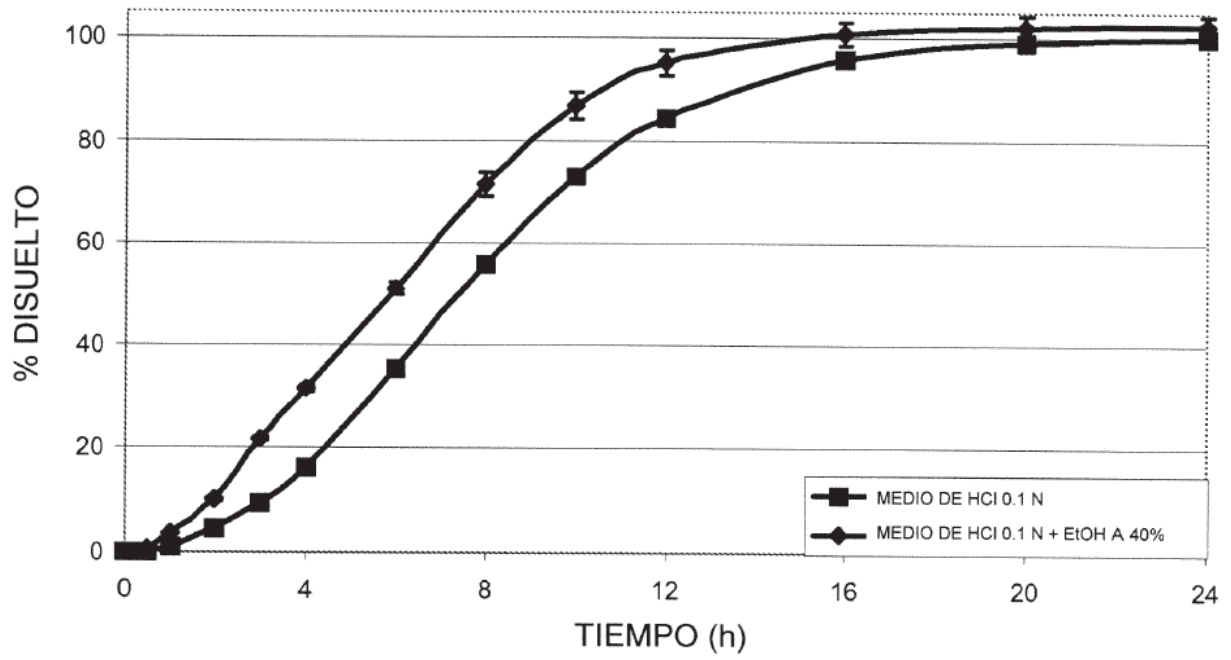


FIG.6

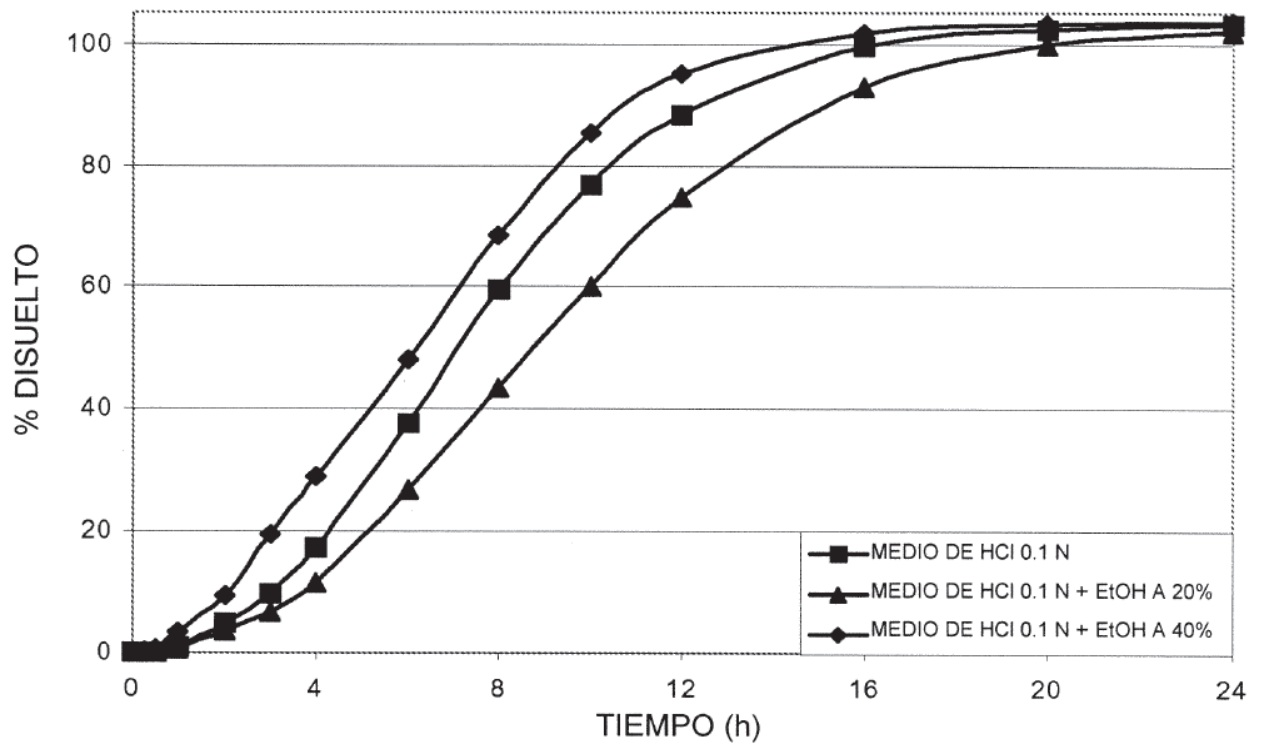


FIG.7

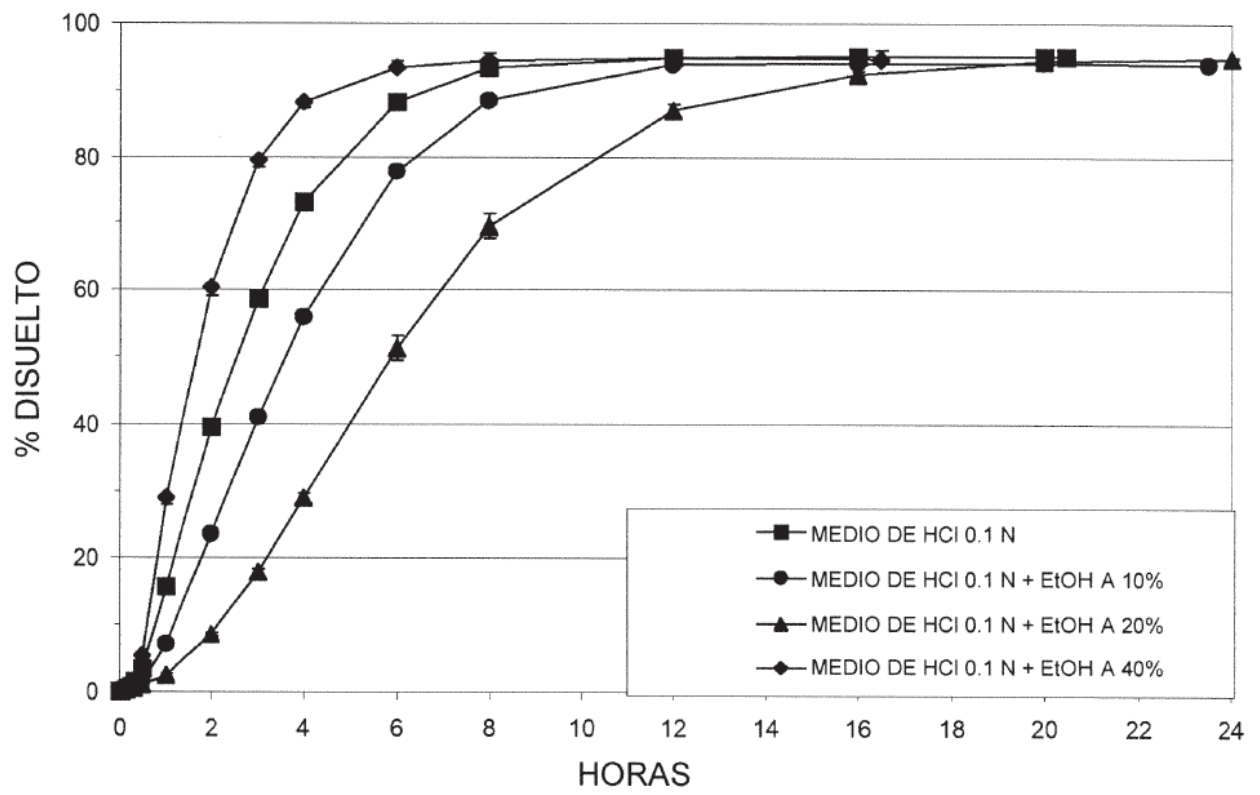


FIG.8

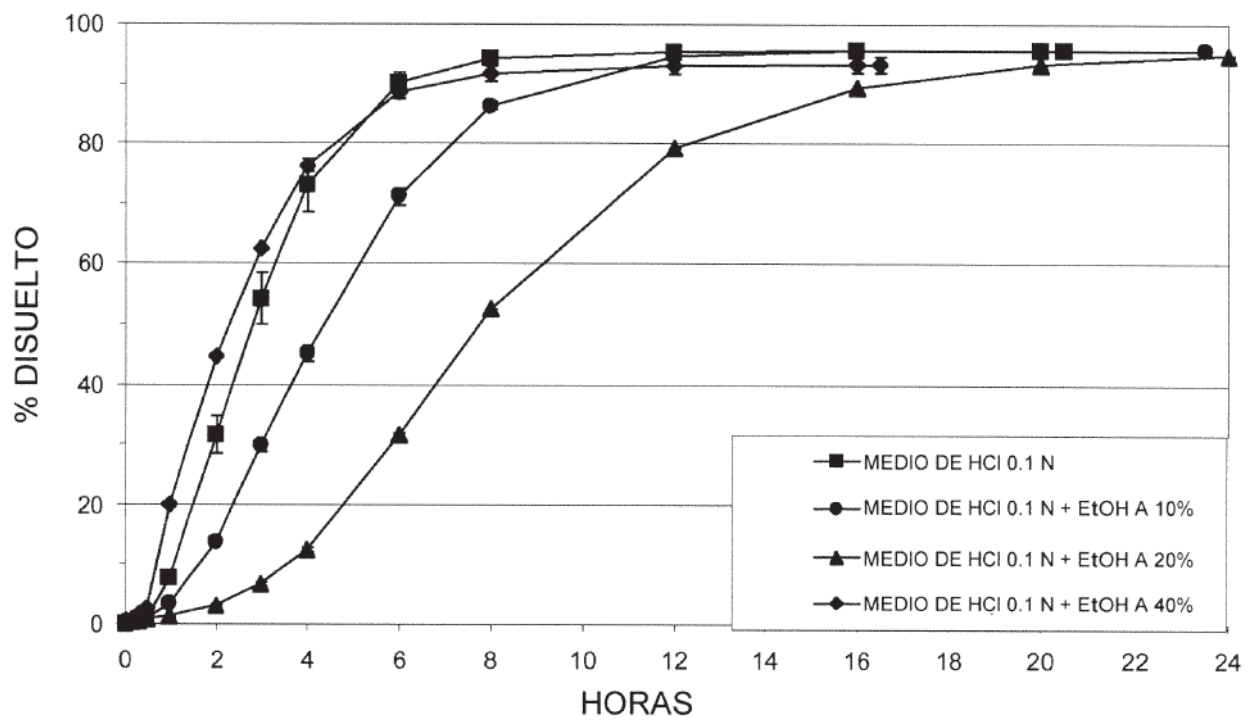


FIG.9

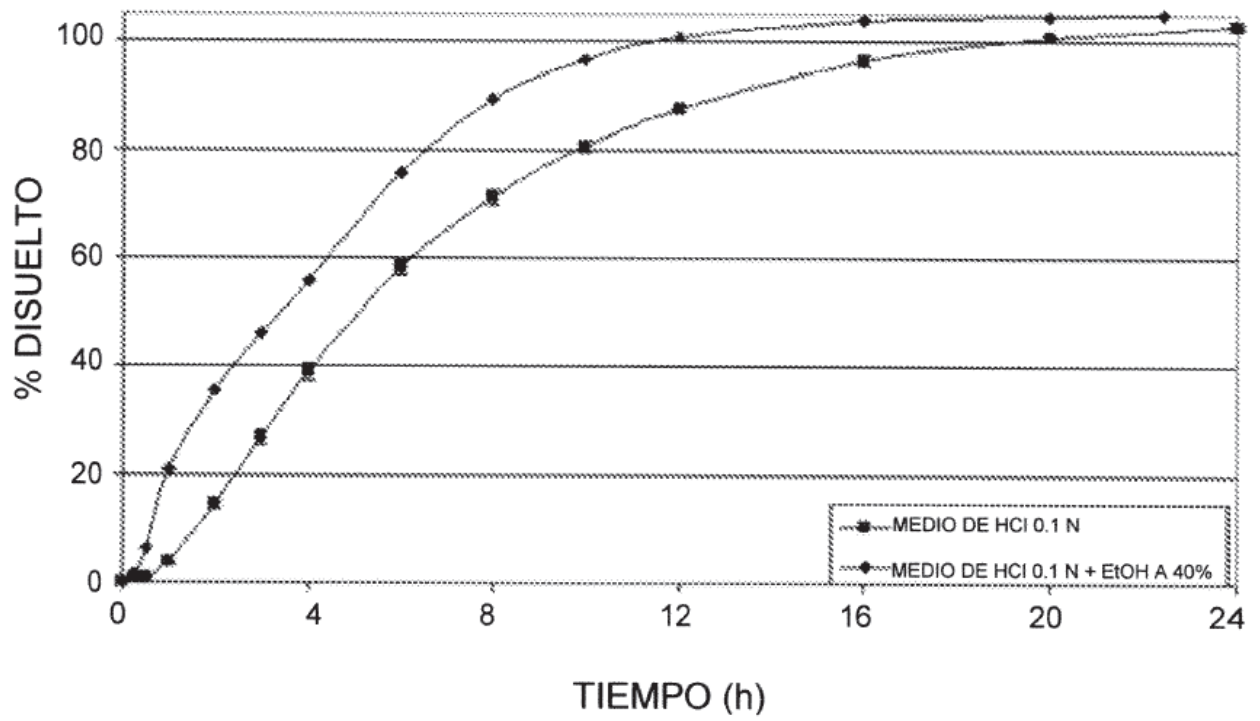


FIG.10