

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 719**

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: **18.03.2009 PCT/EP2009/053176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10105672**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2009 E 09779169 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2408436**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación controlada con resistencia contra la influencia del etanol empleando un recubrimiento que comprende polímeros de vinilo neutros y excipientes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:
**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:
**BÄR, HANS;
FÜRST, THOMAS;
RENNER, GERHARD y
GOTTSCHALK, MICHAEL**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 624 719 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

Composición farmacéutica de liberación controlada con resistencia contra la influencia del etanol empleando un recubrimiento que comprende polímeros de vinilo neutros y excipientes

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas de liberación controlada con resistencia contra la influencia del etanol.

Antecedentes técnicos

10 El documento US 2003/0118641 A1 describe un procedimiento de reducción del potencial de abuso de formas farmacéuticas orales que contienen opioides extraíbles. En este procedimiento, debe en particular provocarse la resistencia contra la extracción del compuesto activo por medio de disolventes domésticos habituales, tales como alcohol isopropílico, vodka, vinagre de vino blanco, agua caliente o peróxidos, HCl 0,01 en alcohol diluido. Se propone formular el compuesto activo con un polímero formador de matriz y un material de intercambio iónico, por ejemplo polímeros de estireno-divinilbenceno, en forma micronizada. El material de intercambio iónico es crucial para la función de resistencia reducida a la extracción del compuesto activo. El polímero formador de matriz obviamente sirve de agente que confiere estructura para el núcleo farmacéutico. Se especifica una larga lista de posibles sustancias para los polímeros formadores de matriz, que entre muchas otras sustancias también comprende polimetacrilatos. Agentes formadores de matriz preferidos son hidroxialquil C₁-C₆-celulosas.

15 El documento US 2004/0052731 A1 describe una forma farmacéutica, en particular adecuada para compuestos activos opioides, que debe contribuir a la reducción de la potencia de abuso como resultado de la administración inapropiada. Se propone combinar una variante de compuesto lipófilo activo con un aditivo insoluble en agua, tal como, por ejemplo, un ácido graso o polisacáridos solubles en agua reticulados.

20 El documento US 2005/0163856 A1 describe un procedimiento terapéutico para el tratamiento de pacientes que padecen dolor con una forma farmacéutica que contiene oxycodona que tiene potencial de abuso reducido como resultado de la disolución en un disolvente y posterior administración inapropiada. Para este fin, el compuesto activo debe formularse con un polímero formador de matriz seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

25 El documento WO 2006/094083 A1 describe una forma farmacéutica que tiene características de liberación controlada de venlafaxina. Para la reducción del potencial de abuso mediante la adición de etanol, el compuesto activo se integra en una matriz de un polímero reticulado gelificante, por ejemplo xantana. Pueden añadirse como aditivos polímeros hidrófobos adicionales, entre otros también polimetacrilatos.

30 El documento WO 1994/022431 A1 describe una preparación farmacéutica oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de morfina para administración. Consiste en al menos 50 partículas individuales con un tamaño de partícula individual en el intervalo de 0,7 a 1,4 mm. Cada partícula tiene un núcleo que contiene una sal de morfina recubierta con una capa de barrera.

35 La capa de barrera contiene al menos un componente insoluble en agua seleccionado del grupo de etilcelulosa, copolímeros sintetizados a partir de ésteres acrílicos o metacrílicos y ceras naturales, y un plastificante, para proporcionar la liberación de fármaco a través de la capa de barrera del recubrimiento que es sustancialmente independiente del pH en el intervalo de 1,0 a 7,0. La concentración en suero resultante de la morfina obtenida es al menos el 50 % de la máxima concentración en suero durante al menos 12 horas después de la administración de una dosis única de dicha preparación.

40 El documento US 2007/053698 desvela métodos de administración de liberación sostenida de opioides, que incluyen, pero no se limitan a, hidromorfona y oxycodona, que presentan propiedades mejoradas con respecto a la co-ingestión con alcohol acuoso. El documento WO 2008/049657 A2 describe el uso de copolímeros de (met)acrilato insolubles en jugo gástrico como material formador de matriz para reducir la influencia del etanol sobre la velocidad de liberación del principio activo.

Problema y solución

45 Se diseñan composiciones farmacéuticas para liberar el principio activo en un modo de perfiles de liberación reproducibles. Esto debe producir perfiles de nivel en sangre deseables y fiables que deben proporcionar un efecto terapéutico óptimo. Si las concentraciones del nivel en sangre son demasiado bajas, el principio activo no producirá un efecto terapéutico suficiente. Si las concentraciones del nivel en sangre son demasiado altas, esto puede producir efectos tóxicos. En ambos casos, concentraciones del nivel en sangre no óptimas de un principio activo pueden ser peligrosas para el paciente y, por tanto, deben evitarse. Existe un problema en que las relaciones ideales supuestas para la liberación de principio activo durante el diseño de una composición farmacéutica pueden ser alteradas por los hábitos de vida generales, desconsideración o por el comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso del etanol o bebidas que contienen etanol. En estos casos, la forma farmacéutica que es en realidad diseñada para

un medio exclusivamente acuoso se expone además a un medio que contiene etanol de mayor o menor concentración. Como las autoridades sanitarias como, por ejemplo, la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) se centran cada vez más en el problema del etanol, la resistencia al etanol puede ser un requisito de registro importante en el futuro cercano.

- 5 Como no todos los pacientes son conscientes del riesgo de tomar simultáneamente una forma farmacéutica de liberación controlada y bebidas que contienen etanol, o no siguen o no son capaces de seguir advertencias apropiadas, consejo o recomendaciones, el objetivo es diseñar composiciones farmacéuticas de liberación controlada tal que su modo de acción esté afectado tan poco como sea posible por la presencia de etanol.

10 Las composiciones farmacéuticas convencionales, tanto recubiertas como sin recubrir, normalmente no son en absoluto resistentes al alcohol. El problema de la presente invención era proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación controlada que fueran resistentes a la influencia del etanol. Los medios tomados deben ser versátiles y aplicables a las composiciones farmacéuticas de liberación controlada existentes sin alterar esencialmente sus perfiles de liberación ya optimizados. Los medios tomados también deben ser versátiles y aplicables para el diseño de nuevas composiciones farmacéuticas de liberación controlada y adaptables para una amplia gama de principios activos farmacéuticos.

15 Los problemas y objetivos se resuelven por una composición farmacéutica de liberación controlada, que comprende:

20 un núcleo, que comprende un principio activo farmacéutico (uno o más), por la cual el núcleo se recubre por una capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol que tiene el efecto de conferir el perfil de liberación del principio activo farmacéutico para ser resistente a la influencia del etanol bajo condiciones *in vitro* a pH 1,2 y/o a pH 6,8 en un medio tamponado según la USP con la adición de 40 % (v/v) de etanol,

por la cual resistente a la influencia del etanol significa que el perfil de liberación no es acelerado más del 20 % y no es retardado más del 20 % bajo la influencia del medio que contiene 40 % de etanol en comparación con un perfil de liberación determinado en el mismo medio sin etanol,

25 por la cual la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol comprende al menos 70 % en peso de una mezcla de una porción polimérica a) y una porción de excipiente b) por la cual

la porción polimérica a) consiste en

un polímero de vinilo o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro,

y la porción de excipiente b) consiste en los excipientes

b1) 100 al 250 % en peso de un lubricante inerte no poroso,

30 b2) 1 al 35 % en peso de un compuesto celulósico,

b3) 0,1 al 25 % en peso de un emulsionante y adicionalmente o alternativamente a b3),

b4) 0,1 al 30 % en peso de un plastificante

por la cual los excipientes de la porción de excipiente b) se calculan cada uno en el peso seco de la porción de polímero a).

35 A partir de un núcleo dado con un cierto principio activo y un perfil de liberación deseado, un experto puede usar los elementos de la porción polimérica a) y la porción de excipiente b) para ajustar un equilibrio entre la aceleración y el retardo en el medio con etanol para hacer coincidir tan próximo como sea posible el perfil de liberación deseado en medios con y sin etanol. Como otra herramienta de ajuste, el experto puede también emplear el espesor de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol.

40 **Composición farmacéutica**

El término composición farmacéutica según la presente invención debe entenderse en una forma amplia. El término incluye composiciones farmacéuticas tales que requieren altos estándares para autorización por las autoridades sanitarias, además de tales composiciones farmacéuticas que tienen menores requisitos de autorización o no necesitan tener en absoluto autorizaciones especiales, por ejemplo los llamados dispositivos médicos o nutracéuticos.

45 **Una composición farmacéutica de liberación controlada**

Una composición farmacéutica de liberación controlada significa una composición farmacéutica que incluye un componente farmacéutico activo que se formula con polímeros formadores de película farmacéuticamente aceptables y opcionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición farmacéutica muestra un perfil de liberación reproducible dependiente del pH o independiente del pH. Ejemplos de composiciones

farmacéuticas de liberación controlada son composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, composiciones farmacéuticas con cubierta entérica, composiciones farmacéuticas de liberación pulsada o composiciones farmacéuticas de liberación sostenida.

Principios activos farmacéuticos

5 Clasificación de la solubilidad en agua o en etanol

La presente invención se refiere a la clasificación de la solubilidad de principios activos farmacéuticos en agua o en etanol según las tablas de referencia de la Farmacopea USP, que se citan aquí:

Clasificación	Partes de disolvente requeridas para una parte de soluto (entre 15 °C y 25 °C)
Muy soluble	inferior a 1
Libremente soluble	de 1 a 10
Soluble	superior a 10 a 30
Moderadamente soluble	superior a 30 a 100
Ligeramente soluble	superior a 100 a 1000
Muy ligeramente soluble	superior a 1000 a 10.000
Prácticamente insoluble	superior a 10.000

Ejemplos:

Fármaco	Solubilidad en agua	Solubilidad en etanol
Sulfato de morfina	Soluble	Ligeramente soluble
HCl de diltiazem	Libremente soluble	Moderadamente soluble
Succinato de metoprolol	Libremente soluble	Moderadamente soluble
Carbamazepina	Prácticamente insoluble	Soluble
Teofilina	Ligeramente soluble	Moderadamente soluble
Naloxona	Soluble	Ligeramente soluble
Mesalazina	Muy ligeramente soluble	Prácticamente insoluble

10

La composición farmacéutica de liberación controlada según la presente invención puede usarse para principios activos farmacéuticos que tienen una solubilidad en etanol que se clasifica como ligeramente soluble, tal como opioides, por ejemplo sulfato de morfina, o antagonistas de opioides, por ejemplo naloxona. La solubilidad en agua se clasifica preferentemente como soluble.

15 La composición farmacéutica de liberación controlada según la presente invención puede usarse para principios activos farmacéuticos que tienen una solubilidad en etanol que se clasifica como moderadamente soluble, tal como diltiazem, metoprolol o teofilina. La solubilidad en agua en este caso puede oscilar de libremente soluble a ligeramente soluble.

20 La composición farmacéutica de liberación controlada según la presente invención puede usarse para principios activos farmacéuticos que tienen una solubilidad en etanol que se clasifica como prácticamente insoluble, tal como mesalazina. La solubilidad en agua en este caso es muy ligeramente soluble, pero puede oscilar de soluble a muy ligeramente soluble.

Sustancias activas

25 La forma de dosificación multicapa según la invención es teóricamente adecuada para cualquier sustancia activa. Información sobre especialidades farmacéuticas convencionales puede encontrarse en libros de referencia tales como el vademécum alemán o Merck Index.

Los fármacos utilizados dentro del alcance de la invención están previstos para su uso sobre o en cuerpos humanos o de animal para

1. curar, aliviar, prevenir o detectar demencia, enfermedad, lesión corporal o dolencias patológicas;
2. identificar la afección, estado o funcionamiento del cuerpo, o estados mentales;
- 5 3. sustituir sustancias activas o fluidos corporales producidos por el cuerpo humano o de animal;
4. repeler, eliminar o neutralizar patógenos, parásitos o sustancias exógenas; o
5. influir en la afección, estado o funcionamiento del cuerpo, o estados mentales.

La formulación según la invención es adecuada, en principio, para administrar cualquier sustancia farmacéutica activa o sustancia biológicamente activa que pueda administrarse preferentemente como un componente de una forma de dosificación en multipartículas, a partir de comprimidos que contienen pellas, minicomprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos efervescentes o polvos secos para suspensión oral.

Clases terapéuticas

Estas sustancias farmacéuticamente activas pueden pertenecer a una o más clases de sustancias activas, tales como agentes de reducción de peso (supresores del apetito, agentes antiobesidad), agentes anti-acidosis, analépticos (antihipoxémicos), analgésicos (antirreumáticos), antihelmínticos, antialérgicos, antianémicos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (antiinfecciosos), agentes anti-demencia (nootrópicos), antidiabéticos, antidotos, antieméticos (agentes antivertiginosos), antiepilépticos, agentes antihemorrágicos (antifibrinolíticos y otros hemostáticos), antihipertensores, agentes antihipoglucémicos, agentes antihipotensores, anticoagulantes, antimicóticos, agentes antiparasitarios, antiflogísticos, antitusivos (expectorantes), agentes antiarteriosclerosis, agentes balneoterapéuticos y agentes para terapia por calor, bloqueantes de receptores beta, bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, bronquiolíticos (antiasmáticos), colagogos y terapéuticos de las vías biliares, colinérgicos, corticoides, agentes dermatológicos, desinfectantes (antisépticos), agentes dietéticos (agentes nutricionales), agentes de diagnóstico y agentes para preparar diagnósticos, diuréticos, agentes que promueven la circulación de la sangre, agentes de abstinencia (agentes para tratar adicción), inhibidores enzimáticos, preparaciones para la deficiencia de enzimas, proteínas de transporte, fibrinolíticos, geriátricos, preparaciones antigotosas, remedios para el resfriado y la gripe y remedios para toses y estornudos, remedios ginecológicos, remedios para las hemorroides (proctológicos), hepáticos, hipnóticos (sedantes), hormonas de la hipófisis, hormonas del hipotálamo y otros péptidos reguladores y sus inhibidores, inmunomoduladores, disoluciones para infusión e inyección estándar, disoluciones de perfusión de órganos, agentes cardíacos, agentes anticaries, remedios de periodontitis y otras preparaciones dentales, preparaciones coronarias, laxantes, agentes hipolipemiantes, anestésicos locales (terapéuticos neurales), remedios gastrointestinales, remedios para migraña, preparaciones minerales, remedios orales y faríngeos, relajantes musculares, anestésicos, preparaciones para neuropatía y otros agentes neurotrópicos, oftálmicos, agentes antiosteoporosis (reguladores del metabolismo del calcio y de los huesos), agentes otológicos, agentes antiparkinsonianos y otros remedios para trastornos extrapiramidales, productos psicofarmacéuticos, rinológicos (remedios para los senos), roborantes (tónicos), preparaciones para la tiroides, sueros, inmunoglobulinas y vacunas, hormonas sexuales y sus inhibidores, espasmolíticos (anticolinérgicos), inhibidores de la agregación de trombocitos, remedios para la tuberculosis, inmunoestimulantes, urológicos, remedios para trastornos venosos, vitaminas, agentes para el tratamiento de heridas y cicatrices, citostáticos y otros agentes antineoplásicos y protectores, biomateriales, sintéticos médicos.

40 Sustancias activas

Ejemplos de sustancias activas adecuadas incluyen ácido 5-aminosalicílico, abacavir, abarelix, abatacept, acamprosat, acarbosa, aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, acitretina, aclarubicina, actinomicina, aciclovir, adalimumab, adefovir, adefovir dipivoxilo, adenosina, adenosil metionina, adrenalina, adriacina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta, aldesleucina, alefacept, alemtuzumab, alendronato, alfacalcidol, alfuzosina, alglucosidasa alfa, aliskireno, alitretinoína, alopurinol, almotriptán, alosetrón, alefacept, alprazolam, alprostadilo, amantadina, ambrisentán, ambroxol, amifostina, amiodarona, amisulprida, amitriptilina, amlodipino, amoxicilina, anfotericina B, amprenavir, anagrelida, anakinra, anastrozol, andrógeno, tiamina (aneurina), anidulafungina, apomorfina, aprepitant, aprotinina, argatrobán, aripiprazol, trióxido de arsénico, arteméter, ácido ascórbico, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atorvastatina, atosiban, axeroftol, azatioprina, ácido azelaico, azitromicina, aztreonam, balsalazida, derivados de ácido barbitúrico, basiliximab, becaplermina, beclometasona, bemiparina, benazeprilo, benidipino, benzodiazepino, betahistina, betametasona, bevacizumab, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, biotina, bisoprolol, bivalirudina, bortezomib, bosentán, toxina botulínica, brimonidina, brinzolamida, bucilamina, budesonida, budipino, bufexamaco, bumetanida, buprenorfina, bupropiona, butizina, calcitonina, calcio, antagonistas del calcio, candesartán, capecitabina, captoprilo, carbamazepino, carbetocina, carbidopa, carboplatino, ácido carglúmico, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalosporina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefixima, cefotiam, ceftazoprim, cefprozilo, ceftriaxon, cefuroxima, celecoxib, cepecitabina, cerivastatina, cetirizina, cetorelix, cetuximab, cevimefina, ácido quenodesoxicólico, coriagonadotropina, ciclesonida, ciclosporina, cidofovir, cilastatina, cilostazol, cimetidina, cinacalcet, ciprofloxacina, cisplatino, citalopram, cladribina, claritromicina, ácido

clavulánico, clindamicina, clobetasol, clobutinol, clofarabina, clonidina, clopidogrel, cobalamina, codeína, cafeína, colesevelam, colestiramina, cotrimoxazol, ácido cromoglicólico, cromolina, cumarina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, cisteamina, cisteína, citarabina, dabigatrán etexilato, daclizumab, dalfopristina, danaparoide, dapiprazol, daptomicina, darbepoetina, darifenacina, darunavir, dasatinib, deferiprona, deferasirox, desipramina, desirudina, desloratadina, desmopresina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexketoprofeno, dexrazoxano, diazepam, diboterminalfa, diclofenaco, didanosina, dihidralazina, diltiazem, dimenhidrinato, sulfóxido de dimetilo, dimeticona, dipivoxilo, dipiridamol, disoproxilo, disopiramida, divalproex, docetaxel, docosan-1-ol, dolasetrón, domperidona, donepezilo, dopamina, dornasa alfa, dorzolamida, doxazosina, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, doxilamina, dronabinol, droperidol, drospirenona, drotrecogina alfa, duloxetina, dutasterida, ebastina, ecabet, econazol, eculizumab, efalizumab, efavirenz, eflornitina, eletriptán, emedastina, emtricitabina, enalapril, encepur, enfuvirtida, enoxaparina, entacapon, entecavir, epalrestat, efedrina, epinastina, epinefrina, epirubicina, eplerenona, epoetina, eprosartán, eptacog alfa, eptifibatida, eptoterminalfa, erlotinib, ertapenem, escitalopram, esomeprazol, estradiol, estrógeno, etanercept, etenzamida, etinilestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etopósido, etoricoxib, everolimus, exemestano, exenatida, ezetimiba, famciclovir, famotidina, farmorubicina, faropenem daloxato, felbinaco, felodipino, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, fexofenadina, filgastrim, finasterida, fluconazol, fludarabina, flarizina, fluorometolona, fluorouracilo, fluoxetina, flupirtina, flurbiprofeno, flutamida, fluticasona, fluvastatina, fluvoxamina, folitropina, ácido fólico, fomepizol, fomivirsén, fondaparinux, formoterol, fosamprenavir, fosaprepitant dimeglumina, fosfomicina, fosinopril, frovatriptán, fulvestrant, furosema, ácido fusídico, gabapentina, gadobenato, ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, galantamina, galopamil, galsulfasa, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemcitabina, gemfibrozilo, gentamicina, gepirona, gestageno, gestodeno, ginkgo, glatirámero, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, glucagón, glucitol, glucosamina, glutatión, gliburida, glicerol, trinitrato de glicerol, antibióticos de glucósido, goserelina, granisetrón, grepafloxacina, guanetidina, inhibidores de girasa, halofantrina, haloperidol, hemina, derivados de urea como antidiabéticos orales, heparina, glucósidos cardíacos, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, hormonas del hipotálamo, ácido ibandrónico, ibritumomab, ibuprofeno, idarubicina, idursulfasa, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipenem, imipramina, imiquimod, indinavir, indometacina, indoramina, infliximab, insulina glargina, insulina, interferón, interleucina, iohexol, iopamidol, iopromida, iosarcosil, bromuro de ipratropio, irbesartán, irinotecán, isoconazol, isoprenalina, isosorbida, itraconazol, ivabradina, yodo, hierba de San Juan, sal de potasio, ketoconazol, ketoprofeno, ketotifeno, lacidipino, lamivudina, lamotrigina, lanreotida, lansoprazol, carbonato de lantano, laronidasa, latanoprost, leflunomida, lenalidomida, lepirudina, lercanidipino, leteprenim, letrozol, leuprolida, levacetilmetadol, levafloxacina, levetiracetam, levobupivacaína, levocabastina, levocetirizina, levodopa, levodropropizina, levofloxacina, levometadona, levonorgestrel, levotiroxina, licofelona, lidocaína, limaprost, linezolida, liotironina, ácido lipónico, lisinopril, lisurida, lodoxamida, lofepramina, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartán, etabonato de loteprednol, lovastatina, loxoprofeno, lumefantrina, lumiracoxib, lutropina, magnesio, antibióticos de macrólidos, mangafodipir, manidipino, maprotilina, maraviroc, maxacalcitol, mebendazol, mebeverina, mecasermina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, melatonina, meloxicam, melfalan, memantina, menaquinona, menadiona, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalamina, mesalazina, mesuximida, metamizol, metaxalona, metformina, metadona, metotrexato, metoxi-poli-etilenglicol-epoetina beta, metil-(5-amino-4-oxopentanoato), metil-(5-amino-4-oxopentanoato) metil-naloxona, metil-naltrexona, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradilo, micafungina, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustat, minociclina, minoxidilo, mirtazapino, misoprostol, mitomicina, mitoxantrona, mizolastina, modafinilo, moexipril, furoato de mometasona, montelukast, morococog alfa, morfina, mosaprida, moxifloxacina, alcaloides de cornezuelo, mofenolato mofetilo, nadifloxacina, nadroparina cálcica, naftidrofurilo, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptano, narcotina, natalizumab, natamicina, nateglinida, fenilbutirato de sodio, neбиволол, nefazodona, nelarabina, nelfinavir, neostigmina, neramexano, nesiritida, nevirapino, niacina, nicardipino, nicergolina, niketamida, nicorandilo, ácido nicotínico, nifedipino, ácido niflúmico, nilotinib, nilvadipino, nimodipino, nimorazol, nimustina, nisoldipino, nitisinona, norelgestromina, norfloxacina, noscapina, novaminsulfona, nistatina, octreotida, ofloxacina, octreotrida, olanzapino, olmesartán, olopatadina, olsalazina, omalizumab, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, orlistat, oseltamivir, oxacefem, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatino, oxaprozina, oxcarbazepino, oxiconazol, oxidodona, oximetazolina, paclitaxel, palifermina, paliperidona, palivizumab, palonosetrón, panipenem, panitumab, pantoprazol, ácido pantoténico, paracetamol, hormona paratiroidea, parecoxib, paricalcitol, paroxetina, pegaptanib, pegaspargasa, pegfilgastrim, peginterferón, pemetrexed, penciclovir, penicilina (oral), pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos de péptido, perflutreno, perindopril, perfenazina, petidina, extractos de planta, fenazona, feniramina, fenotiazinas, fenserina, fenilbutazona, ácido fenilbutírico, fenitoína, filoquinona, pilscaína, pimecrolimus, pimozida, pindolol, pioglitazona, piperacilina, piperazina, piracetam, pirenzepino, piribedilo, pirlindol, piroxicam, porfímero, posaconazol, pramipexol, pramlintida, pranlukast, pravastatina, prazosina, pregabalina, procaína, promazina, derivados de ácido propiónico, propiverina, propofol, propranolol, propifenazona, prostaglandinas, protonamida, proxifilina, piridoxina, quetiapino, quinapril, quinupristina, rabeprazol, racecadotril, raloxifeno, raltegravir, ramipril, ranibizumab, ranitidina, ranolazina, rasagilina, rasburicasa, reboxetina, repaglinida, reproterol, reserpina, retapamulina, retinol, revofloxacina, ribavirina, riboflavina, rifampicina, rifaximina, riluzol, rimexolona, rimonabant, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, rizatriptán, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, rosuvastatina, rotigotina, roxatidina, roxitromicina, rufinamida, ruscogenina, rutósido, sabadilla, salbutamol, ácido salicílico, salmeterol, saperconazol, sargramostim, hormonas tiroideas, escopolamina, selegilina, sertasconazol, sertindol, sertralina, sevelámero, sevoflurano, sibutramina, sildenafil, silicato, simvastatina, sirolimus, sitagliptina, sitaxentán, sitosterol, sivelestat, solifenacina, somatropina, sorafenib, sotalol, ácido espaglumínico, esparfloxacina,

espectinomina, espiramicina, espirapirilo, espirolactona, estavudina, estiripentol, estreptomina, ranelato de estroncio, sucralfato, sufentanilo, sulbactam, sulfasalazina, sulfonamida, sulpirida, sultamicilina, sultiame, sumatriptán, sunitinib, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, tadalafilo, tafluprost, taliolol, talsacidina, tamoxifeno, tamsulosina, tandospirona, tasonermina, tazaroteno, tazobactam, tegafur, tegaserod, telbivudina, 5 telitromicina, telmisartán, temocapirilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenatoprazol, tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terlipresina, tertatolol, testosterona, tetrabenazina, tetraciclina, tetrazolona, tezosentán, teobromo, teofilina, tiamazol, tiamina, tiotepa, trombina, tiotropina alfa, tiroxina, tiagabina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, tigeciclina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotropio, tioxelona, tipranavir, tirofibrán, tiropramida, tizanidina, tobramicina, tocoferol 10 alfa/beta/gamma/delta, tolazolona, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán, torasemida, trabectedina, tramadol, tramazolina, trandolapirilo, tranilcipromina, trapidilo, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinilo, triamcinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trofosfamida, trimetazidina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, tirofibrán, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacin, troxerutina, tripsina, tulobuterol, tiramina, tirotricina, urapidilo, ácido ursodesoxicólico, ursodiol, valaciclovir, valdecoxib, 15 valganciclovir, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo, vareniclina, cloruro de vecuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, vildagliptina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidilo, voglibosa, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantolol, ximelagatran, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplón, zanamivir, ziconotida, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrónico, zolmitriptán, zolpidem, zonisamida, zopiclona, zotepina y similares.

20 Si se desea, las sustancias activas también pueden usarse en forma de sus sales farmacéuticamente utilizadas o derivados químicos con espectros de acción comparables o, si fuera necesario, ligeramente alterados, y en el caso de sustancias activas quirales, pueden usarse tanto isómeros ópticamente activos como mezclas racémicas o mezclas diaestereoisoméricas. Si se desea, los compuestos de la invención también pueden contener dos o más sustancias farmacéuticas activas.

25 **Capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol**

El término capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol significa un recubrimiento sobre un núcleo, que comprende un principio activo farmacéutico, por el cual el recubrimiento comprende al menos el 70, al menos el 80 al menos el 90, al menos el 95, al menos el 99 o el 100 % en peso de una mezcla de una porción polimérica a) y una porción de excipiente b) por el cual la porción polimérica a) consiste en un polímero de vinilo o copolímero de vinilo 30 insoluble en agua esencialmente neutro, y

la porción de excipiente b) consiste en los excipientes

b1) 100 al 250, 110 al 240, 150 al 220 % en peso de un lubricante inerte no poroso,

b2) 1 al 35, 2 al 30, 5 al 28 o 15 al 25 % en peso de un compuesto celulósico,

b3) 0,1 al 25, 0,8 al 20, 1 al 15 o 5 al 12 % en peso de un emulsionante y adicionalmente o alternativamente a 35 b3),

b4) 0,1 al 30, 1 al 25, 2 al 22 o 5 al 15 % en peso de un plastificante

por la cual los excipientes de la porción de excipiente b) se calculan cada uno en el peso seco de la porción de polímero a). La porción polimérica a) y la porción de excipiente b) se mezclan uniformemente entre sí.

Resistencia contra la influencia del etanol

40 Formulaciones farmacéuticas resistentes al etanol son formulaciones con cinética de liberación no significativamente afectada en presencia de etanol. La resistencia al etanol puede ser un requisito de registro importante en el futuro cercano. Las composiciones farmacéuticas convencionales, tanto recubiertas como sin recubrir, normalmente no son en absoluto resistentes al alcohol. Sorprendentemente se encontró que cuando recubrimientos que comprenden una 45 capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol según la presente invención se aplican a núcleos que son composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, composiciones farmacéuticas de liberación sostenida, composiciones farmacéuticas con cubierta entérica o composiciones farmacéuticas de liberación pulsada, estos recubrimientos proporcionan una resistencia aceptable contra el alcohol. Una formulación resistente al etanol también se llama algunas veces una formulación resistente.

La resistencia contra la influencia del etanol (formulaciones farmacéuticas resistentes al etanol) se define en que el 50 perfil de liberación determinado bajo condiciones *in vitro* a pH 1,2 y/o a pH 6,8 en un medio tamponado según la USP con la adición de 40 % (v/v) de etanol no es acelerado más del 20 %, preferentemente no más del 10 %, y no es retardado más del 20 %, preferentemente no más del 10 %, bajo la influencia del medio que contiene 40 % de etanol en comparación con un perfil de liberación determinado en el mismo medio sin etanol. Generalmente, una 55 aceleración de un perfil de liberación es más crítico que un retardo. Por tanto, el límite superior para una aceleración del perfil de liberación es preferentemente no superior al 10 %, más preferentemente no superior al 5 %, incluso más preferentemente no hay en absoluto aceleración del perfil de liberación.

Dependiendo de ciertas composiciones farmacéuticas, las condiciones aplicables de la prueba de la USP pueden variar, por ejemplo, si tiene que usarse el método de paleta o de cesta o la agitación tiene que ser 50, 100 o 150 rpm. Para la determinación de la resistencia al etanol no importa que la prueba de la USP se aplique para una cierta composición farmacéutica, en tanto que sea la prueba relevante para cierta composición farmacéutica y las condiciones de prueba con y sin etanol sean las mismas.

La resistencia contra la influencia del etanol en el sentido de la presente invención debe probarse en un periodo relevante de la liberación del principio activo, donde pueden esperarse resultados significativos. El periodo que es elegido significativamente es de o entre el 10 y el 80 % de la liberación de la dosificación total en el medio sin etanol. En este periodo, la resistencia contra la influencia del etanol debe determinarse a un número n de al menos n=3, pero preferentemente superior a 3, por ejemplo n=4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 puntos de prueba uniformemente distribuidos. El número de puntos de prueba elegidos significativos depende del periodo de tiempo total del perfil de liberación de o entre el 10 y el 80 % de la liberación de la dosificación total. Cuanto más largo sea el periodo de tiempo, más puntos de prueba uniformemente distribuidos pueden elegirse significativamente. El primer punto de prueba debe ser el momento de tiempo de la primera hora entera o de media hora en o después del momento de liberación del 10 %. El último momento de prueba debe ser el momento de tiempo de la última hora entera o de media hora en o antes del momento de liberación del 80 %. El otro momento de prueba o momentos de prueba debe estar en el centro (n=3) o uniformemente distribuido (n>3) en el momento de tiempo de hora entera o de media hora en o entre la fase de liberación del 10 y 80 %. El porcentaje de aceleración o retardo se calcula por la media aritmética (promedio aritmético) de los valores de n para dar la liberación media aritmética.

El término "y/o" en "bajo condiciones *in vitro* a pH 1,2 y/o a pH 6,8" significa que puede haber diferentes condiciones significativas para diferentes composiciones farmacéuticas. La resistencia contra la influencia del etanol debe determinarse solo en un periodo relevante de la liberación del principio activo.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata liberarán el principio activo en un periodo de tiempo corto que es normalmente inferior a 2 horas. En este caso, las condiciones *in vitro* a pH 1,2 que simulan el fluido gástrico son suficientes para la prueba. Normalmente no se necesita probar a pH 6,8.

Por otra parte, las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida tienen periodos más largos de la liberación del principio activo, por ejemplo, de 6 a 12 o incluso más horas, con normalmente más del 10 % de liberación en el plazo de las dos primeras horas. En este caso es significativo probar bajo condiciones *in vitro* a pH 1,2 y a pH 6,8.

Se define que las composiciones farmacéuticas con cubierta entérica casi no muestran liberación o inferior al 10 % de liberación del principio activo en el plazo de las dos primeras horas a pH 1,2. En este caso, una prueba significativa requiere probar la resistencia al etanol además al final de la fase de pH 1,2 después de 2 horas en el medio con y sin 40 % de etanol. Si hay una liberación no superior al 10 % de la dosis total a pH 1,2 después de 2 horas en el medio con 40 % de etanol, la prueba puede continuarse en la fase de liberación del 10 % al 80 % a pH 6,8 como se trata anteriormente. Si ya debería ser superior al 10 % de liberación a pH 1,2 después de 2 horas en el medio con 40 % de etanol, se considera que la composición farmacéutica entérica no es resistente a la influencia del etanol y no se requieren más pruebas a pH 6,8.

Se define que las composiciones farmacéuticas de liberación pulsada muestran un tiempo de retardo definido de varias horas, quizás 4, 5 o 6 horas, con casi ninguna liberación o inferior al 10 % de liberación del principio activo a pH 6,8 antes de que el principio activo sea liberado en la fase de pulso dentro de un periodo de tiempo comparativamente corto, quizás 1 o 2 horas. En este caso, una prueba significativa requiere probar la resistencia al etanol además al final de la fase de retardo en el medio con 40 % de etanol. Si hay una liberación no superior al 10 % de la dosis total al final de la fase de retardo a pH 6,8 en el medio con 40 % de etanol, la prueba puede ser continuada en la fase de liberación del 10 % al 80 % a pH 6,8 como se trata anteriormente. Si debería ser superior al 10 % de la dosis total al final de la fase de retardo a pH 6,8 en el medio con 40 % de etanol, se considera que la composición farmacéutica pulsada no es resistente a la influencia del etanol y no se requieren más pruebas a pH 6,8.

Los porcentajes de aceleración o retardo bajo la influencia del medio que contiene 40 % de etanol se calculan por resta de los valores de liberación individuales y el cálculo del promedio aritmético de los mismos. Los valores de liberación n tomados del medio con etanol se restan de los valores de liberación n correspondientes del medio sin etanol y se calcula el promedio aritmético de las diferencias. Un resultado positivo representa una aceleración de la liberación; un resultado negativo representa una liberación retardada.

Una composición farmacéutica de liberación controlada que cumple estas condiciones puede considerarse resistente a la liberación críticamente acelerada o retardo del compuesto activo por desconsideración o por comportamiento adictivo de los pacientes con respecto al uso de etanol o bebidas que contienen etanol. Esta situación se refiere esencialmente al consumo simultáneo o posterior de una bebida alcohólica junto con tomar la forma farmacéutica de liberación controlada, de manera que la forma farmacéutica se expone a un medio fuerte que contiene etanol en el estómago o intestino.

Sin embargo, el fin de la presente invención es expresivamente no estimular, promover o hacer posible el consumo de bebidas que contienen etanol junto con formas farmacéuticas de liberación retardada, sino aliviar o evitar las consecuencias posiblemente fatales del uso incorrecto intencionado o involuntario o abuso.

Ejemplo de cálculo 1:

- 5 Si el promedio aritmético calculado a partir de la liberación de principio activo en el medio con etanol y sin etanol es 8 % (= más 8 %), entonces hay una aceleración producida por la influencia del etanol del 8 %. En este caso se considera que la composición farmacéutica de liberación controlada es resistente a la influencia del etanol debido a que está dentro del límite de no más del 20 % de aceleración.

Ejemplo de cálculo 2:

- 10 Si el promedio aritmético calculado a partir de la liberación de principio activo en el medio con etanol y sin etanol es menos del 23 %, entonces hay un retardo producido por la influencia del etanol del 23 %. En este caso no se considera que la composición farmacéutica de liberación controlada sea resistente a la influencia del etanol debido a que está fuera del límite de no más del 20 % de retardo.

Métodos de medición

- 15 La medición del porcentaje de cantidad de principio activo liberado puede llevarse a cabo, por ejemplo, por espectroscopía UV en línea a una longitud de onda adecuada para el compuesto activo respectivo. También posible la determinación por HPLC. La metodología es conocida para un experto en la materia.

- 20 La liberación de principio activo puede determinarse según la USP, en particular USP 32-NF27, Capítulo general <711>, *Disolución*, Aparato 2 (cesta), Método <724> "Artículos de liberación retardada (con cubierta entérica)- General, Normal general de liberación de fármacos", Método B (100 rpm, 37 °C), cesta tipo I, con la siguiente modificación: Las formas farmacéuticas se prueban a pH 1,2 durante las 2 primeras horas usando medio HCl 0,1 N o a pH 6,8 usando un tampón fosfato (Farmacopea Europea (EP)), que se corresponde con un medio intestinal artificial. La medición en el medio acuoso que contiene etanol se lleva a cabo usando 40 % de etanol (v/v) en el medio. Si es apropiado o se requiere para una cierta composición farmacéutica de liberación controlada, dependiendo del principio activo incluido y el tipo y tamaño de la forma de liberación (pella pequeña o grande o comprimido pequeño o grande), en lugar del método de cesta puede usarse el método de paleta con 50, 100 o 150 rpm.

Núcleo

- 30 La composición farmacéutica de liberación controlada según la presente invención comprende un núcleo que comprende un principio activo farmacéutico y que puede ser una pella sin recubrir o una pella recubierta. El término pella debe incluir en la presente gránulos y comprimidos que pueden entenderse como pellas de tamaño más grande.

Pellas sin recubrir como núcleos

- 35 El núcleo puede comprender una pella de vehículo neutra sin recubrir, por ejemplo perlas, encima de las que el principio activo está unido en un aglutinante, tal como lactosa o polivinilpirrolidona. El núcleo puede comprender alternativamente una pella sin recubrir en forma de matriz polimérica sin recubrir en la que el principio activo está unido. El núcleo puede comprender una pella sin recubrir que consiste en un principio activo cristalizado.

- 40 En el caso de un núcleo que es una pella sin recubrir, el recubrimiento con la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol tiene las funciones de proporcionar en primer lugar la función de propiedades de liberación deseadas a la composición farmacéutica y en segundo lugar proporcionar resistencia contra la influencia del etanol.

Pellas recubiertas como núcleos

- 45 El núcleo puede comprender una pella recubierta que comprende un principio activo farmacéutico. La pella recubierta puede ser una composición farmacéutica fácilmente formulada o comercialmente disponible que debe ser recubierta por la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol con el fin de conferir el perfil de liberación del principio activo farmacéutico incluido para ser resistente a la influencia del etanol. La pella recubierta puede ser una formulación farmacéutica de liberación inmediata.

La pella recubierta puede ser una formulación farmacéutica de liberación sostenida. La pella recubierta puede ser una formulación farmacéutica con cubierta entérica.

- 50 En el caso de un núcleo que es una pella recubierta, el recubrimiento con la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol tiene la función de compensar la influencia del etanol de manera que sigan prácticamente invariables las características de liberación originales dentro de los límites definidos de aceleración o retardo aceptables.

Comprimidos recubiertos o no recubiertos como núcleos

5 El núcleo puede ser un comprimido recubierto o sin recubrir, preferentemente con un tamaño o longitud en al menos una dirección de 1 a 50 o 10 a 25 mm. El comprimido puede tener, por ejemplo, la forma de una bola, una esfera, un disco o un torpedo. Preferentemente puede usarse un comprimido con cubierta entérica (resistente a los jugos gástricos) como núcleo.

Proceso de recubrimiento

10 La invención desvela un proceso de preparación de una composición farmacéutica de liberación controlada recubriendo un núcleo sin recubrir o recubierto que comprende un principio activo con la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol por un proceso de pulverización, preferentemente por recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado.

Peletización de núcleos que son pellas sin recubrir

15 Los núcleos que son pellas sin recubrir pueden fabricarse en un proceso de peletización. Se produce una pella redondeada que contiene principio activo con o sin un vehículo neutro. Se produce un sustrato redondeado que contiene principio activo con o sin vehículo neutro. Por medio de un proceso de lecho fluidizado, puede aplicarse líquido a pellas de placebo u otros materiales de vehículo adecuados, evaporándose el disolvente o agente de suspensión. Según el proceso de preparación, puede añadirse una etapa de secado. La etapa de pulverización y posteriormente el secado pueden repetirse varias veces hasta que se aplique completamente la cantidad prevista de principio activo farmacéutico. Alternativamente puede usarse extrusión en húmedo, extrusión del fundido, secado por pulverización, granulación del fundido o granulación en húmedo para producir pellas sin recubrir.

20 El principio activo se pone, como regla general, es un disolvente orgánico o en agua y se mezcla. Con el fin de garantizar la capacidad de pulverización satisfactoria de la mezcla, normalmente es necesario formular una mezcla con viscosidad relativamente baja. La adición de un detergente, por ejemplo Tween, en concentraciones del 0,1 al 20, preferentemente 0,5 al 10 % en peso, puede ser ventajosa para la reducción de la tensión superficial.

25 Además del principio activo, la suspensión de pulverización puede contener además excipientes farmacéuticos: aglutinantes, tales como lactosa, polivinilpirrolidona (PVP), agentes de retención de la humedad, promotores de la disgregación, disgregantes, almidón y sus derivados, solubilizantes de azúcar u otros.

Se conocen procesos de aplicación apropiados, por ejemplo, de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen" [Formas farmacéuticas recubiertas] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Cap. 7, pp. 165-196.

30 El experto en la materia conoce además detalles de libros de texto. Véase, por ejemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de Tecnología farmacéutica]; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basle.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Tecnología farmacéutica], George Thieme Verlag Stuttgart (1991), en particular los Capítulos 15 y 16, pp. 626 -642.
- 35 - Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, pp. 1567-1573.
- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Teoría de formas farmacéuticas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

40 Los núcleos de pellas pueden ser redondeados por procesos tales como aglomeración en rotor, precipitación o procesos de pulverización. En particular pueden aplicarse procesos de pulverización con vórtex ultrasónicos para dar núcleos de pella todavía sin recubrir de tamaño definido, por ejemplo de 100 a 5000 µm. Esto tiene la ventaja de que el volumen de núcleo entero está disponible para la carga de principio activo. La carga de principio activo puede así aumentarse otra vez en relación con la realización que tiene un núcleo inerte. Puede usarse un proceso de compactación directa para producir núcleos para minicomprimidos. Además del principio activo farmacéutico, el núcleo de pella sin recubrir puede comprender excipientes farmacéuticos adicionales: aglutinantes tales como lactosa, polivinilpirrolidona (PVP), humectantes, promotores de la disgregación, disgregantes, almidón y derivados del mismo, solubilizantes de azúcar u otros.

Pellas recubiertas

50 La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede caracterizarse por que la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol está presente en una cantidad de al menos el 2, al menos el 3, al menos el 4, al menos el 5, preferentemente del 10 al 500 % en peso calculado basándose en el peso del núcleo.

La composición farmacéutica de liberación controlada puede estar preferentemente presente en forma de pellas recubiertas (núcleos), minicomprimidos con un diámetro promedio global de 100 - 5000 μm , preferentemente 100 a 2000, lo más preferentemente 300 a 1000 μm .

- 5 La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede estar presente en forma de pellas recubiertas (núcleos) con un diámetro promedio global en el intervalo entre 100 y 700 μm , preferentemente superior a 200 μm o superior a 500 μm o en el intervalo entre 250 y 400 μm .

La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede estar presente en forma de minicomprimidos o comprimidos con un diámetro promedio global en el intervalo entre 1400 y 5000 μm , preferentemente 1500 y 4000, lo más preferentemente 1800 y 3500 μm .

- 10 Cuando las pellas recubiertas (núcleos) tienen un diámetro promedio global en el intervalo entre 100 y 700 μm , preferentemente superior a 200 μm o superior a 500 μm o en el intervalo entre 250 y 400 μm , la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol puede estar presente en una cantidad de al menos el 20, al menos el 30, al menos el 50, al menos el 100 % en peso calculado basándose en el peso del núcleo.

- 15 Cuando las pellas recubiertas (núcleos) tienen un diámetro promedio global en el intervalo entre 1400 y 5000 μm , preferentemente superior a 2000 μm o superior a 2500 μm o en el intervalo entre 2500 y 3500 μm , la capa de recubrimiento debe estar presente en una cantidad de al menos el 10, al menos el 20, al menos el 30 % en peso calculado basándose en el peso del núcleo.

Minicomprimidos

- 20 Mediante los logros de la presente invención es posible proporcionar minicomprimidos, por ejemplo en un tamaño de 1 hasta 5 mm, con una capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol.

Comprimidos

Mediante los logros de la presente invención es posible proporcionar comprimidos, por ejemplo en un tamaño de 1 hasta 50 mm, con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos y resistente al etanol.

Porción polimérica a)

- 25 La porción polimérica a) consiste en uno o más de polímero de vinilo o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro. Preferentemente, la porción polimérica a) está presente en una cantidad de al menos el 3,0, al menos el 3,2, al menos el 3,5 al menos el 9, al menos el 15, al menos el 25, al menos el 35, % en peso calculado basándose en el peso del núcleo.

Polímeros o copolímeros de vinilo insolubles en agua esencialmente neutros

- 30 El término un polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro no significa necesariamente un polímero o copolímero a1). El término un polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro se indica en el sentido de uno o más polímeros o copolímeros a1).

- 35 El término polímeros de vinilo o copolímeros de vinilo insolubles en agua esencialmente neutros pretende cubrir aquellos polímeros o copolímeros que son insolubles en agua durante todo el intervalo de pH de 1 a 14 y solo hinchables en agua.

Un polímero de vinilo se origina a partir de la polimerización de monómeros con grupos vinilo tales como monómeros (met)acrílicos.

Los polímeros de vinilo insolubles en agua esencialmente neutros a1) están presentes en la porción polimérica a) en cantidades del 60 al 99, 75 al 98, 80 al 95 o 85 al 95 % en peso, basado en el peso seco de la porción polimérica a).

- 40 Esencialmente neutro se indica en el sentido en que los polímeros, si acaso, pueden contener solo pequeñas cantidades de grupos iónicos. Aunque están presentes pequeñas cantidades de grupos iónicos, el comportamiento fisicoquímico de tales polímeros es casi el mismo que la fisicoquímica de los polímeros sin ningún grupo iónico. Esencialmente neutro se indica especialmente en el sentido en que los polímeros contienen menos del 5, menos del 4, menos del 3, menos del 2 o menos del 1 % en peso de residuos de monómero con grupo laterales aniónicos o catiónicos. Preferentemente, los polímeros de vinilo o copolímeros neutros insolubles en agua no contienen ningún grupo catiónico. Lo más preferentemente, los polímeros o copolímeros de vinilo insolubles en agua esencialmente neutros no contienen ningún grupo iónico en absoluto y así son polímeros de vinilo insolubles en agua neutros (100 % neutros).

- 50 Los polímeros (met)acrílicos insolubles en agua compuestos del 5 o 10 % en peso de residuos de monómero que contienen grupos amonio cuaternario catiónicos, por ejemplo del tipo EUDRAGIT[®] RS o EUDRAGIT[®] RL, no son adecuados para los fines de la presente invención, ya que las composiciones farmacéuticas resultantes no son suficientemente resistentes a la influencia del 40 % de etanol. Así, polímeros (met)acrílicos insolubles en agua que

contienen al menos el 1 % en peso, al menos el 2 %, al menos el 3 % al menos el 4 % o al menos el 5 % en peso de residuos de monómero con grupos amonio cuaternario catiónicos pueden excluirse del alcance de la presente invención.

- 5 En general, solo uno o un tipo de polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro está presente en la composición farmacéutica. Sin embargo, también es posible, si es apropiado, que dos o más polímeros o copolímeros insolubles en agua o tipos de tales polímeros o copolímeros estén presentes juntos o en una mezcla.

Polímeros insolubles en agua del tipo de poli(acetato de vinilo)

- 10 Un polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro adecuado puede ser del tipo de polímeros de poli(acetato de vinilo) o copolímeros derivados del mismo.

Ejemplos de polímeros o copolímeros del tipo poli(acetato de vinilo) insolubles en agua son poli(acetato de vinilo) (PVAc, Kollicoat), copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona (Kollidon® VA64).

Copolímeros (met)acrílicos insolubles en agua

- 15 Un polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro adecuado puede ser el más preferido del tipo de copolímeros (met)acrílicos.

Copolímeros de (met)acrilato neutros (tipo EUDRAGIT® NE)

- 20 Los copolímeros de metacrilato neutros o esencialmente neutros consisten al menos a un grado de más del 95 % en peso, en particular a un grado de al menos el 98 % en peso, preferentemente a un grado de al menos el 99 % en peso, más preferentemente a un grado del 100 % en peso, de monómeros de (met)acrilato con radicales neutros, especialmente radicales alquilo C₁ a C₄.

Monómeros de (met)acrilato adecuados con radicales neutros son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo. Se da preferencia al metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

- 25 Pueden estar presentes monómeros de metacrilato con radicales aniónicos, por ejemplo ácido acrílico y/o ácido metacrílico, en pequeñas cantidades de menos del 5 % en peso, preferentemente no superiores al 2 % en peso, más preferentemente no superiores al 1 o 0,05 al 1 % en peso.

Ejemplos adecuados son copolímeros de (met)acrilato neutros o prácticamente neutros compuestos de 20 al 40 % en peso de acrilato de etilo, 60 al 80 % en peso de metacrilato de metilo y 0 a menos del 5 % en peso, preferentemente 0 al 2 o 0,05 al 1 % en peso de ácido acrílico o ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE).

- 30 EUDRAGIT® NE y Eudragit® NM son copolímeros compuestos de unidades polimerizadas por radicales libres del 30 % en peso de acrilato de etilo y 70 % en peso de metacrilato de metilo.

Un polímero insoluble en agua adecuado es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas por radicales libres de más del 95 hasta el 100 % en peso de ésteres de alquilo C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y menos del 5 % en peso de ácido acrílico o metacrílico.

35 Porción de excipiente b)

La capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol comprende además una porción de excipiente b) que consiste en los excipientes

- b1) 100 al 250 % en peso de un lubricante inerte no poroso,
- b2) 1 al 35 % en peso de un compuesto celulósico,
- 40 b3) 0,1 al 25 % en peso de un emulsionante y adicionalmente o alternativamente a b3),
- b4) 0,1 al 30 % en peso de un plastificante

por el cual los excipientes de la porción de excipiente b) se calculan cada uno en el peso seco de la porción de polímero a).

La porción de excipiente b) puede consistir en los excipientes b1), b2), b3) y b4).

- 45 La porción de excipiente b) puede consistir en los excipientes b1), b2) y b3).

La porción de excipiente b) puede consistir en los excipientes b1), b2) y b4).

En todos los casos, los excipientes citados suman el 100 %.

El lubricante inerte no poroso b1)

5 La porción de excipiente b) de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol contiene 60 al 250, 90 al 240, 110 al 230 o 140 al 220 % en peso de un lubricante inerte no poroso, calculado basándose en el peso seco de la porción polimérica a).

Los lubricantes (algunas veces también llamados deslizantes) son sustancias farmacéuticamente aceptables que ayudan a prevenir la aglomeración de núcleos recubiertos de polímero durante el proceso de recubrimiento.

10 Lubricantes porosos como los polvos de sílice no son adecuados para los fines de la presente invención. Las estructuras porosas pueden posiblemente producir efectos capilares que promueven la penetración potenciada del recubrimiento por medios acuosos que contienen alcohol (etanol).

Inerte significa que el lubricante normalmente no interacciona químicamente con otras sustancias y no es soluble o solo poco soluble en agua y/o etanol.

15 No soluble o solo poco soluble significa más de 10 partes en peso de disolvente requeridas por 1 parte en peso de soluto. Además, los lubricantes inertes no porosos esencialmente no influyen en la temperatura de transición vítrea de la mezcla de polímero del recubrimiento.

Lubricantes como el monoestearato de glicerol (GMS), que pueden no aplicarse en cantidades suficientes a la capa de recubrimiento para transmitir la resistencia contra medios acuosos que contienen etanol, son por sí mismos no adecuados en el sentido de la invención. Así, el monoestearato de glicerol (GMS) no es inerte en el sentido de la invención y así se excluye.

20 El lubricante inerte no poroso puede ser un componente de sílice en capas, un pigmento o un compuesto de estearato.

El lubricante inerte puede ser estearato de Ca o de Mg. El lubricante inerte puede ser TiO₂.

25 El lubricante inerte no poroso más preferido es el talco. Entre los diferentes tipos de talco, se prefiere el talco con un tamaño de partícula medio, determinado por difracción láser, en el intervalo de 12 a 50, preferido 15 - 25 µm, con respecto al talco con un tamaño de partícula medio de menos de 12 µm, determinado por difracción láser. Se prefiere el talco con un tamaño de partícula medio, determinado por difracción láser en el intervalo de 12 a 50, preferido 15 - 25 µm, debido a que parece potenciar la influencia de la cantidad total de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol en relación con el núcleo (véanse los Ejemplos 1 - 6), ya que se observan ambos valores de aceleración y de retardo (Ejemplos 1 - 3). Esto abre la oportunidad de un ajuste entre la aceleración y el retardo usando el espesor del recubrimiento como un tipo de herramienta de calibración. Cuando se usa talco con un tamaño de partícula medio inferior a 12 µm, determinado por difracción láser, solo se observan valores de aceleración (Ejemplos 4 - 6), que permite el ajuste en el lado de la aceleración, pero no el ajuste entre la aceleración y el retardo.

Compuesto celulósico b2)

35 La porción de excipiente b) de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol contiene 1 al 35, 2 al 30, 5 al 28 o 15 al 25 % en peso de un compuesto celulósico b2), calculado basándose en el peso seco de la porción polimérica a). El compuesto celulósico es preferentemente un compuesto celulósico neutro, más preferentemente un derivado de celulosa soluble en agua. Un compuesto celulósico neutro puede ser un derivado de celulosa neutro y puede ser preferentemente un metil, etil o propil éter de celulosa. El compuesto celulósico neutro más preferido es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC) o metilcelulosa. Se cree que el compuesto celulósico protege que la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol sea penetrada por el etanol. En presencia de etanol, podría producirse un tipo de hinchamiento que sellaría los poros en la capa de recubrimiento.

Emulsionante b3)

45 La porción de excipiente b) de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol puede contener 0,1 al 25, 0,8 al 20, 1 al 15 o 5 al 12 % en peso de un emulsionante, preferentemente un emulsionante no iónico, calculado basándose en el peso seco de la porción polimérica a).

50 Los inventores han encontrado que la adición de uno o más emulsionantes en el recubrimiento parece mejorar la resistencia de la composición farmacéutica indirectamente. Se supone que la presencia de un detergente en la suspensión de pulverización promueve que el proceso de formación de película llegue a ser más completo. Una película más completa parece ser más resistente a la influencia del etanol que una película que se formó sin la presencia de una cierta cantidad de un emulsionante en el recubrimiento. Se supone que una película que se formó sin la presencia de ciertas cantidades de un emulsionante en el recubrimiento es un poco más porosa que una película que se formó en presencia del emulsionante. Por tanto, la acción de un emulsionante en el proceso de

formación de película, aunque no completamente entendido, puede ser similar, pero no idéntica, al efecto de procesos de curado aplicados a las pellas recubiertas. Es además sorprendente que no parezca haber influencia negativa o cambios del propio perfil de liberación ni cuando el etanol está presente en el medio ni cuando no.

Preferentemente, el emulsionante es un derivado de polioxietileno de un éster de sorbitano o un éter de sorbitano.

- 5 El detergente más preferido es monooleato de polioxietileno-sorbitano (monooleato de polietilenglicol-sorbitano, número de registro CAS 9005-65-6, por ejemplo Tween® 80).

Plastificante b4)

10 La porción de excipiente b) de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol puede contener 0,1 al 30, 1 al 25, 2 al 22 o 5 al 15 % en peso de un plastificante (uno o más), calculado basándose en el peso seco de la porción polimérica a).

15 Los plastificantes pueden sustituir parcialmente o completamente el componente de emulsionante b3). El efecto técnico podría ser similar al contribuido por los emulsionantes. Los plastificantes pueden influir en la funcionalidad de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol, dependiendo del tipo (lipófilo o hidrófilo) y la cantidad añadida. Los plastificantes logran mediante interacción física con los polímeros de la mezcla de polímero una reducción en la temperatura de transición vítrea y promueven la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Sustancias adecuadas normalmente tienen un peso molecular de entre 100 y 20.000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo grupos hidroxilo, éster o amino.

20 Ejemplos de plastificantes adecuados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitano, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y polietilenglicoles 200 a 12.000. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), sebacato de dietilo y sebacato de dibutilo (DBS). Adicionalmente debe hacerse mención de ésteres que son normalmente líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferentemente ésteres de ácido cítrico y ácido sebacínico.

25 La adición de los plastificantes a la formulación puede llevarse a cabo de una manera conocida, directamente, en disolución acuosa o después del pre-tratamiento térmico de la mezcla. También es posible emplear mezclas de plastificantes.

Excipientes farmacéuticos adicionales

30 Si la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol comprende, consiste o contiene menos del 100 %, que puede ser 70, 80, 90, 95 o 99 % en peso, de la porción polimérica a) y la porción de excipiente b), puede comprender además o contener hasta el 30, hasta el 20, hasta el 10, hasta el 5 o hasta el 1 %, que puede ser el 30, 20, 10, 5 o 1 % en peso de excipientes farmacéuticos adicionales que son diferentes de los polímeros de porción polimérica a) y de los excipientes de la porción de excipiente b). Así, el término excipientes farmacéuticos adicionales en el sentido de la presente invención excluye polímeros de vinilo o copolímeros de vinilo insolubles en agua esencialmente neutros, lubricantes inertes no porosos, compuestos celulósicos, emulsionantes o plastificantes.

35 La capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol y los excipientes adicionales suman el 100 %. Los excipientes adicionales no contribuyen a o influyen en o interaccionan esencialmente con el efecto de conferir resistencia al etanol que es debida a la mezcla de porción polimérica a) y la porción de excipiente b). Tales excipientes adicionales pueden ser, por ejemplo, pigmentos. Lo más preferentemente, no están presentes excipientes farmacéuticos adicionales en la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol.

40 Excipientes farmacéuticos adicionales habituales en la farmacia, ocasionalmente también denominados aditivos habituales, se añaden a la formulación de la invención, preferentemente durante la producción de los gránulos o polvos. Por supuesto, siempre es necesario que todos los excipientes o aditivos habituales empleados sean toxicológicamente aceptables y útiles en particular en medicamentos sin un riesgo para los pacientes.

45 Las cantidades empleadas dentro de los marcos anteriormente mencionados y el uso de los excipientes farmacéuticos adicionales en la farmacia para recubrimientos de medicamentos son conocidos para el trabajador experto. Ejemplos de posibles excipientes farmacéuticos adicionales habituales en la farmacia pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, formadores de poros, agentes de brillo, sustancias aromatizantes o saborizantes. Pueden servir de adyuvantes de procesamiento y están previstos para garantizar un proceso de producción fiable y reproducible y buena estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo o lograr propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica. Excipientes farmacéuticos adicionales pueden añadirse a las preparaciones de

50 capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol antes de aplicar el recubrimiento por procesamiento por pulverización.

Formas farmacéuticas en multipartículas

La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede tener la forma de pellas, que están contenidas en una forma farmacéutica en multipartículas, por ejemplo en forma de un comprimido, cápsulas, sobres, comprimidos efervescentes o polvos reconstituibles.

5 Cubiertas superiores y sub-cubiertas

La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede dotarse además o recubrirse con una sub-cubierta y/o una cubierta superior.

10 Una sub-cubierta puede localizarse entre el núcleo y la capa de recubrimiento que controla la liberación de la sustancia activa farmacéutica (capa de control). Una sub-cubierta puede tener la función de separar sustancias del núcleo de sustancias de la capa de control que pueden ser incompatibles entre sí. La sub-cubierta no tiene esencialmente influencia sobre las características de liberación o sobre la resistencia al etanol. Una sub-cubierta es preferentemente esencialmente soluble en agua, por ejemplo puede consistir en sustancias como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como formador de película. El espesor promedio de la capa de sub-cubierta es muy delgado, por ejemplo no superior a 15 µm, preferentemente no superior a 10 µm.

15 Puede estar presente una cubierta superior y es preferentemente esencialmente soluble en agua. Una cubierta superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o proteger de influencias ambientales, por ejemplo, de la humedad durante el almacenamiento. La cubierta superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo un polímero soluble en agua como un polisacárido o HPMC, o un compuesto de azúcar como sacarosa. La cubierta superior puede contener excipientes farmacéuticos adicionales como pigmentos o lubricantes en pequeñas cantidades. La cubierta superior no tiene esencialmente influencia sobre las características de liberación o sobre la resistencia al etanol.

Las expresiones sub-cubierta y cubierta superior son muy conocidas para el experto en la materia.

Pigmentos en una cubierta superior

25 Como ya se ha establecido, pueden usarse pigmentos en la capa de recubrimiento en la función de lubricantes inertes no porosos para promover la resistencia contra la influencia del etanol. Si los pigmentos se añaden además como excipientes que no contribuyen a la invención, pueden añadirse a una cubierta superior sobre la capa de recubrimiento para dar alguna coloración. Los pigmentos que van a usarse en la función de lubricantes inertes no porosos en la capa de recubrimiento o como excipientes que no contribuyen a la invención son generalmente, por supuesto, no tóxicos y adecuados para fines farmacéuticos. Referente a esto, véase, por tanto, por ejemplo:

30 Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980.

Ejemplos de pigmentos son dióxido de titanio, amarillo anaranjado, laca rojo carmesí, pigmentos coloreados basados en colorantes de alúmina o azoicos, colorantes de ácido sulfónico, amarillo anaranjado S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), carmín de índigo (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), amarillo de quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisina), amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Red 2), verde brillante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Los números E indicados para los pigmentos se refieren a una numeración EU. Referente a esto, véase también "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980. Los números de FD&C se refieren a la autorización en alimentos, fármacos y cosméticos por la Agencia de Estadounidense del Medicamento (FDA) descrita en: Administración de Alimentos y Fármacos, Centro de Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada, Oficina de Cosméticos y Colores: Título 21 del Código de Normas Federales – Normas sobre el Color de Aditivos Parte 82, Listado de colores y especificaciones enumerados de forma provisional certificados (CFR 21 Parte 82).

Proceso para producir una forma farmacéutica según la invención

La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede producirse de un modo en sí conocido por procesos farmacéuticamente habituales tales como compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados y posterior redondeado, extrusión en húmedo y del fundido, granulación en húmedo o peletización directa o por unión de polvos (deposición en capas de polvo) sobre perlas libres de principio activo o núcleos neutros (perlas) o partículas que contienen principio activo y aplicando el recubrimiento de polímero en un proceso de pulverización o por granulación en lecho fluidizado.

Cantidades de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol en relación con el núcleo

La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede caracterizarse por que la porción polimérica a) está presente en una cantidad de al menos el 3,0, al menos el 3,2, al menos el 3,5 % en peso calculado basándose en el peso del núcleo.

5 La composición farmacéutica de liberación controlada según la invención se caracteriza porque el núcleo puede ser una pella recubierta o sin recubrir que tiene un diámetro promedio en el intervalo entre 100 y 5000 µm. El núcleo puede ser también un comprimido recubierto o sin recubrir con un tamaño en al menos una dirección de 1 a 50 o 10 a 25 mm. El comprimido puede tener, por ejemplo, la forma de una bola, una esfera, un disco o un torpedo.

10 Núcleos pequeños tienen una gran superficie en comparación con núcleos grandes. Así, la cantidad de capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol en % en peso que va a pulverizarse sobre núcleos pequeños es en general superior a la cantidad necesaria para que núcleos más grandes confieran el mismo efecto o similar. Como es difícil de definir y medir el espesor del recubrimiento en µm, los inventores han clasificado tres tipos de núcleos con diferentes diámetros promedio para definir intervalos adecuados de cantidades de la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol en % en peso.

15 Una composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede caracterizarse por que el núcleo tiene un diámetro promedio en el intervalo entre 100 y 700 µm (núcleos pequeños) y la cantidad de sustancia seca de polímero de la porción de polímero a) en la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol es del 15 al 200, 25 al 300 o 50 al 500 % en peso calculado basándose en peso del núcleo.

20 Una composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede caracterizarse por que el núcleo tiene un diámetro promedio en el intervalo de por encima de 700 y hasta 1400 µm (núcleos de tamaño medio) y la cantidad de sustancia seca de polímero de la porción de polímero a) en la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol es del 10 al 150, 15 al 200 o 25 al 300 % en peso calculado basándose en peso del núcleo.

25 Una composición farmacéutica de liberación controlada según la invención puede caracterizarse por que el núcleo tiene un diámetro promedio en el intervalo de por encima de 1400 y hasta 5000 µm (núcleos grandes) y la cantidad de sustancia seca de polímero de la porción de polímero a) en la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol es del 5 al 100, 10 al 120 o 20 al 150 % en peso calculado basándose en peso del núcleo.

Uso

30 La composición farmacéutica de liberación controlada dependiente del pH según la invención puede usarse para reducir el riesgo de liberación potenciada del principio activo farmacéutico incluido después de la ingestión oral por consumo simultáneo o posterior de bebidas que contienen etanol (uso incorrecto).

Ejemplos

Fármaco modelo

Se realizan estudios usando succinato de metoprolol y clorhidrato de naloxona, como fármaco modelo.

Estudios de disolución

35 Se prueban pellas recubiertas según

USP 32-NF27, Capítulo general <711>, *Disolución*, durante las dos primeras horas en fluido gástrico simulado a pH 1,2 y luego en medio tamponado a pH 6,8.

Parámetros de disolución:

Clorhidrato de naloxona

40 Aparato: USP tipo I (cesta)

RPM: 100/min.

Temperatura: 37,5 ± 0,5 °C

Volumen de disolución: 500 ml.

Volumen de extracción: se extraen manualmente 5 ml usando pipeta, sin reposición de medio.

45 Modo de detección: HPLC

Succinato de metoprolol

Aparato: USP tipo II (paleta)

RPM: 100/min.

Temperatura: 37,5 ± 0,5 °C

5 Volumen de disolución: 900 ml.

Modo de detección: UV-VIS en línea

Medio de disolución 1:

Fluido gástrico simulado pH 1,2 (Farmacopea Europea = EP)

Medio de disolución 2:

10 Fluido gástrico simulado pH 1,2 (Farmacopea Europea = EP) con 40 % (v/v) de etanol

Medio de disolución 3:

Solución salina tamponada con fosfato pH 6,8 (Farmacopea Europea = EP)

Medio de disolución 4:

Solución salina tamponada con fosfato pH 6,8 (Farmacopea Europea = EP) con 40 % (v/v) de etanol

15 **Porción polimérica a): Copolímero de vinilo insoluble en agua esencialmente neutro**

Se usa EUDRAGIT® NE como copolímero de vinilo en insoluble agua esencialmente neutro (porción polimérica a)). EUDRAGIT® NE está compuesto por unidades polimerizadas por radicales libres de 30 % en peso de acrilato de etilo y 70 % en peso de metacrilato de metilo.

Porción de excipiente b)

20 **Lubricante inerte no poroso b1):**

Talc Pharma: Talco con un tamaño de partícula medio determinado con difracción láser 19,3 µm (determinados 10 µm mediante sedimentación)

Talc Pharma M: Talco con un tamaño de partícula medio determinado con difracción láser 10,5 µm (determinados 4,7 µm mediante sedimentación)

25 Compuesto celulósico b2): Hidroxipropilmetilcelulosa

Emulsionante b3): Polisorbato 80

Preparación de núcleos sin recubrir que comprenden el principio activo

Se cargan esferas de azúcar (perlas) de 1700 - 2000 micrómetros con succinato de metoprolol o clorhidrato de naloxona en un procesador de lecho fluidizado usando pulverización de fondo.

30 Clorhidrato de naloxona

Se usa polivinilpirrolidona (Kollidon® K25) como aglutinante. Se recubren 900 g de núcleos de perlas con 270 g succinato de metoprolol unido en 80 g de aglutinante (Kollidon® K25).

Succinato de metoprolol

35 Se usa polivinilpirrolidona (Kollidon® K25) como aglutinante. Se recubren 900 g de núcleos de perlas con 90 g de succinato de metoprolol unido en 4,5 g de aglutinante (Kollidon® K25). Adicionalmente se usan 120 g de talco y 30 g de dióxido de silicio como lubricantes sobre los núcleos.

Disposición en capas de fármaco

40 Se disuelven polivinilpirrolidona (Kollidon® K25) y el principio activo en agua mientras que se agita suavemente. Se dispersan lubricantes en agua aplicando fuerzas de cizallamiento altas. La suspensión de lubricante se vierte en la disolución de polivinilpirrolidona (Kollidon® K25) aplicando agitación suave. La agitación continúa durante todo el proceso de recubrimiento.

Recubrimiento de los núcleos con la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol

Preparación de la suspensión de recubrimiento:

5 Se disuelven o dispersan el lubricante inerte no poroso, el emulsionante y el compuesto celulósico (porción de excipiente b)) en agua aplicando fuerzas de cizallamiento altas. Se vierte la suspensión de lubricante en la dispersión de EUDRAGIT® NE aplicando agitación suave. La agitación continúa durante todo el proceso de recubrimiento.

Proceso de recubrimiento:

10 Se recubren pellas de fármaco en capas con diferentes suspensiones de recubrimiento en un aparato de lecho fluidizado bajo condiciones apropiadas, es decir, una tasa de pulverización de aproximadamente 10 - 20 g / min de suspensión de recubrimiento por kg de núcleos y una temperatura del lecho de aproximadamente 25 - 28 °C. La presión de atomización fue 1,5 a 2,2 bar a un diámetro de boquilla de 1,2 mm. Después del recubrimiento, las pellas se fluidizan a aprox. 40 °C y aprox. 45 % de HR durante media hora en un procesador de lecho fluidizado. Las pellas recubiertas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 2600 - 3000 µm.

15 Los núcleos recubiertos resultantes que comprenden el principio activo se probaron en los medios de disolución correspondientes a pH 1,2 y/o pH 6,8 sin y con 40 % (v/v) de etanol. Los resultados se muestran en las Tablas 1-2 y 2-2. Se usaron los valores de liberación en las cifras en negrita para el cálculo del promedio aritmético como se trató anteriormente en "Resistencia contra la influencia del etanol".

Discusión de los ejemplos

20 Los Ejemplos 1 a 3 en comparación con los Ejemplos 4 a 6 muestran la influencia del tipo de talco. El Ejemplo comparativo C1 muestra que no se logra resistencia al etanol con talco solo, pero sin el compuesto celulósico (HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa) y sin el emulsionante (Polisorbato 80). El Ejemplo comparativo C3 es sin el compuesto celulósico (HPMC). El Ejemplo comparativo C2 es sin el emulsionante (Polisorbato 80). En ambos casos no se observa resistencia al etanol. La resistencia al etanol según la invención se encuentra en los Ejemplos 1 a 9. Los Ejemplos 2 y 6 muestran una aceleración inferior al 10 % en el medio con etanol.

Tabla 1-2

Ejemplo N.º	1		2		3		4		5		6	
	Naloxona		Naloxona		Naloxona		Naloxona		Naloxona		Naloxona	
Pellias de fármaco												
Porción polimérica a) [% en peso / núcleo]												
EUDRAGIT NE	40		30		20		40		30		20	
Porción de excipiente b)												
b1) Talc Pharma [% en peso/porción polimérica a)]	210		210		210							
b2) Talc Pharma M [% en peso/porción polimérica a)]							210		210		210	
b2) HPMC [% en peso/porción polimérica a)]	20		20		20		20		20		20	
b3) Polisorbato 80 [% en peso/porción polimérica a)]	10		10		10		10		10		10	
Aumento de peso total [% en peso/núcleo]	136		102		68		136		102		68	
Liberación de activo sin / con 40 % de EtOH [v/v]												
1 h (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2 h (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	0,0	0,0	0,0	2,7	11,5	25,2
3 h (pH 6,8)	0,0	0,0	2,7	3,1	3,6	17,6	0,0	0,0	4,9	18,2	38,2	45,3
4 h (pH 6,8)	2,6	0,0	5,6	11,1	16,6	37,7	3,2	15,2	23,3	37,1	59,0	60,0
5 h (pH 6,8)	5,4	0,0	15,7	19,2	34,7	54,5	12,2	30,4	40,0	50,7	74,1	72,6
6 h (pH 6,8)	13,0	4,0	26,1	24,4	47,5	66,2	23,7	42,4	53,6	62,6	83,6	82,1
8 h (pH 6,8)	30,4	15,8	47,2	58,9	66,9	82,8	43,2	62,3	73,4	80,6	94,1	93,6
10 h (pH 6,8)	45,9	28,8	64,8	77,1	78,8	95,6	59,4	77,7	84,9	91,0	97,7	99,0
12 h (pH 6,8)	58,3	40,2	76,1	85,2	87,1	100,0	71,9	87,0	91,5	96,6	100,0	100,0
16 h (pH 6,8)	75,9	59,1	92,6	94,8	94,9	100,0	86,5	95,9	97,1	98,8	100,0	100,0
20 h (pH 6,8)	86,5	71,7	99,4	97,5	98,3	100,0	93,2	98,3	98,5	98,9	100,0	100,0
24 h (pH 6,8)	92,7	79,3	99,5	98,2	99,7	100,0	96,9	99,3	99,3	99,1	100,0	100,0

Ejemplo N.º	1	2	3	4	5	6
Promedio aritmético (cifras en negrita)	-15,1	+7,0	+18,4	+17,9	+10,2	+5,1
n para el cálculo	5	5	5	5	4	4
Resistencia al etanol	sí	sí	sí	sí	sí	sí

Tabla 2-2

Ejemplo N.º	C1		7		8		9		C2		C3
Pelllas de fármaco	Succinato de metoprolol		Succinato de metoprolol		Succinato de metoprolol		Naloxona		Succinato de metoprolol		Naloxona
Porción polimérica a) [% en peso / núcleo]											
EUDRAGIT NE	8		10		20		20		50		12
Porción de excipiente b)											
b1) Talc Pharma [% en peso/porción polimérica a)]	200		200		200		200		200		
b1) Talc Pharma M [% en peso/porción polimérica a)]								200			210
b2) HPMC [% en peso/porción polimérica a)]			20		20		20		10		
b3) Polisorbato 80 [% en peso/porción polimérica a)]			10		10		10		10		10
Aumento de peso total [% en peso/núcleo]	24		33		66		64		155		38,4
Liberación de activo sin / con 40 % de EtOH [v/v]											
1 h (pH 1,2)	5,8	78,1	10,8	20,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2 h (pH 1,2)	19,4	97,1	63,1	77,9	0,0	0,0	0,0	13,4	2,4	11,5	18,4
3 h (pH 6,8)	36,7	100,0	79,9	92,0	21,8	35,3	5,9	33,4	7,5	30,5	1,8
4 h (pH 6,8)	56,7	100,0	91,5	97,5	41,4	61,1	22,6	47,7	15,6	51,2	4,7
5 h (pH 6,8)	72,0	100,0	95,5	100,0	57,3	73,2	40,6	60,5	26,5	66,2	8,5
6 h (pH 6,8)	83,0		97,4	100,0	68,6	80,3	54,4	72,2	40,0	76,6	12,9
8 h (pH 6,8)	93,7				83,5	87,4	75,5	89,9	61,8	87,9	22,3
10 h (pH 6,8)					91,4	93,0	86,9	96,2	84,2	92,9	36,9
12 h (pH 6,8)					95,5	96,9	93,6	98,0	93,8	96,7	50,5
16 h (pH 6,8)					98,9	99,9	98,1	99,9			69,8
20 h (pH 6,8)							99,7	98,9			83,3

Ejemplo N.º	C1	7	8	9	C2	C3
24 h (pH 6,8)						87,2 93,2
Promedio aritmético (cifras en negrita)	+53,1	+12,3	+15,2	+19,3	+34,5	+51,8
n para el cálculo	4	3	4	4	4	5
Resistencia al etanol	no	sí	sí	sí	no	no

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada, que comprende
 - un núcleo, que comprende un principio activo farmacéutico,
 - 5 por la cual el núcleo se recubre por una capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol que tiene el efecto de conferir el perfil de liberación del principio activo farmacéutico para ser resistente a la influencia del etanol bajo condiciones *in vitro* a pH 1,2 y/o a pH 6,8 en un medio tamponado según la USP con la adición de 40 % (v/v) de etanol,
 - 10 por la cual resistente a la influencia del etanol significa que el perfil de liberación no es acelerado más del 20 % y no es retardado más del 20 % bajo la influencia del medio que contiene 40 % de etanol en comparación con un perfil de liberación determinado en el mismo medio sin etanol,
 - por la cual la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol comprende al menos 70 % en peso de una mezcla de una porción polimérica a) y una porción de excipiente b), donde
 - la porción polimérica a) consiste en un polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua, esencialmente neutro, y
 - 15 la porción de excipiente b) consiste en los excipientes
 - b1) 100 al 250 % en peso de un lubricante inerte no poroso,
 - b2) 1 al 35 % en peso de un compuesto celulósico,
 - b3) 0,1 al 25 % en peso de un emulsionante y adicionalmente o alternativamente a b3),
 - b4) 0,1 al 30 % en peso de un plastificante
 - 20 por la cual los excipientes de la porción de excipiente b) se calculan cada uno en el peso seco de la porción de polímero a).
2. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 1, caracterizada por que el núcleo que comprende el principio activo farmacéutico es una pella sin recubrir.
3. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 1, caracterizada por que el núcleo que comprende un principio activo farmacéutico es una pella recubierta.
4. Composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada por que la capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol comprende hasta 20 % en peso de excipientes farmacéuticos adicionales que son diferentes de los polímeros de la porción polimérica a) y de los excipientes de la porción de excipiente b).
5. Composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el polímero o copolímero de vinilo insoluble en agua, esencialmente neutro, es un copolímero compuesto de unidades polimerizadas por radicales libres de más del 95 hasta el 100 % en peso de ésteres de alquilo C₁ a C₄ de ácido acrílico o metacrílico y menos del 5% en peso de ácido acrílico o metacrílico.
6. Una composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el lubricante inerte no poroso es un componente de sílice en capas, un pigmento o un compuesto de estearato.
7. Una composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, caracterizada por que el lubricante inerte no poroso es talco.
8. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, caracterizada por que el lubricante inerte no poroso es estearato de Ca o de Mg.
9. Composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el compuesto celulósico es un derivado de celulosa soluble en agua.
10. Composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que el emulsionante es un emulsionante no iónico.
11. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 10, caracterizada por que el detergente es derivado de polioxietileno de un éster de sorbitano o un éter de sorbitano.

12. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 10 u 11, caracterizada por que el detergente es un monooleato de polietoxi-sorbitano.
13. Composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que está en forma de pellas contenidas en una forma farmacéutica en multipartículas, en forma de un comprimido, cápsulas, sobres, comprimidos efervescentes o polvos reconstituibles.
- 5
14. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 recubriendo un núcleo sin recubrir o recubierto que comprende un principio activo con una capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol por un proceso de pulverización o por recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado.
- 10
15. El uso de una composición farmacéutica de liberación controlada según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 para reducir el riesgo de liberación potenciada o reducida del principio activo farmacéutico incluido después de la ingestión oral por consumo simultáneo o posterior de bebidas que contienen etanol.