

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 842**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/135** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2003 PCT/US2003/04867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2003 WO03072089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2003 E 03743148 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 1476139**

54 Título: **Formas de dosificación de liberación controlada**

30 Prioridad:

**21.02.2002 US 357851 P**

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

**31.07.2017**

73 Titular/es:

**VALEANT PHARMACEUTICALS LUXEMBOURG  
S.À.R.L. (100.0%)  
208, Val des Bons Malades  
2121 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**ZHOU, FANG y  
MAES, PAUL, J.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 627 842 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

Formas de dosificación de liberación controlada

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo recubrimiento en película monolítico para obtener la liberación controlada de fármacos a partir de formas de dosificación orales.

10 **Antecedentes**

La forma en que los químicos o fármacos se administran ha ganado una atención en aumento en las pasadas dos décadas. Normalmente, un químico se administra en una dosis alta a un tiempo dado solamente para tener que repetir esa dosis varias horas o días después. Esto no es económico y a veces resulta en efectos secundarios dañinos. Como consecuencia, se ha centrado una atención en aumento en los métodos para proporcionar fármacos continuamente durante periodos de tiempo prolongados y de una manera controlada. Las formas de dosificación de liberación controlada o sostenida proporcionan una dosis terapéutica del fármaco pronto después de la administración, y después gradualmente libera el fármaco durante un periodo de tiempo extendido. El método primario para lograr esta liberación controlada ha sido a través de incorporar los fármacos dentro de polímeros o rodear o encapsular un núcleo que comprende el fármaco con un recubrimiento polimérico. Dependiendo del tipo y la cantidad de fármaco, así como el tipo y la cantidad de polímero y otros excipientes farmacéuticamente aceptables puede obtenerse el perfil deseado de liberación controlada.

La mayoría de polímeros usados para desarrollar recubrimientos para formas de dosificación de liberación controlada son hidrófobos y pueden aplicarse bien secos, a partir de una solución o de una suspensión. Como la mayoría de estos polímeros son escasamente solubles en agua, se aplican normalmente disolviendo el polímero en un disolvente orgánico y después pulverizándolo sobre el núcleo de fármaco y evaporando el disolvente. El uso de los disolventes orgánicos, sin embargo, se ha considerado problemático por varias razones. La razón más obvia se refiere a los peligros de seguridad asociados al uso de disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos en general son altamente inflamables y carcinógenos. Además, los disolventes orgánicos son caros y el almacenamiento, la eliminación y el uso de disolventes orgánicos plantean preocupaciones medioambientales. En consecuencia, sería deseable preparar suspensiones o soluciones acuosas de recubrimientos de liberación controlada que comprenden polímeros hidrófobos adecuados para recubrir una amplia diversidad de núcleos de fármaco.

Eudragit® NE30D, que contiene un 30 % de sólidos, es una de las primeras dispersiones poliméricas acuosas usadas para recubrir formas de dosificación farmacéuticas. Eudragit® NE30D tiene muchas ventajas sobre otros polímeros para su uso como un formador de película para obtener un perfil de fármaco de liberación controlada y de esta manera es idealmente adecuado para las formulaciones de fármaco de liberación controlada o sostenida. El polímero forma una película blanda, flexible a temperatura ambiente sin ningún plastificante. Además, no se observan reacciones o efectos absorbivos cuando el polímero entra en contacto directo con un agente terapéuticamente activo. Se prepara por polimerización por emulsión y consiste en copolímeros neutros de ésteres de acrilato de etilo-metacrilato de metilo que son insolubles a lo largo del intervalo de pH fisiológico entero pero todavía se hincharán bien en agua y darán membranas permeables. La permeabilidad es independiente del pH y de esta manera es adecuada para el desarrollo de formas de dosificación orales de liberación modificada independientes del pH con la condición de que la solubilidad del fármaco también sea independiente del pH.

Una de las diferencias más significativas entre las soluciones poliméricas acuosas y las dispersiones es el papel que juega el agua durante la formación de la película. En las soluciones, el agua es un disolvente y el secado se acompaña de un aumento excesivo en la viscosidad que a su vez suprime la tasa de evaporación. El exceso de energía se requiere por lo tanto para expulsar el agua. Por el contrario, en dispersiones poliméricas tales como Eudragit® NE30D, el agua es solamente un medio de dispersión y no solvata los polímeros. En consecuencia, se necesita menos calor para evaporar el agua. La rápida evaporación del agua acoplada al alto contenido de sólidos de la dispersión reduce significativamente el tiempo de procesamiento. Estas propiedades son especialmente críticas cuando se trata con agentes terapéuticamente activos altamente solubles en agua o sensibles a la humedad. La Patente EP 386440 enseña un gránulo recubierto con un recubrimiento de doble capa. El núcleo comprende un principio activo y un excipiente. La primera capa contiene hidroxipropilcelulosa y estearato cálcico. El segundo recubrimiento está hecho de Eudragit NE30D, Estearato magnésico (agente anti-pegajosidad) y PEG 20 000. Durante el proceso de recubrimiento la temperatura se aumenta a 60-70 °C durante un periodo de 1,5 a 8,5 horas, similar al procedimiento de curación propuesto (véanse los ejemplos 1-6). Se usa para liberación controlada. El documento EP 1112738 describe un núcleo de matriz con un recubrimiento de 3 capas. El primer y el tercer recubrimientos de película comprenden Eudragit NE30D, Talco (agente anti-pegajosidad) y PEG 8000, Hidroxipropil Metilcelulosa (agente hidrófilo), simeticona (agente antiespumante) y colorante Laca de aluminio, para recubrir comprimidos (véanse los ejemplos, primer y tercer recubrimientos). La temperatura de pulverizado/ secado es a 45 grados Celsius. Se usa para liberación extendida. El documento WO 0149270 se dirige a una composición multicapa, comprimiendo la tercera capa de recubrimiento Eudragit NE30D, Talco (agente anti-pegajosidad), Hidroxipropil Metilcelulosa (agente hidrófilo) y posiblemente un plastificante como PEG 8000. El proceso de

recubrimiento tiene lugar con una temperatura de aire de entrada de 43 °C, temperaturas en las cuales puede tener lugar el curado, similares al proceso de curado propuesto. Se usa para enmascarar el olor (véase el ejemplo 4, tabla 5 y las reivindicaciones 1, 18-21).

- 5 La capacidad de unión a pigmentos de Eudragit® NE30D es muy alta, de tal manera que hasta ~2-3 partes en peso de aditivos pueden incorporarse a 1 parte en peso de polímero seco sin afectar a las propiedades de la película. El polímero también es compatible con una amplia diversidad de excipientes farmacéuticos.

10 Los plastificantes se añaden generalmente a formulaciones de recubrimiento para modificar las propiedades físicas es decir, la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero para hacerlo más usable. La Tg es la temperatura a la cual el polímero amorfo (o las regiones amorfas en un polímero parcialmente cristalino) cambia desde una condición dura y relativamente frágil a una condición viscosa o gomosa. Los plastificantes funcionan disminuyendo la Tg del polímero de tal manera que en condiciones ambientales las películas son más blandas, más flexibles y normalmente más fuertes y de esta manera más capaces de resistir estrés mecánico. Eudragit® NE30D, sin embargo, tiene una Tg baja y en consecuencia no requiere el uso de plastificantes. De hecho, la adición de los plastificantes puede ser perjudicial ya que puede aumentar la viscosidad de la formulación de Eudragit® NE30D y negar una de las ventajas distintas de la dispersión sobre la solución polimérica. La incorporación de plastificantes en las formulaciones de Eudragit® NE30D puede aumentar también la pegajosidad del recubrimiento y complicar el proceso de recubrimiento (Ghebre-Sellasie y Nesbit. Application of Eudragit E30D in Controlled-Release Coatings in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Forms, J. McGinity Ed., 1989, Marcel Dekker, Inc., pp 247-266).

25 Debido a su baja Tg, Eudragit® NE30D es sensible a las condiciones de secado excesivo o a la exposición a altas temperaturas. Ghebre-Sellasie y Nesbit (Application of Eudragit E30D in Controlled-Release Coatings in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Forms, J. McGinity Ed., 1989, Marcel Dekker, Inc., pp 247-266) citan que el excesivo secado de los recubrimientos de Eudragit® NE30D puede ser perjudicial ya que tales condiciones no permiten que la formulación de recubrimiento se extienda uniformemente y promueven la deformación de las partículas y la coalescencia. Además, durante el proceso de recubrimiento, la temperatura del producto debe mantenerse alrededor de 26 °C. Si la temperatura del producto es muy alta, el material de recubrimiento se vuelve pegajoso debido a la baja Tg de Eudragit® NE30D, que da lugar a aglomeración del producto recubierto. Ghebre-Sellasie y Nesbit también enfatizan que los productos recubiertos con Eudragit® NE30D no deben almacenarse a temperaturas por encima de 40 °C, ya que los ensayos de estabilidad llevados a cabo a temperaturas elevadas no se correlacionan con el comportamiento a largo plazo de productos recubiertos con Eudragit® NE30D a temperatura ambiente.

35 Se han realizado intentos en la técnica anterior para diseñar recubrimientos poliméricos acuosos microporosos adecuados para su uso en núcleos de fármaco para obtener perfiles de liberación controlada o sostenida usando los Eudragits, y en particular Eudragit® NE30D. La Patente de EE.UU. n.º 5.529.791 por ejemplo, enseña formas de dosificación liberada controlada de Diltiazem en las cuales el núcleo de fármaco Diltiazem se rodea de un polímero o copolímero formador de película hidrosoluble y/o que puede dispersarse que constituye la membrana microporosa. 40 Los polímeros o copolímeros enseñados incluyen los poliacrilatos y polimetacrilatos del tipo Eudragit, tales como Eudragit NE30D, L30D y RS30 D, etilcelulosas, hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y sus derivados. Además del polímero o el copolímero, la membrana microporosa contiene, preferentemente, talco y/o estearato magnésico como un lubricante, polivinilpirrolidona como un plastificante, dióxido de titanio como un pigmento, Tween 80 como un emulsionante y aceite de silicona como un agente antiespumante. Otros plastificantes enseñados incluyen triacetina, dibutilftalato, dibutilsebacato, ésteres de ácido cítrico, polietilenglicoles y polipropilenglicoles. Las perlas recubiertas de Eudragit® NE30D se curaron durante 16 horas a 50 °C (Ejemplo 3) o durante 15 horas a 45 °C, 5-10 °C más allá de la temperatura recomendada para Eudragit® NE30D. Además, no se presentaron los datos de estabilización a largo plazo para los productos recubiertos, y en consecuencia, no se conoce qué efecto tuvo la temperatura elevada, si lo hubo, en la estabilidad de la forma de dosificación de liberación controlada de Diltiazem.

50 La Patente de EE.UU. n.º 5.286.493 se dirige a formulaciones de liberación controlada estabilizada que tienen un recubrimiento polimérico acrílico acuoso. La patente '493 también enseña el uso de recubrimientos de liberación controlada cubriendo una forma de dosificación sólida. El recubrimiento deriva de dispersiones acuosas de una resina acrílica, que proporcionan un patrón de liberación sustancialmente estable de un fármaco de la forma de dosificación. Las resinas acrílicas enseñadas son los copolímeros de metacrilato de amonio como por ejemplo Eudragit® RL30D, RS30D y combinaciones de los mismos. Los recubrimientos acrílicos incluyen una cantidad eficaz de un agente plastificante adecuado. Los productos estables recubiertos con Eudragit® RL30D y/o RS30D se curan a temperaturas por encima de la Tg de los polímeros acrílicos. La patente '493 no enseña el uso de Eudragit® NE30D.

60 La Patente de EE.UU. n.º 5.478.573 enseña preparaciones farmacéuticas de propanolol de liberación sostenida retardada supuestamente logradas rodeando un núcleo de fármaco hidrosoluble con una barrera de difusión hidratable que retrasa la liberación del fármaco durante aproximadamente 2-10 horas. La barrera de difusión hidratable se dice que comprende un polímero formador de película tal como una resina acrílica o etil celulosa o 65 mezclas de los mismos y un aditivo que controla la velocidad de hidratación y la permeabilidad de la barrera de difusión. Los polímeros formadores de película insolubles preferidos son dispersiones acuosas de resinas acrílicas

completamente esterificadas tales como Eudragit® NE30D. Los aditivos que controlan la velocidad de hidratación y la permeabilidad de la barrera de difusión se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en resinas acrílicas completamente esterificadas que contienen cadenas laterales de amina cuaternaria, tensioactivos aniónicos, lubricantes, plastificantes, materiales solubles en agua inertes y mezclas de los mismos. La patente '573  
5 enseña que las perlas de fármacos recubiertas con la dispersión polimérica acuosa se secan de 35 °C a 60 °C durante 8 horas a 5 días. No se presentan datos de la estabilidad a largo plazo de los productos.

Otra forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada que usa una dispersión polimérica acrílica acuosa se enseña en la Patente de EE.UU. n.º 5.871.776. El perfil de liberación controlada, sin embargo, usa múltiples  
10 capas de películas. La laya más externa está comprendida por la dispersión polimérica acrílica acuosa. El polímero acrílico preferido es Eudragit® NE30D. Los recubrimientos pueden contener también otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como cargas, anti-adherentes, pigmentos farmacéuticamente aceptables y lubricantes/deslizantes. Los gránulos de fármaco recubiertos se curan a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente de aproximadamente 35 °C a  
15 aproximadamente 45 °C y lo más preferentemente a aproximadamente 40 °C durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 días, y preferentemente a aproximadamente 7 días. Los inventores descubrieron sorprendentemente que en contraste con los tiempos de curado cortos preferidos enseñados en la técnica anterior, los tiempos de curado largos ayudan a estabilizar la liberación del fármaco de los gránulos recubiertos después de periodos de almacenamiento largos.

La Publicación de Patente Internacional n.º WO 02/058677 describe una composición de recubrimiento de película que comprende una dispersión polimérica acrílica acuosa, un tensioactivo y fumarato de estearilo sódico. La dispersión polimérica acrílica es preferentemente Eudragit® NE30D. No parece haber ninguna enseñanza con respecto a la temperatura de curado y adicionalmente no se presenta ningún dato con respecto a la estabilidad a  
20 largo plazo del producto recubierto.

En resumen, parecería que aunque la técnica anterior enseña el uso de recubrimientos de dispersión acrílica acuosa de Eudragit® NE30D, en la mayor parte, la técnica anterior no parece haber superado los problemas de estabilidad a largo plazo de los productos recubiertos con dispersiones acuosas de Eudragit® NE30D. Donde los productos se han descubierto ser estables, la longitud de curado es muy larga y esta es ineficiente para el proceso de fabricación y también surgen problemas con el almacenamiento del producto de ampliación. En consecuencia, y dadas las ventajas y la versatilidad de Eudragit® NE30D, sería deseable que se desarrollara un recubrimiento estable de liberación controlada o sostenida con cortos tiempos de curado para potenciar los tiempos de proceso. Es por lo tanto un objeto de la presente invención desarrollar un producto tal.  
30

### Sumario de la invención

La presente invención se dirige a un recubrimiento de liberación controlada estable monolítico nuevo para su uso recubriendo formas de dosificación farmacéutica orales.  
40

En un aspecto, el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional; un poli glicol que tiene un punto de fusión mayor de 55 °C y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; donde dicha composición se recubre sobre dichas formas de dosificación farmacéuticas y se curan a una temperatura que es igual o mayor que el punto de fusión del poli glicol.  
45

En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación de liberación controlada que comprende un núcleo, donde el núcleo comprende una cantidad eficaz de al menos un agente terapéuticamente activo y uno o más primeros excipientes farmacéuticamente aceptables y una composición de recubrimiento monolítico de liberación controlada estable para recubrir dicho núcleo, comprendiendo dicho recubrimiento una dispersión acuosa de un copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional, un poli glicol que tiene un punto de fusión mayor de 55 °C y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; donde dicha composición se recubre sobre dichas formas de dosificación farmacéuticas y se curan a una temperatura que es igual o mayor que el punto de fusión del poli glicol.  
50

En una realización, el copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en Eudragit® NE30D y Eudragit® NE40D. Preferentemente, el copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional es Eudragit® NE30D. El copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 35 % en peso de la composición de recubrimiento.  
55

En una realización, el poli glicol se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000 y polietilenglicol 20000. El poli glicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición de recubrimiento. Preferentemente, el poli glicol es polietilenglicol 8000.  
60

La adición de excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición de recubrimiento se contempla y puede incluir agentes anti-pegajosidad, agentes emulsionantes, agentes hidrófilos, agentes anti-espumantes, saborizantes, colorantes, edulcorantes y cualquier combinación de los mismos. El agente anti-pegajosidad preferido es talco, el  
65

agente hidrófilo preferido es hidroxipropil metilcelulosa, el agente anti-espumante preferido es simeticona y el agente emulsionante preferido es mono-oleato de sorbitán de polioxietileno y el colorante preferido es dióxido de titanio.

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se dirige a nuevas dispersiones acuosas de copolímeros de éster neutro sin ningún grupo funcional adecuados para su uso como recubrimientos para formas de dosificación de fármacos de liberación controlada o sostenida. La formulación de recubrimiento es bastante versátil en que puede usarse para recubrir una diversidad de fármacos y puede manipularse fácilmente para obtener el perfil de liberación del fármaco deseado. En  
10 otra realización, la invención consiste en una composición farmacéutica de liberación controlada, en una realización, un comprimido, que comprende al menos una forma de un agente terapéuticamente activo, en el que la composición farmacéutica comprende un núcleo y un recubrimiento estable de liberación controlada de la invención.

#### I. Núcleos

15 El núcleo comprende una cantidad eficaz de un agente terapéuticamente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una realización un lubricante, un aglutinante y/o una carga y opcionalmente un deslizante así como otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Se contempla una amplia diversidad de agentes farmacéuticamente activos. Estos incluyen pero no se limitan a anti-tusivos, antihistamínicos, descongestivos, alcaloides, suplementos minerales, vitaminas, antiácidos, resinas de intercambio iónico, anti-colesterolémicos, agentes anti-lípidos, antiaritmicos, antipiréticos, analgésicos, supresores del apetito, antidepresivos, expectorantes, agentes anti-ansiedad, agentes antiúlceras, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, antagonistas opioideos, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, antibióticos,  
25 antivíricos, psicotrópicos, antimaníacos, estimulantes, agentes gastrointestinales, sedantes, agentes antidiarreicos, fármacos antianginales, vasodilatadores, fármacos antihipertensores, vasoconstrictores, tratamientos para migraña, antiinfectivos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos anti-tumorales, anticoagulantes, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, anti-nauseas, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglucémicos, agentes tiroideos y antitiroideos, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, aditivos minerales y nutricionales, fármacos antiobesidad, fármacos anabólicos, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, antagonistas de H<sub>2</sub>, fármacos antiuricémicos. Las mezclas son funcionales dependiendo del tipo de fármacos. El experto en la materia sabrá, basado en su conocimiento técnico, qué combinaciones de fármacos son aceptables. El agente o agentes terapéuticamente activos están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 99 % en peso de los núcleos. La cantidad presente es altamente dependiente del agente o agentes, el perfil de liberación controlada deseado y la resistencia de la forma de dosificación deseada. También se contemplan diferentes formas del agente terapéuticamente activo. Una forma del agente terapéuticamente activo puede ser los enantiómeros de forma individual ópticamente activos del agente terapéuticamente activo. Las sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo las sales de adición farmacéuticamente aceptables, del agente o agentes terapéuticamente activos también son adecuadas. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden ser la sal de clorhidrato, la sal de bromhidrato, la sal de yodhidrato, la sal de sacarinato etc.  
40

Los deslizantes mejoran la capacidad de fluidez del polvo de excipiente reduciendo la fricción intraparticulada. Esto es especialmente importante durante la producción de comprimidos a altas velocidades de producción y durante la compactación directa. Los ejemplos de deslizantes incluyen pero no se limitan a almidón, talco, lactosa, estearatos (tales como por ejemplo estearato magnésico, óxido magnésico, silicato cálcico, Carbosil™, sílice coloidal (Syloid™) y aerogeles de dióxido de silicio. Los deslizantes, si están presentes, varían en cantidades de más de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 %, siendo típicas cantidades de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso.  
50

Los lubricantes aseguran que la formación y la eyección de comprimidos pueden darse con baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz. La alta fricción durante la formación de comprimidos puede provocar una serie de problemas, incluyendo calidad del comprimido inadecuada (taconado o incluso fragmentación de los comprimidos durante la eyección y arañazos verticales en los bordes del comprimido) y pueden incluso detener la producción. Los lubricantes se incluyen de esta manera en casi todas las formulaciones de comprimidos. Tales lubricantes incluyen pero no se limitan a ácido adípico, estearato magnésico, estearato de cinc, aceites vegetales hidrogenados, cloruro sódico, esterotex, polioxietileno, monoestearato de glicerilo, talco, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico, estearil fumarato sódico, aceite mineral ligero y pueden emplearse similares, prefiriéndose estearil fumarato sódico. Los ésteres de ácidos grasos cerosos, tales como behenato de glicerilo, vendido como productos "Compritol™", pueden usarse. Otros lubricantes comerciales útiles incluyen "Stear-O-Wet™" y "Myvatex™ TL". Las mezclas son funcionales. Los lubricantes se usan en cantidades que varían típicamente de más de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 %, prefiriéndose de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5,0 % en peso del comprimido.  
60

65 Se conoce bien en la técnica que además de reducir la fricción, los lubricantes pueden provocar cambios indeseables en las propiedades de un comprimido. La presencia de un lubricante en el polvo de excipiente se cree

- que interfiere de forma perjudicial con la unión entre las partículas durante la compactación y de esta manera reduce la resistencia del comprimido. Debido a que muchos lubricantes son hidrófobos, la desintegración y la disolución del comprimido normalmente se retrasan por la adición de un lubricante. Tales efectos negativos están fuertemente relacionados con la cantidad de lubricante presente. Otras consideraciones conocidas en la técnica incluyen la manera en que se mezcla un lubricante, el tiempo de mezcla total y la intensidad de mezcla. Para evitar estos efectos negativos, las sustancias hidrófilas pueden sustituirse por los lubricantes hidrófobos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agentes tensioactivos y polietilenglicol. También puede usarse una combinación de sustancias hidrófilas e hidrófobas.
- 5
- 10 Los antiadherentes reducen la adhesión entre la mezcla de polvo de excipiente y las caras de los troqueles y de esta manera previenen que las partículas se peguen a los troqueles, un fenómeno conocido en la técnica como "pegarse" o "cogerse" y está afectada por el contenido de humedad del polvo. Un ejemplo de antiadherente es celulosa microcristalina. Muchos lubricantes tales como estearato magnésico tienen también propiedades antiadherentes. Sin embargo, otras sustancias con capacidad limitada para reducir la fricción pueden actuar también como antiadherentes. Tales sustancias incluyen por ejemplo talco y almidón. Las mezclas son funcionales. Los antiadherentes, si están presentes, varían de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 % en peso del comprimido dependiendo del antiadherente que se usa.
- 15
- 20 Los sorbentes son sustancias que son capaces de sorber algunas cantidades de fluidos en un estado aparentemente seco. De esta manera, pueden incorporarse aceites o soluciones de fármacos oleaginosos en una mezcla en polvo, que se granula y se compacta en comprimidos. Otros ejemplos de sustancias sorbentes incluyen celulosa microcristalina y sílice.
- 25 Los diluyentes o cargas se añaden para aumentar el peso voluminoso de la mezcla resultando en un tamaño práctico para la compresión. El diluyente o la carga ideales deben cumplir una serie de requisitos, tales como: ser químicamente inertes, no ser higroscópicos, ser biocompatibles, poseer buenas propiedades biofarmacéuticas (por ejemplo, solubles en agua o hidrófilas), buenas propiedades técnicas (tales como capacidad de compactación y capacidad de dilución), tener un sabor aceptable y ser baratos. Como una sustancia única no puede cumplir todos estos requisitos, diferentes sustancias han ganado uso como diluyentes o cargas en comprimidos.
- 30
- 35 La lactosa es una carga común en comprimidos. Posee una serie de buenas propiedades de carga, por ejemplo se disuelve rápidamente en agua, tiene un sabor agradable, no es higroscópica y es bastante no reactiva y muestra buena capacidad de compactación. Otros azúcares o azúcares de alcohol, tales como glucosa, sacarosa, sorbitol y manitol, se han usado como cargas alternativas a la lactosa, principalmente en pastillas para chupar o comprimidos masticables debido a su sabor agradable. El manitol tiene un calor negativo de solución e imparte una sensación de enfriamiento cuando se chupa o se mastica.
- 40
- 45 Aparte de los azúcares, quizá las cargas más ampliamente usadas son celulosas en formas en polvo de diferentes tipos. Las celulosas son biocompatibles, químicamente inertes y tienen buenas propiedades de formación de comprimidos y desintegrantes. Se usan por lo tanto también como aglutinantes en seco y desintegrantes en comprimidos. Son compatibles con muchos fármacos pero, debido a su higroscopicidad, pueden ser incompatibles con fármacos propensos a hidrolizar en estado sólido. El tipo más común de polvo de celulosa usado en formulación de comprimidos es celulosa microcristalina.
- 50
- 55 Otro ejemplo importante de un diluyente o una carga es fosfato cálcico dibásico y tribásico, que es insoluble en agua y no higroscópico pero es hidrófilo, es decir, fácilmente humectable por agua. Otro ejemplo de diluyentes incluye pero no se limita a almidón di- y tri-básico, carbonato cálcico, sulfato cálcico y almidones modificados. Muchos diluyentes se comercializan en forma de "compresión directa", que añade otras propiedades deseables, tales como fluidez y unión. No hay intervalos típicos usados para los diluyentes, ya que la dosis marcada y el tamaño de un comprimido son variables que influyen en la cantidad de diluyente que debe usarse.
- 60
- 65 Los aglutinantes (a veces denominados también adhesivos) se añaden para asegurar que los comprimidos puedan formarse con la resistencia mecánica requerida. Los aglutinantes pueden añadirse de diferentes formas: (1) Como un polvo seco, que se mezcla con otros ingredientes antes de la aglomeración húmeda; (2) Como una solución, que se usa como líquido de aglomeración durante la aglomeración húmeda. Tales aglutinantes se denominan a menudo "aglutinantes de solución" y (3) Como un polvo seco, que se mezcla con los otros ingredientes antes de la compactación (golpeteo o formación de comprimidos). Tales aglutinantes se denominan normalmente "aglutinantes secos". Los aglutinantes de solución tradicionales comunes son almidón, sacarosa y gelatina. Los aglutinantes más comúnmente usados con propiedades adhesivas mejoradas, son polímeros tales como polivinilpirrolidona y derivados de celulosa tales como por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa. Los ejemplos de aglutinantes secos incluyen celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada. Otros ejemplos de aglutinantes incluyen pero no se limitan a almidones pregelatinizados, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, poliácridamidas, poliviniloxazolidona y polivinilalcoholes. Los aglutinantes, si están presentes, varían en cantidades de aproximadamente más de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 25 % dependiendo del aglutinante usado.

El proceso de fabricación del núcleo puede ser como sigue. El al menos un agente terapéuticamente activo se granula primero con el al menos un aglutinante, en una realización un granulador, pero no necesariamente un granulador de lecho fluidizado. El al menos un aglutinante se disuelve o se dispersa en primer lugar en un disolvente adecuado, en una realización agua. La solución o la suspensión del al menos un aglutinante después se pulveriza sobre el al menos un agente terapéuticamente activo en un granulador, en una realización un granulador de lecho fluidizado. Por ejemplo, los granuladores de lecho fluidizado fabricados por Glatt (Alemania) o Aeromatic (Suiza) pueden usarse para este funcionamiento. Un proceso alternativo puede ser para usar un mezclador convencional o de alta cizalla para la granulación. Si es necesario, el al menos un agente terapéuticamente activo puede mezclarse con una carga, antes de la etapa de granulación. Los gránulos una vez secos pueden mezclarse con los otros excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para mejorar el procesamiento. La mezcla de gránulos (en una realización con el al menos un lubricante) y opcionalmente al menos un deslizante se presionan en comprimidos. Alternativamente, el al menos un agente terapéuticamente activo y el al menos un lubricante pueden mezclarse en un granulador, en una realización un granulador de lecho fluidizado, y calentarse al punto de fusión del al menos un lubricante para formar gránulos. Esta mezcla puede mezclarse después con al menos una carga adecuada y comprimirse en comprimidos. Además, es posible mezclar el al menos un agente terapéuticamente activo y el al menos un lubricante (en una realización alcohol polivinílico) en un granulador, en una realización un granulador de lecho fluidizado, y después presionar los gránulos resultantes en comprimidos. Los comprimidos pueden obtenerse mediante técnicas convencionales, en una realización en una prensa (rotatoria) (por ejemplo Manesty Betapress®) ajustada con punzones adecuados. Los comprimidos resultantes se denominan en lo sucesivo en el presente documento núcleos de comprimido.

Los núcleos de comprimido se recubren después con el recubrimiento semi-permeable diseñado para lograr una liberación controlada del al menos un agente terapéuticamente activo.

## II. Formulación de recubrimiento

Los copolímeros de éster neutros particularmente útiles sin ningún grupo funcional que constituyen el recubrimiento de la invención descritos en el presente documento son Eudragit® NE30D, Eudragit® NE40D (Röhm America LLC). El polímero preferido es Eudragit® NE30D y está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 35 % en peso del recubrimiento dependiendo del agente terapéuticamente activo usado y del perfil de liberación controlada deseado. Los agentes hidrófilos pueden incluirse también en el recubrimiento para promover la humectación del recubrimiento cuando están en contacto con fluidos gastrointestinales. Tales agentes hidrófilos incluyen polímeros solubles en agua hidrófilos tales como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC) y combinaciones de los mismos. HPMC es el polímero soluble en agua hidrófilo preferido. Si los agentes hidrófilos han de incluirse en la composición de recubrimiento los agentes deben estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición de recubrimiento, preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición de recubrimiento y más preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición de recubrimiento.

La formulación de recubrimiento también comprende un poli glicol con un punto de fusión mayor que 55 °C. El poli glicol se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000 y polietilenglicol 20000. El poli glicol preferido es polietilenglicol 8000. El poli glicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición de recubrimiento. Otros derivados de poliglicol adecuados que tienen un punto de fusión de al menos 55 grados C pueden ser, pero no se limitan a, Poloxámero 188, Poloxámero 338, Poloxámero 407, Óxidos de Polietileno, Éteres de Alquilo de Polioxi-etileno y Estearatos de Polioxi-etileno.

Además de los copolímeros y el poli glicol, la formulación de recubrimiento comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes pueden incluir pero no se limitan a agentes anti-pegajosidad, agentes emulsionantes, agentes anti-espumantes, saborizantes, colorantes, etc. Se sabe en la técnica que dependiendo de la función principal destinada, los excipientes pueden afectar a las propiedades del recubrimiento de una serie de formas y muchas sustancias usadas en las formulaciones de recubrimiento pueden describirse de esta manera como multifuncionales. Un trabajador experto conocerá, basado en su conocimiento técnico, qué excipientes farmacéuticamente aceptables son adecuados para la composición de recubrimiento de liberación controlada deseada.

La pegajosidad de las películas poliméricas es importante para el recubrimiento de formas de dosificación sólidas y para la posterior etapa de curado (tratamiento térmico posterior al recubrimiento). Durante el recubrimiento con polímeros celulósicos o bien acrílicos, puede ocurrir una aglomeración indeseada y a veces irreversible de varios gránulos o perlas o, en el peor caso, del lote completo, especialmente a temperaturas de procesamiento de producto más altas. En consecuencia, es deseable la adición de agentes anti-pegajosidad a las formulaciones de recubrimiento. Los agentes anti-pegajosidad que pueden usarse incluyen pero no se limitan a ácido adípico, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de cinc, aceites vegetales hidrogenados, esterotex, monoestearato de glicerilo, talco, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico y pueden emplearse similares. El talco es el agente anti-pegajosidad preferido. El talco puede funcionar también como un agente

mojante. Las mezclas de los agentes anti-pegajosidad son funcionales. La cantidad de agente anti-pegajosidad en la composición de recubrimiento está preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % en peso de la dispersión de recubrimiento y más preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 7 % en peso de la dispersión de recubrimiento.

Los agentes anti-espumantes, que pueden incluirse en la composición de recubrimiento de la invención incluyen aceite de silicio o simeticona, siendo la simeticona el agente anti-espumante preferido. El agente anti-espumante, si está presente, está presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 0,5 % en peso de la composición de recubrimiento y preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,4 % en peso de la composición de recubrimiento.

La inclusión de un agente o agentes emulsificantes (también denominados emulsionantes o emulgentes) es necesaria para facilitar la emulsificación real durante la fabricación del recubrimiento, y además asegurar la estabilidad de la emulsión durante la vida útil del producto. Los agentes emulsionantes útiles para la composición de recubrimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a materiales de origen natural y sus derivados semi sintéticos, tales como los polisacáridos, así como ésteres de glicerol, éteres de celulosa, ésteres de sorbitán y polisorbatos. Las mezclas son funcionales. El agente emulsionante preferido es Polisorbato 80 (mono-oleato de sorbitán de polioxi-etileno) (Tween 80). El agente o agentes emulsificantes están presentes en una cantidad hasta aproximadamente el 0,5 % en peso de la composición de recubrimiento y preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 % en peso de la composición de recubrimiento.

Cualquier colorante permitido en una fórmula de recubrimiento de película es invariablemente un color insoluble en agua (pigmento). Los pigmentos tienen ciertas ventajas sobre los colores hidrosolubles en que tienden a ser más químicamente estables hacia la luz, proporcionan mejor opacidad y poder de cubrimiento y optimizan la permeabilidad de una película dada al vapor de agua. Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio y Lacas de aluminio. Las mezclas son funcionales. El pigmento preferido es dióxido de titanio. El pigmento o colorante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición de recubrimiento, preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 % en peso de la composición de recubrimiento.

El recubrimiento puede aplicarse sobre un núcleo que comprende una cantidad eficaz del agente terapéuticamente activo mediante un procedimiento, que implica la atomización (pulverizado) de la solución o suspensión de recubrimiento sobre un lecho de los núcleos de comprimido. Algunos ejemplos del equipo adecuado para el recubrimiento de película incluyen: Accela Cota (Manesty Machines, Liverpool, RU), Hi-Coater (Freund Company, Japón), Driacoater (Driam Metallprodukt GmbH, Alemania), HTF/150 (GS, Italia) e IDA (Dumoulin, Francia). Los ejemplos de unidades que funcionan en un principio de lecho fluidizado incluyen: Aeromatic (Fielder, Suiza y RU) y Glatt AG (Suiza). El aparato preferido y más ampliamente usado es el Accela Cota.

El fluido de recubrimiento se transporta al aparato de recubrimiento desde una bomba peristáltica a la velocidad deseada y se pulveriza sobre los núcleos de comprimido rotativos o fluidizantes. Los núcleos de comprimido se precalientan a aproximadamente 30 °C. Durante el proceso de recubrimiento, el intervalo de temperatura del producto se mantiene entre aproximadamente 25 °C y 35 °C ajustando la velocidad de flujo del aire de entrada y de salida, la temperatura del aire de entrada y la velocidad de pulverizado. Se aplica una única capa de recubrimiento y una vez que se completa el pulverizado, los núcleos de comprimido recubiertos se secan entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 3-5 minutos a una velocidad de recipiente baja y flujo de aire bajo. El recipiente se reajustó a velocidad de desplazamiento y el secado continuó durante 12-15 minutos.

Los núcleos de comprimido recubiertos se colocan sobre una bandeja y se curan /tratamiento térmico posterior al recubrimiento) en un horno eléctrico o de vapor a una temperatura por encima de la temperatura del punto de fusión del polietilenglicol o el derivado del mismo. La temperatura de curado es preferentemente mayor que el punto de fusión del polietilenglicol o el derivado del mismo. El tiempo de curado es preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 horas. Los comprimidos recubiertos curados se enfrían posteriormente a temperatura ambiente.

Los descubrimientos desvelados en el presente documento son particularmente sorprendentes a la luz de las enseñanzas de la técnica anterior con respecto a Eudragit® NE30D. Como se menciona anteriormente, Eudragit® NE30D tiene una baja Tg y el uso de plastificantes, tales como polietilenglicol o sus derivados, no se recomienda. De hecho, como se menciona anteriormente, la técnica anterior enseña que la adición de plastificantes puede ser perjudicial para Eudragit® NE30D. Sorprendentemente, sin embargo, los solicitantes han descubierto que la adición de polietilenglicol o sus derivados en las cantidades descritas en el presente documento y el curado de los comprimidos recubiertos a aproximadamente la temperatura de fusión del polietilenglicol proporcionan una liberación controlada del agente terapéuticamente activo. Además, se descubrió que los núcleos de comprimido recubiertos eran estables en el tiempo. El perfil de disolución deseado obtenido proporciona un tiempo de retraso controlable tal como en un perfil de Weibull de forma S. Esto es un resultado sorprendente y no se enseña en la técnica anterior. El tiempo de retraso controlado y el perfil de disolución deseado pueden lograrse mediante un único recubrimiento.

Como se verá a partir de los ejemplos no limitantes descritos a continuación, el recubrimiento de la invención es bastante versátil. La longitud y el tiempo del retraso se controlan por la velocidad de hidratación y el grosor del recubrimiento. La velocidad de liberación del fármaco posterior al retraso se determina por el grosor y la permeabilidad del recubrimiento hidratado. De esta manera, es posible regular la velocidad de hidratación y la permeabilidad del recubrimiento de tal manera que puede lograrse el perfil deseado del fármaco de liberación controlada. No hay grosor de recubrimiento preferido, ya que dependerá del fármaco a usarse en el núcleo y también el perfil de liberación controlada deseado. Otros parámetros en combinación con el grosor del recubrimiento incluyen variar las concentraciones de alguno de los ingredientes de la composición de recubrimiento estable de la invención descrita y/o variar la temperatura de curado y la longitud de curado de los núcleos de comprimido recubiertos. El experto en la materia conocerá qué parámetros o combinación de parámetros cambiar para un perfil de liberación controlada deseado.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

15 EJEMPLO 1 COMPRIMIDOS DE METFORMINA HCL

1.1. PREPARACIÓN DEL NÚCLEO DE COMPRIMIDO

La siguiente formulación se preparó para comprimidos resistentes de 500 mg de Metformina HCl.

Ingredientes	% p/p
Metformina HCl	95,70
Dióxido de silicio*	0,50
Alcohol polivinílico (PVA)**	1,80
Behenato de glicerilo atomizado***	2,00
Total	100,00

\* Aerosil 200.  
 \*\* El PVA se prepara como una solución al 4 % (p/p) en agua purificada. El agua purificada no se considera como parte del lote teórico ya que se evapora durante el secado del núcleo en el granulador de lecho fluido.  
 \*\*\* Compritol 888 ATO

Toda la metformina y el dióxido de silicio se transfirió a un mezclador V y se mezcló durante aproximadamente 10 min. El material mezclado se descargó después bajo los siguientes parámetros del proceso:

Temperatura de Granulación (°C)	35-45
Volumen de Aire (m/s)	0,5-3,0
Presión de Aire de Atomización (kPa; Bar)	50,0-200,0; 0,5-2,0
Velocidad de Pulverizador de Fluido (g/min)	3-11
Temperatura de Secado (°C)	45-55

El % LOD de los gránulos después de secar fue NMT 3 % como se determinó por el equilibrio de humedad.

Después de secar, se midió el tamaño de los gránulos a través de un tamiz de 0,71 mm. Los gránulos tamizados se transfirieron después a un mezclador V y se mezclaron con el resto de la lactosa y todo el behenato de glicerilo atomizado durante aproximadamente 10 min. Finalmente, se añadió el estearato magnésico y se llevó a cabo la mezcla durante aproximadamente 5-10 minutos más.

El perfil de disolución de los núcleos de comprimido comprimidos se determinó bajo las siguientes condiciones:

Medio: 900 ml de agua  
 Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

Los núcleos de comprimido son de liberación inmediata. La liberación de metformina HCl de los núcleos de comprimido se descubrió ser aproximadamente el 100 % en aproximadamente 30 min.

1.2. RECUBRIMIENTO DEL NÚCLEO

Se prepararon las siguientes tres formulaciones de recubrimiento:

Ingredientes	Recubrimiento MA (%)	Recubrimiento MB (%)	Recubrimiento MC (%)
<b>Eudragit NE30D</b>	25,33	26,97	27,03
<b>Talco 400</b>	6,84	5,30	5,32
<b>HPMC 606</b>	5,98	2,47	2,25
<b>PEG 8000</b>	2,14	2,25	2,25
<b>Dióxido de Titanio</b>	1,71	1,35	1,35
<b>Someticona</b>	0,39	0,31	0,31
<b>Tween 80</b>	0,34	0,23	0,23
<b>Agua Purificada</b>	57,27	61,12	61,26
<b>Total</b>	100,00	100,00	100,00

5 Los núcleos de comprimido de metformina se recubrieron después con una de las formulaciones de recubrimiento. El proceso de recubrimiento se llevó a cabo en un aparato Glatt GPCG-1 equipado con una cámara de recubrimiento sin una columna Wuster. El tamaño de malla del tamiz del fondo fue 200 µm y el tamaño de la boquilla de pulverizado fue 1 mm.

La formulación de recubrimiento se preparó como sigue:

	<b>Materiales</b>
<b>Componente A</b>	Eudragit NE30D
	Agua
<b>Componente B</b>	HPMC 606
	Agua
<b>Componente C</b>	Simeticona (DOW CORNING®)
	Agua
<b>Componente D</b>	Tween 80
	Agua
<b>Componente E</b>	Componente D+C
<b>Componente F</b>	Talco
	PEG 8000 (MT)
	Dióxido de Titanio
	Agua
<b>Dispersión de recubrimiento Final G (A +B+C+D+E+F)</b>	

10

#### 1.2.1 Preparación del Componente A

Se transfiere agua a un envase de acero inoxidable de un mezclador de alta cizalla Silverson y el mezclador se encendió a una velocidad baja continua para producir una mezcla suficiente. Toda el agua asignada se añade a la dispersión de Eudragit NE 30D y se mezcla durante aproximadamente 10 min usando un Mezclador Caframo.

15

#### 1.2.2 Preparación del Componente B

20 Todo el Pharmacoat 606 se añade a 65 ± 5 °C de agua y se mezcla durante aproximadamente 5 min usando un mezclador de alta cizalla Silverson a una velocidad baja.

1.2.3 Preparación del Componente C

Toda la simeticona se coloca en un vaso de precipitados de 100 ml al que se añaden 50 g de agua y se mezcla hasta uniformidad

5

1.2.4 Preparación del Componente D

Todo el Tween 80 se transfiere a un vaso de precipitados de 100 ml al que se añaden 50 g de agua y se mezcla hasta que todo el Tween 80 se disuelve.

10

1.2.5 Preparación del Componente E

La Dispersión E se prepara mezclando uniformemente el componente D y el componente C.

15

1.2.6 Preparación del Componente F

El agua se transfiere a un recipiente de acero inoxidable de un mezclador de alta cizalla Silverson y el mezclador se encendió a una velocidad baja continua para producir un vértice suficiente. El PEG se añade gradualmente al vértice y se mezcla hasta que todo el PEG se disuelve. Los Componentes B y E se añaden a continuación y la mezcla se continúa durante 5 min. SE añade todo el talco y el dióxido de titanio y se mezcla durante otros 15 min.

20

1.2.7 Preparación de la Dispersión de Recubrimiento Final G

El Componente F se añade lentamente al componente A mientras se agita.

25

Los parámetros de procesamiento para recubrir los núcleos de comprimido fueron como sigue:

Temperatura de Recubrimiento (°C)	30-32
Volumen de Aire (m/s)	4,0-6,5
Presión de Aire de Atomización (kPa; Bar)	130,0-230,0; 1,3-2,3
Velocidad de Pulverizador de Fluido de Recubrimiento (g/min)	3-6
Temperatura de Secado (°C)**	30-35
** Los comprimidos recubiertos se secaron durante aproximadamente 3 min.	

30

Después de la aplicación del recubrimiento los comprimidos se curaron en un horno a  $62 \pm 2$  °C durante aproximadamente 2 horas. Esta temperatura está por encima de la temperatura de fusión del polietilenglicol 8000.

35

Los núcleos de comprimido de metformina se recubrieron a continuación con una de las formulaciones de recubrimiento MA, MB o bien MC, hasta una ganancia de peso de bien el 14 % o bien el 16 % p/p en peso del núcleo de comprimido y se curaron en un horno a entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 75 °C durante entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 15 horas.

40

Los ensayos de disolución de los núcleos de comprimido recubiertos se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones de disolución:

Medio: 900 ml de agua.

Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

45

Los resultados se presentan en la Tabla 1 como un % de liberación en el medio de la metformina HCl total en el comprimido:

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MA hasta una ganancia de peso del 16 %</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MB hasta una ganancia de peso del 14 %</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MC hasta una ganancia de peso del 14 %</b>
0	0	0	0
1	21,15	11,26	7,04
2	50,35	24,4	16,59
3	73,8	38,12	26,69

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MA hasta una ganancia de peso del 16 %</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MB hasta una ganancia de peso del 14 %</b>	<b>Núcleos de comprimido recubiertos con formulación de recubrimiento MC hasta una ganancia de peso del 14 %</b>
4	89,73	52,75	38,02
5	98,65	66,73	50,56
6	102,24	79,25	63,31
7	103,55	88,78	74,98
8	-	95,41	84,71
9	-	99,42	91,92
10	-	101,76	96,47
11	-	103,05	99,45
12	-	103,86	101,21

Se realizó un estudio para determinar el efecto de la temperatura de curado y la longitud del curado en la disolución de fármaco. La temperatura de curado se ajustó a 65 °C durante 1, 2 y 5 horas. El efecto en la disolución del fármaco a una temperatura de curado de 75 °C durante aproximadamente 2 horas también se determinó. Los ensayos de disolución de los comprimidos recubiertos en las diferentes temperaturas de curado y longitudes de tiempo se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones de disolución:

Medio: 900 ml de agua.

Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

Los resultados se presentan en la Tabla 2 como un % de liberación en el medio de la metformina HCl total en el comprimido:

<b>Tiempo (h)</b>	<b>MB (65 °C-60 min)</b>	<b>MB (65 °C -120 min)</b>	<b>MB (65 °C -300 min)</b>	<b>MB (75 °C -120 min)</b>
0	0	0	0	0
1	9,98	8,08	7	6,47
2	23,73	18,65	17,14	15,76
3	40,53	29,8	27,62	25,67
4	61,77	42,52	39,8	36,6
5	81,77	56,48	53,84	48,63
6	92,51	71,32	67,67	60,74
7	-	80,94	79,85	72,57
8	-	86,35	88,24	82,13
9	-	90,36	92,96	88,28
10	-	92,69	95,47	91,68
11	-	94,87	97,57	94,02
12	-	96,14	98,39	95,67
13	-	97,37	99,23	96,93
14	-	98,21	99,69	97,56
15	-	98,71	99,97	98,33
16	-	99,47	100,37	98,83

Se realizó un estudio para determinar el efecto de la temperatura de curado y el tiempo en la disolución del fármaco. La temperatura de curado se ajustó a 55 °C durante 5 y 16 horas. El efecto en la disolución del fármaco a temperaturas de curado de 70 °C durante aproximadamente 2 horas también se determinó. Los ensayos de disolución de los comprimidos recubiertos bajo las diferentes temperaturas de curado y longitudes de tiempo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones de disolución:

Medio: 900 ml de agua.

Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

Los resultados se presentan en la Tabla 3 como un % de liberación en el medio de la metformina HCl total en el comprimido:

TABLA 3				
Tiempo (h)	Núcleos de comprimido	MC (55 °C - 5 h)	MC (55 °C - 16 h)	MC (70 °C - 2 h)
0	0	0	0	0
1	103,92	13,08	11,86	7,04
2	-	37,54	32,76	16,59
3	-	54,51	54,39	26,69
4	-	67,48	67,85	38,02
5	-	78,38	78,89	50,56
6	-	87,14	88,15	63,31
7	-	93,31	93,43	74,98
8	-	96,5	96,12	84,71
9	-	98,11	97,55	91,92
10	-	99,11	98,36	96,47
11	-	99,51	98,82	99,45
12	-	99,91	99,13	101,21

5 La influencia del recubrimiento en diferentes medios de disolución con respecto al agua se determinó como sigue:

Medio: agua, HCl 0,1 N (pH 1,2) + Citramida o tampón fosfato pH 5,8 + Citramida.

Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

10 Los resultados se presentan en la Tabla 4 como un % de liberación en el medio de la metformina HCl total en el comprimido:

TABLA 4						
Tiempo (h)	MC agua	MB agua	MC pH 5,8+Citramida	MC pH 1,2+Citramida	MB pH 5,8+Citramida	MB pH 1,2+Citramida
0	0	0	0	0	0	0
1	7,04	11,26	5,62	5,74	8,61	8,98
2	16,59	24,4	13,28	13,39	19,69	20,58
3	26,69	38,12	20,99	20,83	31,23	31,96
4	38,02	52,75	29,47	28,94	43,42	43,46
5	50,56	66,73	38,99	37,84	56,09	54,97
6	63,31	79,25	49,47	47,76	68,35	66,08
7	74,98	88,78	60,68	58,06	78,89	76,22
8	84,71	95,41	72,25	68,75	86,79	84,81
9	91,92	99,42	81,02	77,34	92,06	89,75
10	96,47	101,76	86,63	83,99	95,01	92,56
11	99,45	103,05	90,01	87,32	96,72	94,64
12	101,21	103,86	92,45	90,03	97,77	95,52
13	102,36	104,25	94,27	92,21	98,49	96,58
14	103,38		95,51	93,2	98,97	96,79
15	104,06		96,61	94,45	99,34	97,45
16	104,77		97,46	95,47	99,6	97,74

15 La estabilidad del comprimido recubierto con formulación MD recubierto al 16 % en peso de ganancia almacenada a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) se determinó a intervalos periódicos durante un periodo de 10 meses determinando la disolución de la metformina bajo las siguientes condiciones:

Medio: 900 ml de agua

Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

- 5 Los datos de disolución se presentan en la Tabla 5 como un % de liberación en el medio de la metformina HCl total en el comprimido:

TABLA 5						
Time (h)	0 Meses	1 Mes	2 Meses	3 Meses	6 Meses	10 Meses
1	7	5,3	7,3	8,3	3,3	9,7
2	16,6	13,8	16,9	19,1	13,4	21,4
4	38	35	39,7	46,8	38	49,7
8	84,7	79	87,3	98,1	89,4	92,9
12	101,2	90,4	99,4	106,8	102,8	99,9

- 10 Se llevó a cabo un estudio comparativo para determinar la biodisponibilidad que sigue a la administración de un comprimido de metformina de dosis única (Tablas 6 y 7) o un comprimido de metformina de dosis múltiple (Tabla 8) de la invención

TABLA 6			
Tiempo (H)	Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 00F167)	Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 07(C)/00 500 XL-HT))	Glucófago 500 mg, b.i.d. (n.º de lote C8J247A)
0	0,00 ± 0,00	12,68 ± 39,85	2,51 ± 9,71
2	7,37 ± 15,46	53,96 ± 31,93	73,39 ± 59,00
4	343,92 ± 146,45	164,46 ± 65,57	200,20 ± 114,59
5	476,22 ± 151,89	176,46 ± 80,87	485,69 ± 188,37
6	390,96 ± 129,93	146,23 ± 65,48	630,49 ± 161,58
7	325,99 ± 104,84	116,62 ± 59,84	707,85 ± 215,67
8	284,59 ± 104,39	97,20 ± 51,97	651,46 ± 183,34
9	242,05 ± 95,88	85,26 ± 47,76	466,04 ± 128,06
10	204,51 ± 86,24	77,24 ± 43,17	259,19 ± 78,14
12	127,37 ± 62,84	49,53 ± 28,71	158,77 ± 42,42
16	60,11 ± 37,32	21,02 ± 19,97	55,69 ± 16,58
20	40,52 ± 30,87	15,63 ± 16,54	25,93 ± 19,96
24	19,64 ± 23,26	9,49 ± 14,00	6,01 ± 12,75

TABLA 7									
SUJETO	Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 00F167)			Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 07(C)/00 500 XL-HT))			Glucófago 500 mg, b.i.d. (n.º de lote C8J247A)		
	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>
1	423,94	3203,04	5,0	296,51	1589,86	5,0	901,58	5608,64	3,0
2	357,51	4267,79	10,0	.	.	.	.	.	.
3	318,39	1602,89	5,0	216,55	1842,90	5,0	447,61	2971,16	5,0
4	489,60	2784,57	4,0	127,03	1447,85	4,0	510,26	3504,43	4,0
5	592,40	3864,41	5,0	166,35	1484,23	5,0	735,54	5394,77	4,0
6	414,96	2295,36	5,0	175,21	1285,79	5,0	686,09	4258,03	4,0
7	419,53	3619,34	5,0	191,15	1415,17	5,0	520,19	3435,10	3,0
8	227,86	1548,93	5,0	203,87	1373,32	4,0	806,18	5076,93	3,0
9	664,24	4366,66	5,0	187,89	1779,67	5,0	697,26	4994,51	2,0
10	583,18	3398,15	5,0	144,69	978,64	5,0	1002,36	6098,66	4,0

TABLA 7									
	Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 00F167)			Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 07(C)/00 500 XL-HT)			Glucófago 500 mg, b.i.d. (n.º de lote C8J247A)		
SUJETO	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>
11	566,79	5048,15	6,0	173,95	1771,12	6,0	641,14	4709,57	5,0
12	573,18	3370,02	5,0	42,10	236,63	4,0	654,03	4208,54	4,0
13	302,20	2559,23	5,0	192,13	2090,60	5,0	586,54	4177,75	4,0
14	.	.	.	158,98	1152,05	4,0	1090,92	6671,03	5,0
16	625,70	4278,32	5,0	152,38	930,85	0,0	808,43	4882,53	4,0
19	640,76	3353,70	4,0	123,43	496,15	5,0	578,89	3108,53	2,0
20	768,94	4284,70	5,0	396,18	2689,22	5,0	1125,20	6308,03	4,0
<b>Media</b>	<b>498,1</b>	<b>3365,33</b>	<b>5,3</b>	<b>184,3</b>	<b>1410,25</b>	<b>4,5</b>	<b>737,0</b>	<b>4713,01</b>	<b>3,8</b>
<b>DE</b>	<b>151,9</b>	<b>1006,86</b>	<b>1,3</b>	<b>77,4</b>	<b>594,66</b>	<b>1,3</b>	<b>205,5</b>	<b>1133,00</b>	<b>0,9</b>
<b>CV (%)</b>	<b>30,5</b>	<b>29,92</b>	<b>25,6</b>	<b>42,0</b>	<b>42,17</b>	<b>29,3</b>	<b>27,9</b>	<b>24,04</b>	<b>24,8</b>
<b>GeoMedia</b>	<b>474,1</b>	<b>3199,36</b>	<b>5,1</b>	<b>168,4</b>	<b>1247,38</b>	<b>4,8</b>	<b>711,4</b>	<b>4581,55</b>	<b>3,6</b>
<b>Mín.</b>	<b>227,86</b>	<b>1548,93</b>	<b>4,00</b>	<b>42,10</b>	<b>236,63</b>	<b>0,00</b>	<b>447,61</b>	<b>2971,16</b>	<b>2,00</b>
<b>Máx.</b>	<b>768,94</b>	<b>5048,15</b>	<b>10,00</b>	<b>396,18</b>	<b>2689,22</b>	<b>6,00</b>	<b>1125,20</b>	<b>6671,03</b>	<b>5,00</b>

TABLA 8									
	Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 00F167)			Metformina HCl 500 mg ER Comprimidos, q.d. (n.º de lote 07(C)/00 500 XL-HT)			Glucófago 500 mg, b.i.d. (n.º de lote C8J247A)		
SUJETO	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	SUJETO	C <sub>máx</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	T <sub>máx</sub>	SUJETO	C <sub>máx</sub>
1	945,40	6232,57	5,0	872,61	5177,02	5,0	886,47	12899,68	3,0
3	722,90	8312,65	5,0	475,83	4403,99	5,0	628,12	10229,16	15,0
4	540,79	4332,49	4,0	155,28	1538,15	4,0	580,82	7692,77	3,0
5	1562,92	10130,87	5,0	401,35	3980,27	5,0	968,26	12011,86	3,0
6	770,21	5346,86	6,0	425,47	3514,28	4,0	821,17	10603,35	3,0
7	560,34	4490,96	5,0	409,97	3884,59	5,0	721,95	10518,02	4,0
8	1105,38	8133,56	5,0	442,39	4111,28	5,0	757,45	11971,60	4,0
9	727,04	4863,71	5,0	541,01	5228,69	5,0	977,96	12244,88	4,0
10	1150,00	7974,91	5,0	694,61	4673,33	5,0	1123,79	14656,81	4,0
11	983,35	6791,08	5,0	594,71	5228,49	6,0	817,43	10463,89	5,0
12	961,04	6548,23	5,0	454,24	4037,80	5,0	856,27	11769,61	4,0
13	963,88	8612,93	6,0	430,68	4788,57	5,0	734,24	12074,02	4,0
14				615,73	5939,67	5,0			
16	990,87	5890,99	5,0	359,87	3273,11	5,0	567,54	7890,22	3,0
19	835,28	4797,61	4,0	368,31	2801,78	4,0	893,94	11735,13	4,0
20	3835,55	11037,19	6,0	774,96	6522,10	5,0	970,78	15109,04	6,0
<b>Media</b>	<b>1110,3</b>	<b>6899,77</b>	<b>5,1</b>	<b>501,1</b>	<b>4318,94</b>	<b>4,9</b>	<b>820,4</b>	<b>11458,00</b>	<b>4,6</b>
<b>DE</b>	<b>795,1</b>	<b>2072,53</b>	<b>0,6</b>	<b>176,3</b>	<b>1222,75</b>	<b>0,5</b>	<b>158,5</b>	<b>2042,45</b>	<b>3,0</b>
<b>CV (%)</b>	<b>71,6</b>	<b>30,04</b>	<b>11,7</b>	<b>35,2</b>	<b>28,31</b>	<b>10,3</b>	<b>19,3</b>	<b>17,83</b>	<b>65,1</b>
<b>GeoMedia</b>	<b>973,3</b>	<b>6620,63</b>	<b>5,0</b>	<b>469,2</b>	<b>4119,36</b>	<b>4,8</b>	<b>805,7</b>	<b>11278,47</b>	<b>4,1</b>
<b>Mín.</b>	<b>540,79</b>	<b>4332,49</b>	<b>4,00</b>	<b>155,28</b>	<b>1538,15</b>	<b>4,00</b>	<b>567,54</b>	<b>7692,77</b>	<b>3,00</b>
<b>Máx.</b>	<b>3835,55</b>	<b>11037,19</b>	<b>6,00</b>	<b>872,61</b>	<b>6522,10</b>	<b>6,00</b>	<b>1123,79</b>	<b>15109,04</b>	<b>15,00</b>

EJEMPLO 2 COMPRIMIDOS DE BUPROPIÓN HCL

2.1. PREPARACIÓN DEL NÚCLEO DE COMPRIMIDO

5 La siguiente formulación se preparó para comprimidos resistentes de 300 mg y 150 mg de Bupropión HCl.

Ingredientes	% p/p
Bupropión HCl	93,75
alcohol polivinílico (PVA)*	3,31
Behenato de glicerilo atomizado**	2,94
Total	100,00

\*\* El PVA se prepara como una solución al 4,6 % (p/p) en agua purificada. El agua purificada no se considera como parte del lote teórico ya que se evapora durante el secado del núcleo en el granulador de lecho fluido.  
\*\*\* Compritol 888 ATO

10 Los comprimidos recubiertos se prepararon como se describe anteriormente para oxicodona HCl. Los gránulos se comprimieron bien en comprimidos de 320 mg (para comprimidos resistentes de 300 mg) o comprimidos de 160 mg (para comprimidos resistentes de 150 mg). El perfil de disolución de los comprimidos comprimidos se determinó bajo las siguientes condiciones:

Medio: 900 ml de agua  
Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C.

15 La liberación de bupropión HCl de los núcleos de comprimido se descubrió ser aproximadamente el 100 % en aproximadamente 30 minutos.

2.2 RECUBRIMIENTO DEL NÚCLEO

20 Las siguientes cuatro formulaciones de recubrimiento se prepararon para los núcleos de comprimido resistente de 300 mg de bupropión HCl:

Ingredientes	BA (% p/p)	BB (% p/p)	BC (% p/p)	BD (% p/p)	BE (% p/p)
Eudragit NE 30D (Líquido)	26,82	26,82	26,82	26,82	26,82
Talco 400	4,83	4,02	3,62	4,43	4,02
Dióxido de Titanio	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81
HPMC	2,01	2,82	3,22	2,41	2,82
PEG 8000	2,01	2,01	2,01	2,01	2,01
Simeticona	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Tween 80	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua purificada	63,22	63,22	63,22	63,22	63,22
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

25 Las siguientes dos formulaciones de recubrimiento se prepararon para los núcleos de comprimido resistente de 150 mg de bupropión HCl:

Ingredientes	BF (% p/p)	BG (% p/p)
Eudragit NE 30D (Líquido)	26,82	26,82
Talco 400	4,02	3,62
Dióxido de Titanio	0,81	0,81
HPMC 606	2,82	3,22
PEG 8000	2,01	2,01
Simeticona	0,2	0,2
Tween 80	0,1	0,1
Agua purificada	63,22	63,22
Total	100,00	100,00

## ES 2 627 842 T3

Los comprimidos de núcleo de 300 mg de bupropión HCl se recubrieron con una de las formulaciones de recubrimiento BA-BE al 15 % de ganancia de peso como se describe para los comprimidos de núcleo de metformina HCl. Los núcleos de comprimido recubiertos se curaron a  $62 \pm 2$  °C. Los ensayos de disolución de los núcleos de comprimido recubiertos se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones de disolución:

5

Medio: 900 ml de HCl 0,1 N o agua  
Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C.

10 Los resultados se presentan en la Tabla 9 y 10 como un % de liberación en HCl 0,1 N y agua respectivamente del bupropión HCl total en el comprimido de 300 mg:

<b>TABLA 9</b>				
<b>Tiempo (h)</b>	<b>BB</b>	<b>BC</b>	<b>BD</b>	<b>BE</b>
<b>0</b>	0	0	0	0
<b>1</b>	2,6	4,18	1,73	2,2
<b>2</b>	5,9	9,03	4,23	4,58
<b>3</b>	9	14,3	6,44	6,62
<b>4</b>	12	19,89	8,43	10,25
<b>5</b>	15,5	27,23	10,44	12,93
<b>6</b>	19,3	33,14	12,6	16,65
<b>7</b>	23,7	40,45	14,9	20,43
<b>8</b>	28,5	46,81	17,32	24,39
<b>9</b>	33,7	52,46	20,04	29,24
<b>10</b>	39,1	59,59	23	34,72
<b>11</b>	44,5	64,57	26,3	38,98
<b>12</b>	49,9	69,7	29,84	44,62
<b>13</b>	55	74,6	33,66	47,26
<b>14</b>	59,9	78,17	37,69	51,94
<b>15</b>	64,5	81,99	41,85	56,03
<b>16</b>	69	85,05	46,37	60,72
<b>17</b>		88,58	50,72	63,61
<b>18</b>		91,14	54,7	67,4
<b>19</b>		92,25	58,4	70,4
<b>20</b>		93,62	62,1	73,93
<b>21</b>		94,86	65,6	76,55
<b>22</b>		95,72	68,9	77,86
<b>23</b>		96,25	72,1	79,97
<b>24</b>		96,69	75,1	82,32

<b>TABLA 10</b>					
<b>Tiempo (h)</b>	<b>BA</b>	<b>BB</b>	<b>BC</b>	<b>BD</b>	<b>BE</b>
0	0	0	0	0	0
1	1	1,97	4,62	1,6	2,4
2	2,5	4,65	8,73	3,6	5,1
3	3,8	7,3	12,7	5,3	7,3
4	4,8	9,93	17,09	6,8	9,3
5	5,8	12,73	21,96	8,2	11,4
6	6,7	16	27,37	9,6	13,5
7	7,6	19,3	33,18	11	15,8
8	8,5	22,5	39,22	12,5	18,3
9	9,4	26	45,16	14	21

<b>TABLA 10</b>					
<b>Tiempo (h)</b>	<b>BA</b>	<b>BB</b>	<b>BC</b>	<b>BD</b>	<b>BE</b>
10	10,3	29,1	50,78	15,7	23,9
11	11,2	33,2	56,13	17,5	27,15
12	12,3	36,7	61,09	19,5	30,52
13	13,4	40,7	65,72	21,7	34,11
14	14,6	44,5	69,95	24,2	37,89
15	15,8	47,8	73,76	26,8	41,58
16	17,2	51,5	77,15	29,8	45,27
17		54,9	80,1	33,3	48,91
18		58,6	82,65	37,1	52,59
19		61,7	84,75	40,7	56,06
20		64,7	86,51	45,6	59,35
21		68,2	87,97	50,1	62,5
22		71,4	89,15	53,8	65,67
23		74,3	90,12	57,3	68,49
24		77	90,96	60,4	71,1

Los núcleos de comprimido de 150 mg se recubrieron con las formulaciones BF y BG a una ganancia de peso del 15 % y del 25 % respectivamente y se realizaron ensayos de disolución en estos comprimidos bajo las siguientes condiciones:

5

Medio: 900 ml de HCl 0,1 N

Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C.

10 Los datos de disolución se presentan en la Tabla 11 como un % de liberación en el medio del bupropión HCl total:

<b>TABLA 11</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>BG (25 % de ganancia de peso)</b>	<b>BF (15 % de ganancia de peso)</b>
0	0	0
1	1,61	2,89
2	5,75	6,9
3	9,89	10,83
4	14,3	15,3
5	19,3	20,38
6	24,58	25,98
7	29,97	31,91
8	35,18	37,86
9	40,18	43,79
10	44,87	49,29
11	49,33	54,64
12	53,55	59,58
13	57,49	64,28
14	61,33	68,63
15	64,87	72,65
16	68,24	76,34
17	71,41	79,71
18	74,32	82,7
19	77,05	85,31
20	79,55	87,52

TABLA 11		
Tiempo (h)	BG (25 % de ganancia de peso)	BF (15 % de ganancia de peso)
21	81,84	89,38
22	83,92	90,97
23	85,64	92,34
24	87,31	93,47

- La estabilidad del comprimido recubierto con la formulación BG se suplementó con dióxido de titanio al 0,65 % y pigmento de óxido de hierro sintético al 0,12 %. El comprimido se recubrió a una ganancia del 20 % en peso almacenado a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR) se determinó a intervalos periódicos durante un periodo de 3 meses determinando la disolución del bupropión bajo las siguientes condiciones:

Medio: 900 ml de HCl 0,1 N

Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C.

- 10 Los datos de disolución se presentan en la Tabla 12 como un % de liberación en el medio del bupropión HCl total en el comprimido:

TABLA 12			
Tiempo (h)	0 Meses	1 Mes	3 Meses
2	6,0	6,2	6,4
4	14,4	15,3	15,7
8	36,6	41,0	42,1
16	72,8	82,6	84,2
24	92,3	99,4	93,6

- 15 Se llevó a cabo un estudio comparativo para determinar la biodisponibilidad que sigue a la administración de un comprimido de bupropión de dosis única (Tablas 13 y 14) de la invención

TABLA 13			
Tiempo (h)	Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 02C-02/150-NE)	Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 03A-02/150-S)	Comprimidos de Bupropión HCl XL, 150 mg. (n.º de lote 02A063)
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
0,5	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
1	0,14 ± 0,51	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
1,5	1,37 ± 1,55	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
2	4,27 ± 2,25	0,00 ± 0,00	0,81 ± 1,64
2,5	7,14 ± 2,76	0,43 ± 0,60	3,25 ± 3,40
3	9,55 ± 3,57	1,15 ± 0,96	11,56 ± 10,81
3,5	11,49 ± 4,68	2,35 ± 1,72	22,75 ± 16,54
4	12,12 ± 4,91	3,26 ± 2,25	30,24 ± 18,87
4,5	13,35 ± 5,35	5,37 ± 4,20	39,88 ± 23,52
5	17,35 ± 6,80	7,27 ± 3,59	53,42 ± 20,15
5,5	17,40 ± 6,69	8,53 ± 3,34	60,76 ± 19,45
6	16,07 ± 5,48	9,40 ± 3,82	62,08 ± 18,83
8	13,00 ± 5,34	8,98 ± 4,17	46,47 ± 16,36
10	22,40 ± 10,48	16,39 ± 20,64	44,23 ± 15,86
12	34,46 ± 13,26	18,57 ± 13,43	35,14 ± 15,55
16	28,01 ± 9,36	27,36 ± 15,05	20,40 ± 6,96
24	17,87 ± 8,27	19,81 ± 8,32	10,11 ± 3,58
36	6,76 ± 3,93	8,51 ± 7,13	4,94 ± 1,58

Tiempo (h)	Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 02C-02/150-NE)	Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 03A-02/150-S)	Comprimidos de Bupropión HCl XL, 150 mg. (n.º de lote 02A063)
48	3,51 ± 1,36	4,01 ± 2,26	3,41 ± 1,66
72	1,35 ± 0,88	1,65 ± 0,83	1,21 ± 0,90
96	0,19 ± 0,46	0,35 ± 0,55	0,21 ± 0,51
120	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00

SUJETO	Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 02C-02/150-NE)			Comprimidos de Bupropión HCl 150 mg ER. (n.º de lote Bup-Bio (AQ) 03A-02/150-S)			Comprimidos de Bupropión HCl XL, 150 mg. (n.º de lote 02A063)		
	AUC	C <sub>MAX</sub>	T <sub>MAX</sub>	AUC	C <sub>MAX</sub>	T <sub>MAX</sub>	AUC	C <sub>MAX</sub>	T <sub>MAX</sub>
1	783,88	27,72	24,0	637,03	36,23	12,0	654,49	74,73	5,5
2	366,41	28,05	12,0	550,51	30,78	16,0	534,11	53,70	6,0
3	1179,19	52,75	16,0	1223,27	86,66	10,0	1223,86	91,77	6,0
4	789,01	44,01	12,0	167,84	17,49	4,5	954,87	106,52	5,5
5	730,90	44,92	10,0	518,11	29,30	16,0	881,67	62,52	6,0
7	577,62	27,97	16,0	577,76	24,60	24,0	677,27	54,21	10,0
8	1095,68	32,75	24,0	1094,55	32,36	24,0	1098,80	75,11	10,0
9	494,33	23,05	12,0	495,00	17,49	16,0	440,79	43,58	5,5
10	1000,63	35,30	16,0	911,09	35,40	24,0	1093,05	70,28	5,5
12	837,22	32,33	12,0	877,09	23,13	36,0	747,36	50,07	5,0
13	855,14	46,38	12,0	911,36	58,44	16,0	836,02	69,49	6,0
14	806,11	55,63	12,0	572,52	21,93	16,0	1050,24	85,35	8,0
15	612,93	27,04	16,0	717,12	36,47	16,0	613,25	72,73	5,5
16	654,03	57,51	12,0	699,39	23,97	16,0	1082,74	71,07	6,0
<b>Media</b>	<b>770,22</b>	<b>38,24</b>	<b>14,71</b>	<b>710,90</b>	<b>33,87</b>	<b>17,61</b>	<b>849,18</b>	<b>70,08</b>	<b>6,46</b>
<b>Desv. Est.</b>	<b>224,61</b>	<b>11,70</b>	<b>4,41</b>	<b>272,38</b>	<b>18,43</b>	<b>7,55</b>	<b>243,23</b>	<b>17,02</b>	<b>1,65</b>
<b>CV (%)</b>	<b>29,16</b>	<b>30,58</b>	<b>29,97</b>	<b>38,32</b>	<b>54,41</b>	<b>42,85</b>	<b>28,64</b>	<b>24,29</b>	<b>25,47</b>
<b>GeoMedia</b>	<b>737,74</b>	<b>36,63</b>	<b>14,20</b>	<b>650,74</b>	<b>30,60</b>	<b>16,00</b>	<b>814,20</b>	<b>68,19</b>	<b>6,30</b>
<b>Mín.</b>	<b>366,41</b>	<b>23,05</b>	<b>10,00</b>	<b>167,84</b>	<b>17,49</b>	<b>4,50</b>	<b>440,79</b>	<b>43,58</b>	<b>5,00</b>
<b>Máx.</b>	<b>1179,19</b>	<b>57,51</b>	<b>24,00</b>	<b>1223,27</b>	<b>86,66</b>	<b>36,00</b>	<b>1223,86</b>	<b>106,52</b>	<b>10,00</b>

## EJEMPLO 3. COMPRIMIDOS DE TRAMADOL HCl

## 5 3.1 PREPARACIÓN DE NÚCLEO DE COMPRIMIDO

La siguiente formulación se preparó para comprimidos resistentes de 40 mg u 80 mg de tramadol HCl:

Ingredientes	% p/p	% p/p
Tramadol HCl	40,0	80,0
Dióxido de Silicio *	0,4	0,4
alcohol polivinílico (PVA)**	1,1	0,9
Lactosa Anhidra DT	56,5	16,69
Behenato de Glicerilo Atomizado ***	2,00	2,00
Total	100,00	100,00

Ingredientes	% p/p	% p/p
* Aerosil 200.		
** El PVA se prepara como una solución al 3,8 % (p/p) en agua purificada. El agua purificada no se considera como parte del lote teórico ya que se evapora durante el secado del núcleo en el granulador de lecho fluido.		
*** Compritol 888 ATO		

Todos los ingredientes se transfirieron a un mezclador V y se procesaron como se describe anteriormente para metformina HCl. Los gránulos se comprimieron posteriormente en comprimidos.

5

El perfil de disolución de los núcleos de comprimido comprimidos se determinó bajo las siguientes condiciones:

Medio: 900 ml de agua  
Método: Aparato USP Tipo II, 50 rpm a 37 °C

10

Los núcleos de comprimido son de liberación inmediata. La liberación de tramadol HCl de los núcleos de comprimido se descubrió ser aproximadamente el 100 % en aproximadamente 30 min.

### 3.2 RECUBRIMIENTO DEL NÚCLEO

15

Se prepararon las siguientes cuatro formulaciones de recubrimiento:

Ingredientes	TA (% p/p)	TB (% p/p)	TC (% p/p)	TD (% p/p)
<b>Eudragit NE 30D (líquido)</b>	38,5	33,3	27,74	28,82
<b>Talco 400</b>	4,7	4,21	4,14	4,32
<b>Dióxido de Titanio</b>	1,6	1,35	1,2	1,24
<b>HPMC 606</b>	1,4	1,35	1,02	1,05
<b>PEG 8000</b>	0	1,18	0	0,43
<b>Simeticona</b>	0,32	0,25	0,2	0,21
<b>Tween 80</b>	0,24	0,2	0,12	0,12
<b>Agua purificada</b>	53,24	58,16	65,58	63,81
<b>Total</b>	100	100	100	100

20

El procedimiento de recubrimiento se llevó a cabo como se describe anteriormente para núcleos de comprimido de metformina HCl. Los núcleos de comprimido recubiertos se curaron a 62 ± °C durante aproximadamente 2 horas.

25

Los núcleos de comprimido de tramadol se recubrieron con una de las formulaciones de recubrimiento TA, TB, TC y TD. El recubrimiento se aplicó a una ganancia de peso de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 18 %. Las temperaturas de curado variaron de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C y los tiempos de curado fueron bien 3 o bien 4 horas. Los ensayos de disolución se llevaron a cabo como sigue:

Medio: 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,2)

Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C.

30

Los datos de disolución se presentan en la Tabla 15 como un % de liberación en el medio del tramadol HCl total:

Tiempo (h)	TD (8 % de ganancia de peso, curado a 65 °C durante 3 h)	TC (8 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 3 h)	TB (13 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 4 h)	TA (18 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 3 h)
0	0	0	0	0
1	1,15	1,64	0,29	1,31
2	3,05	5,16	0,44	1,94
3	5,48	10,83	0,89	2,5
4	8,32	21,09	1,73	3,23
5	11,26	37,21	2,89	3,92
6	15,07	51,97	4,1	4,93

<b>TABLA 15</b>				
<b>Tiempo (h)</b>	<b>TD (8 % de ganancia de peso, curado a 65 °C durante 3 h)</b>	<b>TC (8 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 3 h)</b>	<b>TB (13 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 4 h)</b>	<b>TA (18 % de ganancia de peso, curado a 60 °C durante 3 h)</b>
7	20	65,54	5,32	5,94
8	25,01	76,21	6,55	6,97
9	30,96	83,67	7,92	8,24
10	36,99	90,23	9,22	9,65
11	43,48	94,47	10,58	12,1
12	49,4	97,8	12,07	17,08
13	55,33	100,02	13,55	21,78
14	60,97	101,6	15,25	31,93
15	66,43	102,66	17,02	38,89
16	71,33	103,39	19,12	44,12
17	76,25	103,92	21,3	48,31
18	80,54	-	23,76	52,18
19	84,05	-	26,36	55,78
20	87,18	-	28,93	58,96
21	89,85	-	31,48	61,62
22	91,87	-	-	64,63
23	93,65	-	-	66,97
24	95,2	-	-	69,54

Los comprimidos recubiertos con formulación TC se curaron bien a 60 °C durante 3 h o durante 22 h o bien a 70 °C durante 3 h. Los ensayos de disolución se llevaron a cabo como sigue:

- 5 Medio: 900 ml de HCl 0,1 N  
Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C

Los datos de disolución se presentan en la Tabla 16 como un % de liberación en el medio del tramadol HCl total:

<b>TABLA 16</b>			
<b>Tiempo (h)</b>	<b>TC curado a 60 °C durante 22 h</b>	<b>TC curado a 70 °C durante 3 h.</b>	<b>TC curado a 60 °C durante 3 h</b>
0	0	0	0
1	1,4032	1,3888	1,64
2	3,9566	3,8022	5,16
3	7,9378	7,3746	10,83
4	13,631	12,784	21,09
5	21,956	20,607	37,21
6	32,55	31,338	51,97
7	44,124	42,846	65,54
8	54,9	53,873	76,21
9	64,3	63,568	83,67
10	73	71,219	90,23
11	79,5	77,418	94,47
12	84	82,787	97,8
13	88,5	86,683	100,02
14	91,5	89,748	101,6
15	94	92,209	102,66
16	96	94,006	103,39
17	97,7	95,484	103,92

<b>TABLA 16</b>			
<b>Tiempo (h)</b>	<b>TC curado a 60 °C durante 22 h</b>	<b>TC curado a 70 °C durante 3 h.</b>	<b>TC curado a 60 °C durante 3 h</b>
18	98,9	96,959	
19	100	97,853	
20	100,6	98,695	
21	101,4	99,294	
22	101,9		
23	102,4		
24	102,6		

El núcleo de comprimido de 80 mg de tramadol se recubrió a una ganancia de peso de aproximadamente el 8 % con la formulación TD y se curó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 3 horas. Los ensayos de disolución en los comprimidos se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones:

5

Medio: 900 ml, HCl 0,1 N, tampón fosfato pH 5,8 o tampón fosfato pH 6,8.

Método: Aparato USP Tipo I, 75 rpm a 37 °C

Los datos de disolución se presentan en la Tabla 17 como un % de liberación en el medio del tramadol HCl total:

10

<b>TABLA 17</b>			
<b>Tiempo (h)</b>	<b>TD-pH 1,2</b>	<b>TD-pH 5,8</b>	<b>TD-pH 6,8</b>
0	0	0	0
1	0,58	0,5	0,44
2	1,49	1,96	1,61
3	2,66	3,81	2,84
4	4,12	6,2	4,58
5	6,18	7,79	6,99
6	9,34	12,6	11,16
7	14,43	18,73	19,19
8	22,98	28,78	32,31
9	34,85	42,14	48,55
10	49,13	55,48	62,39
11	62,65	65,45	71,68
12	73,37	72,39	78,03
13	81,08	77,11	82,39
14	85,36	80,71	85,52
15	88,37	83,36	87,77
16	90,66	85,54	89,72
17	92,34	87,33	91,14
18	93,79	88,83	92,42
19	94,92	89,9	93,44
20	95,74	91,04	94,3
21	96,36	91,72	95,08
22	96,97	92,63	95,65
23	97,51	93,11	96,25
24	97,94	93,68	96,78

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación oral de liberación controlada que tiene un núcleo y una capa única rodeando al núcleo, donde
- 5 a) el núcleo comprende:
- i) una cantidad eficaz de al menos un agente terapéuticamente activo y
- 10 ii) al menos un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y
- b) la capa única que rodea al núcleo es un recubrimiento monolítico de liberación controlada estable formado por un proceso que comprende
- 15 recubrir el núcleo con una composición de recubrimiento para formar un núcleo recubierto y curar el núcleo recubierto después de dicho recubrimiento para formar el recubrimiento monolítico de liberación controlada estable,
- donde la composición de recubrimiento comprende
- i) una dispersión acuosa de un copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional;
- 20 ii) un poli glicol que tiene un punto de fusión de al menos 55 °C; y
- iii) al menos un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable;
- donde el curado se lleva a cabo a una temperatura al menos igual a o mayor que el punto de fusión del poli glicol de 2 a 7 horas.
- 25 2. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde la dispersión acuosa de copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional se selecciona del grupo que consiste en una dispersión acuosa al 30 % de un copolímero neutro basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo, una dispersión acuosa al 40 % de un copolímero neutro basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo y combinaciones de los mismos.
- 30 3. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 2, donde la dispersión acuosa de copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional comprende una dispersión acuosa al 30 % de un copolímero neutro basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo.
4. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 2, donde la dispersión acuosa de copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional comprende una dispersión acuosa al 40 % de un copolímero neutro basado en acrilato de etilo y metacrilato de metilo.
- 35 5. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional está presente en una cantidad del 1 % al 35 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 40 6. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 5, donde el copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional está presente en una cantidad del 1 % al 25 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 45 7. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 6, donde el copolímero de éster neutro sin ningún grupo funcional está presente en una cantidad del 1 % al 7 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 50 8. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el poli glicol se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000, polietilenglicol 20000, Poloxámero 188, Poloxámero 338, Poloxámero 407, óxidos de polietileno, éteres de alquilo de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno y estearatos de polioxietileno.
- 55 9. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el poli glicol se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000, polietilenglicol 20000 y cualquier combinación de los mismos.
- 60 10. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 9, donde el polietilenglicol comprende polietilenglicol 8000.
11. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el poli glicol está presente en una cantidad del 0,1 % al 10 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 65 12. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el poli glicol está presente en una cantidad del 0,1 % al 5 % en peso de la composición de recubrimiento.

13. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 12, donde el poli glicol está presente en una cantidad del 0,1 % al 3 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 5 14. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 13, donde el poli glicol está presente en una cantidad del 0,1 % al 0,5 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 10 15. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el al menos un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un agente anti-pegajosidad, un agente emulsionante, un agente hidrófilo, un agente anti-espumante, un saborizante, un colorante, un edulcorante y cualquier combinación de los mismos.
- 15 16. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 15, que comprende el agente anti-pegajosidad, donde el agente anti-pegajosidad se selecciona del grupo que consiste en ácido adípico, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de cinc, aceites vegetales hidrogenados, esterotex, monoestearato de glicerilo, talco, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico y cualquier combinación de los mismos.
- 20 17. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 16, donde el agente anti-pegajosidad es talco.
- 25 18. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 16, donde el agente anti-pegajosidad está presente en una cantidad del 1 % al 15 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 30 19. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 18, donde el agente anti-pegajosidad está presente en una cantidad del 1 % al 7 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 35 20. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 15, que comprende el agente hidrófilo, donde dicho agente hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y cualquier combinación de los mismos.
- 40 21. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 20, donde el agente hidrófilo comprende hidroxipropil metilcelulosa.
- 45 22. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 20, donde el agente hidrófilo está presente en una cantidad del 0,1 % al 10 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 50 23. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 22, donde dicho agente hidrófilo está presente en una cantidad del 0,1 % al 6 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 55 24. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 23, donde el agente hidrófilo está presente en una cantidad del 0,1 % al 3 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 60 25. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 15, que comprende el agente anti-espumante, donde dicho agente anti-espumante se selecciona del grupo que consiste en aceite de silicona, simeticona y cualquier combinación de los mismos.
- 65 26. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 25, donde el agente anti-espumante comprende simeticona.
27. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 25, donde el agente anti-espumante está presente en una cantidad de hasta el 0,5 % en peso de la composición de recubrimiento.
28. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 27, donde el agente anti-espumante está presente en una cantidad del 0,1 % al 0,4 % en peso de la composición de recubrimiento.
29. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 15, que comprende el agente emulsionante, donde dicho agente emulsionante se selecciona del grupo que consiste en un polisacárido, un éster de glicerol, un éter de celulosa, un éster de sorbitán, un polisorbato y cualquier combinación de los mismos.
30. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 29, donde el agente emulsionante comprende el polisorbato, y donde dicho polisorbato es mono-oleato de sorbitán de polioxietileno.
31. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 30, donde el mono-oleato de sorbitán de polioxietileno está presente en una cantidad de hasta el 0,5 % en peso de la composición de recubrimiento.
32. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 31, donde el mono-oleato de sorbitán de polioxietileno está presente en una cantidad del 0,1 % al 0,3 % en peso de la composición de recubrimiento.

33. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 15, que comprende el colorante, donde dicho colorante se selecciona del grupo que consiste en pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio, lacas de aluminio y cualquier combinación de los mismos.
- 5 34. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 33, donde el colorante comprende dióxido de titanio.
35. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 33, donde el colorante está presente en una cantidad del 0,1 % al 10 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 10 36. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 33, donde el colorante está presente en una cantidad del 0,1 % al 5 % en peso de la composición de recubrimiento.
- 15 37. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 36, donde el colorante está presente en una cantidad del 0,1 % al 2 % en peso de la composición de recubrimiento.
38. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde la forma de dosificación oral de liberación controlada se selecciona del grupo que consiste en un comprimido y una cápsula.
- 20 39. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el al menos un agente terapéuticamente activo es clorhidrato de metformina.
- 25 40. La forma de dosificación oral de liberación controlada de la reivindicación 1, donde el al menos un excipiente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un deslizante, un lubricante, un anti-adherente, un sorbente, un diluyente, una carga, un aglutinante y combinaciones de los mismos.