

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 071**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2012 PCT/EP2012/002914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13013776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2012 E 12758397 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2736498**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende galantamina y método para su preparación**

30 Prioridad:

26.07.2011 GR 20110100437

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
PalliniAttikis 15351, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VICKY;
KOUTRI, IOANNA;
ILIOPOULOU, ATHINA y
BIKIARIS, DIMITRIOS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 071 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 prolongada que comprende galantamina y método para su preparación

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de galantamina o una de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma, como principio activo y un método para la preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad cerebral irreversible y progresiva que destruye lentamente la memoria y las capacidades del pensamiento. Se caracteriza a la larga por disturbios en el razonamiento, la planificación, el lenguaje, la percepción y la incapacidad para llevar a cabo las tareas más simples. Los síntomas primarios de la enfermedad de Alzheimer son problemas de memoria, particularmente para los actos recientes (memoria a corto plazo) y cambios leves de la personalidad. A medida que la enfermedad avanza, se desarrollan problemas en el pensamiento abstracto y en otras funciones intelectuales, así como trastornos en el comportamiento y el aspecto. Más adelante en el curso del trastorno, las personas pueden experimentar confusión o desorientación.

15 En las últimas etapas de la enfermedad, las personas pueden volverse totalmente incapaces de cuidarse a sí mismas.

20 La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia entre las personas mayores. La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro en la memoria y en el área del pensamiento, como la capacidad de organizar los pensamientos y la razón, y estos impedimentos son lo suficientemente graves como para causar una disminución en el nivel de funcionamiento habitual del paciente.

25 Se ha descrito que las neuronas productoras de acetilcolina se degeneran en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los medicamentos que aumentan el nivel y la duración de la acción del neurotransmisor acetilcolina, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, se convirtieron en un tratamiento de gran importancia para la enfermedad de Alzheimer en todo el mundo. Los inhibidores de la colinesterasa son moléculas que bloquean la acción de la enzima acetilcolinesterasa para frenar la acetilcolina. Por lo tanto, la concentración de acetilcolina se incrementa proporcionando un producto colinérgico.

30 Más específicamente, la acetilcolina se hidroliza rápidamente, y por lo tanto se inactiva, por colinesterasas. Cuando se inhiben las colinesterasas, se potencia la acción de la acetilcolina liberada endógenamente en las sinapsis colinérgicas. Los inhibidores de la colinesterasa son ampliamente utilizados clínicamente debido a su capacidad para potenciar la acción colinérgica, en el aparato digestivo y la vejiga urinaria, los ojos y los músculos esqueléticos. También se usan por sus efectos sobre el corazón y el sistema nervioso central.

35 La galantamina es un alcaloide terciario que se ha aislado de los bulbos de las campanillas del Cáucaso *Galanthus woronowi* y de la campanilla de invierno común *Galanthus nivalis*. Es un inhibidor reversible y competitivo de la acetilcolinesterasa, activo en los receptores nicotínicos (pero no en los muscarínicos), capaz de atravesar la barrera hematoencefálica en los seres humanos. A pesar de que se desconoce el mecanismo preciso de la acción de la galantamina, se cree que ejerce su efecto terapéutico y mejora la función colinérgica al aumentar la concentración de acetilcolina en el cerebro a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por la colinesterasa. No hay pruebas de que la galantamina altere el curso del proceso de demencia subyacente.

40 La galantamina tiene el nombre sistemático de (4aS, 6R, 8aS)-4a, 5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a, 3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, y la fórmula empírica $C_{17}H_{21}NO_3$ con un peso molecular de 287. Es un polvo blanco a casi blanco, soluble en agua, ligeramente soluble en metanol, muy poco soluble en etanol y acetonitrilo, insoluble en disolventes como acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo y n-hexano.

La galantamina y sus sales se han empleado como principio farmacéuticamente activo en el tratamiento de una variedad de trastornos, incluida la manía, alcoholismo, la dependencia de la nicotina y la enfermedad de Alzheimer.

45 Una forma preferida de galantamina es la sal hidrobromuro de galantamina. Después de la administración oral, el hidrobromuro de galantamina produce picos no deseados en el plasma y una disminución brusca de la concentración después de 6-8 horas. Además, estas fluctuaciones con picos y valles consiguientes en el nivel plasmático del principio activo pueden producir efectos secundarios tales como náuseas, vómitos o dolores de cabeza. Por lo tanto, una terapia típica con galantamina comienza con una dosis más baja durante 3-4 semanas y la dosis se aumenta gradualmente hasta una dosis tolerable máxima.

50

Además, cuando la administración regular de galantamina se interrumpe durante dos o más días, se recomienda comenzar la administración en los niveles más bajos como continuación de las dosis antes de la interrupción y ésta el paciente no la tolera bien. Además, el empleo de comprimidos de disolución rápida requiere la administración al menos dos veces al día, lo que no mejora la observancia por parte del paciente y es menos favorable en comparación con las formas farmacéuticas administradas una vez al día.

55

La necesidad de superar los inconvenientes de las composiciones de liberación inmediata y mantener el nivel plasmático de galantamina en un estado estacionario o cerca de éste conduce al intento de fabricar una forma farmacéutica de liberación prolongada que permita una administración de una vez al día y concentración plasmática de fármaco estable durante un período de tiempo.

5 Ya se conocen varios métodos para la preparación industrial de formas farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden galantamina o una de sus sales como principio activo, debido a sus útiles propiedades terapéuticas. Sin embargo, la técnica anterior ha encontrado dificultades sustanciales en la producción de las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas orales que contienen galantamina con concentración plasmática estable de fármaco.

10 La patente europea EP-A-1 140 105 describe una formulación de liberación controlada que comprende partículas de galantamina o una de sus sales, un excipiente soluble en agua, en donde dichas partículas están recubiertas por un revestimiento de membrana que controla la velocidad de liberación.

El documento WO-A-2007/029081 describe una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende un núcleo que contiene galantamina o una sal de la misma, al menos un excipiente insoluble en agua y un recubrimiento que controla la velocidad.

15 El documento WO-A-2009/043914 describe un sistema de matriz multipartículada de liberación prolongada que comprende al menos un tipo de partículas no recubiertas de galantamina o una de sus sales.

20 El documento WO-A-2008/048469 describe una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende un núcleo sin excipiente soluble en agua, que consiste en un polímero insoluble en agua, y galantamina y un recubrimiento que controla la velocidad de liberación que rodea sustancialmente el núcleo que comprende un excipiente retardante de la liberación.

El documento WO-A-2009/024858 describe composiciones farmacéuticas de liberación prolongada para administración oral que comprenden galantamina incorporada en una matriz formada por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa.

25 Aunque cada una de las patentes/solicitudes de patentes anteriores representa un intento de proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende galantamina, todavía hay necesidad de una composición farmacéutica de liberación prolongada mejorada que sea simple, rentable y pueda administrarse una vez al día.

Compendio de la invención

30 Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de liberación prolongada estable mejorada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, como principio activo, que supera las deficiencias de la técnica anterior con suficiente período de conservación y buenas propiedades farmacotécnicas.

35 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica sólida de liberación prolongada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo que tiene una estabilidad química incrementada del principio activo con características de biodisponibilidad adecuadas, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

40 Aún, otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una formulación farmacéutica sólida para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo adaptado para liberación prolongada proporcionando un perfil de disolución y estabilidad apropiados para la forma farmacéutica acabada.

45 Según los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo, incorporada en una matriz formada por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa en donde la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa es aproximadamente 60% y la cantidad de etilcelulosa es aproximadamente 10% a 20% en peso del peso total de la composición.

50 Según otra realización de la presente invención, un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo, incorporada en una matriz formada por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa, en donde la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa es aproximadamente 60% y la cantidad de etilcelulosa es aproximadamente 10% a 20% en peso del peso total de la composición, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:- Formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de galantamina o una de sus sales con la cantidad total de dicha hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa y al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante;

- amasar la mezcla anterior con un disolvente adecuado tal como etanol absoluto, acetona o una de sus mezclas;

- secar la masa mojada;

- tamizar la masa seca y agregar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un fluidificante y mezclar hasta que sea uniforme, y

- 5 - formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida, ya sea comprimiéndola en una forma de comprimido deseada o rellenando minicomprimidos en cápsulas de gelatina dura o llenando saquitos.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes 2 a 9 y 11 a 13.

- 10 Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los perfiles de disolución comparativos de la composición farmacéutica según la presente invención (Composición 1) y el producto de referencia.

Descripción detallada de la invención

- 15 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se considera que es "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

- 20 El principio activo (galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) contenida en una forma farmacéutica está "biodisponible", si cuando se administra en una forma farmacéutica se libera, absorbe y alcanza, al menos los mismos niveles de concentración en plasma que cualquiera de los productos comercializados que contienen el mismo principio activo y destinados al mismo uso.

Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, la forma farmacéutica sólida preferida es minicomprimidos rellenos en cápsula de gelatina dura.

- 25 Según la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de liberación prolongada sólida de galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es fácil de fabricar, rentable y tiene buenas propiedades farmacotécnicas y linealidad.

- 30 Esto se consigue mediante un medicamento de liberación prolongada en forma de una cápsula de gelatina dura llena de minicomprimidos. El uso de minicomprimidos es beneficioso porque la linealidad farmacotécnica entre la concentración y la formulación se consigue fácilmente mediante la incorporación de una o más de los minicomprimidos en la cápsula. La linealidad es muy deseada en la industria farmacéutica por razones de fabricación, farmacocinéticas y económicas.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el objeto de la presente invención se consigue incorporando galantamina en un sistema de matriz que comprende un agente soluble en agua y un agente insoluble en agua.

- 35 El mecanismo de liberación del principio activo de los minicomprimidos se basa en dicho sistema de matriz que incorpora dicho principio activo. De este modo, se consigue una concentración de fármaco en el plasma terapéuticamente eficaz con una duración más larga, reduciendo así la frecuencia de administración y minimizando las fluctuaciones del fármaco en plasma administrando fármaco de manera reproducible.

- 40 Se forma una mezcla del principio activo (galantamina o una de sus sales) con una cantidad adecuada de agente soluble en agua e insoluble en agua y al menos un excipiente opcional tal como celulosa microcristalina, y posteriormente amasando la mezcla con un disolvente adecuado exento de agua, p. ej. una cantidad apropiada de etanol y/o acetona y secado de la masa mojada. Después de tamizar la masa seca, se agrega cualquier excipiente adicional opcional. La composición se mezcla a continuación hasta uniformidad. La composición resultante puede comprimirse a continuación.

- 45 Además, cualquier excipiente se puede añadir opcionalmente a la composición anterior, siempre que sean compatibles con el principio activo de la composición, para superar los problemas asociados a las características farmacológicas desfavorables de estas sustancias y para aumentar la estabilidad de la composición. medicamento y el periodo de conservación del producto farmacéutico, y proporcionar un producto que presente excelente biodisponibilidad.

- 50 La presente invención puede aplicarse en la formulación de comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, bolsitas u otras formas farmacéuticas sólidas de un principio activo con problemas de estabilidad.

El proceso de fabricación para la preparación de la formulación según la presente invención es más simple y

económico en comparación con cualquier otro método convencional.

Otra realización de la presente invención es el uso del proceso de granulación en húmedo para la preparación de formas farmacéuticas sólidas que contienen galantamina o una de sus sales.

5 La fabricación de comprimidos fue el método de producción elegido porque es más rápido, más fácil, agrega menos pasos al proceso y es el más económico. Además, el método de formación de comprimidos asegura un alto rendimiento de producción, al contrario de la fabricación de gránulos donde la pérdida de producción es generalmente mucho mayor.

El proceso de granulación en húmedo de la presente invención para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada que contienen galantamina o una de sus sales como principio activo comprende:

10 - Formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de galantamina o una de sus sales con la cantidad total de dicho agente soluble en agua y agente insoluble en agua y al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante;

- Amasar la mezcla anterior con una cantidad adecuada de un disolvente tal como etanol absoluto, acetona o mezclas de los mismos;

15 - secar la masa mojada;

- tamizar la masa seca y agregar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un fluidificante y mezclar hasta uniformidad.

La mezcla final de la composición puede comprimirse en comprimidos o comprimidos oblongos, minicomprimidos rellenos en cápsulas o procesados en otra forma sólida.

20 La composición farmacéutica de la presente invención que comprende Galantamina como principio activo se ha comparado con un producto de referencia de liberación prolongada que consiste en galantamina HBr con los siguientes excipientes: gelatina, ftalato de dietilo, etilcelulosa, hipromelosa, PEG, dióxido de titanio y esferas de azúcar (sacarosa y almidón) como ingredientes inactivos.

25 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se caracterizan por excelentes propiedades farmacotécnicas, tales como homogeneidad, fluidez y compresibilidad. Gracias a estas propiedades, las formas farmacéuticas sólidas preparadas por el procedimiento según la presente invención presentan excelentes características técnicas incluidas el tiempo de disgregación, la velocidad de disolución, la dureza y estabilidad, como se ilustra mejor mediante las siguientes mediciones durante la etapa de desarrollo de los productos. El índice de Carr observado fue del 23,1% que indica propiedades de flujo apropiadas de la formulación final.

30 Una de las pruebas farmacotécnicas más críticas es la prueba de disolución, ya que está fuertemente correlacionada con la biodisponibilidad del producto. Para el método de disolución, se usó un aparato de paleta a una velocidad de rotación de 50 rpm, en medio de disolución acuosa con pH 6,5.

Tabla 1: Resultados comparativos de disolución de la composición 1 y producto de referencia

Tiempo (h)	% Disuelto a pH 6,5 (tampón de fosfato)	
	Composición 1	producto de referencia
1	20,81	27,34
2	33,37	37,70
4	51,43	55,87
6	62,73	69,44
8	72,71	78,20
10	79,92	84,07
12	85,39	88,97

Tal como se muestra en la tabla 1, la composición 1 según la presente invención tiene una velocidad de disolución idéntica a la del producto de referencia, proporcionando de este modo una liberación prolongada de galantamina como la representada en la Fig. 1.

5 Uno de los principales objetos de la presente invención fue preparar un producto con estabilidad aceptable. Por este motivo, 3 lotes de la composición 1 se expusieron a estudios de estabilidad normal y acelerada según las directrices actuales de ICH.

Los resultados mostraron que la estabilidad de la presente invención era buena (p. ej., las impurezas totales aumentaron de 0,33% a 0,37% en condiciones normales y de 0,40% a 0,60% en condiciones aceleradas).

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más ingredientes de formulación adicionales seleccionados de una amplia variedad de excipientes. Según las propiedades deseadas de la composición, se puede seleccionar cualquier cantidad de ingredientes, solos o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones de forma farmacéutica sólida (composiciones de comprimidos).

15 Dichos ingredientes incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de compresión, disgregantes, fluidificantes, lubricantes, aromatizantes, captadores de agua, colorantes, edulcorantes, agentes de revestimiento y conservantes.

Los excipientes opcionales deben ser compatibles con la galantamina o una de sus sales de modo que no interfiera con ella en la composición.

20 Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa dihidratada, lactosa trihidratada, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa maltodextrina o maltitol.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas según la presente invención:

Ejemplos

Ejemplo 1: una composición preferida (Composición 1) según la presente invención

25 **Composición 1**

Ingredientes	% contenido
Fase interna	
Galantamina HBr	12,82
Celulosa microcristalina	11,93
Methocel K100M	60,00
Etilcelulosa (Aqualon T10)	15,00
Fase externa	
Estearato Mg	0,25
Peso total	100,00

30 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente procedimiento de fabricación: todos los ingredientes de la fase interna se mezclaron y a continuación se granularon en húmedo usando disolvente exento de agua, específicamente una solución etanólica (etanol absoluto). La masa húmeda se secó a continuación, se pasó a través de un tamiz para conseguir el tamaño de gránulo deseado y se mezcló más con estearato de magnesio.

La mezcla final se comprimió luego directamente en minicomprimidos en una máquina de fabricación de comprimidos. Los minicomprimidos se llenaron en cápsulas de gelatina dura.

Los comprimidos producidos se probaron para determinar su dureza, friabilidad, disgregación y contenido en agua. Todas las pruebas se realizaron según la Farmacopea Europea 5.1 y estaban dentro de las especificaciones.

Ejemplo 2: Composiciones 2, 2.1, 2.2

Ingredientes	% contenido	% contenido	% contenido
	Composición 2	Composición 2.1	Composición 2.2
Fase interna			
Galantamina HBr	12,82	12,82	12,82
Celulosa microcristalina	21,18	26,18	36,18
Kollidon SR	55,00	50,00	40,00
Eudragit RS 100	10,00	10,00	10,00
Fase externa			
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00
Peso total	100,00	100,00	100,00

Se ha formado una matriz de liberación prolongada que comprende Kollidon SR (acetato de polivinilo / povidona) como polímero Eudragit RS100 (copolímero de acrilato y metacrilatos con grupo de amonio cuaternario) que controla la liberación, insoluble en agua .

- 5 Se han preparado tres composiciones (Composiciones 2, 2.1, 2.2) que contienen diferentes relaciones de Kollidon SR según el siguiente proceso de compresión directa: todos los ingredientes de la fase interna se mezclaron hasta que conseguir una mezcla homogénea. Después se agregaron y mezclaron todos los ingredientes de la fase externa.

- 10 La mezcla final se comprimió luego directamente en minicomprimidos en una máquina de fabricación de comprimidos. Los minicomprimidos se llenaron en cápsulas de gelatina dura.

La prueba de disolución de las composiciones 2, 2.1 y 2.2 se ha realizado en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1

Tabla 2: Resultados comparativos de disolución de las composiciones 2, 2.1, 2.2 y producto de referencia

% Disuelto a pH 6,5 (tampón de fosfato)				
Tiempo (h)	Composición 2	Composición 2,1	Composición 2,2	Producto de referencia
1	27,58	30,36	35,24	27,34
2	40,82	45,32	48,33	37,70
4	58,17	64,11	67,03	55,87
6	70,54	76,64	79,69	69,44
8	80,22	85,13	88,53	78,20
10	86,84	90,65	92,48	84,07
12	92,41	94,82	96,63	88,97

- 15 Los resultados de disolución de las composiciones anteriores indican que aunque la velocidad de disolución disminuyó mediante la adición de Eudragit RS100 y la relación óptima de Kollidon SR fue del 55,0% (especialmente

la composición 2), sin embargo, los resultados de compatibilidad y estabilidad mostraron que algunas impurezas aumentaron.

Ejemplo 3: Composiciones 3, 3.1

Ingredientes	% contenido	
	Composición 3	Composición 3.1
Fase interna		
Galantamina HBr	12,82	12,82
Celulosa microcristalina	21,18	16,18
Methocel K100M	55,00	60,00
Eudragit RS100	10,00	10,00
Fase externa		
Estearato Mg	1,00	1,00
Peso total	100,00	100,00

5 Se usa Methocel K100M (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) como polímero de control de la velocidad. La viscosidad de los polímeros de HPMC tiene una gran influencia en la velocidad de erosión del comprimido de la matriz. El uso de un polímero de HPMC de baja viscosidad es conveniente para fármacos que son poco solubles en agua ya que la velocidad de erosión de la matriz del comprimido es el factor de control para la liberación del fármaco. La galantamina es soluble en agua y se ha demostrado que el polímero HPMC de alta viscosidad es adecuado. Los grados de viscosidad más altos de la HPMC requieren un período de tiempo más prolongado para erosionar, lo que resulta en una liberación de fármaco más lenta.

10 Los minicomprimidos de las composiciones 3 y 3.1 se han preparado usando el mismo proceso de compresión directa que en el ejemplo 2.

Los ensayos de disolución de las composiciones 3 y 3.1 se han realizado en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1.

15 Tabla 3: Resultados comparativos de disolución de las composiciones 3, 3.1 y producto de referencia

% Disuelto a pH 6',5 (tampón de fosfato)			
Tiempo (h)	Composición 3	Composición 3.1	producto de referencia
1	17,23	19,77	27,34
2	35,39	35,58	37,70
4	61,71	59,20	55,87
6	79,13	76,20	69,44
8	89,86	86,80	78,20
10	93,86	91,11	84,07
12	95,71	92,94	88,97

El uso de Methocel K100M dio como resultado una liberación de fármaco satisfactoria.

Ejemplo 4: Composiciones preferidas 4, 4.1 y 4.2 según la presente invención

ES 2 663 071 T3

Ingredientes	% contenido		
	Composición 4	Composición 4.1	Composición 4.2
Fase interna			
Galantamina HBr	12,82	12,82	12,82
Celulosa microcristalina	21,18	16,18	6,18
Methocel K100M	55,00	60,00	70,00
Aqualon T10	10,00	10,00	10,00
Fase externa			
Estearato Mg	1,00	1,00	1,00
Peso total	100,00	100,00	100,00

La matriz de las composiciones 4, 4.1 y 4.2 se ha formado usando el polímero insoluble en agua Aqualon N10 (etilcelulosa) y HPCM. Dicho tipo de etilcelulosa (Aqualon) es adecuado para comprimidos directamente compresibles debido a su compactibilidad y fluidez de polvo optimizados.

5 Las minicomprimidos de las composiciones 4, 4.1 y 4.2 se han preparado usando el mismo procedimiento de compresión directa que en el ejemplo 2.

Los ensayos de disolución de las composiciones 4, 4.1 y 4.2 se han realizado en las mismas condiciones que en el ejemplo 1.

Tabla 4: Resultados comparativos de disolución de las composiciones 4, 4.1, 4.2 y producto de referencia

% Disuelto a pH 6,5 (tampón de fosfato)				
Tiempo (h)	Composición 4	Composición 4.1	Composición 4.2	Producto de referencia
1	20,01	21,58	16,38	27,34
2	37,50	36,52	32,64	37,70
4	63,47	58,70	55,90	55,87
6	80,82	73,96	73,27	69,44
8	91,42	84,03	85,09	78,20
10	95,41	89,59	90,82	84,07
12	97,02	92,29	92,80	88,97

10 Los resultados de la disolución demostraron que la etilcelulosa en combinación con HPMC mejora el perfil de disolución de la formulación. Más específicamente, la composición 4.1 tiene la mejor tasa de liberación que está más cerca del producto de referencia.

15 Es obvio que el uso combinado de agente de control de la liberación insoluble en agua y soluble en agua en una matriz que incorpora galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables proporciona una formulación de liberación prolongada que no requiere ningún recubrimiento de liberación controlada. La matriz formada de etilcelulosa y HPMC proporciona todas las características de liberación y estabilidad deseables que debería tener una composición de liberación prolongada.

Además, se ha descubierto que el aumento del polímero insoluble en agua (etilcelulosa) al 20% no presentaba diferencias significativas en la velocidad de disolución. El mismo resultado se indicó en todas las pruebas realizadas donde la variación de etilcelulosa estuvo entre 10%-20%. Además, cuando el contenido de etilcelulosa es más del 20% de la formulación, se ha demostrado una estabilidad reducida debido a la menor cantidad de HPMC. Cuando el contenido de etilcelulosa está por debajo del 10%, el perfil de disolución cambia drásticamente y no es similar al producto de referencia.

Por lo tanto, la cantidad preferida de etilcelulosa es al menos del 10% hasta un máximo del 20% y la HPMC debe estar presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente el 60%.

Ejemplo 5: composición preferida 4.1 según la presente invención

La composición 4.1 se ha preparado usando el mismo procedimiento de granulación en húmedo que en el ejemplo 1 y usando etanol absoluto como líquido de granulación.

La tabla 12 ilustra el perfil de disolución de la composición 5.1 producida con compresión directa y la composición 5.1 fabricada con granulación en húmedo en condiciones como en el ej. 1.

Tabla 5: Resultados comparativos de disolución de la composición 4.1 preparada por compresión directa, composición 4.1 preparada por granulación en húmedo y producto de referencia

% Disuelto a pH 6,5 (tampón de fosfato)			
Tiempo (h)	Composición 4.1 (compresión directa)	Composición 4.1 (granulación en húmedo)	producto de referencia
1	21,58	22,79	27,34
2	36,52	37,59	37,70
4	58,70	57,90	55,87
6	73,96	71,13	69,44
8	84,03	81,25	78,20
10	89,59	87,20	84,07
12	92,29	91,21	88,97

Según los resultados de la disolución, la velocidad de liberación de la composición 4.1 preparada por granulación en húmedo se redujo más según se desee.

Además, la fluidez de la mayor parte se mejoró significativamente dando propiedades de flujo pasables; la dureza de los comprimidos producidos disminuyó y la estabilidad no se vio afectada. El etanol se eligió como líquido de granulación debido a que Methocel K100M se hincha en presencia de agua y forma geles durante el amasado lo que conduce a un volumen no homogéneo.

En consecuencia, se ha logrado una nueva composición de liberación prolongada mejorada de galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende una matriz formada a partir de un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua, concretamente HPMC y etilcelulosa, respectivamente. Dicha matriz presenta una manera simple de controlar la velocidad de liberación del principio farmacéutico activo ya que no hay necesidad de ningún recubrimiento que controle la liberación. La liberación del fármaco en los sistemas de matriz está controlada por procesos fisicoquímicos, tales como la difusión y la erosión. Estos procesos pueden controlarse fácilmente por las propiedades de los polímeros de la matriz. Se elimina el riesgo de una alta dosis accidental debido a un posible agrietamiento del recubrimiento o al recubrimiento no uniforme de los materiales particulados de formas farmacéuticas multiparticuladas.

La relación entre HPMC y etilcelulosa es crítica para la composición de la presente invención. Cantidades reducidas de HPMC causan problemas de estabilidad, mientras que cantidades mayores de HPMC conducen a un perfil de disolución no deseable (porque es muy soluble en agua). El punto esencial de la presente invención es conseguir una mayor cantidad de HPMC (esencial para la estabilidad del producto) acompañada del perfil de disolución deseable (es decir, muy similar al producto de referencia). Esto se consigue usando un polímero insoluble en agua

de etilcelulosa en una cantidad apropiada que asegura el carácter de liberación prolongada de la composición (porque es insoluble en agua). A partir de los ejemplos descritos anteriormente, la cantidad de HPMC debería ser de aproximadamente 60% y ésta de etilcelulosa entre 10%-20% y la relación más preferida de HPMC/etilcelulosa es 4/1.

- 5 Otra ventaja esencial de la presente invención es que asegura una excelente biodisponibilidad del principio activo. Además, es posible preparar formas farmacéuticas de diferente resistencia ajustando el número de minicomprimidos incorporados en la cápsula, limitando así el costo de producción y minimizando el número, y por consiguiente el coste, de los estudios clínicos requeridos para la aprobación del producto por las autoridades. El procedimiento de fabricación para la preparación según la presente invención es simple y económico en comparación con otros métodos convencionales.

10 La estabilidad del producto así como el procedimiento de fabricación simple y económico (granulación en húmedo) indican las ventajas de la presente invención con respecto a los métodos y excipientes usados normalmente para la formulación de galantamina.

- 15 Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, las formas sólidas preferidas son comprimidos y cápsulas y la incorporación más preferida de minicomprimidos en una cápsula de gelatina dura.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo, incorporada en una matriz formada por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa en donde la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa es aproximadamente 60% y la cantidad de etilcelulosa es aproximadamente 10% a 20% en peso del peso total de la composición.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la relación de hidroxipropilmetilcelulosa a etilcelulosa es de 3:1 a 6:1.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la relación de hidroxipropilmetilcelulosa a etilcelulosa es 4:1.
- 10 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la etilcelulosa está presente en una cantidad de aproximadamente 15%.
5. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición está en forma de una cápsula de gelatina dura rellena de minicomprimidos que comprenden galantamina o una de sus sales en una matriz.
- 15 6. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición no comprende ningún recubrimiento que controle la velocidad.
7. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición comprende además otros excipientes farmacéuticos tales como diluyentes o lubricantes.
- 20 8. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición comprende además celulosa microcristalina como diluyente y estearato de magnesio como lubricante.
- 25 9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de liberación prolongada para administración oral que comprende galantamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como principio activo, incorporado en una matriz formada por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa, en donde la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa es aproximadamente el 60% y la cantidad de etilcelulosa es aproximadamente del 10% al 20% en peso del peso total de la composición, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:
- formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de galantamina o una de sus sales con la cantidad total de dichas hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa y al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante;
 - amasar la mezcla anterior con un disolvente adecuado tal como etanol absoluto, acetona o una de sus mezclas;
 - 30 - secar la masa mojada;
 - tamizar la masa seca y agregar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un fluidificante y mezclar hasta que sea uniforme, y
 - 35 - formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida comprimiéndola en forma de comprimido deseada o rellenando minicomprimidos en cápsulas de gelatina dura o llenando saquitos.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde la relación de hidroxipropilmetilcelulosa a etilcelulosa es de 3:1 a 6:1.
11. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde la relación de hidroxipropilmetilcelulosa a etilcelulosa es 4:1.
- 40 12. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde la etilcelulosa está en una cantidad de aproximadamente 15%.

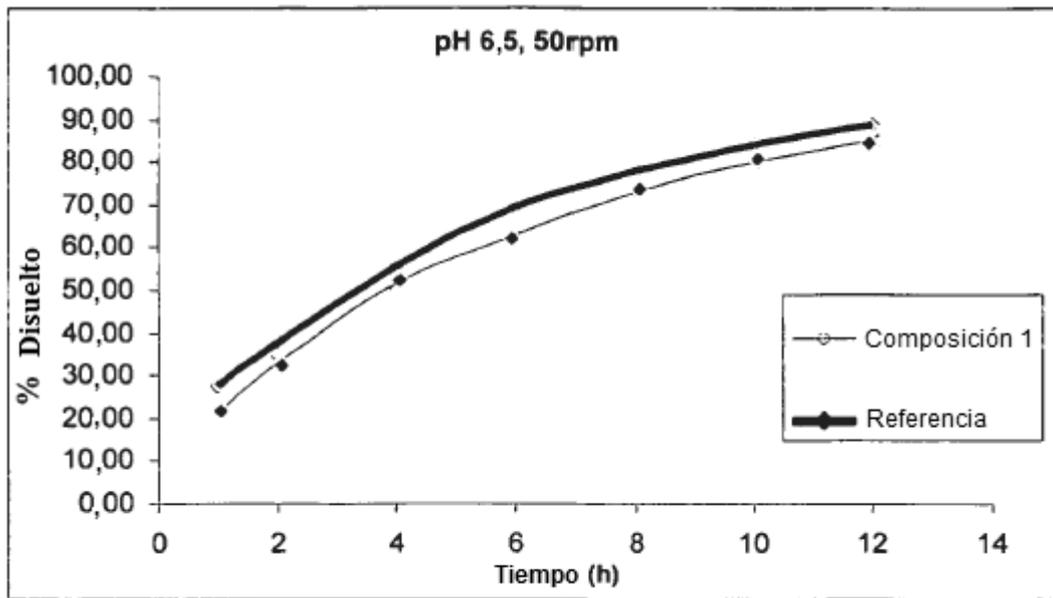


Fig. 1