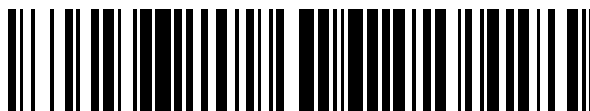


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 775**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/KR2014/012320**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15093796**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14871661 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3082776**

54 Título: **Comprimido recubierto con película que contiene alfoscerato de colina y proceso para su preparación**

30 Prioridad:

17.12.2013 KR 20130157198

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2018

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)**

**244 Galmachi-ro Sangdaewon-dong Jungwon-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, SANG-HAN y
CHANG, HEE-CHUL**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 665 775 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

Comprimido recubierto con película que contiene alfoscerato de colina y proceso para su preparación

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un comprimido recubierto con película que contiene alfoscerato de colina y a un proceso para su preparación. Más específicamente, la presente invención se refiere a un comprimido recubierto con película obtenido por granulación húmeda de alfoscerato de colina, que tiene deliquesencia, junto con aluminometasilicato de magnesio para formar un comprimido y formar después capas de recubrimiento de película dobles con una combinación de agentes de formación de película específicos sobre el comprimido; así como a un proceso para su preparación.

15 **Antecedentes en la técnica**

Alfoscerato de colina, que es un precursor de acetilcolina, suministra acetilcolina deficiente para restaurar la neurotransmisión en el sistema nervioso y repara las membranas de las neuronas dañadas para normalizar las funciones neuronales. Asimismo, el alfoscerato de colina normaliza las funciones de receptor de acetilcolina en el terminal nervioso post-sináptico de manera que se facilita la neurotransmisión mejorando así los síntomas secundarios causados por defectos cerebrovasculares y los síntomas causados por síndrome orgánico cerebral degenerativo o desnaturalizado. Por tanto, se conoce la utilidad de alfoscerato de colina para el tratamiento de hipermetamorfosis senil, como deterioro de la memoria, enajenación mental, desorientación y déficit de atención; emociones y conductas cambiantes, como estabilidad emocional o irritabilidad; pseudodepresión senil, entre otras. Alfoscerato de colina está disponible en el mercado en forma de cápsulas blandas, las cuales se administran oralmente según una posología de 400 mg dos o tres veces al día.

De momento, el alfoscerato de colina tiende a disolverse atrayendo la humedad del aire del entorno, en virtud de lo cual presenta deliquesencia y/o higroscopia. Así pues, el alfoscerato de colina está disponible en el mercado en forma de una formulación de cápsula blanda que se prepara cargando la fase líquida de alfoscerato de colina en cápsulas blandas de gelatina. Sin embargo, en la formulación en forma de cápsula blanda, es posible que el alfoscerato de colina se desplace hacia la cubierta de gelatina blanda con el tiempo. Asimismo, en las formulaciones en forma de cápsula blanda, se produce un deterioro por microorganismos. Por otra parte, la formulación de cápsula blanda es débil frente a la humedad y el calor, que pueden causar problemas de estabilidad, p.ej., cuando se almacenan en temporada de verano.

A fin de abordar la deliquesencia del alfoscerato de colina y los inconvenientes de las formulaciones de cápsula blanda, se han llevado a cabo diversas investigaciones para desarrollar formulaciones que tienen una forma farmacéutica sólida. Por ejemplo, en la publicación de patente coreana No. 10-2009-0088564 se describe una preparación farmacéutica que contiene alfoscerato de colina en la que se adsorbe el alfoscerato de colina sobre dióxido de silicio coloidal. La patente coreana No. 10-1172699 divulga una formulación farmacéutica que comprende un producto de adsorción obtenido por adsorción de alfoscerato de colina en silicoaluminato de magnesio en una relación en peso de 1:1 a 2:1. Y, asimismo, la patente coreana No. 10-1257919 divulga una composición farmacéutica que comprende partículas recubiertas obtenidas por recubrimiento de las partículas de alfoscerato de colina con un polímero soluble en agua, como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, poli(alcohol vinílico), copolímeros de ácido metacrílico, polióxido de etileno, entre otros.

Sin embargo, las formulaciones de la técnica anterior requieren la adsorción del propio fármaco (es decir, alfoscerato de colina) en un excipiente (publicación de patente coreana No. 10-2009-0088564, patente coreana No. 10-1172699) o la realización de procesos de recubrimiento de partícula (patente coreana No.10-1257919). Es decir, dado que las formulaciones de la técnica anterior requieren la realización de procesos de adsorción o procesos de recubrimiento de partícula, los procesos para preparar las formulaciones son complicados y es necesario un equipo específico (p.ej., un granulador de lecho fluidizado, etc.). Por lo tanto, los costes para los procesos son muy altos y difíciles de aplicar para una producción a gran escala. Asimismo, si se prepara un comprimido empleando alfoscerato de colina adsorbida en un dióxido de silicio coloidal de acuerdo con la publicación coreana No. 10-2009-0088564, el tamaño del comprimido resultante queda demasiado grande, lo cual se traduce en el problema de una menor tolerancia por parte del paciente.

Así pues, existe la necesidad de desarrollar un comprimido con contenido en alfoscerato de colina que se pueda preparar de acuerdo con los métodos convencionales para la preparación de comprimidos sin realizar la adsorción de aditivo ni/o el recubrimiento de partículas. Por otra parte, existe también la necesidad de desarrollar un comprimido que contenga alfoscerato de colina que pueda evitar la deliquesencia e higroscopia del alfoscerato de colina y que presente un patrón de disolución equivalente al de las formulaciones de cápsula blanda disponibles en el mercado.

65

Divulgación de la invención

Problema técnico

5 Los autores de la presente invención han llevado a cabo una exhaustiva investigación sobre diversos aditivos farmacéuticamente compatibles que puedan hacer posible el empleo de los métodos convencionales para la preparación de comprimidos y diversos agentes de formación de película con los que se pueda evitar la deliquescencia del alfoscerato de colina. Como resultado, los autores de la presente invención han observado que cuando se prepara un comprimido recubierto con película formando un comprimido de acuerdo con un método de
10 granulación húmeda convencional empleando aluminometasilicato de magnesio (uno de los materiales porosos) en una pequeña cantidad y formando después una capa de recubrimiento de película con una combinación de agentes de formación de película específicos (es decir, hidroxipropil metilcelulosa y poli(alcohol vinílico)), son aplicables los métodos convencionales para la preparación de comprimidos y se puede evitar la deliquescencia del alfoscerato de colina. Asimismo, puede formularse el comprimido recubierto con película resultante para que presente un patrón de
15 disolución equivalente al de las formulaciones de cápsula blanda disponibles en el mercado.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un comprimido recubierto con película que contienen alfoscerato de colina como principio activo y un proceso para su preparación.

20 Solución del problema

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un comprimido recubierto con película que comprende una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una segunda
25 capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico), sobre un comprimido que contienen alfoscerato de colina como principio activo y aluminometasilicato de magnesio como aditivo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un comprimido recubierto con película que comprende (a) granulación húmeda de una mezcla de alfoscerato de colina, aluminometasilicato de magnesio y un excipiente farmacéuticamente aceptable, (b) mezclado del granulado obtenido
30 en la etapa (a) con un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de compresión para formar un comprimido, (c) formación de una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa sobre el comprimido obtenido en la etapa (b) y (d) formación de una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) sobre la capa de recubrimiento de película obtenida en la etapa (c).

35 Efectos ventajosos de la invención

El comprimido que contiene alfoscerato de colina de acuerdo con la presente invención, que se formula utilizando aluminometasilicato de magnesio (uno de los materiales porosos) junto con una combinación de agentes de formación de película específicos, puede evitar eficazmente la deliquescencia e higroscopia de alfoscerato de colina.
40 Asimismo, el comprimido de la presente invención puede formularse para que presente un patrón de disolución equivalente al de una formulación de cápsula blanda disponible en el mercado. Especialmente, el comprimido que contiene alfoscerato de colina de acuerdo con la presente invención se puede preparar de acuerdo con métodos convencionales para preparar un comprimido (p.ej., métodos de granulación húmeda) sin tener que realizar adsorción con aditivo ni/o recubrimiento de partículas. Por consiguiente, el proceso es a la vez sencillo, no necesita ningún equipo especial, se puede realizar a un bajo coste y es adecuado para la producción industrial a gran escala.
45 Por otra parte, el comprimido de la presente invención puede prepararse utilizando el aditivo (es decir, aluminometasilicato de magnesio) en una pequeña cantidad de acuerdo con los métodos convencionales para preparar un comprimido. Por lo tanto, existe una menor restricción en cuanto a la cantidad de excipientes, tales como disgregantes, lubricantes y similares, para obtener el patrón de disolución deseado, lo cual hace posible
50 preparar un comprimido que tiene un tamaño adecuado para que lo tomen los pacientes.

Breve descripción de los dibujos

55 FIG. 1 muestra el aspecto de comprimidos recubiertos con película obtenidos por formación de una capa de recubrimiento de película con hidroxipropil metilcelulosa, almacenándose dichos comprimidos en condiciones de temperatura ambiente (es decir, condiciones de 25 °C, 60 % de humedad relativa) durante 72 horas.

FIG. 2 muestra el aspecto de los comprimidos recubiertos con película obtenidos por formación de una capa de recubrimiento de película con poli(alcohol vinílico).

60 FIG. 3 muestra el aspecto de los comprimidos recubiertos con película obtenidos de acuerdo con la presente invención [es decir, los comprimidos recubiertos con película que tienen tanto una capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa como una capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) (Ejemplo 2-3), almacenándose dichos comprimidos en condiciones de temperatura ambiente (es decir, condiciones de 25 °C, 60 % de humedad relativa) durante 72 horas.

65

Mejor modo de realización de la invención

La presente invención proporciona un comprimido recubierto con película que comprende una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico), sobre un comprimido que contiene alfoscerato de colina como principio activo y aluminometasilicato de magnesio como aditivo.

En el comprimido recubierto con película de acuerdo con la presente invención, el principio activo (es decir, alfoscerato de colina) se puede utilizar en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, en una cantidad de 200 mg, 400 mg, entre otras, por cada comprimido, pero sin limitarse a esto.

El comprimido sin recubrir utilizado en la presente invención incluye aluminometasilicato de magnesio como uno de los aditivos. El aluminometasilicato de magnesio, que es un aditivo farmacéuticamente compatible con alfoscerato de colina, permite la preparación del comprimido de acuerdo con los métodos convencionales para la preparación de comprimidos, como puedan ser métodos de granulación húmeda, tal como se describen más adelante. El aluminometasilicato de magnesio es un polvo blanco que tiene la fórmula química $Al_2O_2 \cdot 2Mg \cdot 3O_3Si$, y también recibe el nombre de Silodrato o Simaldrato. Es insoluble en agua y tiene higroscopia en condiciones de una humedad relativa de 70 % como mínimo. Por otra parte, es posible utilizar Neusilin™ (Fuji Chemical Industry), disponible en el mercado.

El aluminometasilicato de magnesio se puede utilizar en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,35 y 0,45 partes en peso, más preferentemente entre 0,4 y 0,43 partes en peso, siendo sobre todo preferente aproximadamente 0,425 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. Cuando se utiliza aluminometasilicato de magnesio en una cantidad por debajo de 0,3 partes en peso por cada parte en peso del alfoscerato de colina, pueden producirse problemas de adherencia durante la compresión. Por otra parte, cuando se utiliza el aluminometasilicato de magnesio en una cantidad por encima de 0,5 partes por cada parte en peso del alfoscerato de colina, la densidad aparente del granulado resultante llega a ser muy baja. Siendo así, dado que se escapa una significativa cantidad de granulado del troquel de compresión, puede resultar difícil preparar los comprimidos con el peso deseado.

El comprimido recubierto con película de acuerdo con la presente invención incluye una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico). La hidroxipropil metilcelulosa en la primera capa del recubrimiento de película puede estar presente en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,02 y 0,1 partes en peso, más preferentemente entre 0,03 y 0,05 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. El poli(alcohol vinílico) en la segunda capa de recubrimiento de película puede estar presente en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,02 y 0,2 partes en peso, más preferentemente entre 0,04 y 0,07 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.

La presente invención proporciona también un proceso para preparar el comprimido de recubrimiento de película. Es decir, la presente invención proporciona un proceso para preparar un comprimido recubierto con película que comprende (a) granulación húmeda de una mezcla de alfoscerato de colina, aluminometasilicato de magnesio y un excipiente farmacéuticamente aceptable, (b) mezclado del granulado obtenido en la etapa (a) con un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de compresión para formar un comprimido, (c) formación de una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa sobre el comprimido obtenido en la etapa (b) y (d) formación de una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) sobre la capa de recubrimiento de película obtenida en la etapa (c).

En el proceso de acuerdo con la presente invención, puede utilizarse el aluminometasilicato de magnesio en la mezcla de la etapa (a) en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,35 y 0,45 partes en peso, más preferentemente entre 0,4 y 0,43 partes en peso, siendo sobre todo preferente aproximadamente 0,425 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. La mezcla de la etapa (a) puede comprender además un aditivo convencionalmente utilizado en la preparación de granulados, como por ejemplo, hidroxipropil celulosa sustituida inferior y celulosa microcristalina, etc., pero sin limitarse a ellas. En una realización, la mezcla de la etapa (a) puede consistir en 0,35 a 0,45 partes en peso de aluminometasilicato de magnesio, de 0,01 a 0,04 partes en peso de hidroxipropil celulosa sustituida inferior y de 0,1 a 0,4 partes en peso de celulosa microcristalina por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. En otra realización, la mezcla de la etapa (a) puede consistir en 400 mg de alfoscerato de colina, 170 mg of aluminometasilicato de magnesio, 10 mg de hidroxipropil celulosa sustituida inferior y 25 mg de celulosa microcristalina por cada 1 comprimido de los comprimidos recubiertos con película.

La granulación húmeda de la etapa (a) puede llevarse a cabo utilizando un granulador utilizado convencionalmente en la técnica, p.ej., un mezcladora de alta cizalla. La granulación húmeda puede llevarse a cabo utilizando o bien solamente un disolvente de amasado (p.ej., agua, etanol, o una mezcla de agua y etanol) o bien una solución aglutinante obtenida disolviendo un aglutinante en un disolvente. En una realización, la granulación húmeda de la etapa (a) puede llevarse a cabo utilizando una solución de hidroxipropil celulosa como solución aglutinante. Por ejemplo, la solución aglutinante puede obtenerse disolviendo hidroxipropil celulosa en agua o un disolvente mixto de

agua y etanol. La hidroxipropil celulosa utilizada como aglutinante puede emplearse en una cantidad comprendida entre 0,05 y 0,08 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. En una realización, pueden emplearse aproximadamente 25 mg de hidroxipropil celulosa como aglutinante por cada 400 mg de alfoscerato de colina. El granulado obtenido (es decir, el granulado húmedo) puede secarse mediante el empleo de una secadora convencional, como por ejemplo una secadora de circulación de agua caliente o una secadora de lecho fluidizado. Preferentemente, el granulado resultante tiene un contenido en agua comprendido entre 1,0 % en peso y 2,0 % en peso. Si es necesario, es posible realizar una etapa de tamizado para obtener un granulado con una distribución del tamaño uniforme.

La etapa (b) se lleva a cabo mezclando el granulado obtenido en la etapa (a) con un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de compresión para formar un comprimido. El excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa (b) comprende un disgregante seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina silicificada (Prosolv™), croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y crospovidona; un aditivo seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa y manitol; y un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio y talco, pero sin limitarse a ellos. Los excipientes (como por ejemplo, disgregantes, aditivos) y la cantidad de los mismos puede ajustarse convenientemente para que presente un patrón de disolución equivalente al de la formulación de cápsula blanda disponible en el mercado.

La etapa (c) se lleva a cabo formando una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa sobre el comprimido obtenido en la etapa (b). La hidroxipropil metilcelulosa de la etapa (c) puede utilizarse en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,02 y 0,1 partes en peso, más preferentemente entre 0,03 y 0,05 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. Se puede utilizar también un sistema de matriz hidrófila a base de hidroxipropil metilcelulosa disponible en el mercado (p.ej., Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, Estados Unidos)) para la hidroxipropil metilcelulosa para formar una primera capa de recubrimiento de película. El recubrimiento con película de hidroxipropil metilcelulosa puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de recubrimiento orgánico utilizado convencionalmente en el campo de la farmacéutica. En una realización, se lleva a cabo la etapa (c) recubriendo el comprimido obtenido en la etapa (b) con una solución de recubrimiento de película obtenida disolviendo hidroxipropil metilcelulosa (o Opadray™ 03B28796) en un disolvente mixto de etanol anhidro y cloruro de metileno.

La etapa (d) se lleva a cabo formando una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) sobre la capa de recubrimiento de película obtenida en la etapa (c). El poli(alcohol vinílico) puede utilizarse en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,02 y 0,2 partes en peso, más preferentemente entre 0,04 y 0,07 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina. Puede utilizarse asimismo, un agente de formación de película a base de poli(alcohol vinílico) disponible en el mercado (p.ej., Opadray™ Amarillo 85F92177 (Colorcon, Inc, Estados Unidos)) para el poli(alcohol vinílico) para formar una segunda capa de recubrimiento de película. El recubrimiento de película con poli(alcohol vinílico) puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de recubrimiento orgánico o un método de recubrimiento acuoso. Se ha observado a través de la presente invención que el recubrimiento de película con poli(alcohol vinílico) puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de recubrimiento acuoso respetuoso con el medioambiente y que permite asegurar un gran grado de seguridad. En una realización, la etapa (d) puede llevarse a cabo por recubrimiento del comprimido recubierto con película obtenida en la etapa (c) con una solución de recubrimiento de película obtenida disolviendo poli(alcohol vinílico) (o Opadray™ Amarillo 85F92177) en agua (p.ej., agua purificada).

Si es necesario, el proceso de acuerdo con la presente invención puede comprender además la formación de una capa de recubrimiento de película adicional (una tercera capa de recubrimiento de película) para mejorar las propiedades de pulido. Puede utilizarse Opadray™ 97W19196 (Colorcon, Inc, Estados Unidos) como agente de recubrimiento para formar una tercera capa de recubrimiento de película, sin limitarse a ellos. La formación de una tercera capa de recubrimiento de película puede llevarse a cabo utilizando una solución de recubrimiento preparada disolviendo Opadray™ 97W19196 en agua purificada.

La presente invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos tienen un fin únicamente ilustrativo y no se pretende limitar con ellos el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1. Selección y evaluación de aditivos

Se estudiaron varios excipientes para seleccionar aditivos farmacéuticamente compatibles con alfoscerato de colina, que hacen posible preparar un comprimido de acuerdo con un método convencional para preparar un comprimido. Brevemente, se llevaron a cabo pruebas preliminares preparando comprimidos con contenido en alfoscerato de colina con distintos excipientes a través del método de granulación húmeda y evaluando después la comprensibilidad correspondiente de los mismos. A partir de los resultados de las pruebas preliminares, se identificó que aluminometasilicato de magnesio presentaba una comprensibilidad relativamente excelente. Se llevaron a cabo los estudios adicionales sobre los comprimidos preparados con distintos contenidos, tal como se presentan en la siguiente tabla 1.

Es decir, se tamizaron alfoscerato de colina, aluminometasilicato de magnesio, hidroxipropil celulosa sustituida inferior y celulosa microcristalina con tamiz de 24 mallas y después se mezclaron entre sí. Se preparó una solución aglutinante disolviendo hidroxipropil celulosa en un disolvente mixto de agua purificada y etanol. Se añadió la solución aglutinante a la mezcla en una mezcladora de alta cizalla para formar un granulado húmedo, que se secó después utilizando una secadora de lecho fluidizado. Se tamizó el granulado obtenido con un tamiz de 24 mallas, se mezcló con celulosa microcristalina silicificada (Prosolv™), croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio y después se comprimió para formar un comprimido que tenía aproximadamente 20 kp de dureza.

10 Tabla 1

[Tabla 1]

Componentes (mg/comprimido)	Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
Alfoscerato de colina	400	400	400
Aluminometasilicato de magnesio	170	120	200
Hidroxipropil celulosa sustituida inferior	10	10	10
Celulosa microcristalina (añadida con la granulación)	100	100	100
Hidroxipropil celulosa	25	25	25
Agua purificada	25	25	25
Etanol anhidro	250	250	250
Prosolv	15	15	15
Croscarmelosa de sodio	33	33	33
Celulosa microcristalina (añadida con la compresión)	55	55	55
Estearato de magnesio	7	7	7
Peso total (mg/ comprimido)	815	765	845

15 Todos los comprimidos preparados en los Ejemplos 1-1 a 1-3 presentaron intervalos de dureza y patrones de disolución apropiados. Sin embargo, el comprimido del Ejemplo 1-2 presenta problemas de adherencia durante la compresión. El comprimido del Ejemplo 1-3 presentó una densidad aparente demasiado baja para preparar comprimidos con el peso deseado, ya que se escapaba una cantidad significativa del granulado desde el troquel de compresión durante la compresión. Por lo tanto, se puede observar que el aluminometasilicato de magnesio se utiliza en una cantidad comprendida preferentemente entre 0,35 y 0,45 partes en peso, más preferentemente entre 20 0,4 y 0,43 partes en peso, siendo sobre todo preferente aproximadamente 0,425 partes en peso, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.

Ejemplo 2. Selección y evaluación de agentes de recubrimiento

25 Cuando se almacenaron los comprimidos de los Ejemplos 1-1 a 1-3 en condiciones de 25 °C, 60 % de humedad relativa, todos los comprimidos presentaron aspectos deteriorados, como la adsorción de humedad en la superficie del comprimido (es decir, deliquescencia y/o higroscopia). Para evaluar la posible inhibición contra la deliquescencia/higroscopia, se evaluó la adecuación sobre varios agentes de recubrimiento de película. Se evaluó cualquier cambio del aspecto de los comprimidos recubiertos con película resultantes y se evaluó asimismo la 30 posibilidad de emplear un método de recubrimiento acuoso respetuoso con el medio ambiente y que permitiera asegurar un alto grado de seguridad.

(1) Evaluación sobre el recubrimiento de película con hidroxipropil metilcelulosa

35 Se empleó recubrimiento de película con hidroxipropil metilcelulosa utilizando agua como disolvente. Sin embargo, la superficie del comprimido se disolvió tras el contacto directo con agua, lo cual hace imposible proseguir con el recubrimiento acuoso. Por lo tanto, se formó una capa de recubrimiento de película que comprendía hidroxipropil metilcelulosa sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1 a través de un método de recubrimiento orgánico, de acuerdo con los componentes y el contenido que se muestra en la Tabla 2 a continuación. Es decir, se preparó el comprimido recubierto con película disolviendo el agente de recubrimiento a base de hidroxipropil metilcelulosa (Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, Estados Unidos)), en un disolvente mixto de etanol anhidro y cloruro de metileno para obtener una solución de recubrimiento y a continuación, recubriendo con película con la solución de recubrimiento para formar una capa de recubrimiento de película sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1.

45

Tabla 2

[Tabla 2]

Componentes (mg)	Ejemplo 2-1
Opadray™ 03B28796	15
Etanol anhidro	75
Cloruro de metileno	75
Cantidad de recubrimiento total (mg)	15

5 Cuando se almacenó el comprimido recubierto con película resultante en condiciones de temperatura ambiente (condiciones de 25 °C, 60 % humedad relativa), se deterioró su aspecto al cabo de aproximadamente 8 horas (Fig. 1). Cuando se almacenó el comprimido recubierto con película resultante en condiciones aceleradas (en condiciones de 40 °C, 75 % de humedad relativa), se deterioró su aspecto en menos de 1 hora (véase las Tablas 5 y 6 a continuación).

10 (2) Evaluación de recubrimiento de película con poli(alcohol vinílico)

15 Se empleó un recubrimiento de película con poli(alcohol vinílico) utilizando agua como disolvente. Sin embargo, la superficie del comprimido se disolvió tras el contacto directo con agua, lo cual hace imposible proseguir con el recubrimiento acuoso. Por lo tanto, se formó una capa de recubrimiento de película que comprendió poli(alcohol vinílico) sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1 a través de un método de recubrimiento orgánico, de acuerdo con los componentes y contenidos que se muestran en la Tabla 3 a continuación. Es decir, se preparó el comprimido recubierto con película disolviendo el agente de recubrimiento a base de poli(alcohol vinílico) (Opadray™ Amarillo 85F92177 (Colorcon, Inc, Estados Unidos)) en un disolvente mixto de etanol anhidro y cloruro de metileno para obtener una solución de recubrimiento y, a continuación, el recubrimiento de película con la solución de recubrimiento para formar una capa de recubrimiento de película sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1.

Tabla 3

[Tabla 3]

Componentes (mg)	Ejemplo 2-2
Opadray™ Amarillo 85F92177 25	15
Etanol anhidro	125
Cloruro de metileno	125
Cantidad de recubrimiento total (mg)	25

25 Los comprimidos recubiertos con película resultantes presentaron aspectos inapropiados pues tenían polvo adherido en la superficie del comprimido (Fig. 2). Cuando se almacenó el comprimido recubierto con película resultante a temperatura ambiente (condiciones de 25 °C, 60 % humedad relativa) y en condiciones aceleradas (condiciones de 40 °C, 75 % humedad relativa), se deterioró su aspecto más que el de los comprimidos recubiertos con película que contenían agente de recubrimiento a base de hidroxipropil metilcelulosa (véase Tablas 5 y 6, a continuación). Es decir, el agente de recubrimiento a base de poli(alcohol vinílico) no fue apropiado para emplear el método de recubrimiento orgánico.

(3) Evaluación de recubrimiento de película de dos capas

35 Se formaron tanto una capa de recubrimiento de película que comprendía hidroxipropil metilcelulosa y una capa de recubrimiento de película que comprendía poli(alcohol vinílico) sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1, de acuerdo con los componentes y contenidos que se muestran en la Tabla 4, a continuación. Es decir, se preparó el comprimido recubierto con película que tenía una primera capa de recubrimiento de película disolviendo Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, Estados Unidos) en un disolvente mixto de etanol anhidro y cloruro de metileno para obtener una primera solución de recubrimiento y a continuación, un recubrimiento de película con la primera solución de recubrimiento para formar una capa de recubrimiento de película sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 1-1. A continuación, se preparó el comprimido recubierto con película que tenía dos capas de recubrimiento disolviendo Opadray™ Amarillo 85F92177 (Colorcon, Inc, Estados Unidos) en agua purificada para obtener una segunda solución de recubrimiento y, a continuación, un recubrimiento de película con la segunda solución de recubrimiento para formar además una capa de recubrimiento de película sobre el comprimido que tenía la primera capa de recubrimiento de película.

Tabla 4

[Tabla 4]

	Componentes (mg)	Ejemplo 2-3
Primera capa de recubrimiento de película	Opadray™ 03B28796	15
	Etanol anhidro	75
	Cloruro de metileno	75
Segunda capa de recubrimiento de película	Opadray™ Amarillo 85F92177	25
	Agua purificada	166,67
Cantidad de recubrimiento total (mg)		40

5 Se expusieron los comprimidos del Ejemplo 1-1 (comprimido sin recubrir) y los comprimidos recubiertos con película resultante en los Ejemplos 2-1 a 2-3) al aire en condiciones de temperatura ambiente (condiciones de 25 °C, 60 % humedad relativa) o en condiciones aceleradas (condiciones de 40 °C, 75 % humedad relativa). En las Tablas 5 y 6, a continuación, se muestran los cambios del aspecto.

Tabla 5

10

[Tabla 5]

Almacenamiento en condiciones de 25 °C, 60 % humedad relativa				
	Ejemplo 1-1	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Al cabo de 6 horas	○	○	○	○
Al cabo de 12 horas	○	X	X	○
Al cabo de 18 horas	X	X	X	○
Al cabo de 14 horas	X	X	X	○
Al cabo de 48 horas	X	X	X	○
Al cabo de 72 horas	X	X	X	○
○ sin cambios significativos en el aspecto, X: cambio de aspecto significativo				

Tabla 6

15

[Tabla 6]

Almacenamiento en condiciones de 40 °C, 75 % humedad relativa				
	Ejemplo 1-3	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
Al cabo de 1 hora	X	X	X	○
Al cabo de 2 horas	X	X	X	○
Al cabo de 3 horas	X	X	X	○
Al cabo de 4 horas	X	X	X	○
Al cabo de 5 horas	X	X	X	X
○ sin cambios significativos en el aspecto, X: cambio de aspecto significativo				

El comprimido sin recubrir (Ejemplo 1-1) no presentó ningún cambio en el aspecto al cabo de hasta entre 6 horas y 12 horas cuando se almacenó en condiciones de temperatura ambiente. En cambio, el comprimido recubierto con película que contenía solamente agente de recubrimiento a base de HPMC (Ejemplo 2-1) y el comprimido recubierto con película que contenía solamente un agente de recubrimiento a base de PVA (Ejemplo 2-2) presentaron estabilidades similares a las del comprimido sin recubrir, cuando se almacenaron en condiciones de temperatura ambiente. Sin embargo, el comprimido recubierto con película que tenía dos capas de recubrimiento de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2-3) mantuvo un aspecto favorable incluso al cabo de 72 horas (Fig. 3). Y también, cuando se almacenaron en condiciones aceleradas, todos los comprimidos excepto el comprimido recubierto con película que tenía dos capas de recubrimiento de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2-3) presentaron cambios de aspecto significativos. Sobre todo, es posible observar que los métodos de recubrimiento de la presente invención, como en el Ejemplo 2-3, hace posible formar una capa de recubrimiento de PVA (que requiere el empleo de un método de recubrimiento acuoso) para mejorar la estabilidad del comprimido, a pesar de la deliquescencia y la higroscopia del principio activo (alfoscerato de colina).

Ejemplo 3. Prueba de disolución comparativa

De acuerdo con los componentes y contenidos presentados en la Tabla 7, a continuación, se formó una capa de recubrimiento de película adicional sobre el comprimido recubierto con película obtenido en el Ejemplo 2-3 para

mejorar las propiedades de pulido. Es decir, se preparó el comprimido recubierto con película que tenía dos capas de recubrimiento (es decir, comprimidos del Ejemplo 3-1) disolviendo Opadray™ 97W19196 (Colorcon, Inc., Estados Unidos) en agua purificada para obtener una tercera solución de recubrimiento y a continuación, aplicando por recubrimiento de película la tercera solución de recubrimiento para formar además una capa de recubrimiento de película sobre el comprimido obtenido en el Ejemplo 2-3. En la Tabla 7, se muestran los componentes y contenidos de cada capa de recubrimiento de película del Ejemplo 3-1.

Tabla 7

[Tabla 7]

	Componentes (mg)	Ejemplo 3-1
Primera capa de recubrimiento de película	Opadray™ Transparente 03K19229	15
	Etanol anhidro	75
	Cloruro de metileno	75
Segunda capa de recubrimiento de película	Opadray™ Amarillo 85F92177	25
	Agua purificada	166,67
Tercera capa de recubrimiento de película	Opadray™ 97W19196	1
	Agua purificada	14,28
Cantidad de recubrimiento total (mg)		41

Se llevan a cabo pruebas de disolución comparativas de los comprimidos sin recubrir del Ejemplo 1-1 (n=6), los comprimidos recubiertos con película del Ejemplo 3-1 (n=6) y la formulación de cápsula blanda disponible en el mercado [Gliatilin Soft Capsule (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.), alfoscerato de colina 400 mg, Ejemplo comparativo) (n=6). Se utilizó agua purificada como medio de disolución y se llevaron a cabo las pruebas de disolución a 37 °C y a una velocidad de rotación de la pala de 50 rpm. Se tomó una parte alícuota del medio de disolución en los momentos 15, 20 30, 45 y 60 minutos, seguido de la filtración para análisis. Por separado, se añadieron 22 mg de alfoscerato de colina (patrón de referencia) a un matraz volumétrico de 100 ml y se añadió una solución mixta de agua y acetonitrilo (1:1, v/v) (hasta la marca del matraz volumétrico) para preparar una solución convencional. Se analizó cada parte alícuota por HPLC en las siguientes condiciones:

<Condiciones del análisis de HPLC>

Columna: Columna NH₂ Inertsil
 Fase móvil: Agua : Acetonitrilo = 40 : 60 (v/v)
 Detector: Detector del Índice de refracción
 Caudal: 1,5 ml/min
 Volumen de inyección: 50 ul

Los resultados de las pruebas de disolución comparativas se presentan en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

[Tabla 8]

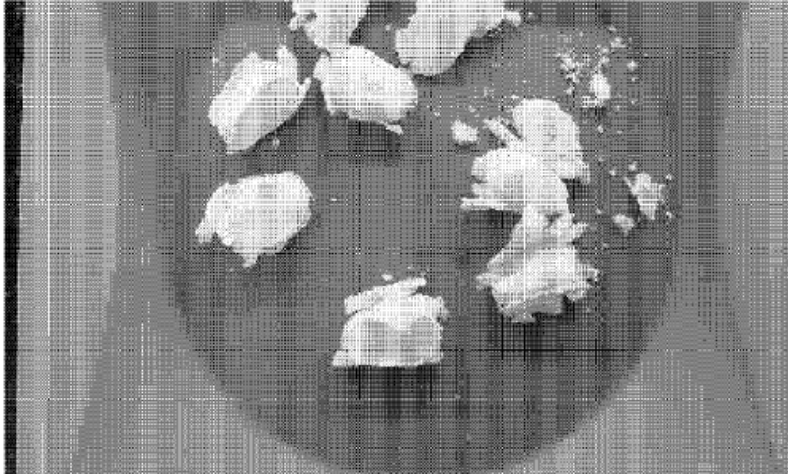
Prueba de disolución comparativa	Velocidad de disolución (%)		
	Ejemplo 1-1	Ejemplo 3-1	Ejemplo Comparativo
15 minutos	94,36	95,96	100,2
20 minutos	100,88	99,35	101,36
30 minutos	100,80	101,87	102,11
45 minutos	100,75	102,29	102,08
60 minutos	101,17	102,25	102,15

El Ejemplo comparativo (cápsula blanda) presentó una liberación del fármaco inmediata de más del 100 % a los 15 minutos. Las dos formulaciones de ensayo (es decir, Ejemplos 1-1 y 3-1) también presentaron perfiles de liberación inmediata de fármaco a los 15 minutos. Se puede deducir de los resultados de la Tabla 8, que tanto el comprimido sin recubrir del Ejemplo 1-1 como el comprimido recubierto con película del Ejemplo 3-1 presentaron patrones de disolución equivalentes a los del ejemplo comparativo (es decir, la formulación de cápsula blanda disponible en el mercado), sin presentar una diferencia significativa en el perfil de liberación de fármaco.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido recubierto con película que comprende una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa y una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) sobre un comprimido que contiene alfoscerato de colina como ingrediente activo y aluminometasilicato de magnesio como aditivo.
- 10 2. El comprimido recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 1, donde el aluminometasilicato de magnesio está presente en una cantidad de 0,35 a 0,45 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
- 15 3. El comprimido recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 1, donde la hidroxipropil metilcelulosa de la primera capa de recubrimiento de película está presente en una cantidad de 0,02 a 0,1 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
- 20 4. El comprimido recubierto con película de acuerdo con la reivindicación 1, donde el poli(alcohol vinílico) en la segunda capa de recubrimiento de película está presente en una cantidad de 0,02 a 0,2 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
- 25 5. Un proceso para preparar un comprimido recubierto con película que comprende:
- (a) granulación húmeda de una mezcla de alfoscerato de colina, aluminometasilicato de magnesio y un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 - (b) mezclado del granulado obtenido en la etapa (a) con un excipiente farmacéuticamente aceptable, seguido de
 - (c) formación de una primera capa de recubrimiento de película que comprende hidroxipropil metilcelulosa sobre el comprimido obtenido en la etapa (b) y
 - (d) formación de una segunda capa de recubrimiento de película que comprende poli(alcohol vinílico) sobre la
- 30 capa de recubrimiento de película obtenida en la etapa (c).
- 35 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el aluminometasilicato de magnesio en la mezcla de la etapa (a) está presente en una cantidad de 0,35 a 0,45 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
- 40 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la mezcla de la etapa (a) consiste en 0,35 a 0,45 partes en peso de aluminometasilicato de magnesio, de 0,01 a 0,04 partes en peso de hidroxipropil celulosa sustituida inferior y de 0,1 a 0,4 partes en peso de celulosa microcristalina, por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
- 45 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la mezcla de la etapa (a) consiste en 400 mg de alfoscerato de colina, 170 mg of aluminometasilicato de magnesio, 10 mg de hidroxipropil celulosa sustituida inferior y 25 mg de celulosa microcristalina por cada 1 comprimido de los comprimidos recubiertos con película.
- 50 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la granulación húmeda de la etapa (a) se lleva a cabo utilizando una solución de hidroxipropil celulosa como solución aglutinante.
- 55 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa (b) comprende un disgregante seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y crospovidona; un aditivo seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa y manitol; y un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.
- 60 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la hidroxipropil metilcelulosa de la etapa (c) se utiliza en una cantidad de 0,02 a 0,1 partes en peso por cada 1 parte en peso del alfoscerato de colina.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 u 11, donde la etapa (c) se lleva a cabo recubriendo el comprimido obtenido en la etapa (b) con una solución de recubrimiento de película obtenida disolviendo hidroxipropil metilcelulosa en un disolvente mixto de etanol anhidro y cloruro de metileno.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el poli(alcohol vinílico) de la etapa (d) se utiliza en una cantidad de 0,02 a 0,2 partes en peso por cada 1 partes en peso del alfoscerato de colina.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 13, donde la etapa (d) se lleva a cabo recubriendo el comprimido recubierto con película obtenido en la etapa (c) con una solución de recubrimiento de película obtenido disolviendo poli(alcohol vinílico) en agua.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

