

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 096**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2009 PCT/EP2009/062836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10037854**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09783697 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2349227**

54 Título: **Forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada resistente al alcohol**

30 Prioridad:

02.10.2008 FR 0856660

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

25.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE y
TRICHARD, LAURY**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 683 096 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada resistente al alcohol.

5 La invención tiene por objeto la utilización de una forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada de por lo menos un principio activo, siendo dicha forma resistente a la descarga inmediata de la dosis de principio activo en presencia de alcohol.

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

15 Por lo tanto, es imperativo que sus propiedades de "retraso" sean estrechamente controladas, y ello con el fin de asegurar que no se pueda producir una liberación rápida del principio activo, o "dose-dumping", en particular cuando tiene lugar una toma concomitante de alcohol. El consumo de una gran cantidad de alcohol al mismo tiempo que una toma de medicamento puede de hecho alterar la forma farmacéutica que libera entonces muy rápidamente la totalidad del principio activo que contiene.

20 La solicitud PCT WO 9611675 describe unas microcápsulas de liberación modificada para la administración *per os* de principios activos medicamentosos y/o nutricionales, cuyo tamaño es inferior o igual a 1000 µm. Estas microcápsulas están constituidas por unas partículas recubiertas por un material de recubrimiento constituido por una mezcla de un polímero filmógeno (etilcelulosa), de un plastificante hidrófobo (aceite de ricino), de un agente tensoactivo o lubricante (estearato de magnesio) y de un polímero nitrogenado (polivinilpirrolidona: povidona, PVP). Estas microcápsulas también se caracterizan por su aptitud para permanecer durante un periodo prolongado (por lo menos 5 h) en el intestino delgado y para permitir, durante este tiempo, la absorción del PA durante un periodo superior al tiempo de tránsito natural en el intestino delgado.

30 La solicitud PCT WO 2007093642 describe una forma farmacéutica oral multiparticulada de un diámetro medio inferior a 2000 µm, constituido por lo menos por un polímero hidrófilo, por un núcleo que comprende el principio activo y recubierto por un recubrimiento que comprende por lo menos un polímero insoluble en los líquidos del tracto digestivo, por lo menos un agente plastificante y eventualmente por lo menos un agente tensoactivo.

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

45 Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica a base de microgránulos de liberación prolongada de por lo menos un principio activo destinado a la administración por vía oral, que permita evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol cuando tiene lugar la administración de esta forma farmacéutica.

Definiciones en el contexto de la presente descripción de la invención:

Soporte neutro

50 Se entiende por "soporte neutro" o "núcleo neutro" o de manera más simple "neutro", unos soportes inertes esféricos o casi esféricos de tamaño comprendido entre 50 µm y 3 mm, preferentemente entre 100 µm y 1000 µm, tales como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica como soporte de base de principios activos para la constitución de microgránulos por ejemplo.

Soporte neutro hecho insoluble

60 Se entiende por soporte neutro hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica, un soporte neutro constituido por unos materiales solubles en agua o en una solución alcohólica recubierto con por lo menos una capa de materiales insolubles en agua o en una solución alcohólica y cuya función es limitar, e incluso impedir, la penetración de dichos medios hacia el núcleo del soporte.

Microgránulos

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

Liberación prolongada

5 En la presente solicitud, se utilizará el término liberación prolongada para designar un perfil de liberación del principio activo modificado con respecto al que habría presentado el principio activo solo en un sistema de liberación inmediata como el definido por la Farmacopea Europea (cantidad de principio activo liberado en 45 minutos por lo menos igual al 75%, Ph. Eur., 6ª edición 2,9,3.)

Alcohol

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

15 El objetivo de la presente invención es ofrecer una nueva composición farmacéutica oral a base de microgránulos constituidos por tres partes distintas. Estos microgránulos así están constituidos, desde el centro hasta la periferia, por lo menos por un soporte neutro hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica, después por lo menos por una capa activa que comprende el o los principios activos y finalmente por lo menos por una capa que comprende por lo menos un polímero de interés, es decir, un polímero cuyas propiedades se desea aprovechar para influir en el perfil de liberación del principio activo.

20 En la técnica anterior, por ejemplo en el documento WO 2007093642, las micropartículas que permiten la liberación prolongada del principio activo en una solución alcohólica están constituidas generalmente por un núcleo de principio activo que puede ser principio activo bruto (puro) en forma pulverulenta, y/o un granulado matricial de principio activo mezclado con otros ingredientes diferentes, y/o un soporte neutro, por ejemplo de celulosa o de azúcar, recubierto por lo menos por una capa que comprende principio activo. Sin embargo, este documento prevé la incorporación sistemática de un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvotarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica (el agente D), de diferentes formas (en el núcleo de principio activo, en el recubrimiento de las micropartículas y/o la fase aglutinante de los gránulos). Ahora bien, el ejemplo 3 de la presente invención demuestra que la incorporación de un agente D en la formulación de microgránulos según las proporciones reivindicadas en el documento WO 2007093642 puede provocar la pérdida del efecto de liberación prolongada en un medio desprovisto de alcohol. La incorporación de un agente D puede ser por lo tanto un inconveniente principal para formular microgránulos LP resistentes al alcohol.

35 Además, el documento WO 2007093642 no enseña que la utilización de un neutro insoluble en agua en presencia de un recubrimiento polimérico constituido únicamente por un polímero de naturaleza hidrófoba está adaptada para la liberación prolongada del principio activo en una solución alcohólica.

40 Esta es la razón por la cual el problema técnico que la invención intenta resolver radica en la utilización de una forma farmacéutica a base de microgránulos de liberación prolongada resistente al alcohol que comprenden un neutro hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica en presencia de un recubrimiento polimérico con efecto retardo.

Breve descripción de las figuras

45 Figura 1: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de azúcar recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 10%) en diferentes medios.

50 Figura 2: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de celulosa recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 10%) en diferentes medios.

Figura 3: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de celulosa recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 20%) en diferentes medios.

55 Figura 4: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los microgránulos preparados según la invención WO 2007093642 en diferentes medios (neutros de celulosa).

Figura 5: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de azúcar hechos insolubles y recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 20%) en diferentes medios.

60 Figura 6: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de celulosa recubiertos con etilcelulosa + Triacetina (CL 20%) en diferentes medios.

65 Figura 7: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de celulosa recubiertos con etilcelulosa + Myvacet 9-45 (CL 20%) en diferentes medios.

Figura 8: Perfiles de disolución del Diltiazem HCl a partir de los neutros de celulosa recubiertos con

etilcelulosa + DBS (CL 20%) en diferentes medios.

Figura 9: Perfiles de disolución del Carvedilol Fosfato a partir de los neutros de azúcar recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 5%) en diferentes medios.

Figura 10: Perfiles de disolución del Carvedilol Fosfato a partir de los neutros de celulosa recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 5%) en diferentes medios.

Figura 11: Perfiles de disolución del Carvedilol Fosfato a partir de los neutros de azúcar hechos insolubles y recubiertos con etilcelulosa + TEC (CL 5%) en diferentes medios.

Figura 12: Perfiles de disolución de gránulos de Tolterodina recubiertos con Surelease + hipromelosa en diferentes medios.

Descripción detallada de la invención

La forma farmacéutica oral según la invención comprende unos microgránulos de liberación prolongada de por lo menos un principio activo, comprendiendo cada microgránulo un soporte neutro hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica, que comprende por lo menos una primera capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y eventualmente un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable, comprendiendo la totalidad por lo menos un recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo y un plastificante. El polímero hidrófobo impide la liberación inmediata del principio activo. El soporte neutro hecho insoluble se obtiene recubriendo un soporte neutro con uno o varios excipientes de naturaleza hidrófoba, y seleccionados de entre los derivados de la celulosa.

Eventualmente, la forma farmacéutica de la invención comprende por lo menos un agente tensioactivo preferentemente en la capa de montaje. La forma farmacéutica según la invención es para su utilización en un procedimiento terapéutico para evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol. La forma farmacéutica oral según la invención es preferentemente resistente a la descarga inmediata de la dosis de principio activo en alcohol, y se caracteriza por que el porcentaje de activo liberado después de 2 h en un medio ácido-alcohólico HCl 0,1 N que contiene alcohol y preferentemente una cantidad de etanol comprendida entre 4% y 30%, no es superior en más de 15 puntos (15% en valor absoluto) comparada con el liberado en un medio de ácido HCl 0,1 N.

Preferentemente, el o los principios activos están integrados en la capa activa en combinación con un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable, tal como los utilizados habitualmente en la industria farmacéutica para la fijación de principios activos a la superficie de soportes neutros. De esta manera, el procedimiento de fijación de la capa activa descrito en la patente EP 1 200 071 se puede utilizar ciertamente para la fijación de la capa activa en el marco de la presente invención.

Preferentemente, la capa activa de los microgránulos de acuerdo con la invención se aplica por pulverización de una dispersión de principio activo en un solvente (denominada dispersión de montaje). Ventajosamente, esta dispersión también contiene el agente aglutinante.

Entre los agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables, se utilizarán preferentemente unos agentes aglutinantes de naturaleza hidrófila y en particular unos derivados de la celulosa tales como el HPMC, en particular los grados Pharmacoat[®] 603 y Pharmacoat[®] 606, unos derivados de la polivinilpirrolidona, en particular el grado PVP K-30 y también unos derivados del polietilenglicol, en particular polietilenglicol cuyo peso molecular vale entre 3000 y 7000, tales como el PEG4000 y el PEG6000 en particular, y sus mezclas.

El solvente de la dispersión de montaje pulverizada debe ser adecuado para el principio activo o para la mezcla de principios activos utilizados. Se podrá utilizar así por ejemplo agua, unos solventes orgánicos, entre los cuales el etanol o unas soluciones hidroalcohólicas de varias concentraciones para realizar la solución en la base de la capa activa.

Se puede añadir un agente tensioactivo a la fase de montaje para mejorar la solubilidad del principio activo o estabilizar la suspensión de montaje. El agente tensioactivo se utiliza en cantidades de 0 a 50%, preferentemente entre 0 y 20%. Entre los agentes tensioactivos que se pueden utilizar, se pueden citar las sales alcalinas o alcalinotérricas de los ácidos grasos, siendo preferidos el dodecilsulfato de sodio y el docusato sódico; los aceites polioxietilenados, preferentemente el aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; los ésteres de sorbitán polioxietilenados, los derivados del aceite de ricino polioxietilenado, los estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, los polisorbatos, los estearilfumaratos, preferentemente de sodio, el behenato de glicerol, el cloruro de benzalconio, el bromuro de acetiltrimetilamonio, el alcohol cetílico y sus mezclas.

En la medida de lo posible, es preferible utilizar unos solventes no tóxicos y fácilmente eliminables por evaporación en el secado con el fin de que no quede ningún rastro en los microgránulos.

El recubrimiento que permite controlar la liberación contiene un polímero hidrófobo que impide la liberación inmediata del principio activo en cantidad comprendida entre el 50% y el 100%, preferentemente del 70% al 100%, del peso seco de dicha capa de recubrimiento.

5 La tasa de recubrimiento representa la relación entre la cantidad de peso seco que constituye el recubrimiento que asegura una liberación prolongada del principio activo y el peso total del microgránulo antes del recubrimiento (en peso seco). La tasa de recubrimiento está comprendida entre el 0,1% al 50% p/p, preferentemente, del 2% al 30% p/p, y muy preferentemente aún del 5% al 30% p/p. En otras palabras, la
10 relación entre el peso de barniz seco (=polímero y eventuales aditivos en peso seco) que constituyen el recubrimiento que impide la liberación inmediata del principio activo y el peso total del microgránulo antes del recubrimiento (en peso seco) está comprendida entre el 0,1% al 50% p/p, preferentemente del 2% al 30% p/p, y muy preferentemente aún del 5% al 30% p/p.

15 Los polímeros utilizados para asegurar una liberación prolongada del principio activo son unos polímeros de naturaleza hidrófoba, preferentemente seleccionados de entre el grupo de productos siguiente: los derivados no hidrosolubles de la celulosa, los derivados de (co)polímeros (met)acrílicos, los derivados de los acetatos de polivinilo y sus mezclas.

20 Más preferentemente, el o los polímeros hidrófobos que impiden la liberación inmediata del principio activo se seleccionan de entre el grupo de productos siguiente: la etilcelulosa, el acetato-butilato de celulosa, el acetato de celulosa, los copolímeros metacrilato de amonio de tipo A y tipo B vendidos con el nombre comercial Eudragit[®], en particular Eudragit[®] RS 30D, Eudragit NE 30D, Eudragit[®] RL 30D, Eudragit[®] RS PO y Eudragit[®] RL PO de la familia de los poli(etilacrilato, metilmetacrilato, trimetilamonioetilmetacrilato), los acetatos de polivinilo y sus
25 mezclas.

Cuando se realiza el recubrimiento en vía acuosa, se puede añadir un agente plastificante a la dispersión de recubrimiento a razón del 0% al 50% p/p, preferentemente del 2% al 25% p/p, en peso seco de polímero de recubrimiento.

30 El agente plastificante se selecciona en particular de entre el grupo de productos siguientes: el glicerol y sus ésteres, preferentemente en el subgrupo siguiente: los triglicéridos de cadenas medias, los glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, los ftalatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, los citratos, preferentemente en el subgrupo siguiente: citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, los sebacatos, preferentemente en el subgrupo siguiente: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, los adipatos, los azelatos, los benzoatos, el clorobutanol, los polietilenglicoles, los aceites vegetales, los fumaratos, preferentemente el fumarato de dietilo, los malatos, preferentemente el malato de dietilo, los oxalatos, preferentemente el oxalato de dietilo, los succinatos, preferentemente el succinato de dibutilo, los butiratos, los
35 ésteres del alcohol cetílico, los malonatos, preferentemente el malonato de dietilo, el aceite de ricino (siendo éste particularmente preferido) y sus mezclas.

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

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

Una carga inerte puede estar presente en el recubrimiento a razón de 0% a 50% p/p, preferentemente de 0% a 20% p/p, y muy preferentemente aún de 5% a 20% del peso seco del polímero de recubrimiento.

60 La carga inerte distribuida uniformemente en el recubrimiento se selecciona de entre el grupo que comprende en particular el talco, la sílice coloidal anhidra, el estearato de magnesio, el monoestearato de glicerol y sus mezclas.

65 El fenómeno de resistencia a liberación inmediata del principio activo observado por el solicitante en un medio ácido-alcohólico muestra una dependencia según la naturaleza del neutro usado y la tasa de recubrimiento de los microgránulos.

El principio activo

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

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

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

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

20 Los antibióticos se pueden seleccionar de entre las beta-lactaminas, las ciclinas, los aminoglucósidos, los macrólidos, las quinolonas, los antibióticos glicopeptídicos, los imidazoles, las sulfamidas, los antituberculosos y los anti-leproso en particular.

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

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

Procedimiento de preparación de los microgránulos

30 La presente invención tiene además por objeto el procedimiento de preparación de los microgránulos descritos anteriormente que comprende las etapas siguientes: - la introducción de soportes esféricos neutros insolubles o hechos insolubles en un recinto de reacción de lecho fluidizado, - la pulverización sobre estos soportes neutros esféricos de por lo menos un principio activo en solución o en suspensión en un solvente orgánico y/o acuoso complementado con por lo menos un polímero hidrosoluble o no hidrosoluble (agente aglutinante), - la pulverización de una suspensión de recubrimiento que comprende por lo menos un polímero hidrófobo sobre las partículas recubiertas obtenidas en la etapa anterior, - eventualmente, el secado de los microgránulos medicamentosos así obtenidos.

Preparación de la dispersión de montaje

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

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

Montaje de la capa activa

50 El principio activo se aplica sobre los gránulos de manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada por ejemplo. Generalmente, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, del o de los principios activos y eventualmente de un aglutinante que se disuelven o se dispersan en la solución de montaje, lo cual garantiza para esta etapa del procedimiento una perfecta homogeneidad de contenido.

55 El tiempo necesario para el montaje es muy variable y depende de la cantidad de activo a pulverizar y de su solubilidad en la solución de montaje. Generalmente está comprendido entre 1 y 10 horas.

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

Recubrimiento de los microgránulos

65 El polímero de recubrimiento se aplica a los microgránulos anteriores de una manera convencional por pulverización, en lecho fluidizado o en turbina perforada por ejemplo. Generalmente, este procedimiento se basa en la pulverización simultánea a través de una boquilla, de o de los polímeros de recubrimiento y eventualmente de un plastificante y/o de un agente tensioactivo y/o de una carga inerte que se disuelven o se dispersan en un

solvente adecuado.

Se puede usar una solución orgánica de polímero para el recubrimiento: en este caso, el procedimiento consiste en la pulverización de la solución y un secado en el mismo equipo.

Si el vehículo es el agua, se utiliza una dispersión acuosa de polímero, se debe añadir un plastificante para mejorar la calidad del recubrimiento. El procedimiento consiste entonces en la pulverización de la dispersión, un secado en el mismo aparato y, si es necesario, una etapa de maduración de la película de recubrimiento (también denominada endurecimiento) que permite obtener una película homogénea y uniforme. Se puede realizar el endurecimiento en lecho fluidizado, en turbina perforada o en horno por ejemplo.

El tiempo necesario para el recubrimiento es muy variable y depende de la cantidad de polímero a pulverizar. Generalmente está comprendido entre 1 y 10 horas.

Al final de la etapa de recubrimiento, los microgránulos se secan en lecho de aire fluidizado y después se tamizan.

Las pruebas de disolución y de dosificación

Generalmente, las condiciones de dosificación y de disolución de los microgránulos de acuerdo con la invención son las prescritas por las diversas farmacopeas, en particular europea, americana o japonesa.

De esta manera, para determinar las cinéticas de liberación de los diferentes sistemas estudiados, se puede utilizar un aparato de disolución termostataado convencional de paletas o de canastas. Las unidades medicamentosas son introducidas en cada matraz y se extraen muestras periódicamente para determinar la cantidad de principio activo liberado con el tiempo. La extracción de muestras puede ser manual o automática y se pueden realizar los análisis directamente con un espectrofotómetro UV/visible o después de separación por CLHP (cromatografía líquida de alto rendimiento) acoplada a una detección UV/visible, por ejemplo.

Según otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de una forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada, que comprenden un soporte neutro insoluble en agua o en una solución alcohólica, o un neutro hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica, que comprende por lo menos un montaje que comprende por lo menos un principio activo y eventualmente un agente aglutinante; comprendiendo el conjunto por lo menos un segundo recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo que impide la liberación inmediata del principio activo, estando dicha forma farmacéutica destinada a evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol cuando tiene lugar la administración de esta forma farmacéutica.

Ejemplos

Ejemplo 1: Microgránulos de Diltiazem HCl de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento del 10%) (ejemplo de referencia)

a) Preparación de los microgránulos de Diltiazem HCl de liberación prolongada

El principio activo utilizado es el clorhidrato de diltiazem (Zambon), de fórmula $C_{22}H_{26}N_2O_4S$, HCl.

Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Suglets® 30 NPPHarm) y unas esferas de celulosa (Ethisphères® 600 NPPHarm). El tamaño de estos soportes es del orden de 500 a 700 µm.

El agente aglutinante utilizado es la polivinilpirrolidona (PVP K 30, BASF). Se solubiliza en agua y después se añade el Diltiazem HCl a esta solución acuosa, constituyendo la solución de montaje.

La composición de solución de montaje y las cantidades de materiales utilizados para la etapa de montaje son las siguientes:

	Cantidad (gramos)		Composición centesimal en materia seca (%)
	Neutros de azúcar	Neutros de celulosa	
Núcleos neutros	800	1500	78
PVP K 30	25	47	2
Diltiazem HCl	200	375	20
Agua purificada	800	1500	N/A
Total en peso seco	1025	1922	100

N/A: no aplicable

Los núcleos son introducidos en un lecho fluidizado (OHLMANN) equipado con un Würster. La solución de

montaje es pulverizada en la parte inferior con una boquilla de 1,2 mm de diámetro. Se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas 500 y 900 µm después del montaje con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

5 La suspensión de recubrimiento se realiza a partir de una preparación comercial de Aquacoat® ECD 30 (FMC) que es una dispersión acuosa que contiene del 29 al 32% de materia seca que incluye 24,5 a 29,5% de etilcelulosa, 0,9 a 1,7% laurilsulfato de sodio y 1,7 a 3,3% de alcohol cetílico. Un plastificante, el citrato de trietilo (Vertellus), se añade a esta suspensión. La suspensión se diluye a continuación con el fin de obtener una dispersión acuosa con 15% de peso seco.

10

La composición de la suspensión de recubrimiento final es la siguiente:

	Composición centesimal (%)	Composición centesimal de materia seca (%)
Aquacoat® ECD 30 (peso seco)	40,3 (12,09)	15
Citrato de trietilo	2,9	
Agua purificada	56,8	N/A

La suspensión de recubrimiento es pulverizada sobre los microgránulos montados con el Diltiazem HCl.

15

Las cantidades de materias utilizadas para la etapa de recubrimiento son las siguientes:

	Cantidad (gramos) para obtener una tasa de recubrimiento de 10%
Núcleos montados con el Diltiazem HCl	900
Suspensión de recubrimiento con 15% de materia seca (peso seco)	600 (90)
Total en peso seco	990

20

El recubrimiento se realiza en lecho fluidizado (OHLMANN), equipado con un Würster. La pulverización se efectúa en la parte inferior con una boquilla de 1,2 mm de diámetro. Después de la etapa de recubrimiento, se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas de 500 y 1000 µm con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

25

Se realiza una maduración de la película de recubrimiento en horno (FIRLABO) durante 24 h a 60°C y con 75% de humedad relativa (RH).

Las composiciones cualitativa y cuantitativa de los microgránulos de Diltiazem HCl se resumen en la tabla siguiente.

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento de 10% (%)
Montaje	Soporte neutro	70,6
	PVP K-30	2,2
	Diltiazem HCl	17,6
Recubrimiento	Aquacoat® ECD 30 (en peso seco)	7,3
	Citrato de trietilo	1,8
Lubricación	Aérosil® R972	0,5

30

b) Dosificación y disolución de los microgránulos

35

Las pruebas de liberación *in vitro* del principio activo se realizan en un aparato de disolución con palas giratorias (Farmacopea Europea, Sotax AT7, software IDIS). El análisis se realiza con un espectrofotómetro UV/visible a una longitud de onda de 237 nm (espectrofotómetro Kontron Instruments UVIKON 922).

40

Las muestras son sometidas a una agitación constante en unos matraces que contienen cada uno 900 ml de medio de disolución, y la temperatura se mantiene constante a 37°C (±0,5°C). Los medios de disolución utilizados están compuestos o bien por HCl 0,1 N o bien por una mezcla HCl 0,1 N/etanol absoluto con una concentración en etanol absoluto igual a 10 o 20% (v/v). La velocidad de rotación de las palas se fija a 100 rpm.

45

Se toman muestras continuamente durante 24 horas en cada uno de los 6 matraces del aparato. Para cada lote, la prueba se lleva a cabo en 3 matraces, con 3 tomas de muestras de ensayo de microgránulos equivalentes cada una a 150 mg de PA.

c) Perfiles obtenidos en función de los dos tipos de soportes

5 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y las mezclas HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentradas a 10 y 20% (v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que presentan una tasa de recubrimiento del 10% se presentan en las figuras 1 y 2.

10 La figura 1 muestra que la velocidad de liberación del Diltiazem HCl montado sobre soportes de azúcar incrementa con un aumento de la concentración en etanol con respecto al medio compuesto por HCl 0,1 N solo. El perfil obtenido en presencia de concentración de alcohol al 20% (v/v) es un perfil inmediato. Por lo tanto hay pérdida del efecto prolongado en presencia de alcohol para esta formulación de microgránulos LP. Por el contrario, los sistemas a base de neutros de celulosa presentan de hecho una liberación prolongada en los medio que tienen una concentración en alcohol de 0, 10 y 20% (v/v).

15 Se puede calcular la variación en los porcentajes de Diltiazem HCl liberado en los medios ácido-alcohólicos o en HCl 0,1 N para cada sistema estudiado. La tabla siguiente presenta estas variaciones para el tiempo de 2 h, que es el más representativo de una resistencia al alcohol basándose en la velocidad de absorción gastrointestinal del etanol ($C_{m\acute{a}x} \leq 2$ h), según la experiencia colectiva INSERM (2001).

		Etanol al 10% (%)	Etanol al 20% (%)
Neutros de azúcar	Variación a t (2 h)	17	34
Neutros de celulosa	Variación a t (2 h)	-20	11

20 Para los sistemas a base de neutros de azúcar, todas las variaciones son superiores al 15%. Por el contrario, las variaciones observadas con los sistemas a base de neutros de celulosa son inferiores al 15% para las dos concentraciones en etanol. El sistema que utiliza la celulosa como soporte parece por lo tanto presentar un potencial mayor para el desarrollo de formas de liberación prolongada resistentes al alcohol que el sistema que utiliza el azúcar.

25 **Ejemplo 2: Microgránulos de Diltiazem HCl de liberación prolongada resistentes al alcohol (tasa de recubrimiento del 20%) (ejemplo de referencia)**

30 Según una variante del ejemplo 1, los microgránulos de Diltiazem HCl resistentes al alcohol se pueden obtener realizando una tasa de recubrimiento del 20%.

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos son idénticos al ejemplo 1, excepto por su composición cuantitativa que se resume en la tabla siguiente.

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Montaje	Soporte neutro de celulosa	64,7
	PVP K30	2,0
	Diltiazem HCl	16,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	13,4
	Citrato de trietilo	3,2
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

35 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que presentan una tasa de recubrimiento del 20% se presentan en la figura 3.

40 La variación de los porcentajes de activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es del 1%, lo cual demuestra que estos microgránulos LP son resistentes al alcohol.

45 **Ejemplo 3: Microgránulos de Diltiazem HCl que incorporan un agente D según la patente WO 2007093642 (ejemplo de referencia)**

Según una variante del ejemplo 2, un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvotarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica, descrito como "agente D" en el documento WO 2007093642, se incorporó en la formulación de los microgránulos. Según el segundo modo de realización de la invención WO 2007093642, el agente D se incorporó en el recubrimiento, a razón de 10% del peso total de este recubrimiento, como se describe preferentemente en dicho documento.

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1. El agente D se incorpora a la suspensión de recubrimiento que contiene el polímero de recubrimiento y el plastificante. La composición cuantitativa de los microgránulos se resume en la tabla siguiente:

55

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Montaje	Soporte neutro de celulosa	60,7
	PVP K30	1,9
	Diltiazem HCl	15,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	15,5
	Citrato de trietilo	3,9
	HPMC Pharmacoat 603 (agente D)	2,3
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para los microgránulos que presentan una tasa de recubrimiento del 20% se presentan en la figura 4.

5 El porcentaje de principio activo liberado en el medio exento de etanol alcanza 70% en 30 minutos y después 93% en 1 hora. Estos microgránulos preparados según la invención WO 2007093642 no constituyen por lo tanto una forma multiparticulada de liberación prolongada resistente al alcohol.

10 **Ejemplo 4: Microgránulos de Diltiazem HCl a base de neutros hechos insolubles, de liberación prolongada resistentes al alcohol**

Según una variante del ejemplo 1, que demuestra que los microgránulos de Diltiazem HCl preparados a partir de neutros de azúcar no son resistentes al alcohol, se pueden obtener unos microgránulos de Diltiazem HCl resistentes al alcohol haciendo los neutros de azúcar insolubles en agua o en una solución alcohólica.

15 Los neutros de azúcar insolubles en agua o en una solución alcohólica se obtienen procediendo al montaje de una capa de excipientes insolubles en agua o en una solución alcohólica en estos neutros. La composición de solución de montaje utilizada y las cantidades de materiales utilizadas son las siguientes:

	Cantidad (gramos)	Composición centesimal en materia seca (%)
Neutros de azúcar	700	72
Aquacoat [®] ECD 30 (peso seco)	533 (160)	16
Citrato de trietilo	40	4
Talco	80	8
Agua purificada	1213	N/A
Total en peso seco	980	100

20 Los neutros de azúcar hechos insolubles en agua o en una solución alcohólica así preparados son esféricos y su diámetro se aumenta en aproximadamente 15% (diámetro entre 600 µm y 800 µm) con respecto a los neutros de azúcar no recubiertos.

25 Los neutros insolubles se utilizan a continuación para preparar unos microgránulos de Diltiazem HCl de liberación prolongada. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de estos microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, excepto por su posición cuantitativa resumida en la tabla siguiente.

30 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla de HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) para los microgránulos preparados con una tasa de recubrimiento del 20% se presentan en la figura 5.

35 En el ejemplo 1, se muestra que los microgránulos preparados a partir de neutros de azúcar pierden su propiedad de liberación prolongada en presencia de etanol. En la figura 5, aparece claramente que los microgránulos preparados a partir de neutros de azúcar hechos insolubles en agua o en una solución alcohólica conservan su propiedad de liberación prolongada en presencia de alcohol. La variación de los porcentajes de activo liberado después de dos horas en el HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es de -7%, lo que demuestra que estos microgránulos LP son resistentes al alcohol.

40 **Ejemplo 5: Microgránulos del Diltiazem HCl de liberación prolongada resistentes al alcohol - Efecto del plastificante**

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Neutros hechos insolubles	Soporte neutro de azúcar	46,2
	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	10,6
	Citrato de trietilo	2,6

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
	Talco	5,3
Montaje	PVP K30	2,0
	Diltiazem HCl	16,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	13,3
	Citrato de trietilo	3,3
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

Utilización de triacetina como plastificante

5 Según una variante del ejemplo 1, la preparación de microgránulos de Diltiazem HCl resistentes al alcohol se puede realizar con la ayuda de la triacetina (Oleo Chemical) como plastificante en la suspensión de recubrimiento. Se presentan dos tasas de recubrimiento: 15 y 20%.

10 Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, excepto por sus composiciones cuantitativa y cualitativa que se resumen en la tabla siguiente (composición de referencia):

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 15%	Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Montaje	Soporte neutro de celulosa	67,5	64,7
	PVP K30	2,1	2,0
	Diltiazem HCl	16,9	16,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	10,5	13,4
	Triacetina	2,5	3,2
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5	0,5

15 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para los microgránulos preparados con una tasa de recubrimiento del 20% se presentan en la figura 6.

20 La variación de los porcentajes de activo liberado de estos microgránulos LP al cabo de 2 horas en el HCL 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es respectivamente del 2 y -18% para las tasas de recubrimiento del 15 y 20%.

Uso de los monoglicéridos acetilados como plastificante

25 Según una variante del ejemplo 1, la preparación de microgránulos de Diltiazem HCl resistentes al alcohol se puede realizar usando como plastificantes unos monoglicéridos acetilados, en particular el Myvacet[®] 9-45 (Kerry). En el presente ejemplo, la tasa de recubrimiento es del 20%.

30 Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, excepto por sus composiciones cuantitativa y cualitativa que se resumen en la tabla siguiente (composición de referencia):

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Montaje	Soporte neutro de celulosa	64,7
	PVP K30	2,0
	Diltiazem HCl	16,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	13,4
	Myvacet [®] 9-45	3,2
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para estos microgránulos se presentan en la figura 7.

35 La variación de los porcentajes de activo liberado al cabo de 2 horas en le HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es del 9%, lo cual demuestra que estos microgránulos LP son resistentes al alcohol.

Utilización del sebacato de dibutilo como plastificante

40 Según la variante del ejemplo 1, los microgránulos del Diltiazem HCl resistentes al alcohol se pueden preparar usando sebacato de dibutilo como plastificante en la suspensión de recubrimiento. La tasa de recubrimiento

presentada es del 20%.

Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de los microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 1, excepto por sus composiciones cuantitativa y cualitativa que se resumen en la tabla siguiente (composición de referencia):

5

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 20%
Montaje	Soporte neutro de celulosa	64,7
	PVP K30	2,0
	Diltiazem HCl	16,2
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (en peso seco)	13,4
	Sebacato de dibutilo	3,2
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla de HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para estos microgránulos se presentan en la figura 8.

10

La variación de los porcentajes de activo liberado al cabo de 2 horas en el HCl 0,1 N con respecto al medio de ácido-alcohólico es del 7%, lo cual muestra que estos microgránulos LP son resistentes al alcohol.

Ejemplo 6: Microgránulos de Carvedilol Fosfato de liberación prolongada resistentes al alcohol (ejemplo de referencia)

15

a) Preparación de los microgránulos de Carvedilol Fosfato de liberación prolongada

El principio activo utilizado es el Carvedilol Fosfato hemi-hidrato (Zambon), de fórmula $C_{24}H_{26}N_2O_4 \cdot H_3PO_4 \cdot 1/2H_2O$. Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de azúcar (Suglets[®] 30 NPPHarm) y unas esferas de celulosa (Ethisphères[®] 600 NPPHarm). El tamaño de estos soportes es del orden de 500 a 700 µm. El agente aglutinante utilizado es la polivinilpirrolidona (PVP K 30, BASF) y se utilizan varios tensioactivos para estabilizar la suspensión de montaje: Simeticona (emulsión al 30%, Dow Corning) y Polisorbato 80 (Seppic).

20

La composición de suspensión de montaje y las cantidades de materias utilizadas para la etapa de montaje son las siguientes:

25

	Cantidad (gramos)		Composición centesimal de materia seca (%)	
	Neutros de azúcar	Neutros de celulosa	Neutros de azúcar	Neutros de celulosa
Núcleos neutros	1000	1000	68,2	62,8
PVP K 30	150	240	10,2	15,1
Polisorbato 80	15	32	1,0	2,0
Simeticona (emulsión al 30%) (peso seco)	1 (0,3)	1 (0,3)	0,02	0,02
Carvedilol Fosfato	300	320	20,5	20,1
Agua purificada	1832	1943	N/A	N/A
Total en peso seco	1465,3	1592,3	100	100

N/A: No aplicable

30

Los núcleos neutros son introducidos en un lecho fluidizado (GPCG1, Glatt) equipado con un Würster. La suspensión de montaje es pulverizada en el fondo con una boquilla de 1,2 mm de diámetro.

Se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas de 500 y 900 µm después del montaje con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

35

La suspensión de recubrimiento se realiza a partir de una preparación comercial de Aquacoat ECD 30 (FMC) a la cual se añade un plastificante, el citrato de trietilo (TEC). La suspensión se diluye a continuación con el fin de obtener una dispersión acuosa al 15% en peso seco.

40

La composición de la suspensión de recubrimiento final es la siguiente:

	Composición centesimal (%)	Composición centesimal en materia seca (%)
Aquacoat [®] CD 30 (peso seco)	40,3 (12,09)	15

	Composición centesimal (%)	Composición centesimal en materia seca (%)
Citrato de trietilo	2,9	
Agua purificada	56,8	N/A

La suspensión de recubrimiento es pulverizada sobre los microgránulos montados con Carvedilol Fosfato.

Las cantidades de materias utilizadas para la etapa de recubrimiento son las siguientes:

5

	Cantidad (gramos) para obtener una tasa de recubrimiento del 5%
Núcleos montados con el Carvedilol Fosfato	750,0
Suspensión de recubrimiento al 15% de materia seca (peso seco)	250,0
	37,5
Total en peso seco	787,5

El lecho fluidizado (GPCG1, Glatt) está equipado con un Würster. La pulverización se efectúa en la parte inferior con una boquilla de 1,2 mm de diámetro. Se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas de 500 µm y 1000 µm después del recubrimiento con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

10

Se realiza la maduración de la película de recubrimiento en horno (FIRLABO) 24 h a 60°C con 75% de humedad relativa (HR).

Las composiciones cualitativa y cuantitativa de los microgránulos de Carvedilol se resumen en la tabla siguiente:

15

		Composición centesimal (%) para obtener una tasa de recubrimiento del 5%	
		Neutros de azúcar	Neutros de celulosa
Montaje	Soportes neutros	64,7	59,5
	PVP K30	9,7	14,3
	Polysorbate 80	1,0	1,9
	Simeticona (peso seco)	0,02	0,02
	Carvedilol Fosfato	19,4	19,0
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (peso seco)	3,8	3,8
	Citrato de trietilo	0,9	0,9
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5	0,5

b) Dosificación y disolución de microgránulos

Los ensayos de liberación *in vitro* del principio activo se llevan a cabo en un aparato de disolución de palas giratorias (Farmacopea Europea, Sotax AT7, software IDIS). El análisis se realiza con un espectrofotómetro UV/visible (espectrofotómetro de Kontron Instruments UVIKON 922), a una longitud de onda de 241 nm.

20

Las muestras se sometieron a agitación constante en unos matraces que contenían cada uno 900 ml de medio de disolución, y la temperatura se mantiene constante a 37°C (±0,5°C). Los medios de disolución utilizados están compuestos o bien por HCl 0,1 N o bien por una mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto con una concentración en etanol absoluto igual al 20% (v/v). Las velocidad de rotación de las palas se fija a 100 rpm.

25

Se realiza un muestreo continuo durante 24 h en cada uno de los 6 matraces del aparato. Para cada lote, la prueba se realiza en 3 matraces, con 3 muestras de ensayo de microgránulos equivalentes cada una a 80 mg de PA.

30

Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla de HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para estos microgránulos se presentan en las figuras 9 y 10.

La figura 9 muestra que la velocidad de liberación del Carvedilol Fosfato montado en neutros de azúcar se acelera más en presencia de etanol con respecto al medio compuesto por HCl 0,1 N solo. La variación de los porcentajes de Carvedilol Fosfato liberado de estos microgránulos LP al cabo de 2 h es del 28%. Estos microgránulos LP no son por lo tanto resistentes al alcohol.

A la inversa, los sistemas a base de neutros de celulosa conservan su propiedad de liberación prolongada del Carvedilol Fosfato en presencia de etanol (figura 10). La variación de los porcentajes de Carvedilol Fosfato liberado de estos microgránulos LP al cabo de 2 h en en HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es de -5%, lo cual demuestra la resistencia de este sistema al alcohol.

40

Ejemplo 7: Microgránulos de Carvedilol Fosfato de liberación prolongada resistentes al alcohol preparados a partir de soportes de azúcar hechos insolubles

5 Según una variante del ejemplo 8, que demuestra que los microgránulos de Carvedilol Fosfato preparados a partir de neutros de azúcar no son resistentes al alcohol, se pueden obtener unos microgránulos de Carvedilol Fosfato resistentes al alcohol haciendo los neutros de azúcar insolubles en agua o en una solución alcohólica.

10 Los neutros de azúcar insolubles en agua o en una solución alcohólica se obtienen procediendo al montaje de una capa de excipientes que son insolubles en agua o en una solución alcohólica sobre estos neutros. La composición de la solución de montaje utilizada y las cantidades de los materiales utilizadas son las siguientes:

	Cantidad (gramos)	Composición centesimal en materia seca (%)
Neutros de azúcar	700	72
Aquacoat [®] ECD 30 (peso seco)	533 (160)	16
Citrato de trietilo	40	4
Talco	80	8
Agua purificada	1213	N/A
Total en peso seco	980	100

15 Los neutros de azúcar hechos insolubles en agua o en una solución alcohólica así preparados son esféricos y su diámetro ha aumentado aproximadamente 15% (diámetro comprendido entre 600 µm y 800 µm) con respecto a los neutros de azúcar no recubiertos.

20 Los neutros insolubles se utilizan para preparar unos microgránulos de Carvedilol Fosfato de liberación prolongada. Los procedimientos de preparación, de dosificación y de disolución de dichos microgránulos siguen siendo idénticos al ejemplo 8, excepto por su composición cuantitativa que se resume en la tabla siguiente:

		Composición centesimal para obtener una tasa de recubrimiento del 5%
Recubrimiento neutro	Soporte neutro de azúcar	40,0
	Aquacoat [®] ECD 30 (peso seco)	9,2
	Citrato de trietilo	2,3
	Talco	4,6
Montaje	PVP K-30	12,5
	Polisorbato 80	1,3
	Simeticona (peso seco)	0,02
	Carvedilol Fosfato	24,9
Recubrimiento	Aquacoat [®] ECD 30 (peso seco)	3,8
	Citrato de trietilo	0,9
Lubricación	Aérosil [®] R972	0,5

25 Los perfiles de disolución obtenidos en el HCl 0,1 N y la mezcla de HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para los microgránulos preparados con una tasa de recubrimiento del 20% se presentan en la figura 11.

30 En el ejemplo 6 se muestra que los microgránulos preparados a partir de neutros de azúcar pierden su propiedad de liberación prolongada en presencia de etanol. En la figura 11 aparece claramente que los microgránulos preparados a partir de neutros de azúcar hechos insolubles en agua o en una solución alcohólica conservan su propiedad de liberación prolongada en presencia de alcohol. La variación de los porcentajes de activo liberado al cabo de 2 h en el HCl 0,1 N con respecto al medio ácido-alcohólico es del 8%, lo cual muestra que estos microgránulos LP son resistentes al alcohol.

Ejemplo 8: Microgránulos de Tolterodina de liberación prolongada resistentes al alcohol (ejemplo de referencia)

35 a) Preparación de los microgránulos de tartrato de Tolterodina de liberación prolongada

40 Los núcleos neutros utilizados son unas esferas de celulosa (Celpheres[®] 507, Asahi Kasei) cuyo tamaño es del orden de 500 a 710 µm. El agente aglutinante utilizado es la hipromelosa 606 (Pharmacoat 606, Shin-Etsu).

	Composición	
	Composición en peso (g)	Composición centesimal (%)
Celphere [®] 507	744,0	92,62
Tartrato de Tolterodina	21,0	2,73
Pharmacoat 606	5,0	0,65

	Composición	
	Composición en peso (g)	Composición centesimal (%)
Agua purificada	1400,0	
Total en peso seco	770,0	100,00

Los núcleos neutros son introducidos en un lecho fluidizado (GPCG1, Glatt) equipado con un Würster. La suspensión de montaje es pulverizada en el fondo con una boquilla de 1,2 mm de diámetro.

- 5 Se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas 500 y 900 µm después del montaje con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

- 10 La suspensión de recubrimiento se realiza a partir de una preparación comercial de Surelease® (Colorcon). Se trata de una dispersión acuosa al 25% de etilcelulosa lista para su uso, pre-plastificada con unos triglicéridos de cadenas medianas, que comprende unos estabilizantes y co-estabilizantes (ácido oleico, solución acuosa de hidróxido de amonio) y eventualmente un anti-adherente (sílice coloidal). La suspensión de recubrimiento es pulverizada sobre los microgránulos montados con la Tolterodina. Las cantidades de materias utilizadas para la etapa de recubrimiento son las siguientes:

	Composición	
	Composición en peso (g)	Composición centesimal (%)
Neutros montados con Tolterodina	390,0	73,00
Surelease® (peso seco)	480,84 (120,21)	22,5
Pharmacoat® 606	24,04	4,50
Agua purificada	480,84	N/A
Total peso seco	534,25	100,00

- 15 El lecho fluidizado (GPCG1, Glatt) es equipado con un Würster. La pulverización se efectúa en el fondo con una boquilla de 1,2 mm de diámetro. Se realiza un tamizado con unas rejillas de abertura de mallas 500 µm y 1000 µm después del recubrimiento con el fin de eliminar respectivamente los finos y los dobles.

- 20 Se realiza una maduración de la película de recubrimiento en horno durante 4 h a 55°C.

Las composiciones cualitativa y cuantitativa de los microgránulos de Tolterodina se resumen en la tabla siguiente.

	Composición relativa (%)
Celphere® 507	70,53
Tartrato de Tolterodina	2,00
Pharmacoat® 606	4,97
Surelease® (peso seco)	22,5
Total	100,00

- 25 **b) Dosificación y disolución de los microgránulos**

Los ensayos de liberación *in vitro* del principio activo se realizan en un aparato de disolución equipado con canastas (Farmacoepa Europea).

- 30 Las muestras son sometidas a una agitación constante en unos matraces que contienen cada uno 900 ml de medio de disolución, y la temperatura se mantiene constante a 37°C (±0,5°C). Los medios de disolución utilizados están compuestos o bien por un medio con pH 6,8 o bien por una mezcla de HCl 0,1 N/Etanol absoluto con una concentración en etanol absoluto igual al 20% (v/v). La velocidad de rotación de las canastas se fija a 100 rpm.

- 35 Se realizan unas extracciones de muestras en las primeras cuatro horas de disolución en cada uno de los 6 matraces del aparato. Para cada lote, la prueba se realiza en 3 matraces, con 3 extracciones de muestras de ensayo de microgránulos equivalentes cada una a 4 mg de PA.

- 40 Los perfiles de disolución obtenidos en el medio con pH 6,8 y la mezcla HCl 0,1 N/Etanol absoluto concentrado al 20% (v/v) en etanol absoluto para estos microgránulos se presentan en la figura 12.

- 45 La variación de los porcentajes de Tolterodina liberada al cabo de 2 h en un medio acuoso y en el medio hidroalcohólico es del -7,7%, que indica que este sistema es resistente a la presencia de alcohol en el medio de disolución.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma farmacéutica oral a base de microgránulos de liberación prolongada de por lo menos un principio activo, que comprende
- un soporte neutro que es insoluble en agua o en una solución alcohólica, que comprende
 - por lo menos una primera capa de montaje que comprende por lo menos un principio activo y eventualmente un agente aglutinante farmacéuticamente aceptable; comprendiendo el conjunto
 - por lo menos un recubrimiento a base de por lo menos un polímero hidrófobo.
- 10 para su utilización en un procedimiento terapéutico para evitar o limitar una descarga inmediata del principio activo inducida por el consumo de alcohol, estando dicha forma farmacéutica caracterizada por que el soporte neutro hecho insoluble se obtiene recubriendo un soporte neutro con uno o varios excipientes de naturaleza hidrófoba y seleccionados de entre los derivados de la celulosa, y por que dicha forma farmacéutica comprende por lo menos un plastificante en el recubrimiento.
- 15 2. Forma farmacéutica para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el porcentaje de activo liberado al cabo de 2 h en un medio ácido-alcohólico HCl 0,1 N que contiene alcohol y preferentemente una cantidad de etanol comprendida entre 4% y 30%, no es superior en más de 15 puntos comparado con el liberado en un medio ácido HCl 0,1 N.
- 20 3. Forma farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que el agente aglutinante farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo constituido por los derivados de la celulosa tales como el HPMC, los derivados de la polivinilpirrolidona, y asimismo los derivados del polietilenglicol, y sus mezclas.
- 25 4. Forma farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que dicha forma farmacéutica comprende por lo menos un agente tensioactivo en la capa de montaje.
- 30 5. Forma farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el polímero hidrófobo del recubrimiento se selecciona de entre el grupo constituido por: los derivados no hidrosolubles de la celulosa, los derivados de (co)polímeros (met)acrílicos, los derivados de acetato de polivinilo y sus mezclas.
- 35 6. Forma farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la tasa de recubrimiento está comprendida entre el 0,1% al 50% p/p, preferentemente del 2% al 30% p/p, y, más preferentemente aún, del 5% al 30%.
- 40 7. Forma farmacéutica para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el principio activo se selecciona de entre las hormonas o sus derivados, los principios activos que actúan sobre el sistema nervioso central, los principios activos que actúan sobre el sistema cardiovascular, los antibióticos, los antivirales y los analgésicos.
- 45

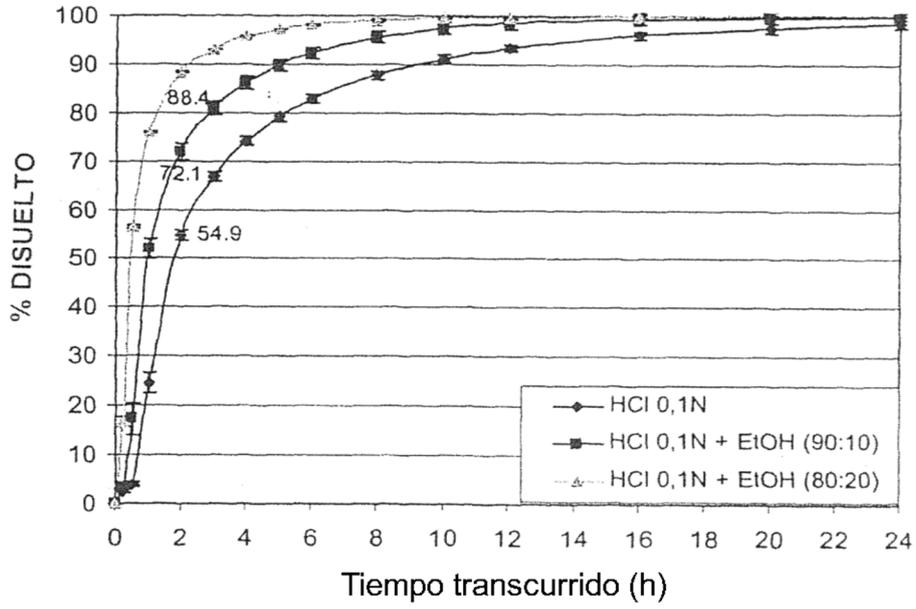


FIG. 1

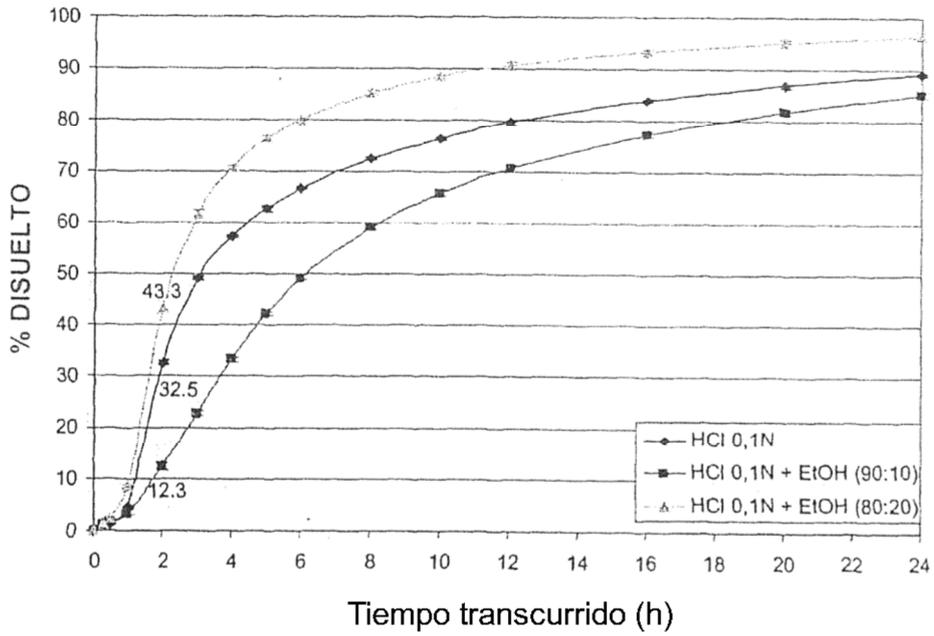


FIG. 2

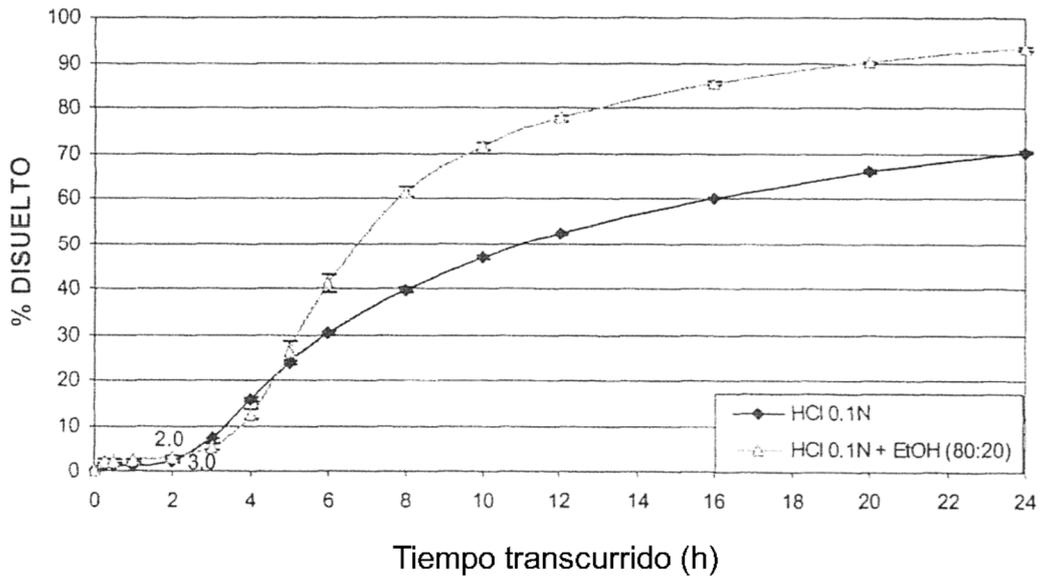


FIG. 3

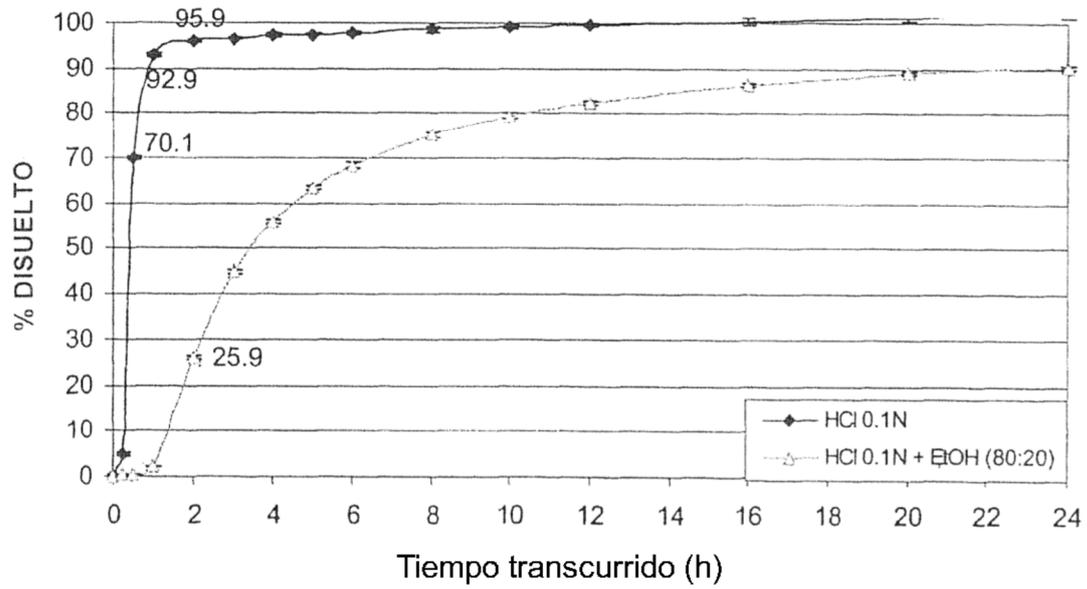


FIG. 4

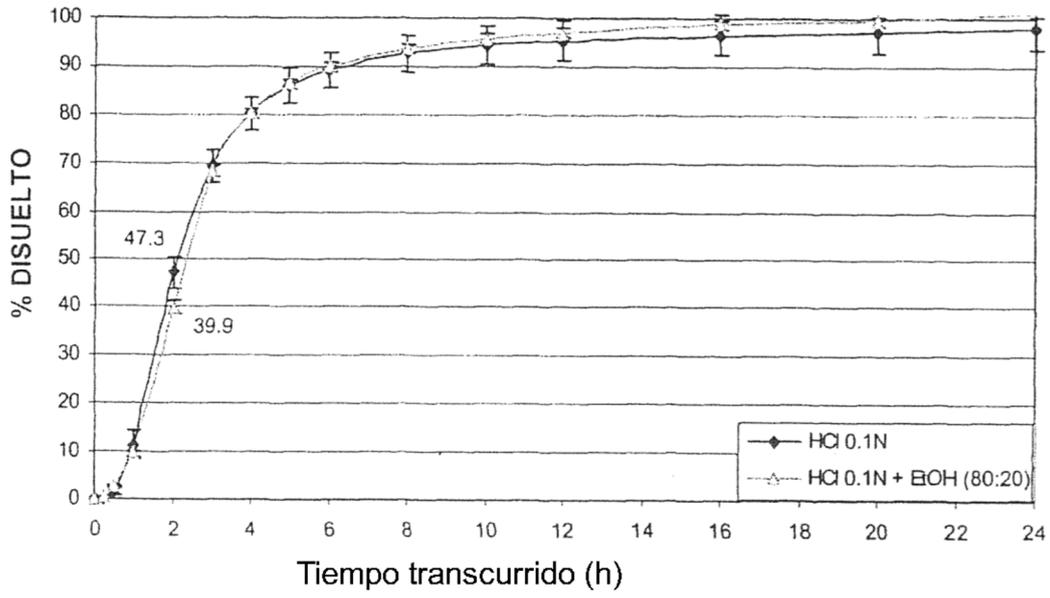


FIG. 5

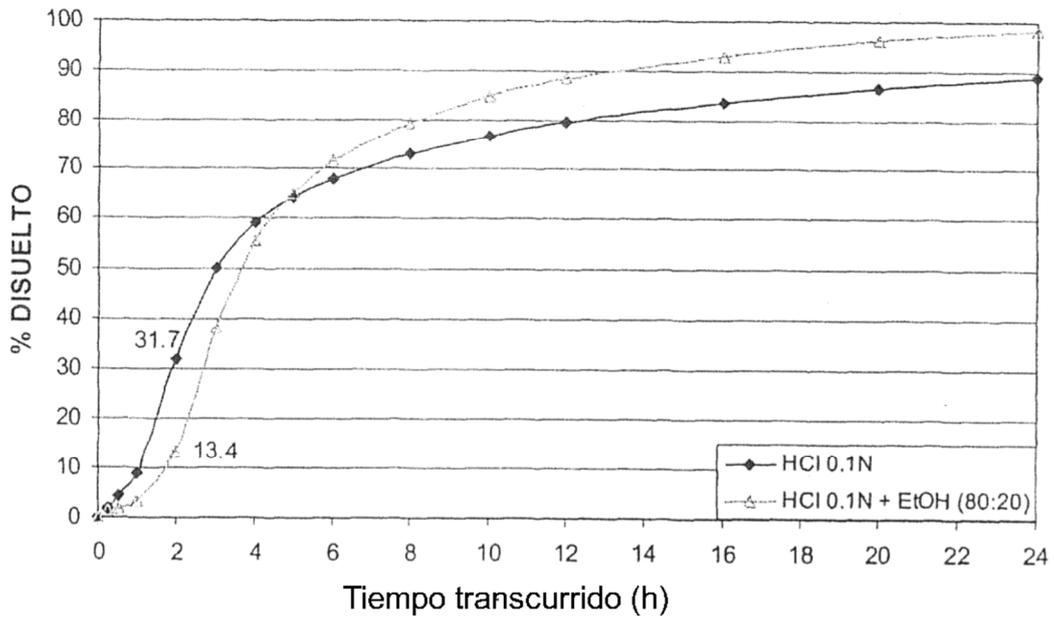


FIG. 6

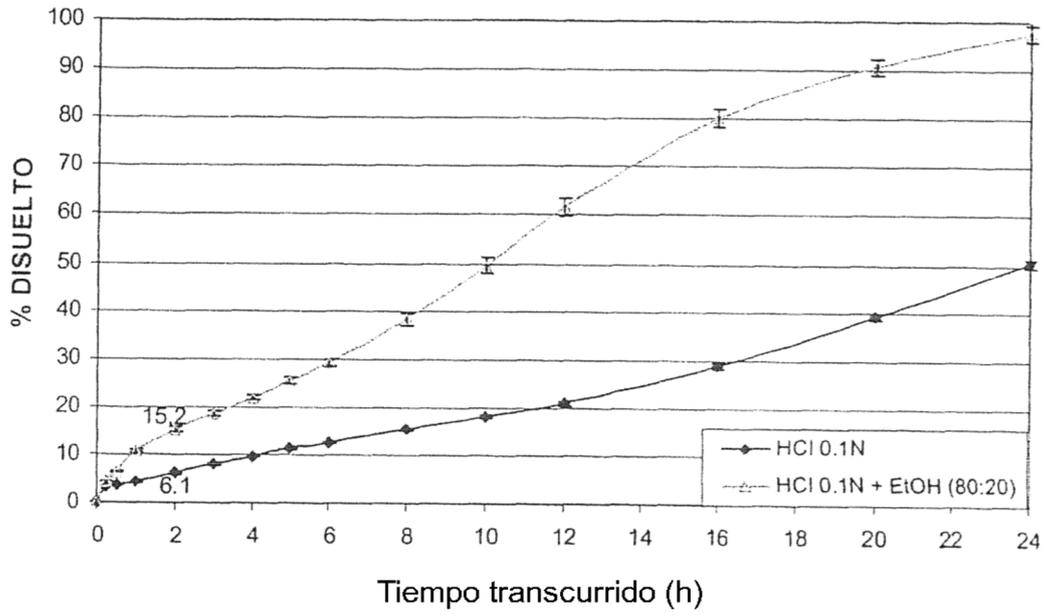


FIG. 7

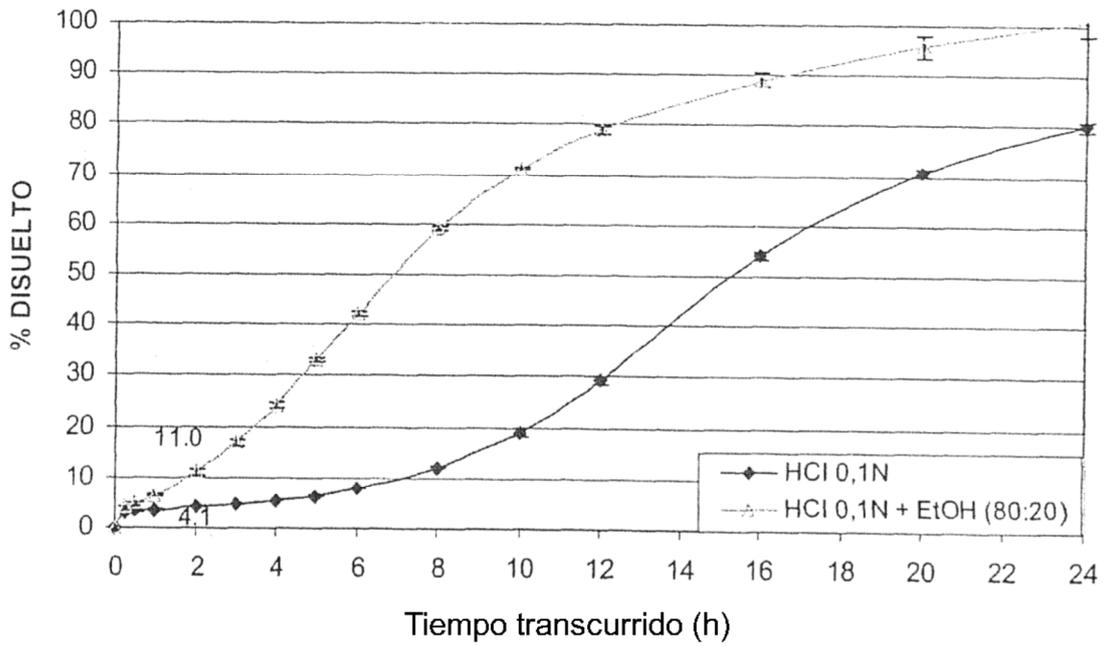


FIG. 8

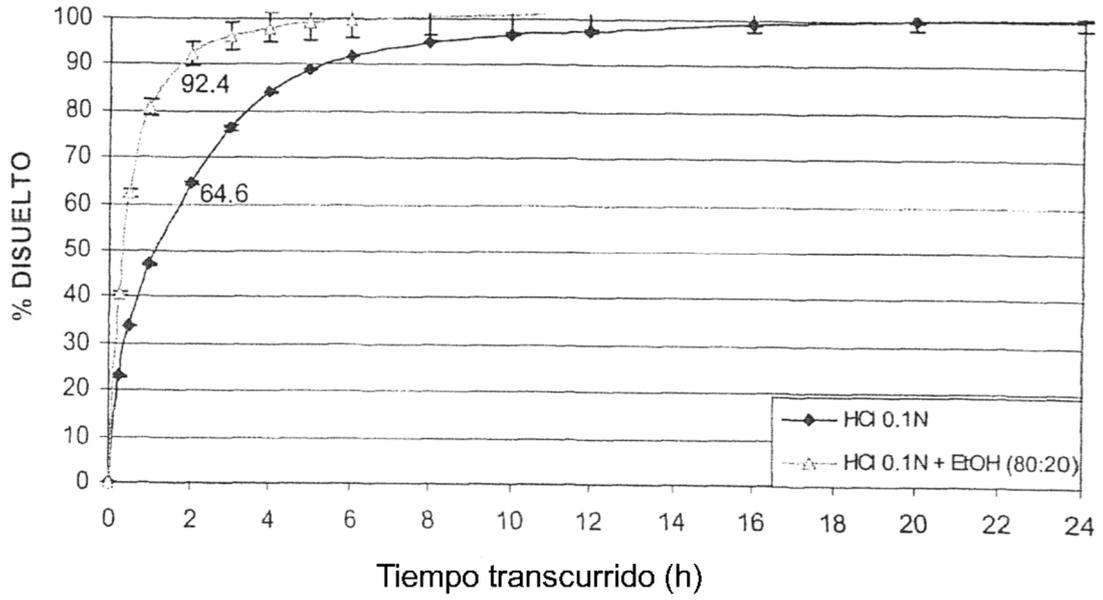


FIG. 9

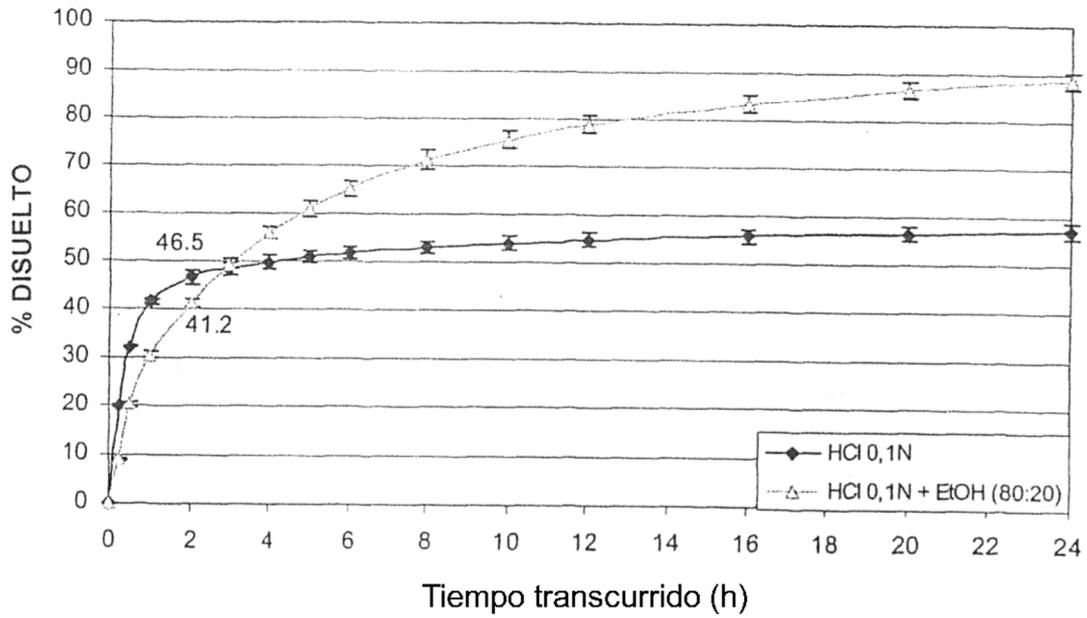


FIG. 10

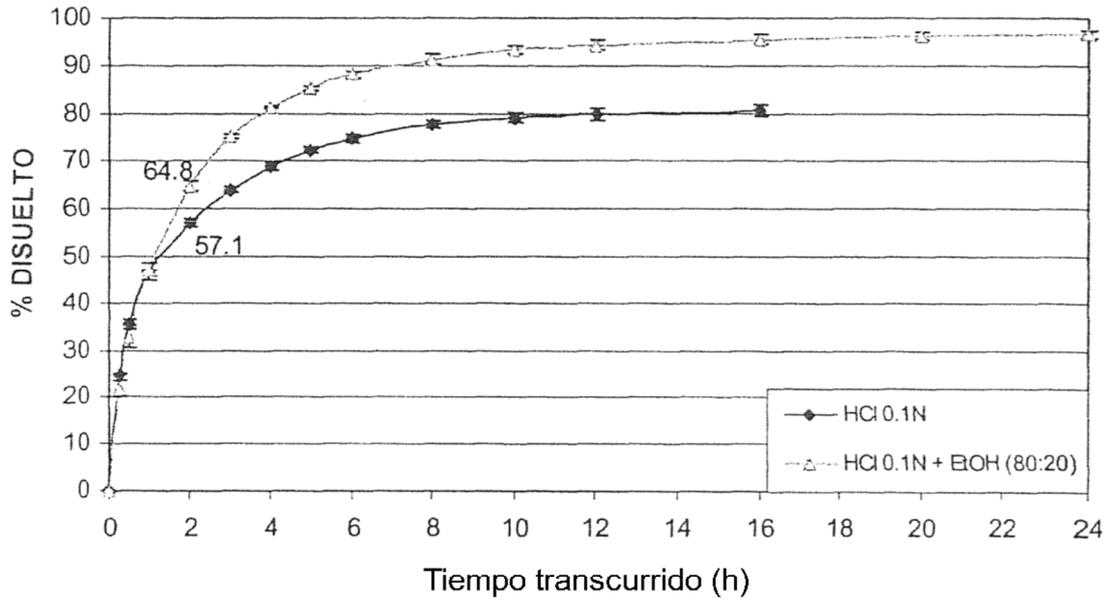


FIG. 11

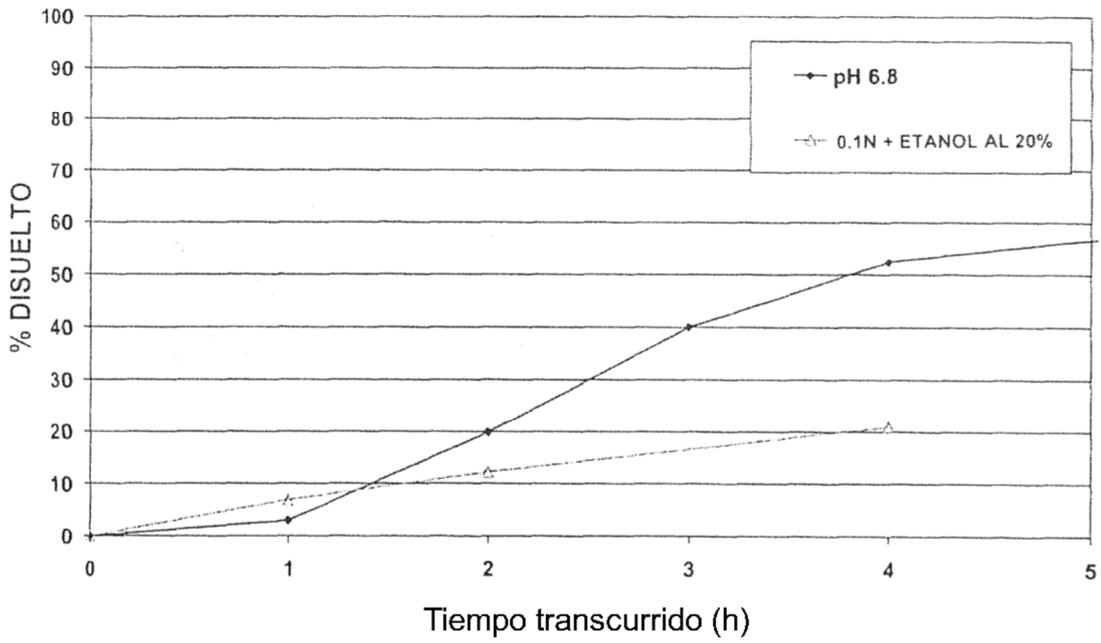


FIG. 12