

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 273**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2000** **E 05112414 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 1649851**

54 Título: **Almidón pregelatinizado en una formulación de liberación controlada**

30 Prioridad:

**31.03.1999 EP 99201018**

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

**31.10.2018**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**VANDECRUYS, ROGER, PETRUS, GERBERN y  
JANS, EUGENE, MARIE, JOZEF**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 688 273 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**

Almidón pregelatinizado en una formulación de liberación controlada

- 5 La presente invención da a conocer el uso de almidón pregelatinizado para impedir la evacuación rápida de la dosis de una formulación hidrófila de liberación controlada. También da a conocer una formulación hidrófila de liberación controlada, más en particular una formulación de matriz hidrófila de liberación controlada, y las formas farmacéuticas sólidas preparadas a partir de las mismas, preferiblemente para una administración oral de una vez al día.
- 10 La formulación hidrófila de liberación controlada comprende almidón pregelatinizado, uno o más principios activos, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables. Polímeros hidrófilos preferidos incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 El documento WO 96/14070 da a conocer una formulación de liberación extendida para la administración oral que comprende (L)-tartrato de cisaprida como el principio activo incluido en una matriz de dos polímeros hidrófilos viscosos, en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Estos polímeros hidrófilos se hinchan en contacto con agua, formando así una capa de gel desde la cual se libera el principio activo gradualmente.
- 20 El documento WO 97/24109 describe composiciones farmacéuticas bioadhesivas y formas farmacéuticas sólidas preparadas a partir de las mismas, que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de un principio activo, desde el 80% hasta el 98% (p/p) de almidón pregelatinizado incorporado en la composición como un polímero bioadhesivo, y desde el 1% hasta el 10% (p/p) de un polímero hidrófilo que forma una matriz. Dichas formas farmacéuticas tienen un patrón de liberación regular y prolongada para un principio que actúa localmente y también para un fármaco que actúa sistémicamente, y son adecuadas para la administración oral, nasal, rectal y vaginal.
- 25 El documento EP 0299877 se refiere a un comprimido que contiene salbutamol o un derivado del mismo disperso homogéneamente en una matriz hidrófila que comprende al menos un hidrocoloide de celulosa de alto peso molecular como agente de hinchamiento, en particular hidroxipropilmetilcelulosa de 15 Pa.s, y un diluyente, en la que dicho diluyente comprende un diluyente intrínseco y un diluyente espesante, en particular un almidón de maíz pregelatinizado.
- 30 El documento EP 0280613 describe un comprimido que comprende una dispersión homogénea de dihidroergotamina o uno de sus derivados en una matriz soluble en agua que comprende una o más sustancias poliméricas solubles en agua, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, y un diluyente que comprende al menos un derivado de almidón, en particular almidón de maíz pregelatinizado.
- 35 El documento EP 0477061 reivindica un comprimido de liberación sostenida que comprende 5-mononitrato de isosorbida en una dispersión homogénea en una matriz hidrófila basada en al menos un componente de hinchamiento, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un diluyente. El último contiene al menos un diluyente intrínseco y un diluyente espesante seleccionado de polímeros tales como almidón y derivados de almidón.
- 40 El documento GB 2.195.893 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un agente activo farmacológicamente activo en mezcla con a) celulosa microcristalina y b) hidroxipropilmetilcelulosa en la que la razón en peso de a) con respecto a b) es de al menos de 1 a 1, con la condición de que cuando el principio activo es distinto de ácido acetilsalicílico en forma libre o en forma de sal, el principio activo también está en mezcla con almidón pregelatinizado.
- 45 El documento WO 97/04752 describe una composición farmacéutica para la administración oral de estrógenos conjugados. Dichos estrógenos conjugados se recubren sobre uno o más excipientes orgánicos que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y almidón pregelatinizado, estando presente este último como un aglutinante adecuado.
- 50 Las preparaciones farmacéuticas de liberación controlada regulan la liberación del principio o principios activo(s) incorporado(s) a lo largo del tiempo y comprenden preparaciones con una liberación prolongada, sostenida, lenta, continua, retardada o extendida, logrando así objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales tales como disoluciones o formas farmacéuticas de disolución inmediata. La liberación controlada de principio(s) activo(s) permite simplificar el esquema posológico del paciente mediante la reducción de la cantidad de ingestas diarias recomendadas y mejora la conformidad del paciente. No se debe subestimar el efecto psicológico positivo hacia el paciente de una ingesta de una vez al día en lugar de una ingesta de dos veces o varias veces al día.
- 55 Una liberación controlada de un principio(s) activo(s) desde una preparación farmacéutica se puede lograr incluyendo homogéneamente dicho principio(s) activo(s) en una matriz hidrófila, siendo una red soluble, parcialmente soluble o insoluble de polímeros hidrófilos viscosos, mantenidos juntos mediante entrelazamientos físicos o químicos, mediante interacciones iónicas o cristalinas, mediante formación de complejos, mediante enlaces de hidrógeno o fuerzas de van der Waals. Dicha matriz hidrófila se hincha en contacto con agua, creando así una capa de gel protectora desde la cual se libera(n) el (los) principio(s) activo(s) lentamente, gradualmente,
- 60
- 65

continuamente en el tiempo bien mediante difusión a través de la red polimérica, mediante erosión de la capa de gel, mediante disolución del polímero, o mediante una combinación de dichos mecanismos de liberación. Polímeros hidrófilos comúnmente usados para la preparación de matrices de liberación controlada comprenden polisacáridos, poliacrilatos, y poli (óxidos de alquilenos).

Una preparación de liberación controlada oral eficaz, especialmente una preparación de liberación controlada una o dos veces al día, retiene preferiblemente su perfil de liberación farmacocinética a lo largo de su paso a través del tracto gastrointestinal con el fin de evitar fluctuaciones no deseadas de las concentraciones plasmáticas de fármaco o la evacuación rápida y completa de la dosis. Esto implica que una preparación de liberación controlada tiene preferiblemente que proporcionar un perfil de liberación controlada y en particular tiene que evitar la evacuación rápida de la dosis en medios de fuerza iónica variable, puesto que el contenido de la luz gastrointestinal muestra valores variables de fuerza iónica en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

Cuando se administra una preparación de liberación controlada a pacientes en un estado de alimentación, se puede encontrar una evacuación rápida de la dosis relacionada con los alimentos. El problema de la evacuación rápida de la dosis relacionada con los alimentos en pacientes alimentados se puede atribuir a muchos factores. Uno de estos factores es seguramente las fuerzas mecánicas ejercidas por el estómago sobre su contenido y, por tanto, sobre la preparación ingerida. Otro factor parece ser la fuerza iónica de los jugos gastrointestinales. Como los valores de fuerza iónica encontrados en el tracto gastrointestinal varían no sólo con la región del tracto, sino también con la ingesta de alimentos, la formulación de liberación controlada también tiene que proporcionar preferiblemente un perfil de liberación controlada y en particular tiene que evitar la evacuación rápida de la dosis independientemente de si el paciente está en estado de ayuno o de alimentación. La fuerza iónica de los fluidos gastrointestinales puede oscilar desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,2 (Johnson y otros, 1993, *Int. J. Pharm.*, 90, 151-159).

La fuerza iónica, representada principalmente por el símbolo  $\mu$  (algunas veces  $I$ ), es una característica de una disolución y se define como

$$\mu = 1/2 \sum_i c_i \cdot Z_i^2$$

en la que  $c_i$  es la concentración molar del ión  $i$ ésimo,  $Z_i$  es su carga, y el sumatorio abarca a todos los iones en disolución (Martin, A., 1993, *Physical Pharmacy*, Williams & Wilkins, págs. 134-135). Por tanto, la fuerza iónica es una propiedad de la disolución y no de un ión en particular en la disolución. Se sabe que la fuerza iónica constituye una buena medida de la no idealidad impuesta por todos los iones de una disolución sobre los iones producidos por un electrolito dado en la disolución.

En la bibliografía se describe el efecto de la fuerza iónica del medio circundante sobre la disgregación, la gelificación y la viscosidad de las matrices hidrófilas.

Mitchell y otros (*Pharmaceutical Technology, Controlled drug release*, vol. 2, por Wells, J. I., Rubinstein, M. H. (Eds.), Ellis Horwood Limited, págs. 23-33, 1991) dan a conocer el efecto de los electrolitos en la disgregación y la gelificación de comprimidos de matriz de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K15M. A una fuerza iónica baja del medio circundante, las matrices de HPMC no se ven afectadas por los electrolitos y sucede la hidratación para producir una capa de gel intacta. Sin embargo, a una fuerza iónica intermedia, las matrices pierden forma e integridad, y se disgregan rápidamente. Los comprimidos dejan de actuar como matrices de liberación controlada porque se impide la gelificación mediante una reducción en la hidratación en caso de un aumento de las concentraciones de soluto en el medio circundante. Por tanto, los electrolitos presentes en el medio circundante pueden modificar el perfil de liberación de fármacos desde matrices de HPMC. Los fármacos en sí mismos también pueden influir en la hidratación, y por tanto la gelificación de HPMC. Por eso, los fármacos pueden desempeñar un papel activo en la determinación de su propia liberación (Mitchell y otros, *Int. J. Pharm.*, 1993, 100, 165-173). Por consiguiente, la incorporación de fármacos en matrices de HPMC puede dar como resultado perfiles de disolución impredecibles y por tanto una eficiencia terapéutica impredecible de las formas farmacéuticas.

El comportamiento de hinchamiento de comprimidos de matriz de goma de xantano en disoluciones de cloruro de sodio de diferente fuerza iónica se describe en *Int. J. Pharm.*, 1995, 120, 63-72. Dentro del intervalo de fuerza iónica fisiológica, el hinchamiento de los comprimidos de goma de xantano muestra una relación recíproca con la concentración salina.

De manera imprevista, se ha encontrado que el efecto de reducción o incluso de destrucción de la fuerza iónica del medio de liberación sobre el perfil de liberación controlada de una formulación de matriz hidrófila se puede contrarrestar mediante la adición de almidón pregelatinizado a la formulación. Dicho efecto de reducción de la fuerza iónica sobre el perfil de liberación controlada de una formulación de matriz hidrófila puede atribuirse, tal como se indicó anteriormente en el presente documento, a cambios en la hidratación de los polímeros de matriz hidrófilos viscosos. Dichos polímeros de matriz tienen que competir por el agua de hidratación con los solutos que constituyen

la fuerza iónica del medio de liberación. Por consiguiente, los polímeros se pueden no hidratar hasta tal punto de garantizar la formación de una matriz suficientemente íntegra con una resistencia frente a la disgregación aceptable. La hidratación de los polímeros de matriz se puede suprimir en gran parte o incluso completamente de forma que la matriz se disgrega casi inmediatamente, por ejemplo, dentro de un intervalo de tiempo de 15 minutos tras la administración en el medio de liberación. Mediante la incorporación de almidón pregelatinizado en la formulación, se puede salvaguardar la liberación controlada de un principio(s) activo(s) desde una formulación hidrófila de liberación controlada o mantener en medios de liberación de fuerza iónica cambiante, en particular en medios de liberación con una fuerza iónica creciente, más en particular medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan hasta 0,4, incluso más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que se encuentran en condiciones fisiológicas, es decir a lo largo de todo el tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno así como de alimentación, y lo más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,2.

Por tanto, la presente invención da a conocer el uso de almidón pregelatinizado en una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende uno o más principios activos y uno o más polímeros hidrófilos viscosos para contrarrestar el efecto de reducción de la fuerza iónica del medio de liberación sobre la liberación controlada de principio(s) activo(s) desde dicha formulación o el uso de almidón pregelatinizado en una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende uno o más principios activos y uno o más polímeros hidrófilos viscosos para mantener una liberación controlada de principio(s) activo(s) desde dicha formulación en medios de liberación con fuerza iónica cambiante, en particular en medios de liberación con una fuerza iónica creciente, más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan hasta 0,4, incluso más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que se encuentran en condiciones fisiológicas, es decir a lo largo de todo el tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno así como de alimentación, y lo más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,2. Esta invención también da a conocer el uso de almidón pregelatinizado en una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende uno o más principios activos y uno o más polímeros hidrófilos viscosos para impedir la evacuación rápida de la dosis desde dicha formulación a lo largo del tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno así como de alimentación, más en particular para impedir la evacuación rápida de la dosis relacionada con los alimentos.

El término "medio de liberación" tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento abarca todos los tipos de medios líquidos en los que se puede producir la liberación de principio(s) activo(s) desde la fórmula hidrófila de liberación controlada, es decir, por ejemplo, en medios de disolución *in vitro*, pero también en fluidos corporales, más en particular en fluidos gastrointestinales.

El término "para mantener una liberación controlada de principio(s) activo(s) desde la formulación" indica que el (los) principio(s) activo(s) se libera(n) lentamente, gradualmente, continuamente, de manera prolongada, sostenida o extendida en el tiempo desde la formulación. En particular, el término "una liberación controlada de principio(s) activo(s) desde la formulación" indica que la formulación no libera el principio activo inmediatamente tras la dosificación oral y que la formulación permite una reducción en la frecuencia de las dosis, siguiendo la definición para liberación extendida, intercambiable con liberación controlada, según la Farmacopea de los Estados Unidos 24, pág. 2059. Una forma farmacéutica de liberación controlada, usada como sinónimo de acción prolongada, liberación sostenida, o liberación extendida, se describe en ese documento como una forma farmacéutica que permite al menos una reducción de dos veces en la frecuencia de dosificación o un aumento significativo en la conformidad del paciente o la acción terapéutica comparada con respecto a la presentada como forma farmacéutica convencional (por ejemplo una disolución o una forma farmacéutica sólida convencional de liberación inmediata de fármaco).

El término "evacuación rápida de la dosis" se conoce bien por un experto en la técnica y define una liberación repentina de la mayor parte o de todo el (los) principio(s) activo(s) incorporado(s) en una formulación destinada a ser usada como una formulación de liberación controlada. En lugar de una liberación prolongada a lo largo de un período extenso de tiempo, la dosis completa o al menos una parte principal de la misma se libera en un período corto de tiempo. Esto puede producir efectos adversos graves o incluso la muerte dependiendo del principio activo y de la potencia del mismo.

La presente invención también da a conocer una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende almidón pregelatinizado, uno o más principios activos, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables caracterizada por que el almidón pregelatinizado hace posible que la formulación mantenga una liberación controlada del (de los) principio(s) activo(s) incorporado(s) en medios de liberación con fuerza iónica cambiante, en particular en medio de liberación con fuerza iónica creciente, más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan hasta 0,4, aún más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que se encuentran en condiciones fisiológicas, es decir, a lo largo de todo el tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno como de alimentación y más en particular en medios de liberación con valores de fuerza iónica que oscilan desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,2. La invención también da a conocer una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende almidón pregelatinizado, uno o más principios activos, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables caracterizada por que el almidón pregelatinizado previene la evacuación

rápida de la dosis a partir de dicha formulación a lo largo del tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno como de alimentación, más en particular el almidón pregelatinizado previene la evacuación rápida de la dosis relacionada con los alimentos.

5 La presente invención se refiere a una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado, uno o más principios activos, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables caracterizada por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado hace posible que la formulación mantenga una liberación controlada del (de los) principio(s) activo(s) incorporado(s) en los medios de liberación con fuerza iónica cambiante o  
10 por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado previene la evacuación rápida de la dosis a partir de dicha formulación a lo largo del tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno como de alimentación, en la que el porcentaje en peso de almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado en la formulación oscila desde aproximadamente un 5% hasta menos de un 80% y en la que el uno o más polímeros hidrófilos viscosos tienen una viscosidad que oscila desde 150 hasta 100 000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C) y comprende hidroxipropilcelulosa y opcionalmente hidroxipropilmetilcelulosa en la que el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa oscila entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 62% y el porcentaje en peso de hidroxipropilmetilcelulosa oscila desde un 0 hasta aproximadamente un 16%.

La formulación según la presente invención es particularmente útil para administrar uno o más principios activos

(a) con una semivida corta, del orden de 4 a 8 horas o menos, que deben tomarse en dosis divididas durante el día cuando se administra en una preparación convencional; o

(b) con estrecho índice terapéutico; o

(c) con una absorción suficiente en todo el tracto gastrointestinal; o

(d) con una dosis terapéuticamente eficaz relativamente pequeña.

Principios activos adecuados son los que ejercen un efecto fisiológico local, así como los que ejercen un efecto sistémico, tras la administración oral. Ejemplos de los mismos son:

-fármacos analgésicos y antiinflamatorios (AINE, fentanilo, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tramadol, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib);

-fármacos contra la arritmia (procainamida, quinidina, verapamilo);

-agentes antibacterianos y antiprotozoarios (amoxicilina, ampicilina, penicilina-benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprozilo, cefuroxima-axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacino, ofloxacino, oxacilina, fenoximetilpenicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima, estreptomocina);

-anticoagulantes (warfarina);

-antidepresivos (amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnaciprán, nortriptilina, paroxetina, sertralina; 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona);

-fármacos antidiabéticos (glibenclamida, metformina);

-fármacos antiepilépticos (carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida, vigabatrina);

-fármacos antifúngicos (amfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina, voriconazol);

-antihistamínicos (astemizol, cinarizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina, terfenadina);

-fármacos antihipertensores (captopril, enalapril, ketanserina, lisinopril, minoxidil, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina);

-agentes antimuscarínicos (sulfato de atropina, hioscina);

- 5 -agentes antineoplásicos y antimetabolitos (compuestos de platino, tales como cisplatino, carboplatino; taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel; tecanos, tales como camptotecina, irinotecán, topotecán; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, vindicina, vincristina, vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas del ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, metotrexato; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, o las nitrosoureas, por ejemplo carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo busulfano, dacarbazina, procarbazona, tiotepa; antibióticos, tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomomicina, mitomicina; anticuerpo HER-2, tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido; inhibidores de la farnesil transferasa; derivados de antraquinona, tales como mitoxantrona);
- 10 -fármacos antimigrañosos (alniditán, naratriptán, sumatriptán);
- 15 -fármacos antiparkinsonianos (mesilato de bromocriptina, levodopa, selegilina);
- 20 -agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes (alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxi-risperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona, zolpidem);
- 25 -agentes antiinfarto (lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprotil, remacemida);
- antitusígeno (dextrometorfano, levodropropizina);
- 30 -antivíricos (aciclovir, ganciclovir, lovirodina, tiorapina, zidovudina, lamivudina, zidovudina + lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir, hidroxiurea);
- 35 -agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propanolol);
- agentes inotrópicos cardíacos (amrinona, digitoxina, digoxina, milrinona);
- corticosteroides (dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona);
- 40 -desinfectantes (clorhexidina);
- diuréticos (acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida, isosorbida);
- 45 -enzimas;
- aceites esenciales (anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de canela de China, cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolada, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta, salvia, menta verde, terpineol, tomillo);
- 50 -agentes gastrointestinales (cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcispaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel, sulfasalazina);
- hemostáticos (ácido aminocaproico);
- agentes reguladores de lípidos (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, probucol, simvastatina);
- 55 -anestésicos locales (benzocaína, lignocaína);
- analgésicos opioides (buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, morfina);
- 60 -parasimpatomiméticos y fármacos contra la demencia (AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina, lazabemida);
- péptidos y proteínas (anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, eritropoyetina, inmunoglobulinas, insulina);
- 65 -hormonas sexuales (estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil-norgestimato, desogestrel,

dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto-desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona, acetato de quingestanol);

- 5 -agentes estimulantes (sildenafil);
- vasodilatadores (amlodipino, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipino, nifedipino, oxpentifilina, tetranitrato de pentaeritritol);
- 10 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.
- Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden formas de sal de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma de base del principio activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados.
- 15 Los principios activos que contienen un protón ácido pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxico mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.
- 20 El término sal de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los principios activos pueden formar. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.
- Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden los principios activos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan para dar los denominados N-óxidos.
- 25 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden tener los principios activos. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, y los principios activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración E o Z.
- 30 Un grupo interesante de principios activos son los que se describieron anteriormente en el presente documento siempre que no estén incluidos salbutamol, 5-mononitrato de isosorbida, dihidroergotamina, vitamina B12, estrógenos conjugados, ácido acetilsalicílico, fluoruro, miconazol y triamcinolona.
- Otro grupo interesante de principios activos son los que se describieron anteriormente en el presente documento siempre que no estén incluidos salbutamol, 5-mononitrato de isosorbida, dihidroergotamina, vitamina B12, estrógenos conjugados, ácido acetilsalicílico, fluoruro, miconazol, triamcinolona, aciclovir, lamotrigina y paracetamol en combinación con difenhidramina.
- 35 En vista de la presencia de uno o más principios activos, la presente invención también se refiere a una formulación hidrófila de liberación controlada tal como se describió anteriormente en el presente documento para su uso como una medicina.
- Tal como se describió anteriormente en el presente documento, el almidón pregelatinizado está comprendido en la presente formulación. El almidón pregelatinizado es un producto fácilmente disponible, que puede fabricarse mediante la cocción previa y el secado de almidones. Se usa mucho en la industria alimentaria con el fin de dar lugar a pastas viscosas tras su reconstitución con agua.
- 45 La pregelatinización puede obtenerse mediante:
- 50 • secado por pulverización: los almidones pregelatinizados producidos de esta manera consisten en esferas huecas, normalmente con una celda de aire encerrada en el centro. Se hacen cociendo primero el almidón en agua y pulverizando después la pasta caliente en una cámara o torre de secado;
  - 55 • secado por rodillos: los almidones pregelatinizados producidos de esta manera consisten en partículas que aparecen como plaquetas transparentes, planas irregulares. En general estos productos se cuecen y se secan simultáneamente en rodillos calentados, usando bien una pareja de rodillos escurridores colocados muy cerca o un único rodillo con una rasqueta colocada muy cerca. En cualquier caso, se obtiene un copo muy fino, que luego se muele hasta un tamaño de malla;
  - 60 • extrusión o secado en tambor: los almidones pregelatinizados producidos de esta manera consisten en partículas individuales que son mucho más gruesas y más irregulares que los productos secados por rodillos. El secado en tambor es similar al secado por rodillos excepto en que a los rodillos calentados se les aplica un recubrimiento más grueso de pasta de almidón, y luego el producto secado se muele hasta el tamaño de partícula deseado. En el proceso de extrusión, se fuerza el almidón humedecido a través de una cámara sobrecalentada bajo un alto esfuerzo cortante, luego se hace explotar y simultáneamente se seca mediante ventilación a presión atmosférica.
- 65

Una forma preferida de almidón pregelatinizado es almidón de maíz ceroso secado en tambor, que está disponible de la compañía Cerestar Benelux BV (Breda, Países Bajos).

5 El porcentaje en peso de almidón pregelatinizado en la formulación hidrófila de liberación controlada de la presente invención oscila preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% hasta inferior al 80% (p/p), más preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 15%, incluso más preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, y lo más preferido es de aproximadamente el 5%.

10 Preferiblemente, los polímeros hidrófilos que constituyen la matriz de liberación controlada liberan el (los) principio(s) activo(s) gradualmente, lentamente, continuamente. Se hinchan en contacto con fluido acuoso tras la administración, dando como resultado una capa de gel viscosa que regula la liberación de fármaco. La viscosidad de los polímeros oscila preferiblemente desde 150 hasta 100.000 mPa.s (viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C). Ejemplos de tales polímeros son:

15 -alquilcelulosas, tales como, metilcelulosa;

-hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;

20 -hidroxialquilalquilcelulosas, tales como, hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa;

-carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa;

25 -sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa sódica;

-carboxialquilalquilcelulosas, tales como carboximetilcelulosa;

-ésteres de carboxialquilcelulosa;

30 -otros polisacáridos naturales, semisintéticos o sintéticos, tales como, ácido algínico, sales de metal alcalino o de amonio del mismo, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, gomas arábicas, gomas guar, gomas de xantano, almidones, pectinas, tales como carboximetilamilopectina sódica, derivados de quitina tales como quitosano, polifruktanos, inulina;

35 -poli(ácidos acrílicos) y sales de los mismos;

-poli(ácidos metacrílicos) y sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;

-poli(alcohol vinílico);

40 -polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo;

-combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona;

45 -poli (óxidos de alquileo) tales como poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

Polímeros hidrófilos preferibles son polisacáridos, más en particular derivados de celulosa y lo más en particular derivados de éter de celulosa.

50 Los derivados de éter de celulosa más preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Están comercialmente disponibles diferentes calidades de viscosidad de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

55 Una hidroxipropilmetilcelulosa que se usa preferiblemente en la presente invención tiene una calidad de viscosidad que oscila desde aproximadamente 3.500 mPa.s hasta aproximadamente 100.000 mPa.s, en particular que oscila desde aproximadamente 4.000 mPa.s hasta aproximadamente 20.000 mPa.s y lo más en particular una calidad de viscosidad de aproximadamente 6.500 mPa.s hasta aproximadamente 15.000 mPa.s (viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C), por ejemplo hipromelosa 2208 (DOW, Antwerp, Bélgica).

60 Se prefiere una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad inferior a 1.500 mPa.s (viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C), en particular una hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 700 mPa.s, preferiblemente desde 200 hasta 600 mPa.s, por ejemplo Klucel EF® (Hercules, Wilmington, EE.UU.).

65

Los polímeros hidrófilos viscosos que constituyen la matriz proporcionan principalmente el perfil de liberación farmacocinética controlada de la preparación. Dependiendo de la cantidad de polímeros procesados en la preparación, el perfil de liberación se puede ajustar. Preferiblemente, la cantidad de polímero hidrófilo viscoso en la presente formulación oscila desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 80% (p/p). Además, cuando se usa una combinación de polímeros, la razón de dichos polímeros también influye en el perfil de liberación de la preparación. Por ejemplo, cuando se usa uno o más polímeros hidrófilos, preferiblemente derivados de celulosa, más en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, el porcentaje en peso (% p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa oscila preferiblemente desde el 0 hasta aproximadamente el 16%; el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa oscila preferiblemente entre aproximadamente el 25% y hasta aproximadamente el 62%. La razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a hidroxipropilmetilcelulosa oscila preferiblemente desde 1:5 hasta 5:1, más preferiblemente desde 1:1 hasta 5:1, y lo más preferido desde 3:1 hasta 5:1.

Una combinación de diferentes polímeros ofrece la posibilidad de combinar diferentes mecanismos mediante los cuales el (los) principio(s) activo(s) se libera(n) desde la matriz. Tal combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinética de la preparación a voluntad. Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, existen tres mecanismos principales mediante los cuales se puede liberar un principio activo desde una matriz hidrófila: disolución, erosión y difusión. Un principio activo se liberará mediante el mecanismo de disolución cuando se dispersa homogéneamente en una red de matriz de un polímero soluble. La red se disolverá gradualmente en el tracto gastrointestinal, liberando así su carga gradualmente. El polímero de matriz también se puede erosionar gradualmente desde la superficie de la matriz, liberando asimismo el principio activo en el tiempo. Cuando se procesa un principio activo en una matriz compuesta por un polímero insoluble, éste se liberará por difusión: los fluidos gastrointestinales penetran en la matriz insoluble parecida a una esponja y vuelven a difundir hacia fuera cargados con el fármaco.

La liberación de uno o más principios activos desde una matriz que contiene hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa tiene lugar mediante un conjunto combinado de mecanismos de liberación. Debido a la mayor solubilidad de la hidroxipropilmetilcelulosa en comparación con la hidroxipropilcelulosa, la primera se disolverá y erosionará desde la matriz gradualmente, mientras que la segunda actuará más como una matriz parecida a una esponja anterior que libera el principio activo principalmente por difusión.

Además del (de los) principio(s) activo(s), los polímeros hidrófilos y el almidón pregelatinizado, la formulación de la presente invención también puede comprender opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables con el fin de facilitar la fabricación, compresibilidad, aspecto y sabor de la preparación. Estos agentes de formulación comprenden, por ejemplo, diluyentes o cargas, deslizantes, agentes aglutinantes, agentes de granulación, agentes antiaglomerantes, lubricantes, aromas, colorantes y conservantes.

La carga puede seleccionarse de cargas solubles, por ejemplo, sacarosa, lactosa, trehalosa, maltosa, manitol, sorbitol, inulina, y de cargas insolubles, por ejemplo, fosfato dicálcico o tricálcico, talco. Una carga interesante es lactosa, en particular, lactosa monohidratada. Se pueden utilizar diferentes calidades de lactosa. Un tipo de lactosa preferiblemente usado en la presente invención es lactosa monohidratada de 200 de malla (DMV, Veghel, Países Bajos). Otra lactosa monohidratada, también se puede usar preferiblemente lactosa monohidratada del tipo DCL 11 (DMV, Veghel, Países Bajos). La notación DCL se refiere a "Lactosa de Compresión Directa" ("Direct Compression Lactose"). El número 11 es un número de referencia del fabricante. Este tipo de lactosa se caracteriza porque el 98% (p/p) de las partículas tiene un diámetro inferior a 250 µm, del 30% (p/p) al 60% (p/p) de las partículas tiene un diámetro de 100 µm y como máximo el 15% (p/p) de las partículas tiene un diámetro inferior a 45 µm.

El porcentaje en peso de la carga oscila entre aproximadamente el 6% y aproximadamente el 54% (p/p).

Entre los agentes de formulación opcionales que pueden estar comprendidos adicionalmente en la formulación de matriz pueden mencionarse agentes tales como polividona; almidón; goma arábica; gelatina; derivados de algas marinas, por ejemplo, ácido algínico, alginato de sodio y de calcio; derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, que tienen útiles propiedades de aglutinación y granulación; deslizantes tales como sílice coloidal, almidón o talco; lubricantes tales como estearato y/o palmitato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, parafina líquida, laurilsulfato de sodio o de magnesio; antiadherentes tales como talco y almidón de maíz.

Además de los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente, también pueden incluirse ciclodextrinas o derivados de las mismas en la presente formulación de liberación controlada para mejorar la velocidad de disolución del (de los) principio(s) activo(s). Con este fin, la cantidad recomendada de ciclodextrina o de derivados de la misma puede sustituir una cantidad equivalente de carga.

La liberación del fármaco desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación controlada y la posterior absorción del fármaco desde el tracto gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo depende de la velocidad de disolución y puede ser lenta e irregular especialmente en el caso de un fármaco soluble en agua en pequeñas cantidades, poco soluble en agua, muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en agua o insoluble en agua, definido según la Farmacopea de los Estados Unidos 24, pág. 10.

En el caso de un fármaco con una solubilidad dependiente del pH, la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la posterior absorción en el torrente sanguíneo puede variar durante el paso de la forma farmacéutica a lo largo del tracto gastrointestinal. Esto es especialmente relevante para un fármaco alcalino que muestra una solubilidad que disminuye con un pH creciente. Cuando pasa a lo largo del tracto gastrointestinal, la formulación de liberación controlada permanecerá durante un período sustancial de tiempo en la parte inferior del tracto (íleon y colon) en la que el valor promedio de pH del contenido de la luz varía desde 7,5 (íleon) superior a 6,4 (colon derecho) hasta 7,0 (colon izquierdo) (Evans y otros, Gut, 29, 1035-1041, 1988; Wilson y Washington, en Physiological Pharmaceutics, Ellis Horwood Limited, West Sussex, RU, págs. 21-36, 1989). Este valor de pH superior en la parte inferior del tracto gastrointestinal, en comparación con la parte superior, puede provocar una disminución en la solubilidad del fármaco alcalino dando como resultado una menor liberación de fármaco desde la forma farmacéutica y por tanto una absorción de fármaco menor y más lenta.

Las ciclodextrinas o derivados de las mismas se conocen generalmente como agentes complejantes. Mediante la incorporación de un complejo de fármaco/ciclodextrina en la formulación de liberación controlada de la presente invención, pueden mejorarse la velocidad de disolución y posteriormente las características de absorción, de fármacos solubles en agua en pequeñas cantidades, poco solubles en agua, muy poco solubles en agua, prácticamente insolubles en agua o insolubles en agua o fármacos que tienen una solubilidad dependiente del pH. En particular, proporciona una liberación más rápida o más regular de dichos fármacos; se obtiene preferiblemente una liberación de orden cero. Además de la función de mejora de la velocidad de disolución, la ciclodextrina o derivados de la misma también pueden actuar como un elemento de erosión de la presente formulación.

La ciclodextrina que va a usarse en la presente invención incluye las ciclodextrinas sustituidas y sin sustituir farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  o derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Las ciclodextrinas sustituidas que pueden utilizarse en la invención incluyen poliéteres descritos en la patente de los EE.UU. 3.459.731. En general, se hacen reaccionar las ciclodextrinas sin sustituir con un óxido de alquileo, preferiblemente a una presión superior a la atmosférica y a una temperatura elevada, en la presencia de un catalizador alcalino.

Como puede sustituirse un resto hidroxilo de la ciclodextrina por un óxido de alquileo que a su vez puede reaccionar con otra molécula más de óxido de alquileo, la sustitución molar (SM) promedio se usa como una medida del número promedio de moles del agente de sustitución por unidad de glucosa. La SM puede ser superior a 3 y teóricamente no tiene límite.

Ciclodextrinas sustituidas adicionalmente son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina se sustituye por alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, carboxialquilo C<sub>1-6</sub> o alquil(C<sub>1-6</sub>)oxicarbonilalquilo C<sub>1-6</sub>, o éteres mixtos de los mismos. En particular tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina se sustituyen por alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>2-4</sub> o carboxialquilo C<sub>1-2</sub> o, más en particular, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

En las definiciones precedentes el término "alquilo C<sub>1-2</sub>" pretende incluir radicales hidrocarbonados saturados que tienen 1 o 2 átomos de carbono, tales como metilo o etilo; el término "alquilo C<sub>1-3</sub>" pretende incluir radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono, incluyendo los descritos para el término "alquilo C<sub>1-2</sub>" y 1-metiletilo, propilo; el término "alquilo C<sub>2-4</sub>" pretende incluir radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono, incluyendo etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, y similares; el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende incluir radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, incluyendo los descritos para los términos mencionados anteriormente en el presente documento y pentilo, hexilo y similares.

Tales éteres se pueden preparar haciendo reaccionar la ciclodextrina de partida con un agente de O-alquilación apropiado o una mezcla de tales agentes en una concentración que se selecciona de forma que se obtiene el éter de ciclodextrina deseado. Dicha reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado en presencia de una base apropiada. Con tales éteres, el grado de sustitución (GS) es el número promedio de funciones hidroxilo sustituidas por unidad de glucosa, siendo por tanto el GS de 3 o menos.

En los derivados de ciclodextrina para uso en la formulación según la presente invención, preferiblemente el GS está en el intervalo de 0,125 a 3, en particular de 0,3 a 2, más en particular de 0,3 a 1 y la SM está en el intervalo de 0,125 a 10, en particular de 0,3 a 3 y más en particular de 0,3 a 1,5.

Los éteres de  $\beta$ -ciclodextrina de particular utilidad en la presente invención, son por ejemplo, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina tal como se describe en Drugs of the Future, Vol. 9, Nº 8, págs. 577-578 por M. Nogradi (1984) y poliéteres, por ejemplo hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, como ejemplos. Tal alquil éter puede ser un metil éter con un grado de sustitución aproximadamente de 0,125 a 3, por ejemplo, aproximadamente de 0,3 a 2. Tal

hidroxipropilciclodextrina puede formarse por ejemplo a partir de la reacción entre  $\beta$ -ciclodextrina y un óxido de propileno y puede tener un valor de SM de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo aproximadamente de 0,3 a 3.

5 Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas adecuadas son las sulfobutilciclodextrinas. Este tipo también se prevé en la presente invención.

La ciclodextrina que se usa preferiblemente en la presente invención es una  $\beta$ -ciclodextrina, y más en particular hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, debido a su mayor solubilidad en agua.

10 La razón de ciclodextrina con respecto al principio activo puede variar ampliamente. Depende del principio activo o de la ciclodextrina que se estén usando, del perfil de disolución deseado, de la solubilidad de la ciclodextrina y del principio activo en el disolvente utilizado para preparar la mezcla de ciclodextrina-principio activo, tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Preferiblemente, puede aplicarse una razón de al menos 1:1, aunque no se excluye una razón inferior.

15 El uso de una mezcla de ciclodextrinas, de cualquiera de los diferentes tipos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) o diferentes sustituciones (2-hidroxipropil o metil) o diferentes grados de sustitución también se prevén en la presente invención.

20 Para incorporar ciclodextrinas o derivados de las mismas en la presente formulación de liberación controlada, preferiblemente la ciclodextrina se mezcla en primer lugar íntimamente con el (los) principio(s) activo(s), seguido del mezclado de esta mezcla íntima con los componentes restantes de la formulación de liberación controlada.

Pueden utilizarse diferentes técnicas para preparar la mezcla íntima de la ciclodextrina con el (los) principio(s) activo(s), que comprenden:

25 a) Una técnica de mezclado simple en la que dos componentes se mezclan físicamente en un aparato de mezclado adecuado, por ejemplo una mezcladora Turbula (Willy A. Bachoven Maschinenfabrik, Bazel, Suizo).

30 b) Una técnica de molino de bolas en la que dos componentes se ponen juntos y se muelen en un molino de bolas adecuado (Retsch GMBH & Co, Haan, Alemania).

35 c) Una técnica de compactación seca en la se mezclan la ciclodextrina y el (los) principio(s) activo(s) en un aparato de mezclado adecuado. Luego la mezcla resultante se hace pasar a través de un compactador, por ejemplo un compactador Polygram 3W (Gerteis, Jona, Suizo), seguido de la descomposición de los aglomerados resultantes, por ejemplo láminas o placas.

40 d) Una técnica de dispersión sólida. El término "dispersión sólida" utilizada en lo sucesivo en el presente documento define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el caso del (de los) principio(s) activo(s) y la ciclodextrina, en el que se dispersa un componente de manera más o menos uniforme en todo el otro componente o componentes (en el caso de incluir agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es químicamente y físicamente uniforme u homogéneo en todas partes o consiste en una fase tal como se define en la termodinámica, tal dispersión sólida se denominará en lo sucesivo en el presente documento "una disolución sólida". Las disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque normalmente los componentes en ellos están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

50 Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas al ponerse en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una disolución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

55 El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en todas partes que las disoluciones sólidas. Tales dispersiones no son uniformes ni químicamente ni físicamente en todas sus partes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o pequeñas regiones en los que el (los) principio(s) activo(s) amorfo(s), microcristalino(s) o cristalino(s), o la ciclodextrina amorfa, microcristalina o cristalina, o ambos, se dispersan de manera más o menos uniforme en otra fase que comprende la ciclodextrina, o principio(s) activo(s), o una disolución sólida que comprende principio(s) activo(s) y la ciclodextrina. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas de manera distintiva por alguna característica física, pequeñas en tamaño, y distribuidas de manera uniforme y al azar en toda la dispersión sólida.

65 Existen varias técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión de masas fundidas, secado por pulverización, liofilización y evaporación de una disolución, prefiriéndose esta última técnica.

El procedimiento de evaporación de una disolución comprende las siguientes etapas:

5 a) Disolver el (los) principio(s) activo(s) y la ciclodextrina en un disolvente apropiado, tal como agua o un disolvente inorgánico, tal como alcohol, por ejemplo metanol, etanol, o mezclas de los mismos, opcionalmente a temperaturas elevadas.

b) Evaporar el disolvente de la disolución que resulta en el punto a), opcionalmente a vacío. La disolución también puede verterse sobre una gran superficie de modo que se forme una película fina, y evaporar de ahí el disolvente.

10 En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes también se disuelven en un disolvente adecuado y luego la disolución resultante se pulveriza a través de la boquilla de un secador por pulverización seguido de la evaporización del disolvente de las gotitas resultantes a elevadas temperaturas.

15 En la técnica de liofilización, la ciclodextrina y el (los) principio(s) activo(s) se disuelven en un disolvente adecuado. Luego esta mezcla se congela seguido de la sublimación del disolvente a vacío y con el suministro de calor de sublimación mientras que se elimina continuamente el vapor formado. El sólido liofilizado resultante puede someterse a un proceso de secado secundario a temperatura elevada.

20 El proceso de extrusión de masas fundidas comprende las siguientes etapas:

a) mezclar el (los) principio(s) activo(s) y la ciclodextrina,

b) combinar opcionalmente aditivos con la mezcla así obtenida,

25 c) calentar y combinar la combinación así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,

d) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas, y

30 e) enfriar la masa fundida hasta que se solidifica.

35 Los términos "masa fundida" y "fusión" deben interpretarse en términos generales. Estos términos no sólo significan la alteración del estado sólido al estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición hasta un estado vítreo o un estado gomoso, en la que es posible que un componente de la mezcla quede incluido más o menos homogéneamente dentro del otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro(s) componente(s) se disolverá(n) en la masa fundida formando así una disolución, que con enfriamiento puede formar una disolución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.

40 Después de preparar las dispersiones sólidas tal como se describió anteriormente en el presente documento, los productos obtenidos pueden molerse y tamizarse opcionalmente.

45 Se apreciará que una persona experta en la técnica será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas para la preparación de la mezcla íntima del (de los) principio(s) activo(s) y la ciclodextrina descrita anteriormente, tal como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato utilizado, la velocidad de mezclado y molienda, la velocidad del secado por pulverización, la velocidad de congelación, la velocidad de sublimación, la tasa de rendimiento de la prensa extrusora de masas fundidas y similares.

50 En lugar de ciclodextrinas y derivados de las mismas, pueden usarse otros polímeros solubles en agua para preparar la mezcla íntima descrita anteriormente con el (los) principio(s) activo(s). Los polímeros solubles en agua adecuados tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una disolución acuosa al 2% (p/p), de 1 a 5.000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y lo más preferido de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, el polímero soluble en agua puede seleccionarse del grupo que comprende:

-alquilcelulosas, tales como, metilcelulosa,

55 -hidroxialquilcelulosas, tales como, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,

-hidroxialquilalquilcelulosas, tales como, hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa,

60 -carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa,

-sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa sódica,

-carboxialquilalquilcelulosas, tales como carboximetiletilcelulosa,

65 -ésteres de carboxialquilcelulosa,

- 5 -almidones,  
 -pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica,  
 -derivados de quitina tales como quitosano,
- 10 -di, oligo y polisacáridos tales como trehalosa, ácido algínico, sales de metal alcalino o de amonio del mismo, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, gomas arábicas, gomas guar y gomas de xantano,  
 -poli(ácidos acrílicos) y sales de los mismos,  
 -poli(ácidos metacrílicos), sales y ésteres de los mismos, copolímeros de metacrilato,
- 15 -poli(alcohol vinílico),  
 -polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo,  
 -combinaciones de polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico),
- 20 -poli (óxidos de alquileo) tales como poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.
- Una formulación interesante que se da a conocer en la presente es:
- |   |                    |
|---|--------------------|
| Principio(s) activo(s)                              | 0,01 - 50% (p/p)   |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s)                 | 0,01 - 80% (p/p)   |
| Almidón pregelatinizado                             | 0,01 - < 80% (p/p) |
| Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables | hasta 100% (p/p)   |
- 25 ó
- |  |                   |
|--|-------------------|
| Principio(s) activo(s)   | 0,01 - 50% (p/p)  |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s) que comprende(n) hidroxipropilcelulosa | 0,01 - 80% (p/p)  |
| Almidón pregelatinizado  | 0,01 - <80% (p/p) |
| Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables                        | hasta 100% (p/p)  |
- Otra formulación interesante que se da a conocer en la presente es:
- |   |                  |
|---|------------------|
| Principio(s) activo(s)                              | 0,01 - 50% (p/p) |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s)                 | 0,01 - 80% (p/p) |
| Almidón pregelatinizado                             | 0,01 - 15%(p/p)  |
| Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables | hasta 100% (p/p) |
- ó
- |  |                  |
|--|------------------|
| Principio(s) activo(s)   | 0,01 - 50% (p/p) |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s) que comprende(n) hidroxipropilcelulosa | 0,01 - 80% (p/p) |
| Almidón pregelatinizado  | 0,01 - 15% (p/p) |
| Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables                        | hasta 100% (p/p) |
- 30 Aún otra formulación interesante que se da a conocer en la presente es:
- |   |                  |
|---|------------------|
| Principio(s) activo(s)                              | 0,01 - 50% (p/p) |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s)                 | 0,01 - 80% (p/p) |
| Almidón pregelatinizado                             | 0,01 - 5% (p/p)  |
| Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables | hasta 100% (p/p) |
- ó
- |  |                  |
|--|------------------|
| Principio(s) activo(s)   | 0,01 - 50% (p/p) |
| Polímero(s) hidrófilo(s) viscoso(s) que comprende(n) hidroxipropilcelulosa | 0,01 - 80% (p/p) |

Almidón pregelatinizado	0,01 - 5% (p/p)
Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables	hasta 100% (p/p)

Todavía otra formulación interesante que se da a conocer en la presente es:

Principio(s) activo(s)	0,01 - 50% (p/p)
Hidroxipropilcelulosa	25 - 62% (p/p)
Hidroxipropilmetilcelulosa	0 - 16% (p/p)
Almidón pregelatinizado	0,01 a 5% (p/p)
Agentes de formulación farmacéuticamente aceptables	hasta 100% (p/p)

5 Generalmente, la formulación de matriz de liberación controlada que se da a conocer en la presente se prepara según el siguiente procedimiento:

10 (1.a) se mezclan uno o más principios activos, almidón pregelatinizado, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente alguno o todos los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables;

(1.b) se hace pasar la mezcla de polvo preparada según (1.a) por un compactador, produciendo así placas;

15 (1.c) se descomponen y tamizan las placas resultantes, produciendo así gránulos;

(1.d) se mezclan opcionalmente los gránulos resultantes con todos o con los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables restantes hasta que sean homogéneos.

20 En el caso de que el (los) principio(s) activo(s) es (son) un fármaco soluble en agua en pequeñas cantidades, poco soluble en agua, muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en agua o insoluble en agua o un fármaco que tiene una solubilidad dependiente del pH, en particular un fármaco alcalino, puede incorporarse el (los) principio(s) activo(s) en la formulación de liberación controlada como una mezcla íntima con una ciclodextrina o derivados de la misma u otro polímero soluble en agua, tal como se describió anteriormente en el presente documento. En dicho caso, la preparación de la presente formulación de liberación controlada comprende una primera etapa adicional, concretamente

(2.a) se mezclan íntimamente uno o más principios activos y un polímero soluble en agua;

30 (2.b) se mezcla la mezcla íntima preparada según (2.a) con almidón pregelatinizado, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente alguno o todos los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables;

(2.c) se hace pasar la mezcla de polvo preparada según (2.b) por un compactador, produciendo así placas;

35 (2.d) se descomponen y tamizan las placas resultantes, produciendo así gránulos;

(2.e) se mezclan opcionalmente los gránulos resultantes con todos o con los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables restantes hasta que sean homogéneos.

40 La formulación obtenida mediante los procedimientos tal como se describieron anteriormente en el presente documento puede utilizarse para la fabricación de una forma farmacéutica, en particular una forma farmacéutica de liberación controlada. Una forma farmacéutica preferida es una forma farmacéutica sólida, en particular una forma farmacéutica sólida oral y más en particular un comprimido o una cápsula, por ejemplo, una cápsula rellena con microgránulos obtenidos a partir de la formulación de la presente invención. Dicho comprimido puede obtenerse mediante la preparación de comprimidos en una máquina de preparación de comprimidos conocida en la técnica dando como resultado la combinación final resultante de los procedimientos descritos anteriormente, es decir una combinación que resulta de (1.d) o (2.e).

50 Un compactador tal como se menciona en la etapa (1.b) o (2.c) de los procedimientos descritos anteriormente es un aparato en el que la mezcla en polvo se hace pasar entre dos rodillos que ejercen una presión sobre la mezcla en polvo. De esta forma se compacta la mezcla y se forman láminas o placas. Los compactadores están comercialmente disponibles, por ejemplo, de la compañía Gerteis (Jona, Suizo), por ejemplo un compactador Polygran 3W.

55 La ruta de preparación general anterior de la formulación de liberación controlada puede modificarse por una

persona experta en la técnica, por ejemplo, mediante la adición de ciertos componentes en otras fases de las indicadas anteriormente.

5 Como una alternativa a la ruta de preparación descrita anteriormente que implica una etapa de compactación, la mezcla descrita anteriormente también puede prepararse en forma de comprimidos usando la compresión directa. Cuando se usa la técnica de compresión directa, se rellenan troqueles o matrices con la forma de los comprimidos deseados con una mezcla en polvo que tiene la composición del comprimido y luego se punzonan. La ventaja de esta forma de preparación de comprimidos es que normalmente se requieren menos etapas. Aparatos para la preparación de comprimidos por compresión directa están comercialmente disponibles. Estos aparatos requieren sistemas de alimentación forzada siempre que las propiedades reológicas de la mezcla no sean apropiadas para rellenar los troqueles o las matrices sin alimentación forzada.

15 Los comprimidos resultantes pueden tener diferentes tipos de formas, por ejemplo, alargada o circular. Una persona experta en la técnica apreciará que la forma del comprimido influye en el período de liberación, por el hecho de que diferentes formas tienen una razón de superficie con respecto a volumen diferente. Por consiguiente, en vista del hecho de que la disolución de un comprimido es un proceso que tiene lugar principalmente en la superficie del comprimido, una forma diferente puede significar, aunque no necesariamente, un perfil de disolución diferente.

20 Los comprimidos resultantes también pueden tener diferentes pesos nominales y por tanto diferentes tamaños. El tamaño del comprimido afecta a la razón de superficie con respecto a volumen, y por consiguiente influye en el período de liberación, tal como se mencionó anteriormente en el presente documento.

25 Los comprimidos resultantes se fabrican a partir de una dispersión homogénea de los componentes mencionados anteriormente en el presente documento. Dicha dispersión puede obtenerse mezclando físicamente los componentes. El perfil de liberación controlada de los comprimidos se establece mediante la formación de una capa de gel debido al hinchamiento de los polímeros hidrófilos dispersos homogéneamente. Esto implica que los comprimidos son divisibles y están provistos de una ranura adecuada. Esto le permite a uno ajustar la dosis recomendada siempre que se requiera.

30 Los componentes, proporciones y porcentajes en peso descritos anteriormente se aplican para comprimidos sin recubrir o para núcleos de comprimidos, es decir el comprimido sin el recubrimiento.

35 Sin embargo, preferiblemente los comprimidos de la presente invención están recubiertos con película, con composiciones de recubrimiento conocidas en la técnica. El recubrimiento se aplica para mejorar el aspecto y/o el sabor de los comprimidos y la facilidad con la que pueden tragarse. El recubrimiento de los comprimidos de la presente invención también puede servir para otros fines, por ejemplo, mejorar la estabilidad y el término de caducidad.

40 Formulaciones de recubrimiento adecuados comprenden un polímero formador de película tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, hipromelosa 2910 (5 mPa.s), un plastificante tal como, por ejemplo, un glicol, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol, un opacificante tal como, por ejemplo, dióxido de titanio, y un alisante de película tal como, por ejemplo, talco.

45 

- Disolventes de recubrimiento adecuados son agua, así como disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos son alcoholes, por ejemplo, etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo, acetona, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno.

50 Opcionalmente, el recubrimiento puede contener una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios activos para proporcionar una liberación inmediata de dicho(s) principio(s) activo(s) y por tanto para un alivio inmediato de los síntomas tratados mediante dicho(s) principio(s) activo(s).

55 Los comprimidos recubiertos de la presente invención se preparan fabricando en primer lugar los núcleos de comprimido de la manera tal como se describió anteriormente y recubriendo posteriormente dichos núcleos de comprimido usando técnicas convencionales, tal como recubrimiento en una bandeja de recubrimiento.

60 El (los) principio(s) activo(s) está(n) presente(s) en la forma farmacéutica preparada a partir de la formulación de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según los componentes que se estén usando, el estado que se esté tratando, la gravedad de dicho estado, y el paciente que se esté tratando. La cantidad de principio(s) activo(s) usada en la presente invención oscila preferiblemente entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 50% (p/p).

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

Formulaciones de comprimido

- 5 Comprimido 1  
(L)-tartrato de cisaprida 52,92 mg  
Lactosa monohidratada de 200 de malla 274,83 mg  
10 Hidroxipropilmetilcelulosa 220834,2 mg  
Hidroxipropilcelulosa 142,5 mg  
15 Almidón de maíz ceroso secado en tambor 28,5 mg  
Estearato de magnesio 2,85 mg  
Sílice coloidal anhidra 5,7 mg  
20 Talco\* 28,5 mg  
Comprimido 2  
25 (L)-tartrato de cisaprida 52,92 mg  
Lactosa monohidratada de 200 de malla 149,43 mg  
Hidroxipropilmetilcelulosa 220874,1 mg  
30 Hidroxipropilcelulosa 228,00 mg  
Almidón de maíz ceroso secado en tambor 28,5 mg  
35 Estearato de magnesio 2,85 mg  
Sílice coloidal anhidra 5,7 mg  
Talco\* 28,5 mg  
40 Comprimido 3  
3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona microfina 16,00 mg  
45 Lactosa monohidratada DCL11108,80 mg  
Hidroxipropilmetilcelulosa 220841,60 mg  
Hidroxipropilcelulosa 128,00 mg  
50 Almidón de maíz ceroso secado en tambor 16,00 mg  
Estearato de magnesio 6,4 mg  
55 Sílice coloidal anhidra 3,20 mg  
Comprimido 4  
60 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona microfina 16,00 mg  
Lactosa monohidratada DCL1154,20 mg  
Hidroxipropilmetilcelulosa 220823,40 mg  
65 Hidroxipropilcelulosa 72,00 mg

Almidón de maíz ceroso secado en tambor 9,00 mg

Estearato de magnesio 3,6 mg

5 Sílice coloidal anhidra 1,80 mg

Comprimido 5

10 Butanodioato de 3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1:1) 21,26 mg

Lactosa monohidratada DCL 11103,54 mg

15 Hidroxipropilmetilcelulosa 220841,60 mg

Hidroxipropilcelulosa 128,00 mg

Almidón de maíz ceroso secado en tambor 16,00 mg

20 Estearato de magnesio 6,4 mg

Sílice anhidro coloidal 3,20 mg

Comprimido 6

25 3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona microfina 16 mg

Hidroxipropil-β-ciclodextrina 200 mg

30 Lactosa monohidratada DCL 116,3 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 220874,1 mg

35 Hidroxipropilcelulosa 228 mg

Almidón de maíz ceroso secado en tambor 28,5 mg

Estearato de magnesio 11,4 mg

40 Sílice coloidal anhidra 5,7 mg

Etanol al 96% (v/v)\*\* 363 mg

45 \* Durante la ampliación a escala del procedimiento de producción, el talco puede sustituirse por estearato de magnesio y lactosa monohidratada DCL 11 debido a razones tecnológicas.

\*\* No aparece en el producto final.

Preparación del comprimido 1 a 5

50 Se mezclaron el principio activo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz ceroso secado en tambor y, en el caso en que se usó lactosa monohidratada de 200 de malla (comprimidos 1 y 2), la carga de lactosa, en una mezcladora planetaria, y luego se compactó usando un compactador en seco. El material compacto se descompuso, se tamizó y se mezcló en una mezcladora planetaria con sílice coloidal anhidra y, en el caso en que se usó lactosa monohidratada DCL 11 (comprimidos 3, 4 y 5), la carga de lactosa. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló. La combinación resultante se preparó en forma de comprimidos usando una prensa excéntrica.

60 A partir del procedimiento de preparación de comprimidos descrito anteriormente, puede concluirse que la carga de lactosa puede añadirse antes o después de la compactación en seco de la combinación de polímero. Esto depende del tipo de lactosa utilizada, más en particular del tamaño de partícula de la lactosa.

Preparación del comprimido 6

65 Se disolvieron el principio activo e hidroxipropil-β-ciclodextrina en etanol al 96% (v/v) a 75°C. La disolución resultante se evaporó hasta sequedad a vacío. El precipitado resultante se molió y se tamizó y posteriormente se mezcló con hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y almidón de maíz ceroso secado en tambor en una mezcladora

planetaria, y luego se compactó usando un compactador en seco. El material compacto se descompuso, se tamizó y se mezcló con sílice coloidal anhidra y lactosa en una mezcladora planetaria. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló. La combinación resultante se preparó en forma de comprimidos usando una prensa excéntrica.

#### 5 Preparación de recubrimiento

10 Se preparó una disolución de recubrimiento mediante el mezclado de un 69,0% p/p de cloruro de metileno con un 17,30% p/p de etanol al 96% v/v y la suspensión en él de un 6,0% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 de 5 mPa.s, un 1,5% p/p de polietilenglicol 400, un 4,0% p/p de talco, un 1,5% p/p de dióxido de titanio y un 0,60% p/p de polietilenglicol 6.000. Esta suspensión de recubrimiento se aplicó a los comprimidos 3 a 4 en una bandeja de recubrimiento, dando como resultado un espesor de recubrimiento de 42,8 mg/comprimido 3 y 28,4 mg/comprimido 4. Opcionalmente, se pueden incorporar uno o más principios activos en dicha suspensión de recubrimiento.

#### 15 Ensayo de disolución *in vitro*

20 a) Se evaluó la liberación de (L)-tartrato de cisaprida desde el comprimido 1 y comprimido 2 *in vitro* a 37°C mediante la colocación de cada comprimido en un vaso de precipitados que contenía 400 ml de tampón McIlvaine de pH 7,2 o tampón Eurand con laurilsulfato de sodio al 1,5%. El medio se agitó con una paleta a 150 revoluciones por minuto. Tras 2 horas, se añadieron 600 ml de tampón (McIlvaine o Eurand) al medio de disolución y la velocidad de agitación se redujo a 100 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo apropiados, se tomaron muestras del medio de liberación y se analizaron mediante espectrometría UV.

25 Una disolución tampón McIlvaine (100 ml) (J. Biol. Chem 49, 183 (1921)) de pH 7,2 consiste en 13,05 ml de una disolución de ácido cítrico (0,1 M) y 86,95 ml de una disolución de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,2 M). Esta disolución de tampón McIlvaine tiene una fuerza iónica superior que la disolución tampón Eurand en la que las pruebas de disolución se llevan a cabo normalmente. A pH 7,2 la fuerza iónica de un tampón McIlvaine es de 0,398.

30 Una disolución tampón Eurand (100 ml) de pH 7,2 consiste en 190 ml de una disolución de hidróxido de sodio (0,2 N) y 0,087 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. El pH de la disolución se ajusta a 7,2 con ácido clorhídrico 1 N y se diluye hasta 100 ml con agua. La fuerza iónica de este tampón Eurand de pH 7,2 es de 0,076.

35 La tabla 1 muestra el porcentaje de (L)-tartrato de cisaprida liberado en cualquiera del tampón McIlvaine o Eurand como una función del tiempo para el comprimido 1 y el comprimido 2. Los datos ilustran que la liberación controlada de principio activo desde los comprimidos no se ve impedida cuando se aumenta la fuerza iónica del medio de liberación. También muestran que mediante la adaptación de la cantidad de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, puede ajustarse el perfil de liberación.

40 b) Se evaluó la liberación de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona desde el comprimido 3 y comprimido 4, ambos comprimidos recubiertos tal como se describió anteriormente en el presente documento en "Preparación de recubrimiento", *in vitro* a 37°C mediante la colocación de cada comprimido en una cesta en un vaso de precipitados que contenía 900 ml de HCl 0,1 N. El medio se agitó con la cesta a 100 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo apropiados, se tomaron muestras del medio de liberación y se analizaron mediante espectrometría UV.

45 La tabla 2 muestra el porcentaje de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona liberado como una función del tiempo para el comprimido recubierto 3 y el comprimido recubierto 4. Los datos ilustran la liberación controlada de principio activo desde los comprimidos y también muestran que mediante la adaptación del peso nominal y por tanto del tamaño del comprimido, puede ajustarse el perfil de liberación.

50 c) Se preparó un comprimido que tiene la siguiente composición:

(L)-tartrato de cisaprida 52,92 mg

55 Lactosa 346,08 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa 220866,00 mg

Hidroxipropilcelulosa 67,95 mg

60 Estearato de magnesio 2,85 mg

Sílice coloidal anhidra 5,70 mg

65 Talco 28,60 mg

Se evaluó la liberación de (L)-tartrato de cisaprida *in vitro* a 37°C mediante la colocación del comprimido en una cesta en un vaso de precipitados que contenía 400 ml de tampón McIlvaine de pH 7,2 con laurilsulfato de sodio al 1,5%. El medio se agitó con la cesta a 150 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo apropiados, se tomaron muestras del medio de liberación y se analizaron mediante espectrometría UV.

La tabla 3 muestra el porcentaje de (L)-tartrato de cisaprida liberado como una función del tiempo. Los datos ilustran que el principio activo se libera muy rápido. La formulación que carece del almidón pregelatinizado no pudo proporcionar una liberación controlada del principio activo farmacológico; el comprimido no pudo gelificar en el medio de disolución y formar una red de matriz íntegra. En lugar de eso se disgregó en un intervalo de tiempo de aproximadamente 10 a 15 minutos tras su inmersión en el medio de disolución.

d) Se evaluó la disolución de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona a partir de la mezcla íntima con hidroxipropil-β-ciclodextrina, preparada tal como se describe en el procedimiento de preparación del comprimido 6, *in vitro* a 37°C mediante la introducción de 216 mg de dicha mezcla íntima en un vaso de precipitados que contenía 300 ml de un tampón USP de pH 7,5. Se agitó el medio con una paleta a 100 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo apropiados, se tomaron muestras del medio de disolución y se analizaron mediante espectrometría UV.

El tampón USP de pH 7,5 se preparó mediante la colocación de 6,805 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 204,5 ml de una disolución de NaOH 0,2 N y 700 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 1 litro. Tras la completa disolución mientras se agitaba, la mezcla resultante se llevó a un volumen de 1 litro con agua destilada en un recipiente apropiado.

La tabla 4 muestra el porcentaje de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona disuelto como una función del tiempo. Los datos ilustran que la disolución del principio activo alcalino desde la mezcla íntima con hidroxipropil-β-ciclodextrina es rápida en un medio de pH 7,5.

e) Se evaluó la liberación de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona desde el comprimido 6 *in vitro* a 37°C mediante la colocación del comprimido en una cesta en un vaso de precipitados que contenía 600 ml de tampón USP de pH 7,5. El medio se agitó con la cesta a 100 revoluciones por minuto. A intervalos de tiempo apropiados, se tomaron muestras del medio de liberación y se analizaron mediante espectrometría UV.

La tabla 5 muestra el porcentaje de (3-[2-[3,4-dihidrobencofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona liberado en el tampón USP de pH 7,5, como una función del tiempo. El perfil de liberación es el de una liberación controlada y regular (orden cero).

## Ensayos clínicos

### Ensayo clínico 1

El estudio descrito en este ejemplo tenía como objetivo evaluar y comparar la biodisponibilidad y farmacocinética de cisaprida tras la ingestión de:

- una dosis única de 40 mg de cisaprida (administrada como (L)-tartrato de cisaprida) en una formulación de liberación controlada descrita en la formulación de comprimido 2;
- un régimen q.i.d. (4 ingestiones diarias) de un día de un comprimido regular de 10 mg comercializado (Prepulsid®), que contiene cisaprida monohidratada como principio activo.

Además, se estudiaron los efectos de la ingestión concomitante de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de la formulación de liberación controlada.

Este ensayo exploratorio fue un ensayo abierto de 3 ramas en 20 voluntarios sanos. Se incluyeron hombres y mujeres voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Los tres periodos de tratamiento se separaron mediante un período de lavado de al menos 4 días.

Cada voluntario tomó, en un orden aleatorio cruzado, el comprimido 2, en ambos casos mientras está en ayunas y directamente después de una comida rica en grasas, y un régimen q.i.d. de un día de Prepulsid®. El último sirvió como tratamiento de referencia y los comprimidos se tomaron en "condiciones de comercialización", es decir 15 minutos antes de las comidas principales y a la hora de acostarse.

La comida rica en calorías, rica en grasas consistió en tres rebanadas de pan de trigo, 15 gramos de mantequilla, un huevo revuelto y 15 gramos de bacon frito en 5 gramos de mantequilla, 70 gramos de queso, 150 ml de leche rica en grasas y 150 ml de zumo de naranja (aprox. 4.000 kJ; 70 g de grasas; 30 g de proteínas, 40 g de hidratos de carbono, 350 g de agua). El comprimido de liberación controlada de cisaprida se tomó en un plazo de 10 minutos tras finalizar la comida.

Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosis y a intervalos de tiempo regulares hasta 48 horas después de la dosificación.

5 Se determinaron las concentraciones en plasma de cisaprida mediante un método de HPLC validado. Se evaluaron la seguridad cardiovascular y de laboratorio y la tolerancia de los diversos tratamientos.

Los resultados del ensayo demuestran que todos los tratamientos eran seguros y se toleraban bien.

10 Los resultados farmacocinéticos detallados se presentan en la tabla 6.

La biodisponibilidad relativa de cisaprida tras la ingestión del comprimido 2 en estado de ayuno es similar al tratamiento q.i.d. de un día del comprimido de Prepulsid® regular. Cuando se tomó con una comida rica en grasas, el rendimiento farmacocinético del comprimido 2 fue comparable a la ingestión en estado de ayuno.

15 Ensayo clínico 2

Un segundo ensayo exploratorio tuvo como objetivo evaluar la biodisponibilidad relativa en equilibrio del comprimido 2 de formulación de liberación controlada en comparación con un tratamiento convencional con Prepulsid®.

20 En este ensayo abierto de 2 ramas, 18 voluntarios sanos tomaron, en un orden aleatorio cruzado, un tratamiento de 6 días de comprimido 2 una vez al día, y el comprimido de Prepulsid® de 10 mg comercializado q.i.d.

25 Todos los comprimidos se ingirieron 15 minutos antes de una comida (o a la hora de acostarse para el cuarto comprimido del régimen q.i.d.).

30 Se obtuvieron muestras de sangre en el día 6, empezando antes de la dosis y a intervalos de tiempo regulares hasta 48 horas después de la ingestión matutina. Se determinaron las concentraciones en plasma de cisaprida mediante un método de HPLC validado. Se evaluaron la seguridad cardiovascular y de laboratorio y la tolerancia de los diversos tratamientos.

Los resultados del ensayo demostraron que ambos tratamientos crónicos se toleraron bien y fueron seguros.

35 Los resultados farmacocinéticos detallados se presentan en la tabla 6. El equilibrio se alcanzó para ambos tratamientos. La biodisponibilidad relativa en equilibrio de cisaprida tras la ingestión una vez al día del comprimido 2 fue similar en comparación con el tratamiento q.i.d con el comprimido de Prepulsid® regular.

ES 2 688 273 T3

Tabla 1

Tiempo (min.)	% de (L)-tartrato de cisaprida liberado			
	Comprimido 1		Comprimido 2	
	Eurand	Mcllvaine	Eurand	Mcllvaine
0	0,00	0,00	0,00	0,00
30	8,74	22,46	4,89	9,09
60	15,40	37,75	10,69	14,26
90	22,40	48,11	16,27	18,52
120	28,44	62,62	21,74	23,19
150	28,15	66,34	20,87	22,33
180	29,60	74,10	22,60	24,15
210	31,43	82,83	24,24	27,12
240	32,89	92,23	26,16	31,05
270	34,63	97,28	28,18	35,94
300	36,46	98,15	30,20	41,21
330	38,40	98,35	32,41	46,29
360	40,33	98,35	34,62	51,85
390	42,46	98,44	36,93	57,98
420	44,49	98,25	39,05	67,57
450			41,16	76,00
480			43,18	83,48
510			45,30	88,37
540			47,32	90,95
570			49,34	92,58
600			51,36	94,21
630			53,38	95,46
660			55,11	96,42
690			56,84	97,18
720			58,57	97,66
750			60,49	98,05
780			62,22	98,24
810			64,05	98,33
840			65,69	98,53
870			67,32	98,81
900			69,15	98,91

Tabla 2

% liberado de (3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona		
Tiempo (min.)	Comprimido recubierto 3	Comprimido recubierto 4
0	0,00	0,00
30	12,59	15,00
60	21,04	24,97
90	27,73	33,46
120	33,72	41,44
150	39,37	48,64
180	44,84	55,29
210	49,76	61,29
240	54,63	67,24
270	59,33	72,36
300	63,56	77,12
330	67,40	81,64
360	70,98	85,66
390	74,34	89,21
420	77,49	92,44
450	80,46	94,84
480	83,05	96,92
510	85,51	98,72
540	87,75	99,96
570	89,78	100,84
600	91,54	101,39
630	93,23	101,49
660	94,73	101,44
690	95,68	101,53
720	96,63	101,39
750	97,11	101,44
780	97,36	101,49
810	97,45	101,58
840	97,58	101,53
870	97,58	101,53
900	97,67	101,58

ES 2 688 273 T3

Tabla 3

Tiempo (min.)	% de principio activo liberado
0	0,00
30	89,31
60	93,44
90	94,19
120	93,81

Tabla 4

Tiempo (min.)	% de principio activo disuelto
0	0,00
5	100,88
15	101,44
30	101,63

Tabla 5

Tiempo (min.)	% de principio activo liberado
0	0,00
30	7,98
60	11,99
90	15,30
120	17,74
150	20,03
180	21,94
240	25,80
270	27,53
300	29,63
330	31,20
360	33,26
390	34,13
420	35,96

Tabla 6: Datos farmacocinéticos para el comprimido 2

	En ayunas	En alimentación	En equilibrio
$t_{m\acute{a}x}$ , h	9,6 ± 4,5	6,4 ± 3,2	4,2 ± 3,2
$C_{m\acute{a}x}$ , ng/ml	59,3 ± 18,9	74,9 ± 17,5	85,9 ± 32,9
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	968 ± 293	1.012 ± 242	1305 ± 541
AUC <sub>48h</sub> , ng.h/ml	1.286 ± 383	1.288 ± 346	1.798 ± 783
AUC <sub>∞</sub> , ng.h/ml	1.373 ± 401	1.349 ± 363	1.982 (simulado)
Bioequivalencia en alimentación frente a en ayunas			
$F_{rel} C_{m\acute{a}x}$			1,26
$F_{rel} AUC_{24h}$			1,05
$F_{rel} AUC_{48h}$			1,00
$F_{rel} AUC_{\infty}$			0,98
Bioequivalencia frente a la referencia (Prepulsid® q.i.d)			
$F_{rel} C_{m\acute{a}x}$	0,84	1,05	0,99
$F_{rel} AUC_{24h}$	0,89	0,93	0,97
$F_{rel} AUC_{48h}$	0,93	0,93	1,03
$F_{rel} AUC_{\infty}$	0,96	0,94	1,10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una formulación hidrófila de liberación controlada que comprende almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado, uno o más principios activos, uno o más polímeros hidrófilos viscosos y opcionalmente agentes de formulación farmacéuticamente aceptables caracterizada por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado hace posible que la formulación mantenga una liberación controlada del (de los) principio(s) activo(s) incorporado(s) en los medios de liberación con fuerza iónica cambiante o por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado previene la evacuación rápida de la dosis a partir de dicha formulación a lo largo del tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno como de alimentación, en la que el porcentaje en peso de almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado en la formulación oscila desde aproximadamente un 5% hasta menos de un 80% y en la que el uno o más polímeros hidrófilos viscosos tienen una viscosidad que oscila desde 150 hasta 100 000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C) y comprende hidroxipropilcelulosa y opcionalmente hidroxipropilmetilcelulosa en la que el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa oscila entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 62% y el porcentaje en peso de hidroxipropilmetilcelulosa oscila desde un 0 hasta aproximadamente un 16%.
- 20 2. Una formulación según la reivindicación 1 caracterizada por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado hace posible que la formulación mantenga una liberación controlada del (de los) ingrediente(s) activo(s) incorporado(s) en los medios de liberación con fuerza iónica cambiante.
3. Una formulación según la reivindicación 1 caracterizada por que el almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado previene la evacuación rápida de la dosis a partir de dicha formulación a lo largo del tracto gastrointestinal tanto en estados de ayuno como de alimentación.
- 25 4. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el porcentaje en peso de almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado en la formulación oscila desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 15%.
- 30 5. Una formulación según la reivindicación 4 en la que el porcentaje en peso de almidón de maíz ceroso secado en tambor pregelatinizado en la formulación es de aproximadamente un 5%.
- 35 6. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que uno o más polímeros hidrófilos viscosos comprenden hidroxipropilmetilcelulosa.
7. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que uno o más polímeros hidrófilos viscosos comprenden hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 40 8. Una formulación según la reivindicación 7, en la que la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a hidroxipropilmetilcelulosa oscila desde 1:5 hasta 5:1.
9. Una formulación según la reivindicación 8, en la que la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a hidroxipropilmetilcelulosa oscila desde 1:1 hasta 5:1.
- 45 10. Una formulación según la reivindicación 9, en la que la razón de hidroxipropilcelulosa con respecto a hidroxipropilmetilcelulosa oscila desde 3:1 hasta 5:1.
- 50 11. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un polímero soluble en agua como potenciador de la velocidad de disolución.
12. Una formulación según la reivindicación 11 en la que el polímero soluble en agua es hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
13. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso como una medicina.
- 55 14. Uso de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción de una forma farmacéutica.
- 60 15. Una forma farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
16. Una forma farmacéutica según la reivindicación 15 a la que se le da forma de un comprimido opcionalmente recubierto.