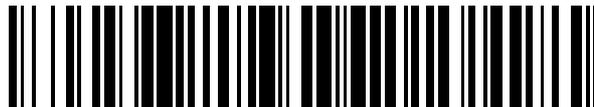


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 609**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/EP2012/003076**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13013798**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12751445 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2736496**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un agente antimuscarínico y método para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

27.07.2011 GR 20110100444

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

25.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 609 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene un agente antimuscarínico y método para la preparación del mismo

Campo técnico de la invención

5 La presente invención hace referencia a una forma farmacéutica de liberación modificada y en particular a una composición farmacéutica para la administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tolterodina o una sal farmacéutica aceptable del mismo y un método para producir dicha composición.

Antecedentes de la invención

10 La incontinencia urinaria es la excreción involuntaria de orina de nuestro cuerpo. Se supone que una vejiga inestable e hiperactiva está causada por contracciones incontroladas de los fascículos de las fibras del músculo liso, que forman el recubrimiento muscular de la vejiga urinaria, durante su fase de llenado. El tratamiento farmacológico en dichos casos es la administración de antagonistas del receptor muscarínico tales como oxibutinina y tolterodina.

15 La tolterodina es la (R)-N, N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina y es un fármaco antimuscarínico que se utiliza para tratar la incontinencia urinaria y otros síntomas de la vejiga urinaria inestable o hiperactiva, y tiene una solubilidad en agua de 12mg/ml. Actúa sobre los subtipos M2 y M3 de los receptores muscarínicos mientras que la mayoría de los agentes antimuscarínicos únicamente actúan sobre los receptores M3. La tolterodina se dirige a la vejiga más que a otras áreas del cuerpo, por tanto se necesita administrar una dosis diaria inferior (debido a una focalización eficiente) y de esta manera causa menos efectos adversos.

20 No obstante, las composiciones de Tolterodina de liberación inmediata que se venden comercialmente están asociadas con efectos adversos tales como sequedad bucal, dispepsia, dolor de cabeza debido a la alta concentración del fármaco en un corto periodo de tiempo. Para superar este problema se han desarrollado composiciones de f de liberación prolongada. El producto de liberación prolongada de referencia de Tolterodina se encuentra en la forma de una cápsula de gelatina dura que contiene microesferas, que consiste en un núcleo inerte (esferas de azúcar que contienen sacarosa y almidón de maíz) cubierta con una capa del fármaco y un polímero soluble en agua (hipromelosa), y además cubierta con una capa polimérica de liberación controlada (etilcelulosa, triglicéridos de cadena media y ácido oleico).

25 Las formas farmacéuticas de liberación prolongada se utilizan ampliamente para la administración de una variedad de fármacos, ya que mantienen sustancialmente niveles sanguíneos constantes y evitan las fluctuaciones asociadas con las composiciones de liberación inmediata. Además, las composiciones de liberación prolongada proporcionan muchas ventajas sobre las formas farmacéuticas de liberación inmediata, tales como una mayor adherencia al tratamiento, eficacia de administración mejorada, disminución del requerimiento total del fármaco y la minimización o incluso eliminación de efectos adversos locales o sistémicos.

30 Diversos métodos ya son conocidos para la preparación industrial de formas farmacéuticas orales de liberación prolongada que comprenden un agente antimuscarínico y en particular Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo debido a sus propiedades terapéuticas útiles. Sin embargo, la técnica anterior ha encontrado dificultades sustanciales en la producción de composiciones sólidas que tengan una velocidad de liberación deseable para un tipo de administración de una vez al día, y al mismo tiempo un proceso de producción rentable.

35 El documento EP 1 128 819 describe una composición que contiene microesferas de liberación prolongada que comprende una unidad de núcleo de un material inerte sustancialmente soluble en agua o expandible en agua, una primera capa en el núcleo de un polímero sustancialmente insoluble en agua, una segunda capa sobre la primera que contiene un ingrediente activo y una tercera capa de polímero sobre la segunda capa efectiva para la liberación controlada del ingrediente activo, en donde la primera capa está adaptada para controlar la penetración de agua en el interior del núcleo. Este proceso es muy complejo, no rentable y consume mucho tiempo.

40 El documento WO 2007/122015 describe una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende una microesfera con un núcleo de azúcar, una capa de recubrimiento de sellado que rodea el núcleo que comprende HPMC, una capa de fármaco que comprende Tolterodina y un polímero hidrófilo y una capa de liberación controlada que comprende un polímero no soluble en agua y un material de un componente de formación de poros.

45 El documento WO 2007/029087 describe una composición farmacéutica de unidades múltiples de liberación controlada que comprende un núcleo inerte que comprende EC y opcionalmente uno o más excipientes solubles en agua o expandibles en agua, una capa activa que comprende uno o más ingredientes activos y uno o más polímeros hidrófilos, y una capa polimérica para controlar o modificar la liberación.

50 El documento US 2009/214665 describe una composición de liberación modificada que comprende un núcleo extruido y esferonizado, un recubrimiento de disolución rápida, un recubrimiento de liberación controlada y un recubrimiento de liberación retardada.

Aunque cada una de las anteriores patentes representa un intento de lograr una tasa de liberación deseable para una administración de una vez al día, con una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende un agente antimuscarínico, existe aún la necesidad de proporcionar una composición de liberación modificada estable con bajos costes de producción y sin producir efectos secundarios farmacéuticos no deseados.

5 Compendio de la invención

Es, por tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una composición de dosificación sólida de liberación modificada mejorada para su administración por vía oral que contenga Tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo, de acuerdo con la reivindicación 1, que supere las deficiencias de la técnica anterior.

10 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición de una forma farmacéutica sólida de liberación modificada estable para su administración por vía oral, que contiene Tolterodina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo, que sea biodisponible y efectiva con suficiente vida útil, buenas propiedades farmacotécnicas, que aumente la adherencia al tratamiento y reduzca los posibles efectos secundarios.

15 Más aún, otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición de dosificación sólida para su administración oral que contiene Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo, que pueda prepararse en formas farmacéuticas de diferente potencia ajustando proporcionalmente las cantidades de los excipientes y el ingrediente activo, proporcionando de este modo una linealidad farmacotécnica, sin afectar al perfil de disolución y biodisponibilidad del ingrediente activo.

20 Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una formulación de dosificación sólida para su administración oral que contiene Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo, de acuerdo con la reivindicación 4, aumentando de este modo la tasa de liberación del ingrediente activo y manteniéndose estable durante un largo periodo de tiempo y mejorando las características farmacotécnicas de la composición.

25 De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para su administración oral que comprende Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo, en un comprimido matricial recubierto con un sistema de recubrimiento de modificación de la liberación.

30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada para su administración oral que comprende una cápsula de gelatina dura con una cantidad terapéuticamente efectiva de mini comprimidos, donde dichos mini comprimidos comprenden Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo, incorporados en una matriz de un polímero soluble en agua e insoluble en agua y un sistema de recubrimiento de modificación de la liberación, como una forma de mejorar la característica de liberación del ingrediente activo.

35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación modificada para su administración oral de acuerdo con la reivindicación 4 que contiene Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo incluida en un núcleo matricial, donde dicho núcleo está recubierto con una primera capa de recubrimiento de un polímero hidrófobo y una segunda capa de recubrimiento de un polímero de resistencia al pH gástrico para mejorar la característica de liberación del ingrediente activo, que comprende:

- 40
- disolver la cantidad total de un agente humectante en agua;
 - formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de dicho ingrediente activo con la cantidad total de un polímero insoluble en agua;
 - amasar la mezcla anterior con la solución del agente humectante;
- 45
- añadir a la solución formada la cantidad total de un polímero soluble en agua y la cantidad total de al menos un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un agente deslizante, un lubricante y granular por vía húmeda hasta que quede uniforme;
 - secar la masa humedecida;
- 50
- tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional, tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que quede uniforme;
 - formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida comprimiéndola en forma de un comprimido o mini comprimido deseado;

- aplicar en la forma farmacéutica sólida un primer recubrimiento de control de la tasa que comprende un agente hidrófobo;

- aplicar sobre el primer recubrimiento un segundo recubrimiento que comprende un agente que no es soluble en el pH gástrico, y

5 - introducir como relleno los mini comprimidos en cápsulas de gelatina dura.

Descripción detallada de la invención

Para los propósitos de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma, se considera que es “estable” si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente de lo que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

10 El ingrediente activo contenido en una forma farmacéutica es “biodisponible”, si cuando se administra en una forma farmacéutica se libera de la forma farmacéutica, se absorbe y alcanza al menos los mismos niveles de concentración en plasma que cualquiera de los productos del mercado que contienen la misma cantidad del mismo ingrediente activo y que estén destinados al mismo uso.

15 Se considera que un excipiente es “incompatible” con un ingrediente activo (un agente antimuscarínico, es decir Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma), si promueve la degradación de dicho ingrediente activo, es decir, si dicho ingrediente activo se degrada más o más rápidamente en presencia de dicho excipiente cuando se compara con la degradación de dicho ingrediente activo por sí mismo. Los términos “incompatibilidad”, “compatible” y “compatibilidad” se definen acorde a lo anterior.

20 El término “farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una forma que es aceptable para el paciente desde un punto de vista farmacológico o toxicológico, incluyendo una composición aceptable, estabilidad y biodisponibilidad.

Tal como ya se ha mencionado, el objeto principal de la presente invención es proporcionar una composición de liberación modificada de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma que es sencilla de producir, biodisponible, rentable, estable, posee buenas propiedades farmacotécnicas y linealidad.

25 Un problema bien conocido cuando se intenta producir formas farmacéuticas de liberación modificada, de ingredientes activos solubles en agua, tales como Tolterodina, es la rápida liberación inicial del fármaco. Se ha observado sorprendentemente que este problema es resuelto por la presente invención utilizando un núcleo matricial y un sistema de recubrimiento de modificación de la liberación, para controlar la tasa de liberación de la sustancia activa de la composición farmacéutica de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma.

30 El sistema matricial del núcleo comprende una mezcla de un polímero insoluble en agua y soluble en agua junto con un agente humectante y otros excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables.

El sistema de recubrimiento de liberación de modificación comprende dos capas de recubrimiento en el núcleo matricial. La primera capa de recubrimiento comprende un polímero hidrófobo y la segunda capa de recubrimiento comprende un polímero de resistencia al pH gástrico.

35 El mecanismo de liberación de la composición de la presente invención implica el efecto sinérgico del núcleo matricial, la primera capa de recubrimiento y la segunda capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento se aplica en pequeñas cantidades. La primera capa de recubrimiento se aplica alrededor del núcleo matricial y no añade más del 5% en peso al núcleo no recubierto, mientras que la segunda capa de recubrimiento se aplica encima del primer recubrimiento y no añade más del 5% en peso al núcleo con el primer recubrimiento.

40 La presente invención proporciona formas farmacéuticas sólidas que muestran linealidad entre la potencia de la formulación del fármaco y la masa total de la formulación, en donde la administración del fármaco desde los comprimidos matriciales se ve sumamente afectada por las características geométricas del comprimido-matriz.

45 Este fenómeno evita lograr linealidad entre las diferentes potencias del medicamento y el peso total de la forma farmacéutica. A medida que la potencia se hace mayor y el tamaño de la matriz aumenta, la tasa de disolución se retrasa, de manera que las formas farmacéuticas que hacen referencia a diferentes potencias del mismo medicamento no muestran el mismo perfil de disolución.

La linealidad entre la potencia y la composición de una forma farmacéutica sin que las características de liberación se vean influenciadas es sumamente deseada en la industria farmacéutica por razones de producción, farmacocinéticas y económicas.

50 De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica de liberación modificada de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma, puede estar en diversas formas. Las formas sólidas preferidas son comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos. Más preferidos son los mini comprimidos utilizados como relleno en una cápsula de gelatina dura. Los mini comprimidos pueden tener una longitud de aproximadamente 1 mm a 7 mm, y un ancho de aproximadamente 1 mm a 7 mm pero preferiblemente son mini comprimidos redondos biconvexos de

aproximadamente 4 mm de diámetro.

5 La formación de comprimidos fue el método de producción elegido porque es más rápido, más sencillo, añade menos etapas al proceso y es el más económico. Además, el método de formación de comprimidos asegura un rendimiento de alta producción, al contrario que la producción de pellets o microesferas donde la pérdida de volumen de producción es habitualmente mucho mayor.

El uso de mini comprimidos es beneficioso porque la linealidad farmacotécnica entre la potencia y la composición se logra fácilmente incorporando uno o más de los mini comprimidos en la cápsula.

10 Otra realización de la presente invención es el uso del proceso de granulación por vía húmeda para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación modificada para su administración oral, tal como mini comprimidos que van a ser introducidos como relleno en cápsulas de gelatina dura, que comprende Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma como ingrediente activo incluido en un núcleo matricial, donde dicho núcleo está recubierto con una primera capa de recubrimiento de un polímero hidrófobo y una segunda capa de recubrimiento de un polímero con resistencia al pH gástrico para mejorar la característica de liberación del ingrediente activo. Dicho proceso de granulación por vía húmeda comprende:

- 15 - disolver la cantidad total de un agente humectante en agua;
- formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de dicho ingrediente activo con la cantidad total de un polímero insoluble en agua;
- amasar la mezcla anterior con la solución del agente humectante;
- 20 - añadir a la solución formada la cantidad total de un polímero soluble en agua y la cantidad total de al menos un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un agente deslizante, un lubricante y granular por vía húmeda hasta que quede uniforme;
- secar la masa humedecida;
- 25 - tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional, tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que quede uniforme;
- formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida comprimiéndola en forma de un comprimido o mini comprimido deseado;
- aplicar en la forma farmacéutica sólida un primer recubrimiento de control de la tasa que comprende un agente hidrófobo;
- 30 - aplicar sobre el primer recubrimiento un segundo recubrimiento que comprende un agente que no es soluble en el pH gástrico, e introducir como relleno los mini comprimidos en cápsulas de gelatina dura.

El proceso de producción para la preparación de la composición de acuerdo con la presente invención es más sencillo y no costoso en comparación con otros métodos.

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se caracteriza por excelentes propiedades farmacotécnicas, tales como homogeneidad, fluidez y compresibilidad. Concretamente, la sustancia farmacéutica pura tartrato de Tolterodina mostró una fluidez y compresibilidad con un índice de Carr medio de 38.7%. Sin embargo, cuando se incorpora un lubricante en la composición, el índice de Carr observado fue de 23.2%, lo que indica una mejora de las propiedades de flujo de la composición de Tolterodina.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también contener uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables seleccionados de una amplia variedad de excipientes. De acuerdo con las propiedades deseadas, puede seleccionarse cualquier cantidad de ingredientes, solos o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones de formas farmacéuticas sólidas. Tales ingredientes incluyen diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de compresión, disgregantes, tensioactivos, antioxidantes, agentes deslizantes, lubricantes, saborizantes, absorbentes de agua, colorantes, endulzantes, agentes de recubrimiento y

45 conservantes.

Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, lactosa dihidratada, lactosa trihidratada, manito, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa, maltodextrina, maltitol.

50 Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, mucílago de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa,

polidextrosa, polióxido de etileno, povidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado y sacarosa.

5 Los disgregantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona, docusato de sodio, goma guar, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polacrilin-potasio, poloxámero, povidona, alginato de sodio, glicina-carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón-glicolato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado.

10 Los tensioactivos pueden ser copolímeros y copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, disponibles comercialmente como Pluronic® o Poloxamer®, colessterinas etoxiladas, disponibles comercialmente como Solulan®, derivados de vitaminas, por ejemplo derivados de la vitamina E tales como tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), dodecilsulfato sódico o laurilsulfato de sodio; un ácido biliar o sal del mismo, por ejemplo ácido cólico, ácido glicólico o una sal.

Los agentes deslizantes pueden ser, por ejemplo, silicato de calcio, celulosa en polvo, almidón, talco, dióxido de silicio coloidal.

Lubricantes tales como polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, laurilsulfato de sodio, almidón, talco.

15 Pueden seleccionarse uno o más polímeros solubles en agua adecuados para ser utilizados en la invención, que incluyen derivados de la celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etc.), ácido algínico, propilenglicol, pectina, pectina de bajo metoxilo, goma guar, goma arábiga, carragenano, goma xantana, polímero sintético soluble en agua (por ejemplo polivinilpirrolidona, etc.).

20 Uno o más polímeros adecuados insolubles en agua pueden seleccionarse para ser utilizados en la invención, que incluyen derivados de la celulosa (por ejemplo, etilcelulosa), acetato de polivinilo (Kollidon SR), copolímeros neutros a base de acrilato de etilo y metilmetacrilato, copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con grupos de amonio cuaternario, tales como Eudragit NE, RS o RS30D, RL o RL30D.

El polímero hidrófobo de la primera capa de recubrimiento aplicada en el núcleo matricial puede ser por ejemplo etilcelulosa, acetato de polivinilo, metacrilatos de amonio, metacrilato de metilo, acetato de celulosa, etc.

25 La segunda capa de recubrimiento que es resistente a los valores de pH gástrico comprende Kollicoat MAE 30DP y 1,2-propilenglicol y es menos del 5% en peso del peso total del núcleo matricial recubierto, con el primer recubrimiento.

El recubrimiento puede además incluir un plastificante seleccionado de triacetina, trietilcitrato, polietilenglicol, acetiltriethylcitrato, miglyol, propilenglicol, dietilftalato, meglumina, etc.

30 Más aún, cualquier excipiente puede añadirse opcionalmente a la composición anterior, siempre que sean compatibles con el ingrediente activo, para superar los problemas asociados con las características farmacotécnicas desfavorables de estas sustancias, y para aumentar la estabilidad del fármaco y de la vida útil del producto farmacéutico, y proporcionar un producto que muestre una biodisponibilidad excelente.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas de acuerdo con la presente invención:

35 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Tabla 1: Composiciones 1.1, 1.2 y 1.3 de Tolterodina

Composición	1.1	1.2	1.3
Ingredientes	% en peso		
Tartrato de Tolterodina	2,50	2,50	2,50
Microcelac	36,00	46,00	56,00
Kollidon SR	10,00	10,00	10,00
Methocel K 100M	50,00	40,00	30,00
Docusato de sodio	1,00	1,00	1,00
Estearato de magnesio	0,50	0,50	0,50
Total	100,00	100,00	100,00

5 Los mini comprimidos de las composiciones anteriores (composición 1.1, composición 1.2 y composición 1.3) se prepararon de acuerdo con el siguiente proceso de producción: se disolvió docusato de sodio en agua. Se mezcló tartrato de tolterodina con Kollidon SR para formar una mezcla homogénea. La mezcla anterior se amasó con la solución de docusato de sodio. Se añadieron y se granularon por vía húmeda Microcelac y Methocel K100M. La masa granular se secó. Finalmente, se añadió estearato de magnesio al gránulo seco y se mezcló hasta completar su homogeneidad. El gránulo resultante se comprimió en forma de mini comprimidos y se utilizaron como relleno en cápsulas.

10 Las tres composiciones tal como se muestra en la Tabla 1 con diferente porcentaje de Methocel K100M se sometieron a un ensayo de disolución en un medio de pH 1,2 hasta las primeras dos horas con cambio del medio a un tampón de pH 6,8 durante el resto del tiempo. Los perfiles de disolución han sido comparados con el perfil de disolución del producto de referencia, que comprende L-tartrato de Tolterodina y los siguientes excipientes: esferas de azúcar (que contienen sacarosa y almidón de maíz), Surelease E-7-9010 clear, etilcelulosa, triglicéridos de cadena media, ácido oleico e hipromelosa.

Tabla 2: Perfiles de disolución de las composiciones 1.1, 1.2 y 1.3, de acuerdo con el Ejemplo 1

Tiempo (h)	% Disuelto (pH del tampón 1,2 a 6,8)			
	1.1	1.2	1.3	Referencia
1	15,5	18,5	20,8	13,7
2	26,3	30,9	33,1	22,1
3	30,8	38,3	39,5	26,8
4	36,7	43,4	45,2	34,2
5	41,9	47,8	51,6	41,4
7	51,9	56,0	62,6	61,2
9	59,0	62,0	68,7	78,6
12	69,1	70,6	76,5	89,9
15	77,2	76,9	83,2	92,9
18	81,3	82,8	88,6	96,8
20	86,2	86,3	92,9	99,4

15 Los resultados obtenidos, según se espera, presentaron una tasa de liberación más elevada para la composición 1.3 con un porcentaje menor de Methocel K100M. La composición 1.3 se parece más al perfil de disolución del producto de referencia después de las primeras pocas horas, en comparación del de las composiciones 1.1 y 1.2. Debido a la solubilidad en agua de la Tolterodina, la liberación al principio es mucho más elevada que lo que es deseable.

20 Ejemplo 2: Composiciones 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3 y 1.3.4

Los mini comprimidos de la composición 1.3 del ejemplo 1 fueron recubiertos con una capa que consiste en etilcelulosa N10 y Citrofol (20% en etilcelulosa) para suprimir la liberación inicial de Tolterodina. Los mini comprimidos se retiraron de la máquina de recubrimiento en diversos periodos de tiempo.

Tabla 3: Perfiles de disolución de las composiciones 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3 y 1.3.4

Tiempo (h)	% Disuelto (pH del tampón 1,2 a 6,8)			
	1.3.1	1.3.2	1.3.3	1.3.4
1	20,2	18,7	10,6	1,4
2	35,4	35,4	24,9	1,4
3	44,6	41,4	34,6	2,7
4	51,4	47,6	39,9	4,4

5	57,5	53,6	45,6	8,1
7	68,4	63,2	54,3	18,9
9	76,8	71,8	62,3	31,3
12	86,6	81,7	73,1	47,8
15	94,0	90,5	82,1	61,0
18	100,0	98,2	89,8	70,6
20	102,8	102,9	94,2	76,1

Cuando los mini comprimidos permanecen más tiempo en la máquina de recubrimiento, el volumen del recubrimiento aplicado y por tanto el peso ganado de la composición son mayores.

5 Se sometieron a ensayo cuatro composiciones diferentes 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3 y 1.3.4 con un incremento en el peso del recubrimiento, concretamente 1,0%, 1,5%, 2% y 5% en peso con respecto al peso de los comprimidos no recubiertos de la composición 1.3. La composición 1.3.2 tal como se muestra en la Tabla 3 a continuación se parece más al perfil de disolución del producto de referencia.

Ejemplo 3: Composiciones preferidas 1.3.2.1, 1.3.2.2 y 1.3.2.3 de acuerdo con la presente invención

10 Los mini comprimidos de la composición 1.3.2 del ejemplo 2 anterior, que tienen una ganancia de peso de 1,5% sobre el peso inicial de comprimidos no recubiertos, se recubren adicionalmente con una segunda capa que consiste en Kollicoat MAE 30DP y 1, 2-propilenglicol, para suprimir más aún la liberación de la Tolterodina.

Los mini comprimidos se retiran de la máquina de recubrimiento en diversos periodos de tiempo de acuerdo con la ganancia de peso durante el proceso de recubrimiento.

15 Se sometieron a ensayo tres composiciones diferentes 1.3.2.1, 1.3.2.2 y 1.3.2.3 con un peso del recubrimiento aumentado, concretamente 1,0%, 2,0% y 3,0% en peso respectivamente añadido al peso de los comprimidos recubiertos de la composición 1.3.2.

Tabla 4: Perfiles de disolución de las composiciones 1.3.2.1, 1.3.2.2 y 1.3.2.3

Tiempo (h)	% Disuelto (pH del tampón 1,2 a 6,8)		
	1.3.2.1	1.3.2.2	1.3.2.3
1	9,8	5,8	1,0
2	24,9	14,9	3,4
3	33,9	24,9	13,7
4	40,4	34,0	24,8
5	45,7	42,2	34,0
7	53,8	53,9	45,9
9	60,9	62,8	54,8
12	70,2	74,5	64,8
15	77,8	82,1	74,0
18	84,9	88,4	82,0
20	88,8	91,1	87,1

20 La composición 1.3.2.2 como puede verse en la Tabla 4 se parece más al perfil de disolución del producto de referencia. La posibilidad de preparar formas farmacéuticas de diferente potencia ajustando la cantidad de mini comprimidos incorporados en la cápsula, limitando de ese modo el coste de producción y minimizando el número, y

consecuentemente el coste, de estudios clínicos requeridos para la aprobación del producto por parte de las autoridades, es otra ventaja de la composición.

5 Otro objeto de la presente invención era preparar una composición farmacéutica que sea estable durante un largo periodo de tiempo en almacenamiento. Por lo tanto, la composición 1.3.2.2 fue expuesta a estudios de estabilidad normales ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\pm 5\% \text{RH}$) y acelerados ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\pm 5\% \text{RH}$) de acuerdo con las actuales directrices de la ICH. Los resultados de estabilidad se muestran a continuación.

Tabla 5: Resultados de estabilidad de la composición 1.3.2 directamente después de la preparación y después de 3 meses de almacenamiento en condiciones normales y aceleradas

IMPUREZAS	%		
	0 Meses	3 Meses	
		Normal	Acelerado
Imp 1	ND	ND	ND
Imp 4	0,09	0,03	0,03
Desconocido	0,09	0,02	0,19
Desconocido	0,03	0,02	0,02
Desconocido	0,06	0,05	0,61
Total	0,27	0,12	0,85

10 La estabilidad del producto, además del sencillo y económico proceso de producción, indica las ventajas de la presente invención en relación a los métodos y excipientes utilizados comúnmente para la composición de Tolterodina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación modificada de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma, como sustancia activa, para administración oral que consiste en un núcleo matricial que comprende la sustancia activa con una mezcla de un polímero insoluble en agua, un polímero soluble en agua y un agente humectante, una primera capa de recubrimiento sobre el núcleo que comprende etilcelulosa y es menos que el 5% en peso con respecto al núcleo no recubierto y una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento que comprende Kollicoat MAE 30DP y 1,2-propilenglicol y es menos que el 5% en peso del peso total del núcleo matricial recubierto con el primer recubrimiento.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicha composición es una forma farmacéutica sólida tal como un comprimido, sobre o mini comprimidos en una cápsula.
3. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde esta además comprende aglutinantes, sustancias de relleno, agentes deslizantes o lubricantes adicionales.
- 15 4. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica sólida de liberación modificada de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma, como la sustancia activa, para administración oral que consiste en un núcleo matricial que comprende la sustancia activa con una mezcla de un polímero insoluble en agua, uno soluble en agua y un agente humectante, una primera capa de recubrimiento sobre el núcleo que comprende etilcelulosa y es menos que el 5% en peso con respecto al núcleo no recubierto y una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento que comprende Kollicoat MAE 30DP y 1,2-propilenglicol y es menor que 5% en peso del peso total del núcleo matricial recubierto con el primer recubrimiento, cuyo proceso comprende:
- 20 - disolver la cantidad total del agente humectante en agua;
- formar una mezcla homogénea mezclando la cantidad total de Tolterodina o una sal farmacéutica aceptable de la misma con la cantidad total del polímero insoluble en agua;
- amasar la mezcla anterior con la solución del agente humectante;
- 25 - añadir a la solución formada la cantidad total del polímero soluble en agua y la cantidad total de al menos un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un agente deslizante, un lubricante y granular por vía húmeda hasta que se logra uniformidad;
- secar la masa humedecida;
- 30 - tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional, tal como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que se logra uniformidad;
- formular la mezcla resultante en una forma farmacéutica sólida comprimiéndola en forma de un comprimido o mini comprimido deseado;
- aplicar una primera capa de recubrimiento sobre el núcleo que comprende etilcelulosa;
- 35 - aplicar sobre la primera capa de recubrimiento una segunda capa de recubrimiento que comprende Kollicoat MAE 30DP y 1,2-propilenglicol, y
- en el caso de mini comprimidos, introducir como relleno los mini comprimidos en cápsulas de gelatina dura.