

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 755 075**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2012 PCT/EP2012/057996**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012 WO12150246**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2012 E 12719667 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2704698**

(54) Título: **Forma farmacológica para la liberación dirigida de principios activos**

(30) Prioridad:

**05.05.2011 DE 102011075354
05.05.2011 DE 102011075356**

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

21.04.2020

(73) Titular/es:

**HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH&CO. KG (100.0%)
Liebigstrasse 1-2
65439 Flörsheim am Main, DE**

(72) Inventor/es:

**FRANCAS, GERNOT y
PRZYKLENK, KARL-HEINZ**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 755 075 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacológica para la liberación dirigida de principios activos

La presente invención se refiere a una forma farmacológica, a un procedimiento para su preparación y sus usos.

Estado de la técnica

- 5 En la tecnología farmacéutica, existe una necesidad continua de formas farmacológicas que permitan las características de liberación dirigida de medicamentos en el tracto gastrointestinal humano. Por lo tanto, ya se conocen una variedad de formas farmacológicas diferentes en el estado de la técnica. Por ejemplo, hay formas farmacológicas monolíticas que contienen principios activos en una matriz polimérica. Después de la entrada de dicha forma farmacológica en el tracto gastrointestinal de los humanos, el principio activo se disuelve en forma controlada. En particular, la velocidad de disolución se puede controlar seleccionando un polímero de matriz que se disuelve gradualmente en el tracto gastrointestinal. Al disolver la matriz, el principio activo se libera, se disuelve en el fluido existente y se resorbe. Otro enfoque prevé usar un polímero de matriz que no se disuelve, pero libera el medicamento a través de los poros. Todavía otros conceptos utilizan sistemas osmóticos, que controlan la liberación del principio activo por medio de una membrana.
- 10 15 Sin embargo, las formas farmacológicas recién mencionadas suponen que el principio activo se disuelve rápidamente tanto en el pH ácido del estómago como en el intestino, donde predominan los valores de pH típicamente mayores de 6. Si el principio activo se disuelve más lentamente que, por ejemplo, un polímero de matriz erosionante, ya no es la erosión del polímero de matriz lo que determina la liberación del principio activo sino la velocidad de disolución del principio activo. Consideraciones similares se aplican a las formas farmacológicas que tienen matrices porosas o se basan en sistemas osmóticos.

Particularmente problemática es la liberación controlada de esos principios activos que son bases débiles. Las bases débiles están protonadas en el ambiente ácido del estómago y, por lo tanto, normalmente tienen una carga positiva. En esta forma catiónica, el principio activo débilmente básico es fácilmente soluble en agua. Una vez que el principio activo se disuelve fácilmente en este ambiente, puede ser rápidamente resorbido. Sin embargo, cuando la forma farmacológica de liberación controlada convencional ingresa en el intestino, se encuentra en un ambiente menos ácido. En consecuencia, el principio activo débilmente básico ya no está presente en la forma protonada sino como una molécula sin carga. En esta forma, el principio activo es poco soluble en agua. Además, la cantidad de líquido disponible en el intestino para disolver el medicamento es mucho menor que en el estómago. Esto significa que el principio activo, tan pronto como la forma farmacológica llega al intestino, se disuelve muy mal, de modo que la velocidad de disolución del principio activo determina la liberación del medicamento de la forma farmacológica y, por lo tanto, la velocidad de resorción.

En el estado de la técnica, se conocen algunas formas posológicas farmacéuticas que contienen varias unidades con contenido de principios activos:

- 35 El documento EP 0 558 913 A1 describe una forma farmacéutica que comprende dos granulados diferentes, A y B. El granulado A libera rápidamente el principio activo minociclina en medio ácido, y el granulado B contiene un recubrimiento de al menos dos polímeros, uno de los cuales se disuelve rápidamente en agua y el otro se disuelve solo a partir de un valor pH de entre 4,5 y 6,5. Por lo tanto, el recubrimiento del granulado B no es entérico, sino que ya libera el principio activo en el estómago. La minociclina es fácilmente soluble en agua, por lo que no se sugieren tamaños de partículas pequeños.
- 40 45 El documento GB 2 414 668 A describe formas farmacológicas de liberación modificada destinadas a la liberación de tetraciclinas. Las formas farmacológicas descritas comprenden dos comprimidos, uno de los cuales libera el principio activo rápidamente y el otro lo retarda. Los comprimidos tienen un diámetro de más de 3 mm. No se recomienda usar el principio activo en forma de partículas pequeñas.
- El documento WO 99/12524 A1 describe formas farmacéuticas de liberación modificada que comprenden dos fracciones de pequeñas unidades que contienen principios activos. La primera fracción está diseñada para liberar un principio activo rápidamente. Una segunda fracción está provista de un recubrimiento y libera el principio activo durante un período más largo. Las formas farmacológicas están destinadas a medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Los AINE son típicamente sustancias ácidas que se disuelven peor en los jugos gástricos que en el intestino. En consecuencia, las formas farmacéuticas se adaptan a este comportamiento de solución.
- 50 55 El documento WO 2004/112756 A1 describe cápsulas que tienen inhibidores de la bomba de protones en subunidades. Se prevé que las cápsulas comprendan una sustancia básica para proteger el inhibidor de la bomba de protones. Es obvio que una sustancia básica dificulta la solubilidad de los principios activos básicos.
- El documento WO 2006/124898 A1 describe formas farmacéuticas que tienen sulfato de morfina en pellas. Sin embargo, aquí solo se describe una unidad que contiene principio activo.
- Los problemas bosquejados ya se han discutido varias veces en la técnica anterior. Por ejemplo, los documentos

WO 2006/0998865 A2 y WO 2006/099864 A2 describen formas farmacológicas que comprenden el principio activo poco soluble cinarizina. Se recomienda establecer ciertas proporciones en peso de aglutinante a relleno y otros ingredientes a valores específicos para sincronizar la liberación de los principios activos contenidos en la forma farmacológica. Sin embargo, experimentos recientes han demostrado que la liberación sincrónica por sí sola no es suficiente para muchos fármacos. El principio activo también debe disolverse para que pueda ser resorbido. Este problema no fue resuelto.

5 Objeto

Por lo tanto, se puede afirmar que las formas farmacológicas convencionales para la liberación controlada están llegando a sus límites en la aplicación de principios activos poco solubles.

10 Solución

La presente invención proporciona formas farmacológicas para la liberación controlada de principios activos y, por lo tanto, resuelve el problema descrito anteriormente. Además, la invención proporciona un procedimiento para preparar tales formas farmacológicas y usos adecuados.

15 Forma farmacológica

20 Unidades con contenido de principio activo

La forma farmacológica de esta invención comprende al menos una primera unidad y al menos una segunda y opcionalmente al menos una tercera unidad con contenido de principio activo. Las unidades que contienen el principio activo son preferiblemente sólidas, en particular polvos, pellas o comprimidos. Las unidades que contienen el principio activo, en particular la segunda, están presentes preferiblemente como pellas o comprimidos, en particular microcomprimidos. Preferiblemente, la forma farmacológica contiene una pluralidad de segundas y opcionalmente una pluralidad de terceras unidades que contienen principio activo. La tercera unidad que contiene el principio activo está preferiblemente en forma de una pella o comprimido, en particular un microcomprimido.

Las unidades que contienen principio activo también pueden estar presentes en forma de capas en un comprimido de capas. Las formas farmacológicas según la invención pueden ser en particular comprimidos de dos capas, comprimidos de tres capas o comprimidos de múltiples capas. Las formas farmacológicas según la invención son también aquellas en las que una de las unidades que contienen principio activo, por ejemplo, la primera o la segunda, está en forma de una capa y otra unidad que contiene principio activo en forma de, por ejemplo, pellas o microcomprimidos está presente en la capa. Una forma farmacológica según la invención, por ejemplo, también puede construirse de tal manera que una unidad que contiene principio activo esté presente como una capa que está dispuesta entre dos capas. Las dos capas pueden constituir entonces otra unidad que contiene principios activos. La capa incrustada entre las dos capas puede ser, por ejemplo, la primera o la segunda unidad que contiene principio activo.

Mediante este diseño, es posible realizar diferentes características de liberación en una forma farmacológica por las diferentes unidades que se construyen de manera diferente. Los diferentes tipos de unidades que contienen principios activos difieren en su composición. Preferiblemente, los diferentes tipos de unidades que contienen principios activos presentan características de liberación diferentes entre sí. La forma farmacológica comprende preferiblemente una pluralidad de primeras unidades que contienen principios activos, una pluralidad de segundas unidades que contienen principios activos y opcionalmente una multiplicidad de terceras unidades que contienen principios activos.

40 Cuando la expresión "unidad que contiene principio activo" se usa en esta descripción, no se pretende indicar que la forma farmacológica según la invención puede contener solo una de estas unidades. Más bien, las formas farmacológicas según la invención en la mayoría de los casos contienen una gran cantidad de tales unidades. Sin embargo, el resultado según la invención también se puede lograr con un número reducido de unidades que contienen principios activos.

45 Preferiblemente, al menos una unidad que contiene principio activo también tiene al menos un excipiente además de al menos un principio activo; en particular, todas las unidades que contienen principio activo también presentan al menos un excipiente además de al menos un principio activo.

50 La forma farmacológica según la invención sirve para la liberación controlada de principios activos que tienen poca solubilidad en agua, al menos a valores de pH comparativamente altos. Esto significa que estos principios activos se disuelven pobremente en el ambiente del intestino. Sin embargo, para llevar estos agentes a la resorción, deben ser disueltos.

55 Se ha demostrado que es ventajoso diseñar al menos la segunda y la tercera unidad opcional que contiene principio activo con un diámetro pequeño para aumentar el área de contacto de las unidades que contienen principio activo con el líquido existente en el tracto gastrointestinal. Para facilitar la liberación del principio activo, el diámetro de las unidades que contienen el principio activo, en particular la segunda y la tercera unidad opcional, preferiblemente no

debe exceder los 7,5 mm. Preferiblemente, el diámetro de estas unidades que contienen principio activo no es más de 5,5 mm y más preferiblemente no más de 3 mm, en particular, el diámetro de las unidades que contienen principio activo es inferior a 3 mm. En particular, se prefieren las unidades que contienen principios activos que tienen diámetros de no más de 2 mm y más preferiblemente no más de 1,8 mm.

- 5 A menos que se indique lo contrario, "diámetro" significa aquel diámetro que presentan las unidades que contienen el agente activo en su punto más grueso.

Si las unidades que contienen principios activos son demasiado pequeñas, la producción y el manejo se hacen más difíciles. Por lo tanto, el diámetro de las unidades que contienen el principio activo, en particular la segunda y la tercera unidad opcional, es preferiblemente de al menos 0,1 mm, más preferiblemente de al menos 0,2 mm, en particular de al menos 0,5 mm y más preferiblemente de al menos 1 mm. Por medio de estos pequeños diámetros de las unidades se logra que los principios activos contenidas o el principio activo contenida en ellas se disuelvan mejor donde hay poco líquido disponible, en particular en el intestino. Sin embargo, puede ser útil diseñar todas las unidades que contienen principios activos con el diámetro pequeño descrito anteriormente, estas realizaciones también están de acuerdo con la invención.

- 10 15 Para proporcionar el área de superficie más grande posible y así aumentar las velocidades de disolución de las unidades que contienen principio activo y, por lo tanto, del principio activo, la forma farmacológica según la invención contiene preferiblemente al menos 10 unidades que contienen principio activo. Preferiblemente, la forma farmacológica según la invención incluso contiene al menos 20, más preferiblemente al menos 30, y lo más preferiblemente al menos 40 unidades que contienen principios activos. También hay realizaciones de acuerdo con 20 la invención, que tienen al menos 100 unidades que contienen principios activos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la forma farmacológica según la invención no debe ser demasiado grande, ya que de lo contrario la ingesta podría hacerse más difícil. Por lo tanto, la forma farmacológica según la invención contiene preferiblemente como máximo 500 unidades que contienen principios activos. Preferiblemente, la forma farmacológica contiene como máximo 400, más preferiblemente como máximo 200, y lo más preferiblemente como máximo 150 unidades 25 que contienen principios activos.

30 Las unidades que contienen el principio activo, en particular la segunda y la tercera unidad opcional que contiene el principio activo, tienen preferiblemente superficies de al menos 5 mm² y preferiblemente como máximo 2000 mm². En particular, estas unidades que contienen principios activos tienen cada una superficie de al menos 25 mm², más preferiblemente al menos 50 mm² y en particular como máximo 1500 mm² y más preferiblemente como máximo 1000 mm². Las grandes superficies facilitan la disolución de las unidades y, por lo tanto, la disolución y absorción del principio activo o los principios activos.

35 En principio, las unidades que contienen principios activos pueden tener cualquier forma concebible. Sin embargo, se ha demostrado que es ventajoso diseñar las unidades que contienen el principio activo, en particular la segunda y la tercera opcional, en forma esférica (por ejemplo, pellas) o en forma cilíndrica (por ejemplo, comprimidos).

- 40 45 La primera unidad que contiene el principio activo, por otro lado, puede estar en forma de polvo o una mezcla de polvos. Esto es posible porque la primera unidad que contiene el principio activo no tiene que presentar propiedades de resistencia a los jugos gástricos, ya que debe liberar el primer principio activo lo más inmediatamente posible.

En una realización preferida, en el caso de la segunda y la tercera unidad opcional que contiene principio activo se trata de pellas, en otra, de comprimidos, en particular de microcomprimidos. En una realización similar de acuerdo con la invención, las pellas y los comprimidos, en particular los microcomprimidos, pueden usarse en combinación.

50 La composición de la forma farmacológica de al menos una primera, al menos una segunda y opcionalmente al menos una tercera unidad que contiene principio activo permite la liberación secuencial de principios activos poco solubles y/u otros principios activos, de modo que se puede simular una administración diaria múltiple del o de los principios activos.

- 55 La segunda unidad que contiene principio activo

Como se mencionó anteriormente, la forma farmacológica comprende al menos una primera y al menos una segunda unidad que contiene principio activo, en particular una pluralidad de segundas unidades que contienen principio activo. La ventaja asociada reside en la posibilidad de una adaptación flexible de las diversas unidades que contienen principio activo al comportamiento de solubilidad del principio activo o de los principios activos.

- 55 En una realización preferida, la primera unidad que contiene el principio activo está diseñada para disolverse rápidamente en contacto con el jugo gástrico y liberar el primer principio activo y otros principios activos opcionales.

Si el primer principio activo, según se prefiere de acuerdo con la invención, es una base débil, está predominantemente protonado en el medio ácido del estómago, de modo que se disuelve y puede ser resorbido. Como resultado, una cantidad apropiada de principio activo se resorbe muy rápidamente después de la ingestión, mientras que la porción del principio activo que se encuentra en la segunda y la tercera unidad opcional no se ve afectada.

5 Se prefiere que la segunda unidad que contiene el principio activo se diseñe de manera que el primer principio activo de esta unidad aún no se libere en el estómago. Esto se consigue preferiblemente porque la segunda unidad comprende un polímero que no se disuelve en el ambiente estomacal. El primer principio activo permanece así protegido en la segunda unidad que contiene el principio activo del líquido en el estómago, no se disuelve y no se resorbe. Este polímero forma una matriz en la que se dispersa el primer principio activo (en adelante "matriz de principio activo"). El polímero de la matriz se denomina en lo sucesivo "polímero de matriz".

10 El polímero de matriz puede ser soluble en jugos gástricos o insoluble en jugos gástricos. Si es insoluble en agua, la segunda unidad que contiene principio activo no necesita tener un recubrimiento entérico, ya que el polímero de matriz por sí solo puede evitar la liberación. Por otro lado, si el polímero de matriz es soluble en los jugos gástricos, es preferible proporcionar la segunda unidad que contiene principio activo con un recubrimiento entérico.

15 Por consiguiente, la segunda unidad que contiene principio activo puede recubrirse con un polímero, en particular un polímero insoluble en jugos gástricos. Los polímeros correspondientes son conocidos por el experto en la técnica y se denominan a continuación "polímeros de recubrimiento".

Recubrimiento

20 Preferiblemente, la segunda unidad que contiene principio activo está provista de un recubrimiento de un polímero de recubrimiento. Este recubrimiento comprende preferiblemente un polímero de recubrimiento que tiene grupos ácidos que se cargan en estado desprotonado. Los polímeros de recubrimiento que contienen dichos grupos ácidos se disuelven mejor en el ambiente básico del intestino que otros polímeros. Además, no se disuelven en el ambiente ácido del estómago, son insolubles en jugo gástrico. Preferiblemente, el polímero de recubrimiento tiene al menos 25 0,3 funciones ácidas por monómero. La función ácida puede ser un grupo ácido carboxílico. En realizaciones particularmente preferidas, el polímero de recubrimiento es un polímero que comprende monómeros de ácido metacrílico tales como, en particular, Eudragit® L-100-55.

30 Otros polímeros de recubrimiento preferidos son los derivados celulósicos, en particular los que han sido esterificados con ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos pueden ser aromáticos y/o alifáticos, en donde en una realización preferida, se usa un derivado celulósico que está esterificado tanto aromática como alifáticamente. Los ácidos orgánicos deben tener preferiblemente no más de 10 átomos de carbono, pero preferiblemente deben presentar al menos 2 átomos de carbono. En una realización de la invención, el polímero de recubrimiento es acetato ftalato de celulosa.

35 Además, los éteres de celulosa también pueden usarse como derivados celulósicos. En este caso, es preferible usar celulosa eterificada con grupos alquilo de cadena corta. "De cadena corta" significa que los radicales alquilo tienen preferiblemente hasta cuatro átomos de carbono. Además, los radicales alquilo son preferiblemente no ramificados. Un éter de celulosa particularmente preferido es la etilcelulosa.

Además, la goma laca se puede utilizar como polímero de recubrimiento.

Un plastificante, que puede ser triacetato de glicerina, se agrega preferiblemente al polímero de recubrimiento.

40 En particular, el recubrimiento de la segunda unidad que contiene principio activo contiene preferiblemente un polímero de recubrimiento que se disuelve en el tracto intestinal superior a un pH de al menos 6. Tales polímeros de recubrimiento son conocidos para el experto en la técnica. En una realización, se usa un polímero de recubrimiento que es un copolímero de monómeros de ácido metacrílico y metacrilato de alquilo. Aquí, la relación molar en cantidad de sustancia de monómeros de ácidos a monómeros de éster, que son los materiales de partida de este 45 polímero de recubrimiento, es preferiblemente de al menos 45:55 y más preferiblemente como máximo de 70:30.

Este recubrimiento asegura que la segunda unidad que contiene el principio activo se disuelva recién a un pH de al menos 6. Tal pH generalmente prevalece en el tracto intestinal superior (yeeyuno).

50 El diseño de la forma farmacológica de acuerdo con la invención permite establecer una característica de liberación que comprende más de una fase de liberación. Después de la primera fase de liberación en el estómago mediada por la primera unidad que contiene principio activo, se llevará a cabo una segunda fase de liberación en la sección del intestino superior debido a la desintegración de la segunda unidad que contiene principio activo, lo que permite una liberación significativamente prolongada.

55 De acuerdo con la invención, el recubrimiento de la segunda unidad que contiene principio activo consiste preferiblemente en al menos el 90% en peso del polímero de recubrimiento y el plastificante. Preferiblemente, el recubrimiento consiste en al menos el 95% en peso, más preferiblemente en al menos el 98% en peso de estos dos

componentes.

Matriz de principio activo

Dado que solo hay pequeñas cantidades de líquido disponibles en el intestino humano, es aconsejable apoyar la disolución del primer principio activo en el intestino. Esto se puede lograr proporcionando una variedad de pequeñas unidades que contienen principio activo como se describió anteriormente.

5 Alternativa o adicionalmente, el primer principio activo puede dispersarse finamente en la segunda unidad que contiene principio activo. "Finamente disperso" significa que el principio activo se distribuye en forma de pequeñas partículas en una matriz de principio activo.

10 Si esta unidad que contiene principio activo presenta un recubrimiento, la matriz de principio activo, como se describió anteriormente, puede consistir en el mismo material que el recubrimiento u otro material.

Además, la segunda unidad que contiene principio activo comprende una dispersión del primer principio activo en una matriz de principio activo. La matriz de principio activo comprende entonces el principio activo disperso y un dispersante.

15 El dispersante puede comprender o consistir en un polímero de matriz. El polímero de matriz es preferiblemente un polímero soluble en agua. Los polímeros de matriz solubles en agua preferidos son polivinilpirrolidona, celulosas solubles en agua, polietilenglicoles y poloxámeros. Se da preferencia particular a hidroxipropilmethylcelulosa y polietilenglicoles, en particular con pesos moleculares promedio de 6.000 a 20.000.

20 Alternativamente, el polímero de matriz puede ser el mismo polímero utilizado para el recubrimiento de esta unidad que contiene el principio activo. Cuando se usa PVP como polímero de matriz, debe tener un peso molecular medio en un intervalo de 10.000 a 100.000, más preferiblemente de 25.000 a 60.000.

25 Se ha mostrado que el comportamiento de disolución del primer principio activo mejora sustancialmente si la relación en masa del primer principio activo al polímero de matriz en la segunda unidad que contiene principio activo, y preferiblemente también en la tercera unidad opcional, asume un valor de 1:1 como máximo, es decir, el principio activo está presente como máximo en una cantidad correspondiente a la masa del polímero de matriz. De manera particularmente preferible, esta relación es como máximo de 1:2 y más preferiblemente como máximo de 1:2,3. Si la proporción del polímero de matriz en esta relación es menor, el polímero de matriz ya no puede promover suficientemente la disolución del primer principio activo. Si la cantidad de polímero de matriz es mayor en comparación con el principio activo, la disolución de incluso los principios activos poco solubles se mejora considerablemente.

30 En principio, la cantidad de polímero de matriz se puede elegir tan alta como se deseé dentro del alcance de un intervalo que parece razonable para el experto en la técnica. Sin embargo, para que la masa de la unidad que contiene principio activo y, por lo tanto, la forma farmacológica completa no sea demasiado alta, la relación de principio activo a polímero de matriz no debe caer por debajo de un valor de 1:15. En realizaciones preferidas, el límite inferior de esta relación es de al menos 1:10.

35 Además, la matriz de principio activo puede comprender un agente complejante. Los agentes complejantes preferidos son las ciclodextrinas. También los ésteres de ácidos grasos, en particular los ésteres de ácidos grasos de sacarosa pueden estar contenidos en la segunda unidad que contiene principio activo. Las sustancias enumeradas pueden estar contenidas en la matriz de principio activo y tener una influencia positiva en la solubilidad del primer principio activo.

40 En realizaciones preferidas, la matriz de principio activo es de al menos el 50% en peso, más preferiblemente de al menos el 70% en peso y con particular preferencia, de al menos el 90% en peso de una o más de las sustancias mencionadas anteriormente (agente complejante, éster de ácido graso, polímero de matriz), en particular de uno o más de los polímeros mencionados.

45 En resumen, la segunda unidad que contiene principio activo comprende una matriz de principio activo en la que se dispersa el primer principio activo. Además, la unidad que contiene principio activo comprende preferiblemente un recubrimiento que comprende un polímero de recubrimiento. Además, la segunda unidad que contiene principio activo puede comprender un segundo principio activo.

50 La forma farmacológica según la invención comprende al menos una unidad que contiene principio activo de este tipo, pero preferiblemente comprende una multiplicidad de estas unidades, a saber, en particular al menos 10, más preferiblemente al menos 30, más preferiblemente aún, al menos 100.

55 La segunda unidad que contiene principio activo está presente preferiblemente en forma de una pella, una capa en un comprimido de capas o un comprimido. Esto también se aplica preferiblemente a la tercera unidad opcional que contiene principio activo. En realizaciones particularmente preferidas, la tercera unidad opcional que contiene principio activo difiere de la segunda unidad que contiene principio activo solo en términos del polímero de matriz y/o el polímero de recubrimiento.

La tercera unidad que contiene principio activo

En realizaciones particularmente preferidas, la forma farmacológica de acuerdo con la invención además de la primera y segunda unidad que contienen principio activo comprende adicionalmente al menos una tercera unidad que contiene principio activo.

- 5 La tercera unidad que contiene principio activo está configurada sustancialmente como la segunda unidad que contiene principio activo con la condición de que esta unidad esté destinada a liberar el primer principio activo en la sección intestinal inferior (íleo, colon).

En la parte inferior del intestino, imperan valores de pH más altos que en la parte superior del intestino. Por lo tanto, la tercera unidad que contiene principio activo está provista preferiblemente de un recubrimiento que se disuelve recién a valores de pH de al menos 7. Tales recubrimientos son conocidos para el experto en la técnica. En particular, en el caso de tal recubrimiento, se puede tratar de un recubrimiento polimérico. Preferiblemente, este recubrimiento se prepara mezclando Eudragit® L100 y Eudragit® S100. La relación de mezcla es preferiblemente de 1 a 10 a 5 a 10 en base a la masa.

- 10 15 Eudragit® L100 corresponde a polí(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S100 corresponde a polí(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® L100-55 corresponde a polí(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 (CAS 25212-88-8).

Según la invención, el recubrimiento de la tercera unidad que contiene principio activo consiste preferiblemente en al menos el 90% en peso del polímero de recubrimiento y el plastificante. Preferiblemente, el recubrimiento consiste en al menos el 95% en peso, más preferiblemente en al menos el 98% en peso de estos dos componentes.

- 20 25 30 En particular, la tercera unidad que contiene principio activo tiene un recubrimiento que contiene un polímero de recubrimiento que se disuelve en la porción del intestino inferior a un pH de al menos 7. Tales polímeros de recubrimiento son conocidos para el experto en la técnica. Preferiblemente, se usa un polímero de recubrimiento que es un copolímero de monómeros de ácido metacrílico y metacrilato de alquilo. La relación molar de cantidad de sustancia de monómeros de ácidos a monómeros de éster es preferiblemente de al menos 25:75 y como máximo de 40:60. Además, este polímero también puede usarse como un polímero de matriz, de modo que la tercera unidad que contiene principio activo presenta una matriz de este polímero. El principio activo se dispersa preferiblemente en la matriz. Los polímeros de matriz preferidos en la tercera unidad que contiene principio activo son los polímeros solubles en agua. Los polímeros de matriz solubles en agua preferidos son polivinilpirrolidona, celulosas solubles en agua, polietilenglicoles y poloxámeros. Se da preferencia particular a la hidroxipropilmetylcelulosa y los polietilenglicoles, en particular con pesos moleculares medios de 6.000 a 20.000.

Alternativamente, el polímero de matriz puede ser el mismo polímero utilizado para el recubrimiento de esta unidad que contiene principio activo. Cuando se usa PVP como polímero de matriz, debe tener un peso molecular medio en un intervalo de 10.000 a 100.000, más preferiblemente de 25.000 a 60.000.

- 35 40 45 Se ha mostrado que el comportamiento de disolución del primer principio activo puede mejorarse sustancialmente si la relación de masa del primer principio activo al polímero de matriz en la tercera unidad que contiene principio activo asume un valor de como máximo 1:1, es decir, el principio activo está presente a lo sumo en una cantidad que corresponde a la masa del polímero de matriz. De manera particularmente preferible, esta relación es como máximo 1:2 y más preferiblemente de como máximo 1:2,3. Si la proporción del polímero de matriz en esta proporción es menor, el polímero de matriz a menudo ya no puede promover suficientemente la disolución del primer principio activo. Si la cantidad de polímero de matriz es mayor en comparación con el principio activo, la disolución de incluso los principios activos poco solubles se mejora considerablemente. En principio, la cantidad de polímero de matriz se puede seleccionar tan alta como se deseé dentro del alcance de un intervalo que parezca razonable para el experto en la técnica. Sin embargo, para que la masa de la unidad que contiene principio activo y, por lo tanto, de la forma farmacológica completa no sea demasiado alta, la relación de principio activo a polímero de matriz no debe caer por debajo de un valor de 1:15. En realizaciones preferidas, el límite inferior de esta relación es al menos 1:10.

- 50 Además, la tercera unidad que contiene principio activo puede comprender un agente complejante. Los agentes complejantes preferidos son las ciclodextrinas. También los ésteres de ácidos grasos, en particular los ésteres de ácido graso de sacarosa pueden estar contenidos en la tercera unidad que contiene principio activo. Las sustancias enumeradas pueden estar contenidas en la matriz del principio activo y pueden tener una influencia positiva sobre la solubilidad del primer principio activo. En realizaciones preferidas, la matriz de principio activo consiste en al menos el 50% en peso, más preferiblemente en al menos el 70% en peso y con máxima preferencia, en al menos el 90% en peso de una o más de las sustancias mencionadas anteriormente (agente complejante, éster de ácido graso, polímero), en especial uno o más de los polímeros mencionados.

- 55 Dado que, en una realización preferida, la segunda y la tercera unidad que contienen principio activo difieren entre sí solo por su polímero de recubrimiento, el mencionado anteriormente para la segunda unidad que contiene principio activo también se aplica a la tercera unidad que contiene principio activo.

En resumen, la tercera unidad que contiene principio activo comprende preferiblemente una matriz de principio

activo en la que se dispersa el primer principio activo. Además, la unidad que contiene principio activo comprende preferiblemente un recubrimiento que comprende un polímero de recubrimiento. Además, la segunda unidad que contiene principio activo puede comprender un segundo principio activo.

5 La forma farmacológica según la invención comprende al menos una unidad que contiene principio activo de este tipo, pero preferiblemente comprende una multiplicidad de estas unidades, a saber, en particular al menos 10, más preferiblemente al menos 30, más preferiblemente al menos 100.

La tercera unidad que contiene principio activo está preferiblemente en forma de una pella, una capa en un comprimido en capas o un comprimido.

El primer principio activo

10 Las unidades que contienen principio activo contienen al menos un primer principio activo. El primer principio activo es, con preferencia, débilmente básico. "Débilmente básico" significa que el primer principio activo tiene un pK_B de no menos de 2,0. Por lo tanto, el primer principio activo en la forma farmacológica según la invención es un principio activo que comprende al menos un grupo amino. El primer principio activo tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a un pH de 1,1.

15 "Poco soluble" e "insoluble" significa en esta descripción, en caso de duda y preferiblemente, que la sustancia así descrita en el medio correspondiente tiene una solubilidad de menos de 0,5 mol/l, en particular menos de 0,1 mol/l. "Insoluble en jugo gástrico" significa, en caso de duda y preferiblemente, que la denominada sustancia en una solución acuosa con un pH de 1,1 tiene una solubilidad de menos de 0,5 mol/l, en particular menos de 0,1 mol/l.

20 "Soluble" o "fácilmente soluble" describe preferiblemente sustancias que tienen mejores propiedades de solubilidad que las descritas anteriormente en "poco soluble" e "insoluble".

Si el término "pluralidad" se utiliza en esta descripción, entonces, en caso de duda, significa más de 10.

25 El primer principio activo se selecciona de principios activos con poca solubilidad en medios acuosos, también en medio ácido y/o alcalino, se trata en este caso de principios activos del grupo de los antihistamínicos y/o antagonistas del calcio. En una realización particularmente preferida, el primer principio activo es cinarizina o una sal de cinarizina.

30 En realizaciones preferidas, la forma farmacológica de acuerdo con la invención no comprende antibióticos en una cantidad farmacéuticamente efectiva, en particular ningún representante de la clase de principio activo de las tetraciclinas. Los antibióticos afectan la flora intestinal al matar bacterias importantes en el intestino. En la forma farmacológica de esta invención, este efecto conduciría a fuertes efectos secundarios porque la forma farmacológica se disuelve parcialmente recién muy tarde.

35 En realizaciones preferidas, la forma farmacológica según la invención no comprende inhibidores de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el pH en el estómago y, por lo tanto, interfieren con la disolución de muchos medicamentos de la primera unidad que contiene principio activo, especialmente los principios activos débilmente básicos.

40 El principio activo se dispersa preferiblemente en forma de pequeñas partículas en la matriz del principio activo. Esto significa que el tamaño medio de partícula del primer principio activo en la segunda unidad que contiene principio activo, y en particular también en la tercera unidad opcional que contiene principio activo, preferiblemente no excede 1000 nm. Más preferiblemente, el tamaño medio de partícula del primer principio activo en la segunda unidad que contiene principio activo, y en particular en la tercera unidad que contiene principio activo, no es superior a 300 nm.

45 El tamaño de partícula del principio activo se determina como sigue: la matriz se disuelve en un medio en el que las partículas de principio activo son insolubles. A partir de esta suspensión, se determina la distribución del tamaño de partícula mediante difracción láser.

Si en esta descripción se mencionan "tamaños de partícula" y no se menciona nada más, en caso de duda, se da por entendido el diámetro de Ferret, como se puede determinar, por ejemplo, por medio de métodos microscópicos.

Estructura de la forma farmacológica

50 La forma farmacológica de acuerdo con la invención está diseñada preferiblemente de modo que libere las unidades que contienen principio activo después de que el paciente tome la forma farmacológica. Básicamente, esto se puede realizar de varias maneras. La forma farmacéutica puede presentar, por ejemplo, una matriz portadora en la que están incrustadas las unidades que contienen el principio activo. La matriz portadora se selecciona preferiblemente de modo que se disuelva muy rápidamente en contacto con el jugo gástrico. El experto está familiarizado con los materiales de matriz correspondientes, en particular, en este caso, se puede tratar de polímeros solubles en agua. Por ejemplo, estos pueden ser polímeros que se han descrito anteriormente como solubles en agua.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, la forma farmacéutica tiene una cubierta que encierra las

unidades que contienen el principio activo. La cubierta está diseñada preferiblemente para que se disuelva muy rápidamente al contacto con el jugo gástrico. En particular, la cubierta puede ser la cubierta de una cápsula dura comúnmente utilizada en la tecnología farmacéutica. Los materiales preferidos a partir de los cuales puede fabricarse la cubierta son polímeros solubles en agua, especialmente gelatina.

- 5 También hay formas farmacológicas según la invención, que no tienen cubierta. En particular, las unidades que contienen el principio activo pueden estar contenidas en una bolsa que abre el paciente y cuyo contenido puede tomarse. La forma farmacológica también puede estar en forma de barras que contienen las unidades que contienen el principio activo.

10 Además, las unidades que contienen principios activos también se pueden comprimir para formar un cuerpo, de modo que la forma farmacológica esté en forma de MUPS (Multiple Unit Pellet System).

El segundo principio activo

15 Además del primer principio activo, la forma farmacológica según la invención contiene preferiblemente un segundo principio activo. El segundo principio activo puede tener buena solubilidad en agua. De acuerdo con la invención, se prefiere que el segundo principio activo tenga una carga permanente, lo que le da una buena solubilidad en agua. Un ejemplo preferido de dicho principio activo es el dimenhidrinato. Sin embargo, también es posible usar otros principios activos de relevancia terapéutica comparable.

Ejemplos de principios activos y clases de principios activos que pueden usarse ventajosamente como segundo principio activo en el contexto de la presente invención son:

20 Medicamentos para el tratamiento del dolor y la terapia del dolor con analgésicos de acción periférica, analgésicos de acción central y no analgésicos excipientes. Se trata aquí preferiblemente de los siguientes analgésicos y sustancias excipientes:

25 Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam, paracetamol, metamizol, celecoxib, parecoxib, tramadol, petidina, codeína, dihidrocodeína, piritramida, tilidina, morfina, hidromorfona, oxicodona, levometadona, fentanilo, sufentanilo, buprenorfina, pentazocina, naloxona, flupirtina, carbamazepina, metoprolol, metoclopramida, amitriptilina, doxepina, clomipramina, mianserina, maprotilina, triptanos como, por ejemplo, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, antagonistas de calcio tales como: flunarizina, topiramato, ácido valproico, fenitoína, baclofeno, otros agentes tales como: toxina botulínica, ergotamina, lisurida, metisergida, pizotifeno, oxcarbazepina, gabapentina y lamotrigina, dexametanona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, diazepam, tetrazepam, tizanidina, butilescopolamina y/o combinación de tilidina y naloxona.

30 Medicamentos para el tratamiento del sistema nervioso, solos o en combinación, por ejemplo, trastornos convulsivos (especialmente clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam, clobazam, fenitoína, clometiazol, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato, ethosuximida, levetetrazetam, mesuximida, primidona, nitrazepam y/o vigabitrina), síndrome de Parkinson (en especial levodopa, con benserazida/carbidopa, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida, mesilato de pergolida, pramipexol, ropinirol, apomorfina, biperideno, clorhidrato de metixeno, trihexifenidilo, entacaponina, amantadina, bupidina, selegilina y/o apomorfina), apoplejía (en especial ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, heparina, fenprocoumona, warfarina, protamina, fitomenadiona, nimodipina, paracetamol, tramadol y/o buprenorfina), presión intracraneal (en especial, furosemida y/o manitol), temblor (en especial propranolol, clozapina, alprazolam y/o primidona).

40 Medicamentos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas tales como trastornos de ansiedad (en especial, alprazolam, diazepam, fluoxetina, paroxetina, clorprotixeno, levomepromazina, tioridazina, flupentixol y/o fluspirileno), depresiones (en especial imipramina, amitriptilina, desipramina, maprotilina, minaserrina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, trazodona, moclobemida y/o miratazepam), psicosis y esquizofrenias (en especial sulpirida, promazina, melperona, tioridazina, clorprotixeno, perazina, pimozida, flufenazina, olanzapina y/o risperidona), 45 trastornos del sueño (en especial triazolam, brotizolam, oxazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, tartrato de zolpidem, zopiclona, prometazina, clorprotixeno, pipamperona, tioridazina y/o cloralhidrato), estados de desasosiego y confusión (en especial alprazolam, oxazepam, doxepina, clomipramina, imipramina, tioridazina y/o perazina), demencia de tipo Alzheimer (en especial donepezil, rivastigmina, tacrina, memantina, nimodipina y/o seleginina).

50 Medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad cardíaca coronaria/angina de pecho (en especial, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nitroglicerina, molsidomina, trapidil, metoprolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, carvedilol, nitrendipina, nifedipina, diltiazem, verapamil, benazepril, lisinopril, ramipril, fosinopril y/o enalapril), infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (en especial mono- y dinitrato de isosorbida, clopidogrel, ticlopidina, captoprol, ramipril, lisinopril, candesartán, epoartán, irbesartán, losartán, clortalidona, xipamida, hidroclorotiazida, furosemida, 55 piretanida, triamtereno, glucósidos digitálicos, carvedilol, metoprolol y/o prazosina), arritmias cardíacas (en especial ajmalina, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, propranolol, carvedilol, amiodarona, verapamil y/o diltiazem), hipertensión (en especial metoprolol, atenolol, urapidilo, clonidina, dihidralazina, clortalidona, hidroclorotiazida, furosemida, felodipina, israpidina, lacidipina, diltiazem, captoril, enalapril, fosinopril, lisinopril,

ramnipril, verapamilo, candesartán, eprosartán, irbesatán, losartán, doxazosina, bunazosina, prazosina, terazosina, moxonidina, dihidralazina y/o minoxidil).

Fármacos, solos o en combinación, para el tratamiento de vías respiratorias y los pulmones (en especial, teofilina, metilprednisolona, flucortán, dexametasona, montekulast, roxitromicina, eritromicina, azitromicina, ciprofloxacina, claritromicina, levofloxacina, ofloxacina, doxiciclina, ampicilina y sulbactam, amoxicilina, cefuroxima, clindamicina, cefotiam, cefuroxima, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina y/o moxifloxacina).

Fármacos para el tratamiento del tracto gastrointestinal y el páncreas (en especial fluconazol, mesalazina, sulfasalazina, budenósida, azatioprina, prednisona, metronidazol, infliximab, loperamida, cotrimoxazol, ciprofloxacina, metronidazol, vancomicina, esomeprazol, lansoparzol, pantoprazol, rabeprazol, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, sucralfato, misoprostol, metoclopramida, pirenzepina, bisacodilo, domperidona, sulpirida, alizaprida, dimenhidrínato, cinarizina, flunarizina, levomeprazina, ondansestrón, betahistina y/o aprepitant).

Medicamentos para la defensa contra las infecciones con antibióticos o sustancias antivirales (en particular, aciclovir, amantadina, azitromicina, bacampicilina, cefaclor, cefazolina, cefixima, cefprozil, ceftriaxona, cloroquina, ciprofloxacina, clotrimazol, dicloxacilina, doxiciclina, econazol, eritromicina, etambutol, fosfomicina, flucloxacilina, fluconazol, ácido fusídico, gramicidina, idoxuridina, indinavir, interferón, itraconazol, isoniazida, josamicina, ketoconazol, lamivudina, lomeflocina, mafenida, mebendazol, melazina, mezlozilina, mupirocina, miconazol, naftifina, ácido nalidixílico, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, oxitetraciclina, piperacilina, praziquantel, primaquim, proguanil, ribavirina, rifabutina, rimantadina, roxitromicina, saquinavir, espectinomicina, espiramicina, estavudina, sulbactam, teicoplanina, terbinafina, tetraciclina, tetroxoprim, ticarcilina, tinidazol, tromantadina, tolnaftato, vancomicina, zidovudina y/o zalcitabina).

Fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil (especialmente sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, teobromina, cafeína y/o teofilina).

El segundo principio activo, en particular si es un principio activo con una vida media larga, puede estar presente, por ejemplo, solo en la primera unidad que contiene principio activo. Con tales medicamentos, no se requiere una liberación repetida controlada debido a la larga duración de la acción después de la ingestión.

En otras realizaciones, especialmente cuando el segundo principio activo tiene una vida media más corta, las otras unidades que contienen el principio activo también contienen el segundo principio activo. En una realización particularmente preferida, todas las unidades que contienen el principio activo contienen tanto el primer como el segundo principio activo.

30 Distribución de los principios activos

El primer principio activo está presente preferiblemente en una cantidad de al menos 1 mg, más preferiblemente al menos 10 mg, y con particular preferencia, al menos 30 mg en la forma farmacológica. La cantidad máxima del primer principio activo en la forma farmacológica es preferiblemente de 1000 mg, más preferiblemente de 500 mg, más preferiblemente de 250 mg y con máxima preferencia, de 100 mg. Por supuesto, la cantidad apropiada de principio activo en la forma farmacológica depende del principio activo elegido. Dentro del alcance del concepto de forma farmacológica de esta invención, la distribución de la cantidad total de principio activo a las diversas unidades que contienen principio activo es significativamente más importante para el éxito de la invención que la cantidad absoluta de principio activo.

40 La distribución preferida del primer principio activo sobre las unidades que contienen principio activo depende de las tasas de resorción del principio activo en las diferentes secciones intestinales y las características de liberación deseadas.

45 El total de las primeras unidades que contienen principio activo juntas contiene preferiblemente al menos el 10% en peso, más preferiblemente al menos el 20% en peso y con preferencia particular al menos el 40% en peso del primer principio activo, en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. La totalidad de las primeras unidades que contienen principios activos contienen preferiblemente no más del 70% en peso, más preferiblemente no más del 60% en peso y con preferencia particular, no más del 50% en peso del primer principio activo en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. Se prefiere particularmente una proporción del 25 al 35% en peso del primer principio activo en la totalidad de las primeras unidades que contienen el principio activo.

50 El total de las segundas unidades que contienen principio activo juntas contiene preferiblemente al menos el 10% en peso, más preferiblemente al menos el 20% en peso y con preferencia particular, al menos el 40% en peso del primer principio activo, en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. El total de las segundas unidades que contienen principio activo juntas contiene preferiblemente no más del 70% en peso, más preferiblemente no más del 60% en peso y con preferencia particular, no más del 50% en peso del primer principio activo en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. Se prefiere particularmente una proporción correspondiente del 25 al 35% en peso en el total de las segundas unidades que contienen principio activo.

- El total de las tercera unidades que contienen principio activo juntas contiene preferiblemente al menos el 10% en peso, más preferiblemente al menos el 20% en peso y con preferencia particular, al menos el 40% en peso del primer principio activo, en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. El total de las tercera unidades que contienen principio activo contiene preferiblemente no más del 70% en peso, más preferiblemente no más del 60% en peso y con preferencia particular, no más del 50% en peso del primer principio activo en base a la masa total del primer principio activo en la forma farmacológica. Se prefiere particularmente una proporción correspondiente del 25 al 35% en peso en el total de las tercera unidades que contienen principio activo.
- En la medida en que el segundo principio activo sea un principio activo fácilmente soluble en agua, no necesariamente tiene que ser pequeño en tamaño de partícula o estar disperso en una matriz de principio activo. Sin embargo, si el segundo principio activo es igualmente una sustancia poco soluble en agua, este segundo principio activo se introduce preferiblemente en las unidades que contienen el principio activo al igual que el primer principio activo, en particular la distribución del segundo principio activo a las unidades que contienen el principio activo es preferiblemente idéntica a la distribución del primer principio activo en las unidades que contienen principio activo.
- Preferiblemente, los principios activos se distribuyen en partes aproximadamente iguales a las unidades existentes que contienen principio activo. "Aproximadamente" significa que las desviaciones en ambas direcciones de aproximadamente el 10% en peso todavía están de acuerdo con la invención.
- Especialmente para los principios activos que tienen una vida media corta, puede ser útil usar una forma farmacológica con tres unidades que contienen principios activos, de las cuales una libera el primer principio activo preferiblemente en la sección intestinal inferior. Por lo tanto, se puede asegurar que se libere principio activo adicional incluso muchas horas después de tomar la forma farmacológica. Tal forma farmacológica simula una ingesta de tres veces al día de una forma farmacológica de liberación rápida.
- La forma farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferiblemente al menos una primera, al menos una segunda y al menos una tercera unidad que contiene principio activo, en donde la segunda y tercera unidad que contienen principio activo están diseñadas de modo que liberen el o los principios activos durante un período de tiempo relativamente largo.
- Se prefiere particularmente que la primera unidad que contiene principio activo no tenga recubrimiento entérico. Sin embargo, la segunda y tercera unidad que contienen principio activo preferiblemente tienen un recubrimiento entérico, de modo que estas unidades no liberan principio activo en el estómago. Alternativamente o además del recubrimiento entérico, la segunda y/o la tercera unidad que contiene principio activo puede contener el primer principio activo en una matriz que comprende un polímero insoluble en jugo gástrico.
- En realizaciones particularmente preferidas, la forma farmacológica según la invención tiene exactamente dos principios activos, a saber, el primer y el segundo principio activo. En realizaciones alternativas, la forma farmacológica tiene exactamente un principio activo.
- En una realización particularmente preferida, la forma farmacológica comprende al menos una primera, al menos una segunda y al menos una tercera unidad que contiene principio activo, en la que la primera unidad que contiene principio activo es una unidad de liberación rápida que ya se disuelve en el estómago. La segunda y la tercera unidad que contiene principio activo están preferiblemente recubiertas con recubrimiento entérico, de modo que primero se disuelven en el intestino. La segunda y la tercera unidad que contienen principio activo tienen preferiblemente una matriz de principio activo que comprende un polímero soluble en agua y al menos un primer y preferiblemente también un segundo principio activo.
- La forma farmacológica según la invención hace posible lograr una liberación secuencial de principio activo, por lo que se simula una ingesta diaria. Esto mejora el cumplimiento de los pacientes que son tratados con dicha forma farmacológica en comparación con aquellos que necesitan tomar una forma de liberación rápida varias veces al día. Mediante la combinación de varias unidades pequeñas que contienen principios activos que liberan uno o más principios activos en diferentes secciones del tracto gastrointestinal con un principio activo finamente disperso en una matriz, puede lograrse una biodisponibilidad suficiente incluso con principios activos poco solubles. El tipo de principio activo no es decisivo para el éxito de la invención. De hecho, esta invención también se puede usar en principios activos que se disuelven mal tanto en el estómago como en el intestino. En este caso, sería particularmente ventajoso dispersar el principio activo en las tres unidades que contienen principio activo en una matriz, de modo que su disolución ya esté soportada en el estómago.
- Las formas farmacológicas de esta invención son formas farmacológicas orales. Esto significa que están destinadas para uso oral. Por ejemplo, las formas farmacológicas según la invención pueden ser cápsulas, comprimidos, granulados, bolsitas, sachets, pellas o barras.
- Debido a la estructura más simple de la primera unidad que contiene principio activo, la primera unidad requiere menos excipientes. Por lo tanto, la proporción en peso de la primera unidad que contiene principio activo en la forma farmacológica es relativamente baja. Por lo tanto, la proporción en peso de la primera unidad que contiene principio activo es usualmente inferior al 25% en peso, preferiblemente incluso inferior al 20% en peso. De acuerdo con la invención, la proporción de la primera unidad que contiene principio activo será preferiblemente de al menos el 8%

en peso y más preferiblemente de al menos el 12% en peso.

La proporción en peso de la segunda unidad que contiene principio activo en la forma farmacológica según la invención debería ser preferiblemente de al menos el 30% en peso, más preferiblemente de al menos el 40% en peso y preferiblemente como máximo del 60% en peso, más preferiblemente como máximo del 50% en peso.

5 La proporción en peso de la tercera unidad opcional que contiene principio activo en la forma farmacológica de acuerdo con la invención debería ser preferiblemente de al menos el 30% en peso, más preferiblemente de al menos el 40% en peso y preferiblemente como máximo del 60% en peso, más preferiblemente como máximo del 50% en peso.

10 El beneficio de esta forma farmacológica según la invención consiste en que la primera unidad que contiene principio activo libera inmediatamente el primer principio activo en el estómago. El beneficio de esta forma farmacológica según la invención puede ser que la segunda unidad que contiene principio activo libera una porción adicional del primer principio activo en el intestino delgado y una tercera unidad opcional que contiene principio activo en el intestino grueso libera una porción adicional del principio activo. Esta forma farmacológica no es una forma farmacológica de liberación sostenida en el sentido convencional, porque el principio activo, una vez que llegó al sitio de liberación, no se ralentizó, sino que se liberó de inmediato. Los principios activos poco solubles pueden liberarse de acuerdo con la invención de esta manera. Con una forma retardada convencional, este efecto no se pudo lograr.

15 Es conforme a la invención, por lo tanto, una forma farmacológica que libera rápidamente el primer principio activo en varios lugares diferentes en el tracto gastrointestinal y permite así la resorción de principios activos poco solubles.

Procedimientos de preparación

20 La invención también se refiere a un procedimiento de preparación para la forma farmacológica según la invención. El procedimiento comprende la etapa de producir al menos una primera y al menos una segunda y opcionalmente al menos una tercera unidad que contiene principio activo e introducir al menos estas unidades en una forma farmacológica.

25 La etapa de producir al menos la segunda y la tercera unidad que contienen principio activo comprende preferiblemente preparar una matriz de principio activo que comprende un material de matriz y el primer principio activo. Esta etapa comprende preferiblemente mezclar el primer principio activo con el material de la matriz en un disolvente y preparar un granulado.

30 La preparación del granulado comprende preferiblemente una etapa de secado de una mezcla que contiene material de matriz, disolvente y primer principio activo. El granulado tiene tamaños de partícula de preferiblemente como máximo 25 µm y preferiblemente de al menos 10 µm. El disolvente es preferiblemente un alanol, en particular metanol, etanol, n-propanol y/o iso-propanol.

35 En particular, el secado por pulverización, la liofilización y el secado al vacío son adecuados como procedimientos de secado. Se prefiere particularmente el secado por pulverización. El granulado también se puede preparar pulverizando una solución de compuesto activo sobre un soporte de material de matriz. Además, se puede realizar una etapa de granulación antes del secado.

40 La producción de granulados por extrusión también se realiza según la invención. El granulado ya puede presentar unidades que contienen principio activo usadas de acuerdo con la invención, en particular unidades que contienen principio activo que se disolverán en el estómago inmediatamente. Las propiedades de las unidades que contienen el principio activo así obtenidas dependen esencialmente del tipo de material de matriz, siempre que las unidades no estén provistas adicionalmente de un recubrimiento.

Opcional es la preparación de cuerpos sólidos como en especial pellas o comprimidos a partir del granulado obtenido y excipientes opcionales. Los excipientes se seleccionan en particular de rellenos, desintegrantes, lubricantes y fundentes. Los excipientes particularmente preferidos son lactosa, metilcelulosa, almidón de maíz, dióxido de silicio altamente dispersa, talco y estearato de magnesio.

45 En particular, cuando el material de la matriz no comprende proporciones sustanciales de un polímero insoluble en jugo gástrico, los cuerpos sólidos se pueden proporcionar más tarde con un recubrimiento que preferiblemente comprende un polímero de recubrimiento insoluble en jugo gástrico y un plastificante opcional. Esto se hace preferiblemente en equipos comerciales de recubrimiento tales como plantas de lecho fluidizado, plantas de recubrimiento o plantas de recubrimiento de pellas. El recubrimiento puede afectar significativamente las propiedades de liberación de la respectiva unidad que contiene principio activo.

50 Posteriormente, las unidades que contienen principios activos obtenidas de esta manera se combinan con excipientes opcionales o constituyentes adicionales para formar una forma farmacológica de acuerdo con la invención.

En realizaciones particulares de esta invención, las unidades que contienen principio activo se llenan en una cápsula

dura. En otras realizaciones, las unidades están incrustadas en una matriz portadora. Todavía otras realizaciones prevén que las unidades que contienen principio activo se compriman en un cuerpo, de modo que se obtiene un MUPS. En realizaciones similares de acuerdo con la invención, las unidades que contienen el principio activo se llenan en una bolsa o en una barra.

5 La presente invención también se refiere al uso de una forma farmacológica según la invención para el tratamiento de pacientes que requieren tratamiento con principios activos escasamente solubles. Estos principios activos son especialmente aquellos que deben administrarse tres veces al día. Tales principios activos son en particular los que se describieron anteriormente como el primer principio activo. Por lo tanto, los usos preferidos de esta forma farmacológica son el tratamiento del vértigo de diversos orígenes.

10 Como se mencionó anteriormente, la forma farmacológica según la invención puede ser una forma farmacológica MUPS. Las unidades que contienen el principio activo están preferiblemente incrustadas en una matriz portadora. Una formulación preferida para una matriz portadora en la que las unidades que contienen el principio activo pueden estar contenidas en el sentido de un MUPS puede tener la siguiente composición (en % en peso):

Desintegrantes, preferiblemente celulosa microcristalina: 8% -100%

15 Aglutinante, preferiblemente almidón de maíz: 2% - 25%

Fundente, preferiblemente dióxido de silicio altamente disperso: 0,1% - 4%

Lubricante, preferiblemente estearato de magnesio: 0,1% - 4%

Relleno, preferiblemente fosfato de calcio y/o lactosa: 3% - 30%

20 En la forma farmacológica de MUPS según la invención, esta matriz portadora representa preferiblemente al menos el 30% en peso de la forma farmacéutica.

25 La forma farmacológica según la invención tiene preferiblemente un alto contenido de desintegrantes (acelerador de desintegración) para acelerar la disolución de la forma farmacológica en el tracto gastrointestinal. El contenido de desintegrante puede ser de hasta un 60% en peso. Preferiblemente, el contenido de desintegrante es de hasta un 50% en peso. Al menos un 20% en peso debería ser la cantidad de desintegrante para permitir una desintegración suficientemente rápida. En realizaciones preferidas, el contenido de desintegrante es de al menos el 30% en peso, más preferiblemente de al menos el 40% en peso. Los desintegrantes preferidos son biopolímeros, especialmente polisacáridos. Se da preferencia particular a almidones y celulosas, en particular celulosa microcristalina.

30 El contenido de polímero de matriz en la forma farmacológica preferiblemente no excederá del 35% en peso. Preferiblemente, el contenido de polímero de matriz será como máximo del 20% en peso y más preferiblemente como máximo del 10% en peso. Si se usa matriz polimérica, su contenido preferiblemente no debería ser inferior al 4% en peso y más preferiblemente no inferior al 6% en peso.

35 La forma farmacéutica debe tener una masa total de preferiblemente como máximo 1000 mg, más preferiblemente como máximo 750 mg y más preferiblemente como máximo 650 mg, de modo que la forma farmacológica se pueda tomar fácilmente. Sin embargo, para que la manipulabilidad no se vea afectada, el peso mínimo de la forma farmacológica según la invención es preferiblemente de 175 mg, más preferiblemente de 250 mg.

Ejemplos

Preparación de una forma farmacológica con microcomprimidos

Ingrediente	Cantidad de forma farmacológica	Función	Monografía
Principios activos			
Dimenhidrinato	120,00 mg	2do. principio activo	Ph. Eur.
Cinarizina	60,00 mg	1er. principio activo	Ph. Eur.
Otros ingredientes			
Povidona K30	40,00 mg	Polímero de matriz	Ph. Eur.
Dióxido de silicio, altamente disperso	2,00 mg	Fundente	Ph. Eur.
Celulosa microcristalina	252,00 mg	Relleno, desintegrante	Ph. Eur.

Aceite vegetal, hidrogenado	8,00 mg	Lubricante	BP
Talco	20,20 mg	Lubricante	Ph. Eur.
Esterato de magnesio	1,00 mg	Lubricante	Ph. Eur.
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)	17,20 mg	Polímero de recubrimiento	Ph. Eur.
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2)	3,44 mg	Polímero de recubrimiento	Ph. Eur.
Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1)	13,76 mg	Polímero de recubrimiento	Ph. Eur.
Triacetina	10,32 mg	Plastificante	Ph. Eur.
Isopropanol ¹⁾	(550,00 mg)	Disolvente	Ph. Eur.
Metanol ¹⁾	(4260,00 mg)	Disolvente	Ph. Eur.
Agua purificada ¹⁾	(47,60 mg)	Disolvente	Ph. Eur.
Peso total del contenido de la cápsula	529,92 mg		
Cápsula			
Cápsula dura tamaño 00eL			

5 Se preparó una forma farmacológica según la invención con el primer principio activo cinarizina y el segundo principio activo dimenhidrinato. La cinarizina es una base débil que tiene una solubilidad en agua de 1,55 mg/ml a pH 1,1. A un valor pH de 3,0, la solubilidad es solo de aproximadamente 0,05 mg/ml, a un valor pH de 6,5, todavía de aproximadamente 0,00025 mg/ml. Por lo tanto, la cinarizina es el principio activo ideal para demostrar las ventajas de la presente invención.

10 Primero, se preparó una mezcla molecular dispersa de cinarizina con el polímero de matriz polivinilpirrolidona (PVP). La cinarizina se dispersó así en una matriz de un polímero soluble en agua. En esta dispersión, el primer principio activo está presente en partículas por debajo del límite visible (<150 nm) o parcialmente disuelto. La dispersión se preparó como sigue: la cinarizina se trató con PVP que tenía un peso molecular medio de aproximadamente 40.000 en acetona y se pulverizó en una planta de secado por pulverización. El producto obtenido tenía un tamaño medio de grano de 10-25 µm y un contenido de cinarizina del 12,38% en peso en una matriz de PVP.

15 Se produjeron microcomprimidos con un diámetro de 1,7 mm y una altura promedio de 1,7 mm como segunda y tercera unidades que contienen principios activos. Estos microcomprimidos se pueden producir muy bien en una prensa rotativa con múltiples herramientas, especialmente si se cumple con la receta anterior. El granulado obtenido se comprime con los excipientes mencionados anteriormente para formar un comprimido.

20 Los microcomprimidos se prepararon de la siguiente manera: 161,6 mg de la cinarizina dispersada en la matriz de PVP se mezclaron con 40 mg de dimenhidrinato y algunos excipientes para controlar el flujo y evitar la adherencia y se prensaron en una prensa rotatoria con múltiples herramientas para microcomprimidos de 1,7 mm de diámetro y 1,7 mm de altura.

Los recubrimientos se aplicaron a los microcomprimidos en un sistema de lecho fluido con inserto Wurster.

25 Para preparar la segunda unidad que contiene principio activo, se recubrieron los microcomprimidos con un recubrimiento de Eudragit® L100-55 con una cantidad apropiada de plastificante (triacetato de glicerina). El recubrimiento es estable durante al menos 60 minutos a un pH de 1,2. El recubrimiento se disuelve a un pH de 6,0 a 6,5, los microcomprimidos se desintegran y liberan los principios activos.

30 Para preparar la tercera unidad que contiene el principio activo, se recubrieron los microcomprimidos con un recubrimiento de Eudragit® L100 y S100 en una relación de masa de 2 a 8 y triacetato de glicerina como plastificante. Los microcomprimidos tienen una resistencia de al menos 60 minutos en el estómago, pero no se descomponen a un pH de 6,0 a 6,5, sino que el recubrimiento se disuelve a partir de un pH de 7,0. Aquí también, los multicompartmentos se desintegran, liberando los principios activos.

Además, se preparó una primera unidad que contiene principio activo en forma de polvo. Esta primera unidad con contenido de principio activo contenía 20 mg de cinarizina y 40 mg de dimenhidrinato y excipientes.

Luego se equipó una máquina encapsuladora (Zanasi 48E) con una estación de dosificación de polvo y dos estaciones de carga para microcomprimidos para llenar las unidades que contienen principio activo en cápsulas de tamaño 00eL. Estas cápsulas se llenaron con 246 mg de la segunda y tercera unidad que contiene principio activo y 80 mg de la primera unidad que contiene principio activo.

- 5 Por lo tanto, se obtuvieron formas farmacológicas con tres unidades que contienen principio activo en una cápsula. Cada unidad que contenía principio activo comprendía 20 mg de cinarizina y 40 mg de dimenhidrínato.

Se espera que la formulación farmacológica libere el 25-45% de ambos principios activos en 60 minutos en HCl 0,1 N. Dentro de otros 60 minutos a pH 6,5, se debe liberar un total del 60-80% y después de otros 120 minutos, se debe liberar más del 80%.

10 Descripción de las imágenes

La Figura 1 muestra un perfil teórico de liberación de una forma farmacológica usual en comercios que libera un principio activo durante un período prolongado.

15 La Figura 2 muestra los niveles plasmáticos de un principio activo poco soluble, que se alcanzan con una preparación convencional *in vivo* usando el ejemplo de la cinarizina. Como se analizó anteriormente, esta forma farmacológica convencional no es adecuada para simular la administración tres veces al día de un principio activo débilmente básico, poco soluble en agua.

20 La Figura 3 muestra el curso de liberación de una forma farmacológica según la invención. La forma inventiva libera el principio activo gradualmente, de modo que se simula la ingesta diaria en tres veces. Debido al diseño especial de las unidades que contienen principios activos, se logra un buen perfil de liberación. Es de esperar que esto también se confirme *in vivo*.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacológica con
 - al menos una primera unidad que contiene principio activo y
 - al menos una segunda unidad que contiene principio activo,
- 5 en donde las unidades comprenden un primer principio activo que tiene al menos un grupo amino,
en donde el primer principio activo tiene una solubilidad en agua de menos de 10 mg/ml a un pH de 1,1, en donde el primer principio activo se selecciona del grupo de antihistamínicos y/o antagonistas del calcio,
caracterizada porque
- 10 la primera unidad libera de inmediato el primer principio activo en el estómago y la segunda unidad está diseñada para ser resistente a los jugos gástricos,
caracterizada además porque la segunda unidad que contiene principio activo contiene una matriz de principio activo que comprende un polímero de matriz y el primer principio activo, en donde el primer principio activo se dispersa en la matriz de principio activo,
- 15 caracterizada además porque la matriz de principio activo contiene el primer principio activo y el polímero de matriz en una relación de masa de como máximo 1:1.
2. Forma farmacológica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde que la matriz de principio activo contiene el primer principio activo y el polímero de matriz en una relación en peso de como máximo 1:2.
3. Forma farmacológica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la segunda unidad que contiene principio activo es una pella, un comprimido o un granulado.
- 20 4. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde la segunda unidad que contiene principio activo comprende un recubrimiento entérico que contiene un polímero de recubrimiento.
5. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde esta presenta al menos una tercera unidad que contiene principio activo.
- 25 6. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una de las unidades comprende un segundo principio activo.
7. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en masa del primer principio activo al polímero de matriz en la segunda unidad que contiene principio activo es como máximo de 1:2,3.
- 30 8. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la tercera unidad que contiene principio activo contiene una matriz de principio activo que comprende un polímero de matriz y el primer principio activo, en donde el primer principio activo se dispersa en la matriz del principio activo y la relación en masa del primer principio activo al polímero de matriz en la tercera unidad que contiene principio activo es como máximo de 1:1.
- 35 9. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer principio activo en la matriz de la segunda unidad que contiene principio activo tiene un tamaño de partícula medio que no excede 1000 nm.
- 40 10. Forma farmacológica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer principio activo en la matriz de la segunda unidad que contiene principio activo tiene un tamaño de partícula medio que no es superior a 300 nm.
11. Procedimiento para la preparación de una forma farmacológica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes con las etapas
 - a. producción de las unidades que contienen principio activo,
 - b. ensamblaje de las unidades que contienen el principio activo a la forma farmacológica.

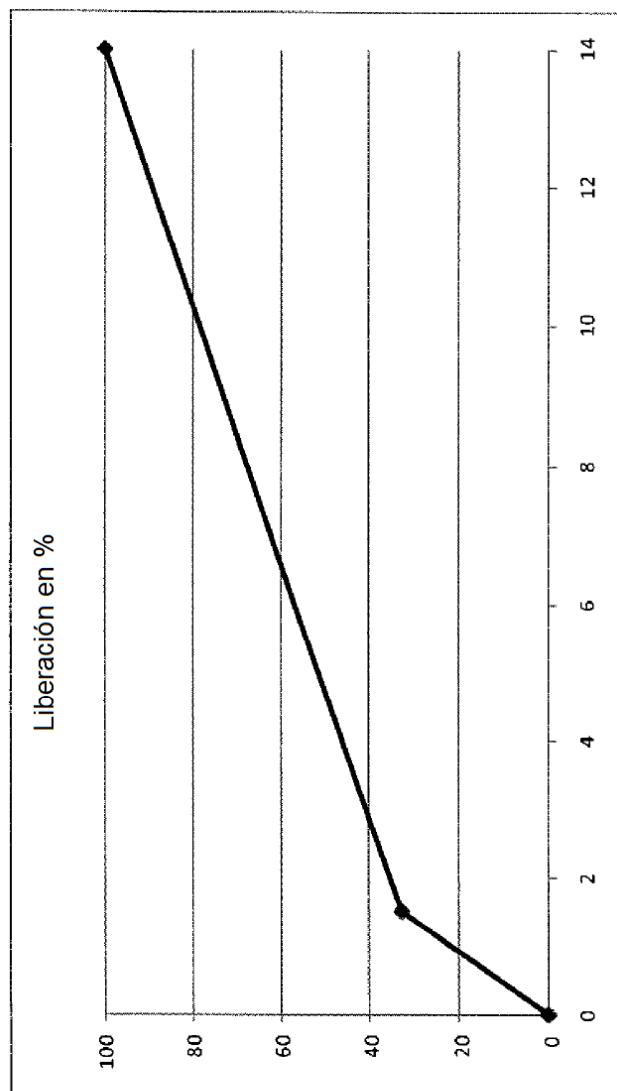


Figura 1

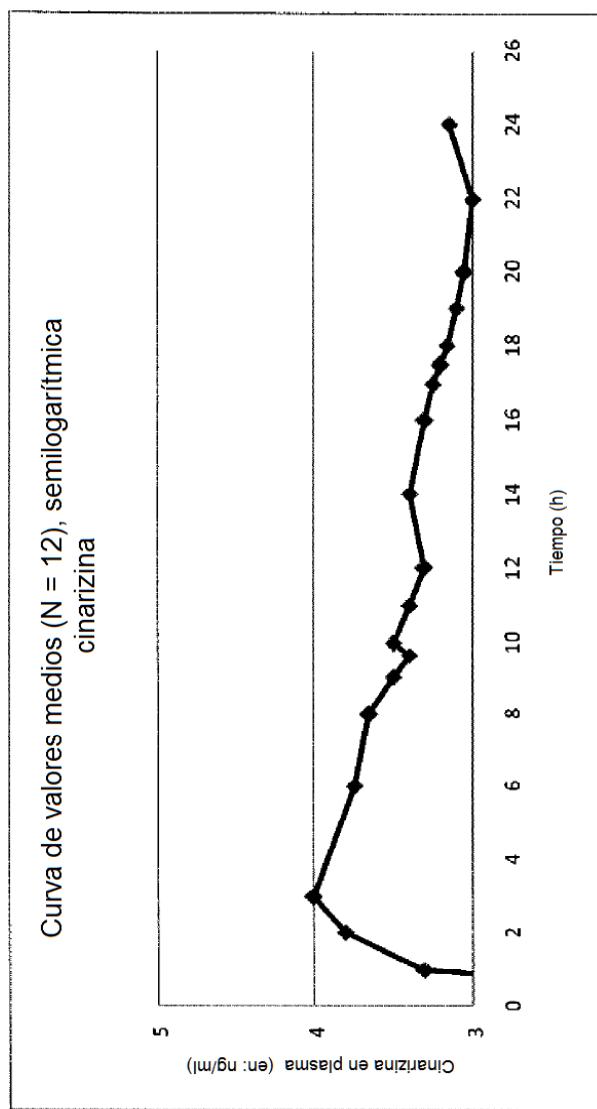


Figura 2

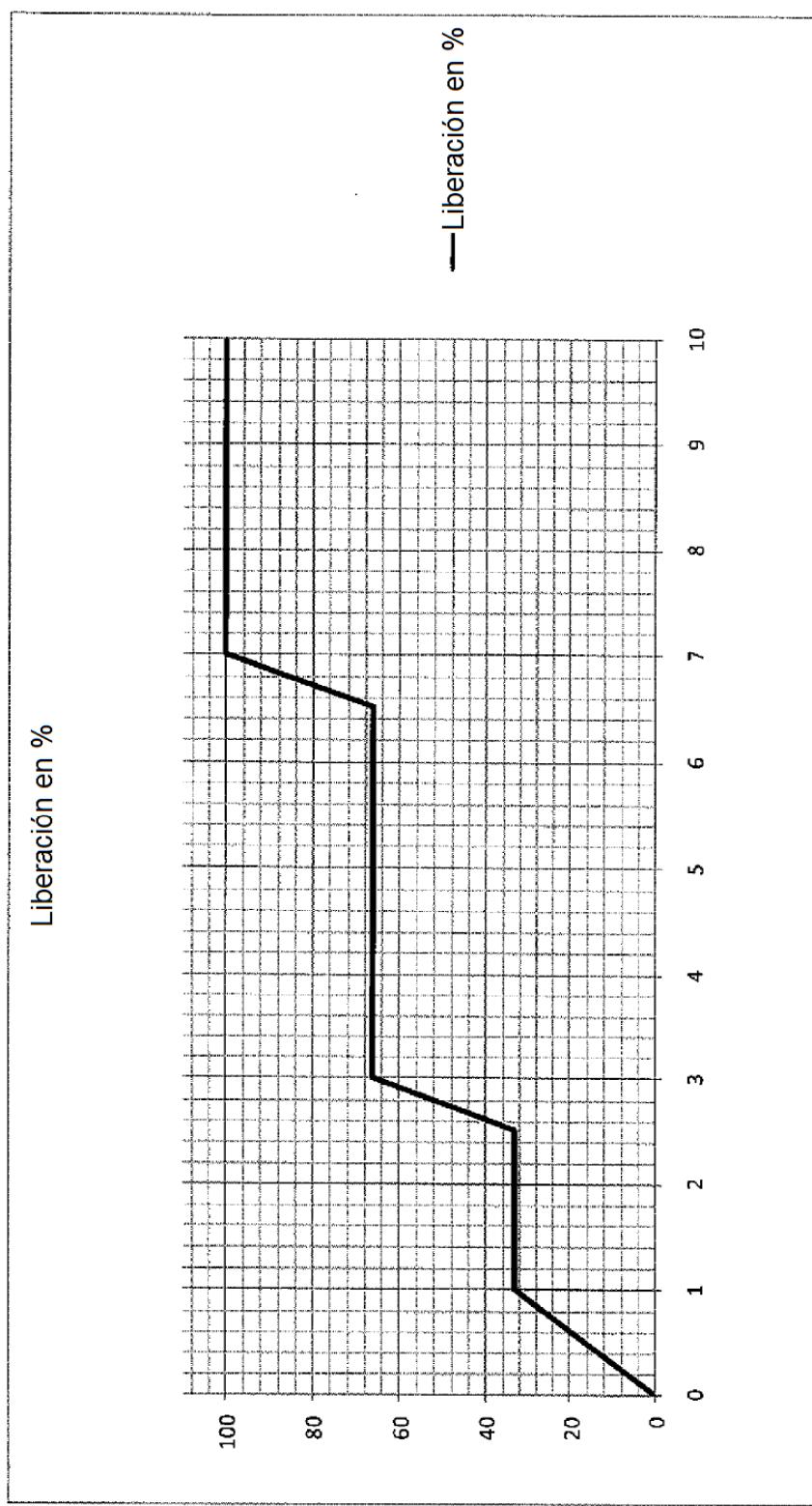


Figura 3