

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 960**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2015 PCT/GB2015/053471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16075495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2015 E 15797173 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3217964**

54 Título: **Composición**

30 Prioridad:

14.11.2014 GB 201420306

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

24.04.2020

73 Titular/es:

**DRUG DELIVERY INTERNATIONAL LTD (100.0%)
Basement Medical Block, Within Glasgow Royal
Infirmary, 84 Castle Street
Glasgow, Strathclyde G4 0SF, GB**

72 Inventor/es:

**STEVENS, HOWARD NORMAN ERNEST;
MULLEN, ALEXANDER BALFOUR;
SMITH, DAVID;
MACDOUGALL, FIONA JANE y
BHARDWAJ, VIVEKANAND**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 755 960 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

La presente invención se refiere a un comprimido recubierto a presión que proporciona una liberación retardada del ingrediente activo desde el núcleo del comprimido a través de la erosión de una barrera de liberación que rodea el núcleo.

La capacidad de liberar ingredientes farmacéuticos activos después de un período retrasado es deseable para el tratamiento de muchos estados patológicos. Por ejemplo, aquellas enfermedades que se ven afectadas por el ritmo circadiano (véase Stevens HNE Chronopharmaceutical Drug Delivery J. Pharm. Pharmac., 50(s) 5 (1998)). Se conocen tratamientos mediante la administración oral de un agente donde es deseable que el agente se libere después de un período retrasado. Dichos tratamientos pueden usarse para liberar el fármaco mientras un sujeto está durmiendo o para tratar afecciones de acuerdo con un régimen particular. Dichos mecanismos de liberación retardada conocidos utilizan procesos de fabricación complejos y/o se basan en un mecanismo de "ruptura" en el que el contacto con los fluidos gastrointestinales provoca la inflamación de la forma del comprimido y una explosión estructural que libera el fármaco después de un período de tiempo definido. Tal mecanismo de ruptura puede caracterizarse por la barrera de liberación externa que rodea un núcleo lleno de fármaco que se rompe abruptamente después del hinchamiento del núcleo del comprimido, para formar una configuración abierta de "cubierta de almeja". La liberación de los fármacos a través de tales mecanismos puede verse impedida físicamente en áreas del tracto GI con poca movilidad, contenidos lumenales sólidos o viscosos, o compactación fecal, con disponibilidad limitada de agua. En consecuencia, tales comprimidos conocidos de liberación retardada pueden fallar al nunca abrir o pasar de manera incompleta y pasar a través del tracto GI relativamente intacto sin la liberación completa del fármaco, o dar como resultado la liberación que se desencadena después de que el comprimido haya atravesado la porción del tracto GI destinada al suministro local del fármaco.

Hay muchas estrategias disponibles para el experto en la técnica al diseñar una barrera de liberación para controlar la liberación de un medicamento desde un núcleo. Se pueden emplear construcciones basadas en membranas poliméricas, pero estas tienden a ser complejas y costosas y comúnmente utilizan disolventes para el procesamiento. Una estrategia alternativa y más simple implica la construcción de una barrera de liberación que incluye una cera y un desintegrante; donde el desintegrante se hincha en la exposición al líquido y provoca un debilitamiento de la superficie en la barrera de liberación que la cera mantiene sustancialmente unida, hasta el punto de que la barrera comienza a erosionarse en la superficie del comprimido y continúa gradualmente hasta que se elimine toda la capa de barrera con la liberación posterior del fármaco desde el comprimido interno del núcleo. Sin embargo, la elección de los desintegrantes es muy amplia, y es difícil predecir cómo van a interactuar en el tracto GI cuando se incorporan a una barrera de cera.

Uno de los muchos desintegrantes opcionales disponibles es la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC). Como las L-HPC se usan en formulaciones farmacológicas, son familiares para el experto en la técnica. La L-HPC no es soluble en agua y, en su lugar, absorbe agua, expandiéndose así en volumen. Como resultado, la L-HPC en general se considera útil como desintegrante al expandirse rápidamente en volumen cuando está en presencia de agua, y también está disponible en grados que funcionan como un aglutinante. Sin embargo, las ventajas identificadas por los presentes inventores y derivadas de la combinación de grados de L-HPC son nuevas. El nombre IUPAC para la L-HPC es celulosa, 2-hidroxipropil-éter (poco sustituido). Las L-HPC comparten el mismo número CAS con la hidroxipropilcelulosa (es decir, 9004-64-2). Sin embargo, la L-HPC difiere de la hidroxipropilcelulosa por el hecho de que incluye menos grupos hidroxipropoxi en el esqueleto de la celulosa. Cuando se seca a 105°C durante 1 hora, la L-HPC contiene no menos del 5,0% y no más del 16,0% en peso de la molécula de los grupos hidroxipropoxi. Los documentos WO 2011/107749 A2, WO 2011/107755 A2 y WO 2011/107750 A2 son ejemplos de documentos que enseñan el uso de un solo grado de L-HPC en una formulación de liberación retardada. Los documentos JP 2003 095948 A, EP 0 671 167 A1, US 6 586 005 B1, WO 93/19741 A1 y WO 2009/054550 A1 describen formulaciones que incorporan una combinación de hidroxipropilcelulosa (es decir, HPC pero no L-HPC), en donde las combinaciones HPC solubles en agua se seleccionan para formar una matriz de gel a partir de la cual los agentes activos pueden liberarse en forma sostenible.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de combinaciones de L-HPC en una barrera de liberación a base de cera ofrece un mayor rango de control del período de retraso de la liberación, al tiempo que mantiene la propiedad conductual de la erosión. Típicamente, la liberación retardada del agente activo en esta invención se logra proporcionando un comprimido recubierto a presión que comprende una capa de liberación retardada que rodea un núcleo que comprende el agente activo. La capa de liberación retardada puede comprender una cera y una combinación de dos o más grados diferentes de hidroxipropilcelulosas de baja sustitución (L-HPC), por ejemplo, una combinación de tamaños de partículas más pequeños (por ejemplo, LH-32) y más grandes (por ejemplo, LH-21).

Por consiguiente, en el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un comprimido recubierto a presión para la liberación retardada de un ingrediente activo, que comprende:

(a) un núcleo que comprende uno o más ingredientes activos y

(b) una barrera erosionable de liberación retardada que rodea el núcleo y que comprende una cera y dos o más grados de L-HPC, en donde la cera y la L-HPC se proporcionan en una relación en peso de cera a L-HPC del 30%:70% al 70%:30%.

5 La barrera de liberación retardada erosionable proporciona un retraso en la liberación del ingrediente activo del comprimido. La naturaleza y la velocidad de liberación una vez iniciadas dependen de la formulación del núcleo. Dichas formulaciones de núcleo pueden ser capaces de liberar el ingrediente activo del núcleo de manera sostenida durante un período de varias horas después del inicio de la liberación del fármaco, por ejemplo, entre 2-12 horas. Alternativamente, el núcleo libera al menos el 70% del agente activo en un lapso de 5-80 minutos después del inicio de la liberación. La capa de barrera erosionable funciona independientemente de la formulación o el contenido de
10 ingrediente activo del núcleo.

Sin desear restringirse aún más, pero en interés de la claridad, se propone que las formulaciones de la presente invención puedan proporcionar un perfil de liberación retardada, donde el intervalo del período de retraso es más ampliamente controlable que la cera convencional y las combinaciones simples de L-HPC, mientras se mantiene un comportamiento de erosión controlado, en oposición a la ruptura a un mecanismo de cubierta de almeja abierta de la técnica anterior. Los mecanismos de liberación retardada que contienen cera, conocidos en la técnica, generalmente funcionan a través de un mecanismo de hinchamiento y ruptura en lugar del mecanismo de erosión de la presente invención (ver el documento US 2012/0177739 A1 de Vergnault et al.) El presente método utiliza la combinación de
15 grados L-HPC para proporcionar un período de retraso prolongado mientras se conserva la erosión de la capa de barrera.

20 Es sorprendente que un mecanismo de erosión sea capaz de proporcionar un control tan amplio del tiempo de retraso, ya que las pocas tecnologías conocidas de liberación retardada controlada basadas en la erosión no pueden proporcionar períodos de retraso tan largos antes de la liberación del fármaco en combinación con un proceso de erosión. Ver, por ejemplo, Ghimire et al. European Journal Pharmaceutics (67) 2007 515-523. El mecanismo de erosión asegura una liberación estable y reproducible in vitro e in vivo, independientemente de la ubicación del comprimido en el tracto GI. El uso de un mecanismo de erosión para lograr la liberación retardada supera las
25 dificultades potenciales que enfrentan otras tecnologías de liberación retardada conocidas en la técnica que utilizan un sistema de hinchamiento y ruptura. Además, esta tecnología utiliza un proceso de fabricación más simple que otras tecnologías conocidas en la técnica. Dichas formulaciones podrían usarse, pero no se limitan a proporcionar una dosificación nocturna, por ejemplo, en el tratamiento del insomnio; para el tratamiento de afecciones tempranas de la mañana, como la rigidez matutina asociada con afecciones artríticas o la reducción de períodos de mayor riesgo cardiovascular como el infarto de miocardio; o para otros regímenes de dosificación cronometrada.

Las L-HPC pueden clasificarse, por ejemplo, por tamaño de partícula o por contenido de hidroxipropoxi.

Cuando las L-HPC se clasifican por tamaño de partícula, normalmente se clasifican en partículas gruesas, partículas de tamaño medio o partículas micronizadas.

35 Las partículas gruesas pueden tener un tamaño medio de partícula de 50 μ y superior, de 50 μ m a 65 μ m o de 53 μ m a 57 μ m. Las partículas gruesas pueden tener un tamaño medio de partícula de 55 μ m. Un ejemplo de una L-HPC de partícula gruesa puede ser LH-11 y/o LH-B1.

Las partículas de tamaño medio pueden tener un tamaño medio de partícula de menos de 50 μ m a 30 μ m, menos de 50 μ m a 40 μ m o de 42 a 48 μ m. Las partículas de tamaño medio pueden tener un tamaño medio de partícula de 45 μ m. Los ejemplos de L-HPC de tamaño medio pueden ser uno o más de LH-21, LH-22, NBD-22, NBD-021 y/o NBD-020.
40

Las partículas micronizadas pueden tener un tamaño medio de partícula de menos de 30 μ m, menos de 30 μ m a 1 μ m, menos de 30 μ m a 10 μ m, de 15 μ m a 25 μ m o de 17 μ m a 23 μ m. Las partículas micronizadas pueden tener un tamaño medio de partícula de 20 μ m. Los ejemplos de L-HPC micronizadas son LH-31 y/o LH-32.

45 El experto en la técnica conocerá las formas apropiadas para determinar el tamaño medio de partícula. Simplemente como ejemplo, el tamaño medio de partícula puede establecerse de acuerdo con los protocolos de Sympatec para el uso de su sistema de difracción láser (por ejemplo, HELOS o MYTOS).

Cuando las L-HPC se clasifican según el contenido de hidroxipropoxi, normalmente se clasifican en contenido de hidroxipropoxi de alto o bajo nivel (donde los términos relativos altos y bajos se aplican a L-HPC).

50 Las L-HPC con alto contenido de hidroxipropoxi pueden tener un contenido del 10% o más, del 10% al 16%, del 10% al 15%, del 10% al 14%, del 10% al 13% o del 10% al 12%. Las L-HPC con alto contenido de hidroxipropoxi pueden tener un contenido del 11%. Los ejemplos de L-HPC con alto contenido de hidroxipropoxi pueden ser uno o más de NBD-021, NBD-020, LH-11, LH-21, LH-31 y/o LH-B1.

55 Las L-HPC con bajo contenido de hidroxipropoxi pueden tener un contenido inferior al 10%, inferior al 10% al 5%, inferior al 10% al 6%, del 5% al 9%, del 6% al 9%, del 7% al 9% o del 8% al 9%. Las L-HPC con bajo contenido de

hidroxipropoxi pueden tener un contenido del 8%. Los ejemplos de L-HPC con bajo contenido de hidroxipropoxi pueden ser uno o más de NBD-022, LH-22 y/o LH-32.

5 Un comprimido recubierto prensado de acuerdo con la presente invención puede incluir, por ejemplo, uno cualquiera o una combinación de las L-HPC seleccionadas de la lista de LH-11, LH-21, LH-22, LH-32, LH-B1, LH-31, NBD-22, NBD-021 y NBD-020.

Como la barrera de liberación incluye dos o más grados de L-HPC, se puede ver que la barrera de liberación incluye una mezcla de grados de L-HPC.

10 Por ejemplo, la barrera de liberación podría incluir al menos dos grados de L-HPC seleccionados del grupo que consiste en L-HPC de partículas gruesas, L-HPC de partículas medianas y L-HPC de partículas micronizadas. Alternativa o adicionalmente, la barrera de liberación podría incluir un contenido bajo y alto de hidroxipropoxi L-HPC. Por ejemplo, la barrera de liberación podría incluir:

a) L-HPC de partículas gruesas y medianas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-21, LH-11 y LH-22, LH-11 y NBD-22, LH-11 y NBD-021, LH-11 y NBD-020, LH-B1 y LH-21, LH-B1 y LH-22, LH-B1 y NBD-22, LH-B1 y NBD-021, LH-B1 y NBD-020);

15 b) L-HPC de partículas gruesas y micronizadas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-31, LH-11 y LH-32, LH-B1 y LH-31, y LH-B1 y LH-32);

c) L-HPC de partículas medianas y micronizadas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-21 y LH-31, LH-22 y LH-31, NBD-22 y LH-31, NBD-021 y LH-31, NBD-020 y LH-31, LH-21 y LH-32, LH-22 y LH-32, NBD-22 y LH-32, NBD-021 y LH-32, y NBD-020 y LH-32);

20 d) L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: NBD-021 y NBD-022, NBD-020 y NBD-022, LH-11 y NBD-022, LH-21 y NBD-022, LH-31 y NBD-022, LH-B1 y NBD-022, NBD-021 y LH-22, NBD-020 y LH-22, LH-11 y LH-22, LH-21 y LH-22, LH-31 y LH-22, LH-B1 y LH-22, NBD-021 y LH-32, NBD-020 y LH-32, LH-11 y LH-32, LH-21 y LH-32, LH-31 y LH-32, y LH-B1 y LH-32);

25 e) L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también es una combinación de L-HPC de partículas gruesas y medianas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-22, LH-11 y NBD-022, LH-B1 y LH-22, y LH-B1 y NBD-022);

f) L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también es una combinación de L-HPC de partículas gruesas y micronizadas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-32, y LH-B1 y LH-32),
o

30 g) L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también es una combinación de L-HPC de partículas medianas y micronizadas (por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-22 y LH-31, NBD-022 y LH-31, LH-21 y LH-32, NBD-021 y LH-32, y NBD-020 y LH-32).

En consecuencia, por ejemplo, el comprimido recubierto a presión de la presente invención puede comprender:

(a) un núcleo que comprende uno o más ingredientes activos, y

35 (b) una barrera erosionable de liberación retardada que rodea el núcleo y que comprende una cera, LH-21 y LH-32, en la que la cera y la L-HPC total se proporcionan en una relación en peso de cera a L-HPC total del 30%:70% a 70%:30%.

Se pueden seleccionar combinaciones alternativas, por ejemplo, combinaciones que incluyen NBD-022 y LH-32.

40 La relación en peso de un grado de L-HPC al otro grado de L-HPC en la barrera de liberación puede ser del 5%:95% al 95%:5%, del 15%:85% al 85%:15%, o del 30%:70% al 70%:30%. La proporción de cada grado de L-HPC puede controlarse para lograr el perfil de liberación ideal.

Proporcionar una cantidad aumentada de L-HPC de contenido de hidroxipropoxi grueso o de alto nivel en relación con L-HPC de contenido de hidroxipropoxi medio, micronizado y/o de bajo nivel en la barrera de liberación puede incrementar la velocidad de erosión.

45 Por ejemplo, usando una relación en peso de L-HPC de contenido de hidroxipropoxi grueso y/o de alto nivel: L-HPC de contenido de hidroxipropoxi medio, micronizado y/o de bajo nivel de >50%:<50%, >55%:<45%, >60%:<40%, >70%:<30%, >80%:<20% o >90%:<10%. En consecuencia, la barrera de liberación puede incluir más LH-11 que LH-32. La cera de la presente invención puede ser cualquier cera farmacéuticamente aceptable capaz de unir los contenidos de la capa de liberación al exterior del núcleo. El experto en la técnica conocería bien las ceras adecuadas, por ejemplo, la cera se puede seleccionar de cualquiera del grupo que consiste en cera de abejas, cera microcristalina, un éster de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado o cera de carnauba o cualquier combinación de

ceras. La cera puede ser behenato de glicerol. La cera y la L-HPC se pueden proporcionar en una relación del 30:70 al 70:30% en peso, del 30:70 al 65:35% en peso, del 30:70 al 60:40% en peso, del 30:70 al 55:45% en peso o del 30:70 al 50:50% en peso.

5 La barrera de liberación retardada según la presente invención es erosionable. Este es un término de la técnica que sería familiar para el experto. Sin embargo, para evitar dudas, puede entenderse que el término significa que la capa barrera de liberación retardada se libera continuamente del comprimido. Este proceso es gradual, toma de 2 a 12 horas. Este proceso puede funcionar adecuadamente incluso en presencia de cantidades relativamente pequeñas de agua.

10 El núcleo comprende uno o más ingredientes activos. El núcleo también puede comprender cualquier otro excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. El núcleo puede incluir una matriz en la que se proporcionan uno o más ingredientes activos. Los expertos en la técnica conocen bien las matrices adecuadas para retener y liberar ingredientes activos de manera sostenida.

15 El ingrediente activo puede ser cualquier agente utilizado en métodos de tratamiento terapéutico (incluyendo profiláctico). Se ha demostrado que un comprimido formulado de acuerdo con la presente invención puede ser un vehículo para la administración de cualquier agente terapéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser cualquier agente para usar en el tratamiento de uno o más de los siguientes: trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, dolor neurogénico, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, meningitis, lesión de la médula espinal, vasoespasma cerebral, esclerosis lateral amiotrófica), enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, angina, obstrucción arterial, enfermedad arterial periférica, patología miocárdica, arritmia, infarto agudo de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria (CAD), enfermedad de la arteria carótida, endocarditis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad arterial periférica (PAD) o cualquiera de sus combinaciones), trastornos genitourinarios (por ejemplo, disfunción eréctil, enfermedades de los órganos urinarios, hipertrofia prostática benigna (HPB), acidosis tubular renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, infección del tracto urinario, incontinencia fecal o cualquiera de sus combinaciones), enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma, blefaritis, hipertensión ocular, retinopatía, conjuntivitis, escleritis, retinitis, queratitis, úlcera corneal, iritis, inflamación coriorretiniana, edema macular, xerofthalmia o cualquiera de sus combinaciones), enfermedad pulmonar (por ejemplo, asma, hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, EPOC, enfisema, neumonía, tuberculosis, bronquitis, bronquitis aguda, bronquiectasia, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, bisinosis, coccidioidomicosis (Cocci), fibrosis quística, gripe, cáncer de pulmón, mesotelioma o cualquiera de sus combinaciones), enfermedades metabólicas (por ejemplo, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperglucemia hiperinsulinémica, hipoglucemia, hiperinsulinismo, hiperlisinuria, hipoglucemia o cualquier combinación de las mismas), enfermedades exocrinas y endocrinas (por ejemplo, enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo, síndrome de Cushing, diabetes, bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, pancreatitis o cualquiera de sus combinaciones), trastornos hepáticos (por ejemplo, hepatitis, enfermedad de hígado graso no alcohólico, cirrosis, cáncer hepático, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari o cualquiera de sus combinaciones), enfermedades autoinmunes e inflamatorias (por ejemplo, escleritis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Addison, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, artritis poliarticular, alergia atópica, dermatitis tópica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, fascitis eosinofílica, fibromialgia/fibromiositis, gastritis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias desmielinizantes idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen escleroso, lupus eritematoso, enfermedad de Menière, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, polimialgia reumática, cirrosis biliar primaria, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, fiebre reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, colitis ulcerosa o cualquiera de sus combinaciones), trastornos musculoesqueléticos (por ejemplo, osteoartritis, osteoporosis, osteonecrosis, artritis, enfermedad de Paget, bursitis, costocondritis, tendinitis o cualquiera de sus combinaciones), trastornos de la piel (por ejemplo, acné, alopecia, candidiasis, celulitis, dermatitis, eczema, epidermolisis ampollosa, eritrasma, herpes, erisipela, foliculitis, impétigo, tiña, sarna, tricomicosis o cualquiera de sus combinaciones), trastornos ENT (por ejemplo, otitis, sinusitis, laringitis, faringitis, enfermedad de Menière, laberintitis o cualquiera de sus combinaciones), trastornos gastrointestinales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS), enterocolitis necrosante (NEC), dispepsia no ulcerosa, pseudoobstrucción intestinal crónica, dispepsia funcional, pseudoobstrucción colónica, reflujo duodenogástrico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, inflamación del íleo, gastroparesia, acidez estomacal, estreñimiento, por ejemplo, estreñimiento asociado con el uso de medicamentos como opioides, cáncer colorrectal, pólipos colónicos, diverticulitis, cáncer colorrectal, esófago de Barrett, sangrado en el tracto digestivo, enfermedad celíaca, pólipos de colon, estreñimiento, enfermedad de Crohn, síndrome de vómitos cíclicos, vaciamiento gástrico tardío (gastroparesia), diarrea, diverticulosis, úlceras duodenales, incontinencia fecal, cálculos biliares, gases en el tracto digestivo, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), acidez estomacal, hernia hiatal, hemocromatosis, hemorroides, enfermedad de Hirschsprung, indigestión, hernia inguinal, intolerancia a la lactosa, úlceras pépticas, pólipos, porfiria, cirrosis biliar primaria, colangitis

esclerosante primaria, proctitis, vaciado gástrico rápido, síndrome de intestino corto, úlceras estomacales, úlceras estomacales, colitis ulcerosa, enfermedad de Whipples o cualquiera de sus combinaciones), dolor agudo y/o crónico, infección viral, cáncer, laringitis, mastoiditis, miringitis, otitis media, rinitis, sinusitis, sialadenitis, amigdalofaringitis o cualquiera de sus combinaciones.

5 En consecuencia, el ingrediente activo puede ser cualquiera o una combinación de paracetamol, metformina y diclofenaco.

Como se mencionó anteriormente, la barrera de liberación retardada rodea el núcleo. La barrera de liberación puede proporcionarse en un espesor de 0,5 mm a 3 mm +/- 10% a través de la superficie del núcleo. Se pueden proporcionar una o más capas funcionalizadas entre el núcleo y la barrera de liberación retardada.

10 Los comprimidos de la presente invención son comprimidos recubiertos a presión. El experto conocerá bien este término de la técnica. Sin embargo, para evitar dudas, los comprimidos recubiertos a presión son aquellos con un núcleo recubierto por una capa (por ejemplo, barrera de retardo) que se aplica por presión a la superficie externa del núcleo.

15 El comprimido recubierto a presión puede incluir uno o más recubrimientos que pueden ser dependientes o independientes del pH o pueden ser funcionales o estéticos y pueden contener opcionalmente un ingrediente activo. El uno o más recubrimientos puede ser un recubrimiento gastrorresistente destinado a evitar la liberación en el estómago, por lo que el reloj de liberación retardada no comienza hasta que el comprimido haya pasado por el estómago. Estos uno o más recubrimientos pueden ser externos a la barrera de liberación retardada.

20 La barrera de liberación retardada y/o uno o más recubrimientos pueden comprender, además, un ingrediente activo. El ingrediente activo en la barrera de liberación retardada y/o uno o más recubrimientos puede ser igual o diferente al ingrediente o los ingredientes activos del núcleo. Alternativamente, la barrera de liberación retardada y/u otros recubrimientos no incluyen el ingrediente activo.

Como se desprende de lo anterior, el control de la liberación y el tiempo de retraso para la liberación pueden ser controlados por cualquier persona o combinación de:

- 25
- 1) La relación de L-HPC a cera;
 - 2) El grosor de la capa de barrera que se comprime sobre el comprimido de núcleo, y
 - 3) La relación de diferentes grados de L-HPC entre sí.

30 El comprimido puede comprender, además, una capa superior (es decir, una capa externa al núcleo y una capa de liberación retardada erosionable, posiblemente la capa más externa) que puede contener una capa de liberación inmediata opcional que comprende el mismo fármaco o diferente al del núcleo. Se puede agregar un recubrimiento como se describió anteriormente a un comprimido de este diseño, o alternativamente la capa superior se puede agregar a un comprimido ya recubierto como se describió anteriormente.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un comprimido recubierto a presión de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, que comprende las etapas de:

- 35
- a) el ingrediente activo y los excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables se mezclan y comprimen para formar un núcleo;
 - b) se mezclan una o más ceras y dos o más L-HPC y la mezcla resultante se comprime alrededor de la superficie externa del núcleo para formar una capa de barrera.

40 Puede entenderse que todas las características del primer aspecto de la presente invención se aplican al segundo aspecto de la presente invención.

45 El ingrediente activo puede granularse con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en un método de granulación en húmedo, o mezclarse como una mezcla de polvo seco antes de formar el núcleo comprimido. Los gránulos o la mezcla de polvo de núcleo pueden mezclarse con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables adicionales antes de formar el núcleo comprimido. El núcleo se puede preparar por medios alternativos, por ejemplo, por moldeo por inyección o por impresión 3D.

La cera se puede calentar antes de mezclarla con las L-HPC para formar gránulos en agitación o granulación con enfriamiento, o se puede mezclar con las L-HPC y luego calentarlas juntas en un proceso de granulación por fusión en caliente antes de ser comprimidas alrededor de la superficie exterior del núcleo.

50 A menos que se indique lo contrario, todas las condiciones proporcionadas en este documento se miden a 100 kPa (es decir, 0,987 atm, 1 bar) y a 20°C.

A menos que se indique lo contrario, cuando la invención se define en términos de características seleccionadas de una lista, o cualquier combinación de las mismas, se contempla que cada combinación se divulgue individualmente en el presente documento como una característica recitada opcional única que puede formar parte de la presente invención.

5 Todas las características opcionales de la presente invención pueden combinarse con otras características opcionales de la presente invención, a menos que el contexto excluya esta posibilidad.

La presente invención se describirá ahora, a modo de ejemplo, con referencia a las figuras, en las que:

10 La Figura 1 muestra un diagrama del comprimido de liberación retardada de la presente invención que comprende un comprimido de núcleo que contiene fármaco que puede ser de liberación inmediata o sostenida y una capa de barrera erosionable externa que controla el retraso de la liberación. El número de referencia 1 muestra el núcleo del comprimido, mientras que el número de referencia 2 es la capa de barrera erosionable.

La Figura 2 muestra los perfiles de disolución obtenidos para comprimidos de acuerdo con la presente invención con diferentes relaciones de cera:desintegrante en la composición de la capa de barrera, un peso de barrera de liberación fija y una relación fija de LH-21:32.

15 La Figura 3 muestra los perfiles de disolución obtenidos para comprimidos de acuerdo con la presente invención con el contenido de cera en la barrera de liberación manteniéndose constante, al igual que la relación de las L-HPC combinadas, pero las combinaciones de L-HPC variaron.

20 La Figura 4 muestra los perfiles de disolución obtenidos para comprimidos de acuerdo con la presente invención, en donde el contenido de cera en la barrera de liberación y el peso total de la barrera de liberación se ha mantenido constante. Sin embargo, la relación de las L-HPC utilizadas en este estudio (siendo LH-21 y LH-32) es variada.

La Figura 5 muestra los perfiles de disolución para comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención y que incluyen variaciones en el ingrediente activo por liberar del núcleo.

La Figura 6 muestra los perfiles de disolución obtenidos para comprimidos de acuerdo con la presente invención y con espesores de barrera de liberación variables y un contenido de formulación fijo en la barrera de liberación.

25 La Figura 7 muestra una imagen de la erosión del comprimido hecho de acuerdo con la presente invención (B) en comparación con la ruptura de un comprimido que incluye solo un grado único de L-HPC (A).

1. Estructura del comprimido

30 La formulación de la invención proporciona un tratamiento para la liberación retardada de un ingrediente o ingredientes activos. La formulación es un comprimido recubierto a presión fabricado por procesos farmacéuticos simples y bien entendidos. El control del período de retraso antes de la liberación se logra mediante la erosión constante de una capa de barrera que está recubierta por compresión alrededor de un comprimido de núcleo que contiene fármaco para formar un comprimido en la estructura del comprimido (Figura 1). El control de la erosión durante un período prolongado se logra combinando dos o más grados diferentes de hidroxipropilcelulosas de baja sustitución (L-HPC) preferiblemente con diferentes tamaños de partículas y preferiblemente al menos un tamaño de partícula pequeño y un tamaño de partícula grande.

2. Fabricación de comprimidos de núcleo

Se puede usar cualquier comprimido de núcleo siempre que sea del tamaño adecuado para la ingestión, por ejemplo, por un humano. En este ejemplo, se utilizó el siguiente proceso de granulación en húmedo para proporcionar un comprimido de núcleo de liberación inmediata.

API/Excipiente	% (p/p)	Ubicación
Diclofenaco potásico	25	Intragranular
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	63	
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	1	
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	10	Extragranular
Estearato de magnesio	1	

40 El peso del agua utilizada en el proceso de granulación es de aproximadamente el 72% p/p del peso de la mezcla

ES 2 755 960 T3

final (o el 81% p/p del peso de la mezcla intragranular). Se comprimen 100 mg de la mezcla de núcleo con una dureza de 4-5k p y un grosor de 3,4 mm ± 0,17 mm con un punzón biconvexo y matriz de 6 mm.

3. Fabricación de gránulos de capa de barrera erosionable

Excipiente	% (p/p)
Behenato de glicerol (GB)	42
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-32)	36
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-21)	22

5 • Todos los excipientes se mezclan usando una acción de volteo durante 5 minutos.

• La mezcla se procesa por granulación por fusión en caliente (aunque son adecuados otros procesos de granulación por fusión apropiados). Mientras aún están calientes, los gránulos se pasan a través de un granulador oscilante con un tamiz de 1 mm y se recogen.

Compresión de formulación:

10 Los gránulos de la capa de barrera erosionable se comprimen alrededor del comprimido de núcleo de 6 mm utilizando técnicas de recubrimiento por compresión estándar que utilizan un punzón biconvexo de 10 mm y matriz a una dureza de entre 5 y 10 kilopondios. El comprimido de núcleo está completamente cubierto con una capa uniforme de gránulos.

4. Estudios de liberación de medicamentos in vitro

15 Los estudios de disolución se llevaron a cabo en comprimidos preparados de acuerdo con la presente invención usando un aparato automático de disolución ADT8 USP tipo II (TDT08L Bath 1105230, Electrolab Inc., Cupertino, EE. UU.), con paleta operada a 50 rpm, a 37°C ± 0,5°C. La disolución se llevó a cabo en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8. Se extrajeron muestras de medios de disolución cada 5 minutos y se midieron mediante análisis UV usando un espectrómetro de visibilidad UV de alto rendimiento SP700 (T70+18-1815-1-0054, PG Instruments Ltd., Wibtotf, Reino Unido). Se midieron las muestras estándar apropiadas para el ingrediente activo por preparación de comprimidos antes de la disolución, usando un tampón fosfato de pH 6,8 como blanco, para proporcionar absorbancia para la liberación del fármaco al 100%.

20 5. Efecto del cambio de la proporción de L-HPC en la mezcla sobre la liberación

Tabla 1

Relación de excipiente GB:LH-11:LH-32	Tiempo de retraso logrado con formulación 4 h	Tiempo de retraso logrado con formulación 6 h	¿Erosión observada?
42:14,5:43,5	4 h 6 min	6 h 5 min	Despreciable
42:17,4:40,6	3 h 53 min	5 h 13 min	Sí
42:20,3:37,7	3 h 26 min	4 h 55 min	Buena

25 La Tabla 1 muestra los resultados de un examen del perfil de liberación (como se describió en el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con proporciones de cera a L-HPC como se muestra en la tabla 1. La cantidad de behenato de glicerol (es decir, cera) en cada comprimido probado se mantuvo constante, mientras que la proporción de L-HPC se varió. Los resultados muestran claramente que mezclar la proporción de un grado de L-HPC con otro grado en la barrera de liberación puede controlar la erosión de la capa de liberación retardada y, posteriormente, el tiempo de liberación del núcleo.

30 6. Efecto del aumento de peso de la barrera de liberación retardada sobre la liberación del ingrediente activo.

Tabla 2

Esesor de la capa de erosión para la capa GB:LH-21:LH-32 42:20,3:37,7	Tiempo de liberación
---	----------------------

260 mg	3 h 26 min
290 mg	4 h 3 min
300 mg	4 h 11 min
330 mg	4 h 40 min

La Tabla 2 muestra los resultados de un examen del perfil de liberación (como se describe en el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con proporciones de cera a L-HPC como se muestra en la tabla 2. Los resultados demuestran que un aumento en el grosor de la barrera de liberación corresponde a un aumento en el tiempo de retraso para la liberación del diclofenaco potásico; demostrando de este modo la controlabilidad de la liberación mediante el control del grosor de la barrera de liberación de la presente invención.

6. Efecto de la variación de la proporción de cera a L-HPC en la barrera de liberación

Un examen del perfil de liberación (como se describió en el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con proporciones de cera a L-HPC como se muestra a continuación. Se usaron relaciones de cera a desintegrante de 30:70 a 70:30 (con una relación fija de LH 21:32 y un peso de barrera de liberación constante):

- i. 30:70 (mantener la relación LH-21:LH-32 de 38:68)
- ii) 40:60 (mantener la relación LH-21:LH-32 de 38:68)
- iii) 50:50 (mantener la relación LH-21: LH-32 de 38:68)
- iv. 70:30 (mantener la relación LH-21:LH-32 de 38:68)

Los resultados se muestran en la Figura 2 y en las tablas 3 y 4. A medida que el contenido de cera de la barrera de liberación aumenta, el tiempo de retraso antes de la liberación se alarga. Se encontró aquí que, con la composición de mezcla de LH utilizada, el comprimido 70:30 no liberó el agente activo del comprimido de núcleo durante el período de tiempo del estudio.

Tabla 3

Cera:L-HPC	30:70	40:60	50:50	70:30
Tiempo de liberación medio (hh:mm)	02:02	03:30	06:57	Sin liberación
Desviación estándar	00:05	00:07	00:15	Sin liberación
RSD (%)	4,3	3,4	3,8	Sin liberación

Datos de disolución obtenidos con diferentes relaciones de cera:desintegrante en la composición de la capa de barrera, un peso de barrera de liberación de barrera de liberación fija y una relación de LH-21:32 fija, que muestra el efecto del contenido total de cera en el retraso antes de la liberación, con diclofenaco contenido en el núcleo de liberación inmediata.

Tabla 4

Excipiente de cera:L-HPC	30:70% (p/p)	40:60% (p/p)	50:50% (p/p)	70:30% (p/p)
Behenato de glicerol (GB)	30	40	50	70
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-32)	43,4	37,25	31,15	11,35
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-21)	26,6	22,75	18,85	18,65

Composición de las formulaciones utilizadas para obtener los perfiles de disolución anteriores con diferentes relaciones de cera:desintegrante en la composición de la capa de barrera, y una proporción fija de LH-21:32.

7. Efecto de las combinaciones de grados de L-HPC en el perfil de disolución

La Figura 3 muestra los resultados de un examen del perfil de liberación (como se describió en el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con relaciones de cera y combinaciones de L-HPC como se muestra en la tabla 5. El contenido de cera en la barrera de liberación se ha mantenido constante, al igual que la relación de las L-HPC combinadas.

Los datos a continuación muestran que la combinación de grados de L-HPC con diferente química dentro de la misma relación fija en la capa de barrera puede tener un efecto significativo sobre el tiempo de retraso para la liberación del ingrediente activo. De este modo, se demuestra que se pueden lograr buenos niveles de control del perfil de liberación mediante el control sobre la combinación de L-HPC.

Tabla 5

Composición	GB:LH-31:LH-32 (42:22:36)	GB:LH-21:LH-31 (42:22:36)	GB:NBD-022:LH-32 (42:22:36)	GB:LH-21:NBD-022 (42:22:36)	GB:LH-11: LH-32 (42:14,5:43,5)
Tiempo de liberación medio (hh:mm)	04:17	02:59	05:07	02:55	04:06
Desviación estándar	00:13	00:10	00:19	00:08	00:11
RSD (%)	5,3177	5,9637	6,4837	5,1110	4,6812

Si bien se puede ver que, en general, la selección de combinaciones de L-HPC con contenido de hidroxipropoxi de alto nivel proporciona un período de retraso más corto (véase la combinación de LH-21 y LH-31), y la selección de combinaciones de L-HPC con contenido de hidroxipropilo de bajo nivel proporciona un período más largo de retraso (véase NBD-022 y LH-32), la selección de L-HPC con combinaciones de contenido de hidroxipropoxi proporciona tiempos de retraso de liberación intermedios. Además, la selección de combinaciones de L-HPC con tamaños de partículas muy diferentes puede cambiar significativamente el tiempo de retraso de la liberación; comparar los resultados para LH-21 y NBD-022 (ambos con partículas de tamaño mediano) con los de LH-11 y LH-32 (que proporcionan partículas gruesas y micronizadas, respectivamente).

8. Efecto de la proporción de la combinación de L-HPC en la barrera de liberación con peso constante y cera

La Figura 4 muestra los resultados de un examen del perfil de liberación (de acuerdo con el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con proporciones de cera y combinaciones de L-HPC como se muestra en la tabla 6. El contenido de cera en la barrera de liberación y el peso total de la barrera de liberación se han mantenido constantes. La proporción de las L-HPC utilizadas en este estudio (que son LH-21 y LH-32) son las siguientes: 25:75, 50:50, 75:25 y 90:10.

Como se ve en el gráfico a continuación, incrementar la cantidad de LH-32 en relación con LH-21 da como resultado un aumento en el tiempo de retraso. Estudios previos encontraron que LH-32 cuando se usa solo (es decir, en una formulación de acuerdo con la presente invención, pero por el hecho de que solo se incorpora un solo grado de L-HPC en la barrera de liberación) proporciona un tiempo de retraso más largo que LH-21 usado solo. Se encontró un problema con esta formulación única de L-HPC, ya que, cuando se usa sola, LH-32 no se erosiona, sino que la formulación se abre por un mecanismo de ruptura. Por lo tanto, la manipulación de las relaciones de LH permite una liberación más controlada durante tiempos de retraso más largos, mientras se mantiene la propiedad clave de la erosión.

Tabla 6 (RSD = desviación estándar relativa)

Composición	25:75 LH-21:LH-32	50:50 LH-21:LH-32	75:25 LH-21:LH-32	90:10 LH-21:LH-32
Tiempo de liberación medio (hh:mm)	05:33	04:13	03:05	02:30
Desviación estándar	00:07	00:02	00:05	00:05

RSD (%)	2,3	1,1	3,1	3,3
---------	-----	-----	-----	-----

9. Efecto de diferentes ingredientes activos en el núcleo del comprimido

La Figura 5 muestra que el ingrediente activo en el núcleo del comprimido no tiene ningún efecto del período de retraso antes de la liberación del ingrediente activo. Las proporciones de cera y las combinaciones de L-HPC se mantienen constantes para cada comprimido y son como se muestran en la tabla 7. Sin embargo, los comprimidos en el estudio difieren entre sí por la elección del ingrediente activo proporcionado en su núcleo. Los diferentes ingredientes activos que se incorporan en el núcleo de los comprimidos estudiados se seleccionan entre los siguientes: Paracetamol 25 mg, Metformina 25 mg y Diclofenaco 25 mg.

Como se puede ver en los resultados (después de practicar el análisis de acuerdo con el punto 4 anterior), el rendimiento de las formulaciones de la presente invención no se vio afectado por la elección del ingrediente activo para administrar por las formulaciones. En consecuencia, se puede concluir que los comprimidos de la presente invención son un buen vehículo para el suministro de cualquier ingrediente activo para ser administrado por vía oral.

Tabla 7: Las proporciones descritas anteriormente de 42:22:36 se refieren a la cera: LH-21:LH-32.

Composición	Núcleo de Paracetamol (42:22:36)	Núcleo de Metformina (42:22:36)	Núcleo de Diclofenac (42:22:36)
Tiempo de liberación medio (hh:mm)	04:11	04:23	04:13
Desviación estándar	00:11	00:10	00:02
RSD (%)	4,38	3,8	0,8

10. Efecto del espesor de la barrera de liberación

La Figura 6 muestra los resultados de un examen del efecto del grosor de la barrera de liberación sobre el perfil de liberación (como se describió en el punto 4 anterior) de diclofenaco potásico a partir de una composición de acuerdo con la presente invención y fabricado de acuerdo con lo descrito en los párrafos numerados 2 y 3 anteriores, con las relaciones proporcionadas en la tabla 8. Las proporciones de cera y las combinaciones de L-HPC se mantienen constantes para cada comprimido, es decir, 42:22:36 para GB:LH-21:LH-32.

Como se ve en la Figura 6, el aumento de la cantidad de capa de barrera que se agrega al comprimido de núcleo da como resultado un aumento en el tiempo de retraso antes de la liberación. El grosor se midió utilizando calibres digitales en un comprimido que se ha partido por la mitad para revelar las capas. El valor para el grosor del núcleo se sustrajo del grosor total del comprimido para proporcionar un valor para el grosor de la barrera de liberación.

Tabla 8

Composición	Capa de barrera de liberación de 1 mm de espesor	Capa de barrera de liberación de 1,4 mm de espesor	Capa de barrera de liberación de 1,9 mm de espesor
Tiempo de liberación medio (hh:mm)	03:43	04:58	06:03
Desviación estándar	00:02	00:11	00:10
RSD (%)	0,90	3,69	2,75

11. Efecto de la combinación de L-HPC en comparación con una sola L-HPC en una formulación

Se preparó un primer comprimido de acuerdo con la presente invención y como se describió en los puntos 2 y 3 anteriores. Se preparó un segundo comprimido, que se diferencia solo por el hecho de que contenía el 58% en peso de la capa de liberación de LH-32 (es decir, como la única L-HPC en la formulación). La erosión de cada comprimido se estudió de acuerdo con lo descrito en el punto 4 anterior. Las imágenes tomadas en el punto de liberación del agente activo para cada comprimido se capturan en la Figura 7(A), relacionada con el segundo comprimido, y en la Figura 7(B), relacionado con el primero comprimido.

Está claro a partir de estas imágenes que la formulación que incluye solo una L-HPC se rompió abruptamente en una cubierta de almeja, mientras que el comprimido formulado según la presente invención mostró una erosión más gradual.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido recubierto a presión para la liberación retardada de un ingrediente activo que comprende:
 - (a) un núcleo que comprende uno o más ingredientes activos, y
 - (b) una barrera erosionable de liberación retardada que rodea el núcleo y que comprende una cera y dos o más grados de L-HPC, en donde la cera y la L-HPC se proporcionan en una relación en peso de cera a L-HPC del 30%:70% al 70%:30%.
2. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de partículas gruesas y medianas, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de una de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-21, LH-11 y LH-22, LH-11 y NBD-22, LH-11 y NBD-021, LH-11 y NBD-020, LH-B1 y LH-21, LH- B1 y LH-22, LH-B1 y NBD-022, LH-B1 y NBD-021, LH-B1 y NBD-020.
3. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de partículas gruesas y micronizadas, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-31, LH-11 y LH-32, LH-B1 y LH-31, y LH-B1 y LH-32.
4. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de partículas medianas y micronizadas, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de una de las siguientes combinaciones: LH-21 y LH-31, LH-22 y LH-31, NBD-22 y LH-31, NBD-021 y LH-31, NBD-020 y LH-31, LH-21 y LH-32, LH-22 y LH-32, NBD-022 y LH-32, NBD-021 y LH-32, y NBD-020 y LH-32.
5. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de cualquiera de las siguientes combinaciones: NBD-021 y NBD-022, NBD-020 y NBD-022, LH-11 y NBD-022, LH-21 y NBD-022, LH-31 y NBD-022, LH-B1 y NBD-022, NBD-021 y LH-22, NBD-020 y LH-22, LH-11 y LH-22, LH-21 y LH-22, LH-31 y LH-22, LH-B1 y LH-22, NBD-021 y LH-32, NBD-020 y LH-32, LH-11 y LH-32, LH-21 y LH-32, LH-31 y LH-32, y LH-B1 y LH-32.
6. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también son una combinación de L-HPC de partículas gruesas y medianas, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-22, LH-11 y NBD-022, LH-B1 y LH-22, y LH-B1 y NBD-022.
7. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también es una combinación de L-HPC de partículas gruesas y micronizadas, opcionalmente en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-11 y LH-32, y LH-B1 y LH-32.
8. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los dos o más grados de L-HPC incluyen L-HPC de contenido de hidroxipropoxi de bajo y alto nivel que también es una combinación de L-HPC de partícula micronizada y mediana.
9. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde los dos o más grados de L-HPC se seleccionan de una cualquiera de las siguientes combinaciones: LH-22 y LH-31, NBD-022 y LH-31, LH-21 y LH-32, NBD-021 y LH-32, y NBD-020 y LH-32.
10. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido de núcleo libera al menos el 70% del agente activo en un lapso de 5-80 minutos después del inicio de la liberación.
11. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido de núcleo se libera de manera sostenida durante un período de 2 a 12 horas después del inicio de la liberación del ingrediente activo del fármaco.
12. Un comprimido recubierto a presión según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cera se selecciona de un grupo que consiste en cera de abejas, cera microcristalina, un éster de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado o cera de carnauba o cualquier combinación de ceras, opcionalmente en donde la cera es behenato de glicerol.
13. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, uno o más recubrimientos que pueden ser dependientes o independientes del pH o pueden ser funcionales o estéticos, opcionalmente cuando uno o más recubrimientos pueden contener un ingrediente activo que es igual o diferente al ingrediente o los ingredientes activos del núcleo.

14. Un comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, una capa superior que puede contener una capa opcional de liberación inmediata que comprende el mismo fármaco o uno diferente al del núcleo.

5 15. Un método para preparar un comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:

a) el ingrediente activo y los excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables se mezclan o granulan juntos y se comprimen para formar un núcleo;

b) una o más ceras y dos o más L-HPC se mezclan y se funden para formar gránulos y la mezcla resultante se comprime alrededor de la superficie externa del núcleo para formar una capa barrera.

10

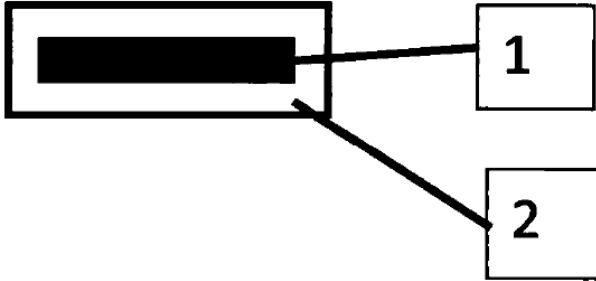


Figura 1

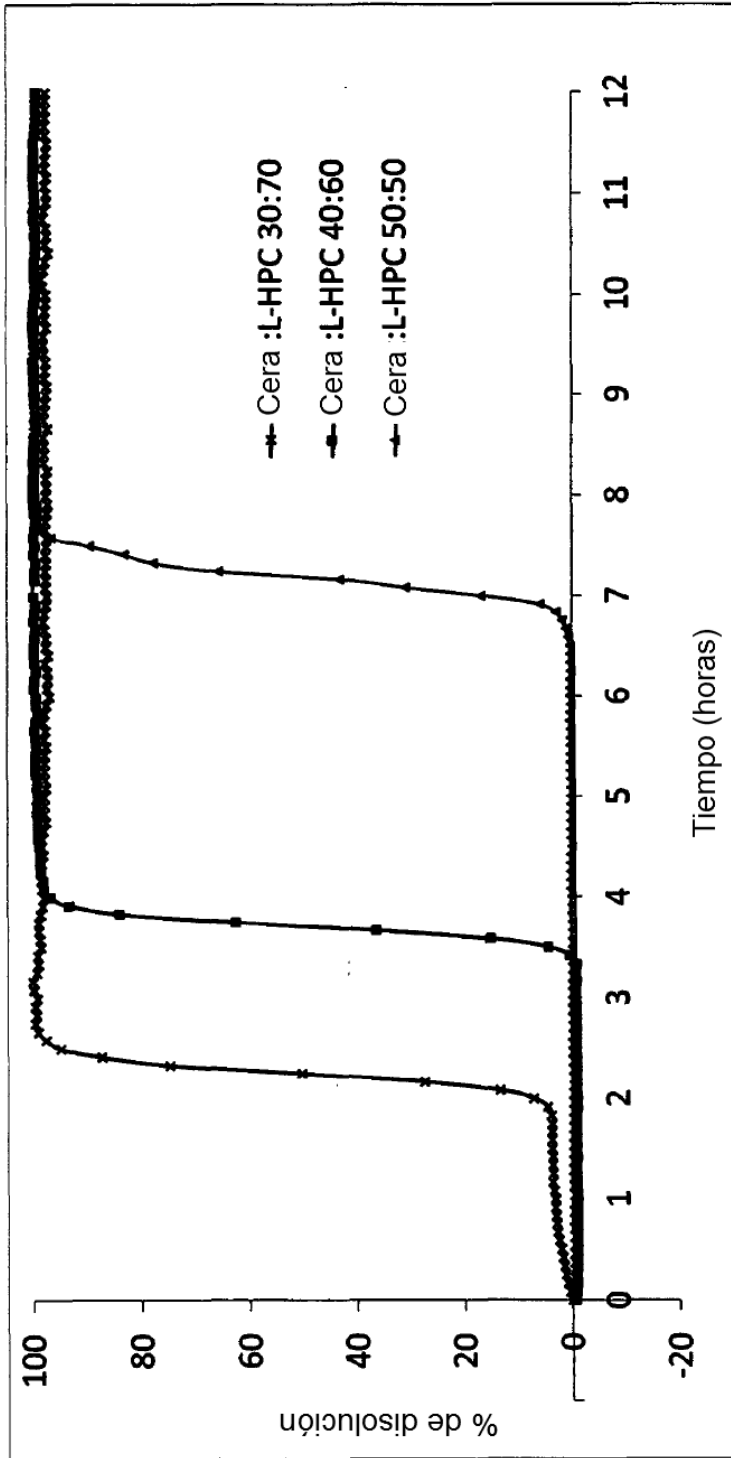


Figura 2

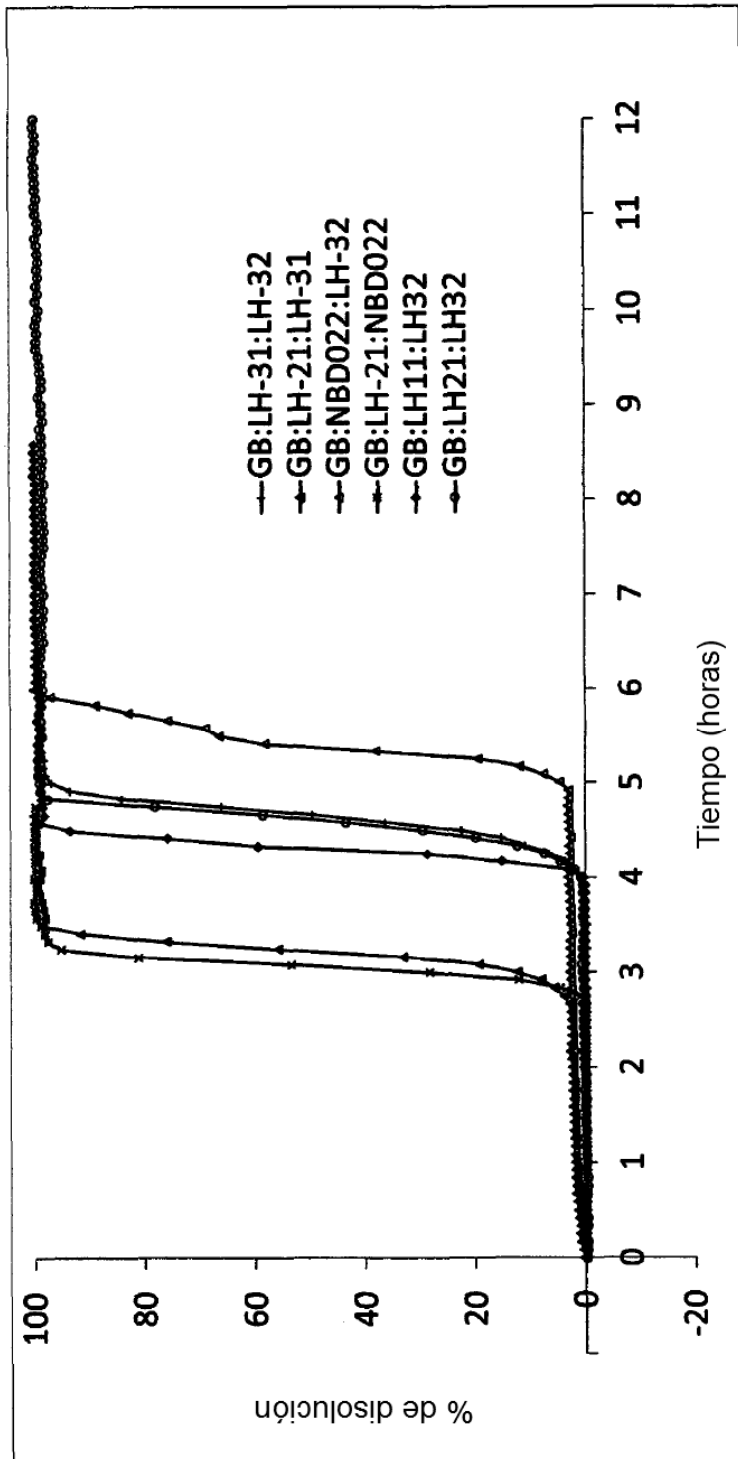


Figura 3

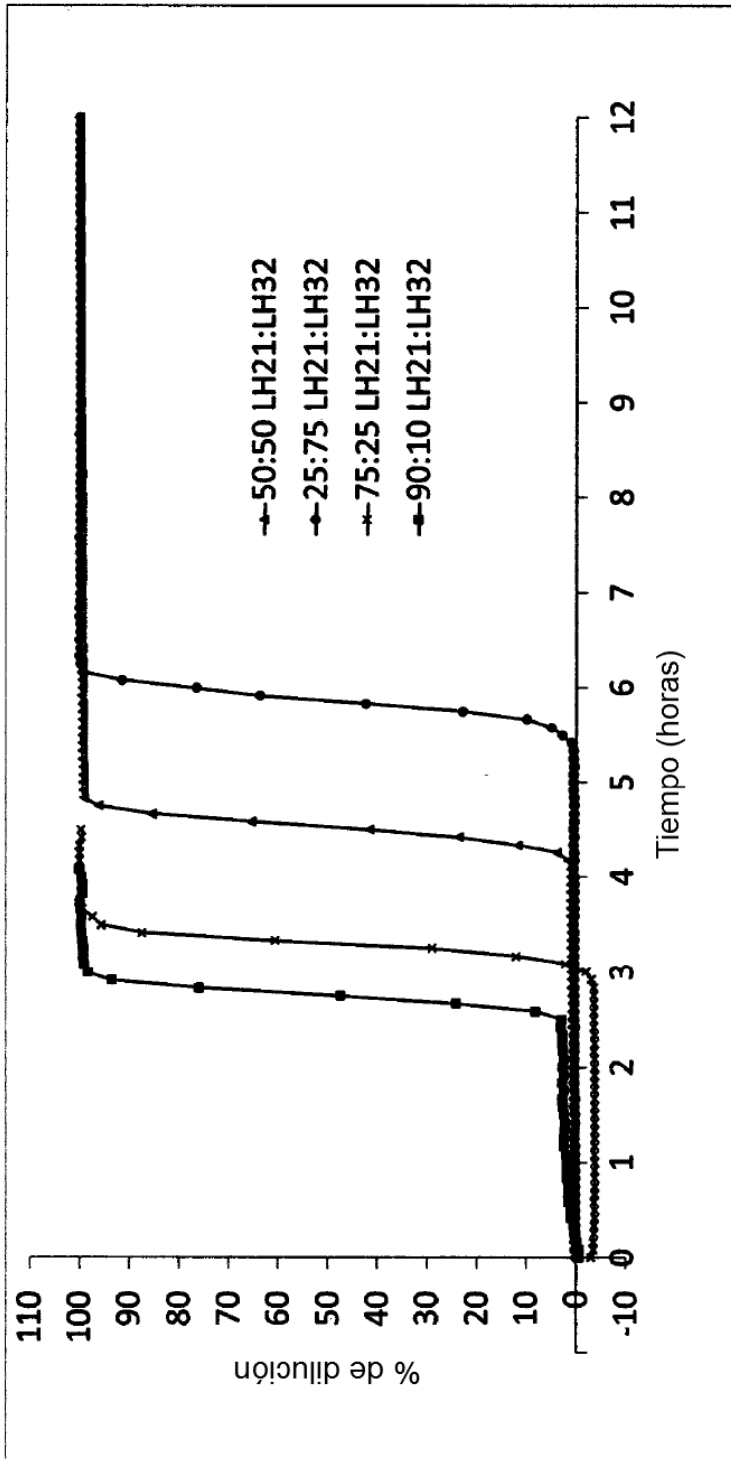


Figura 4

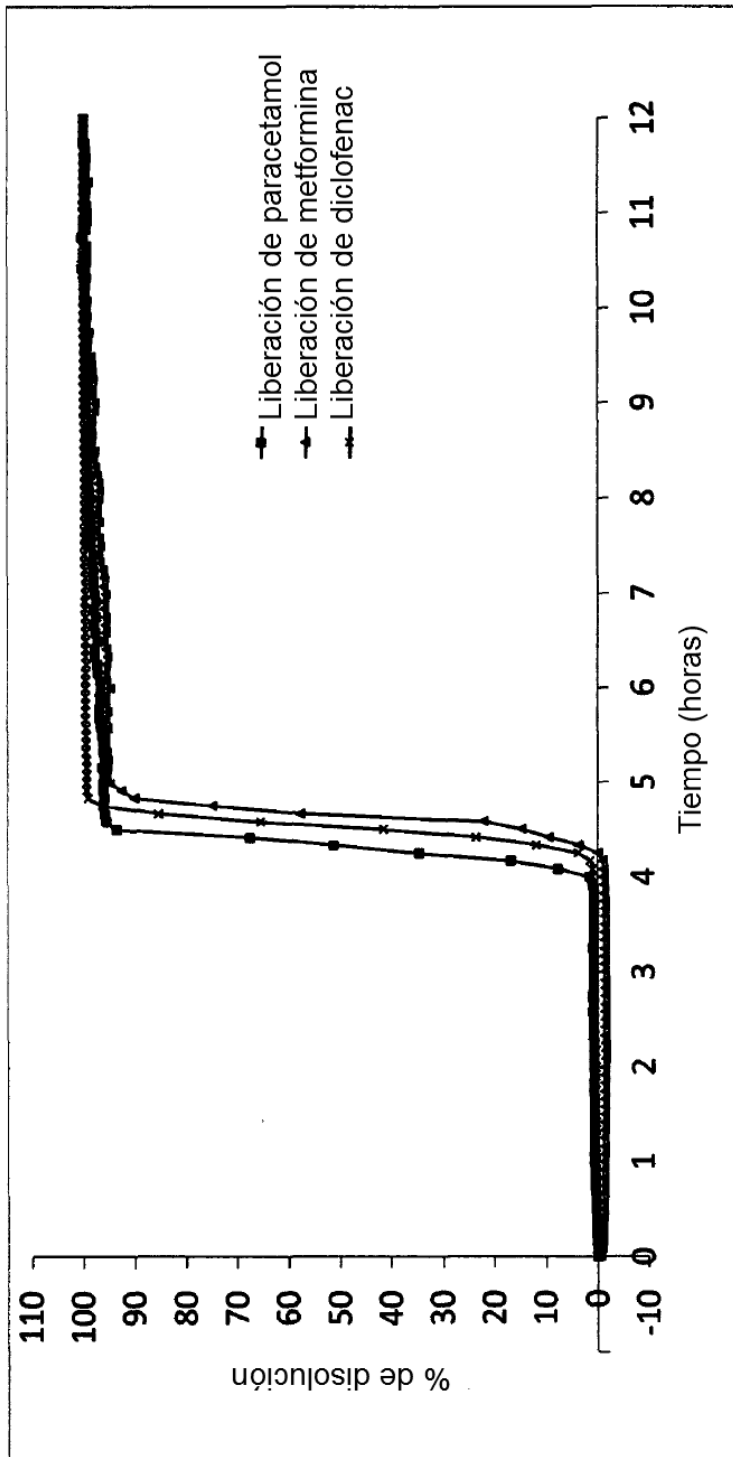


Figura 5

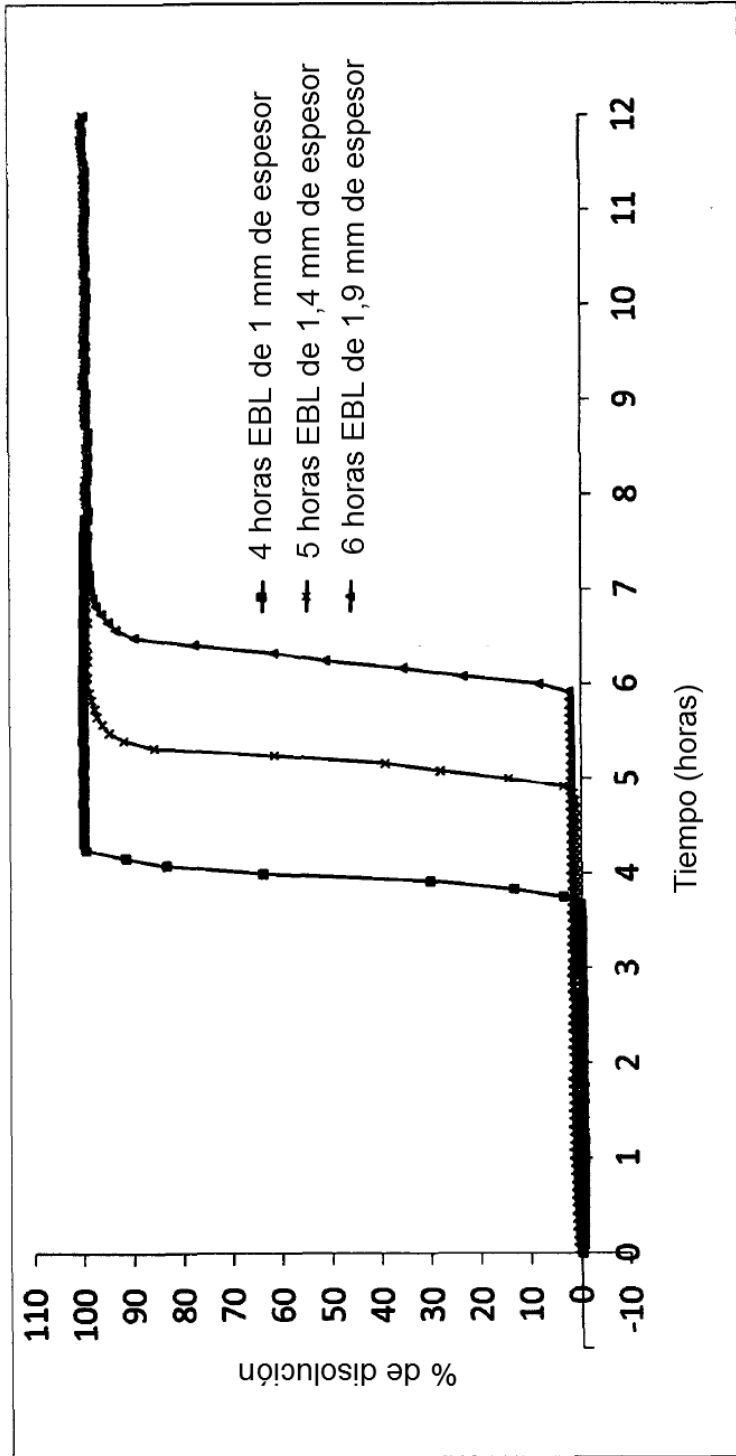


Figura 6



Figura 7A

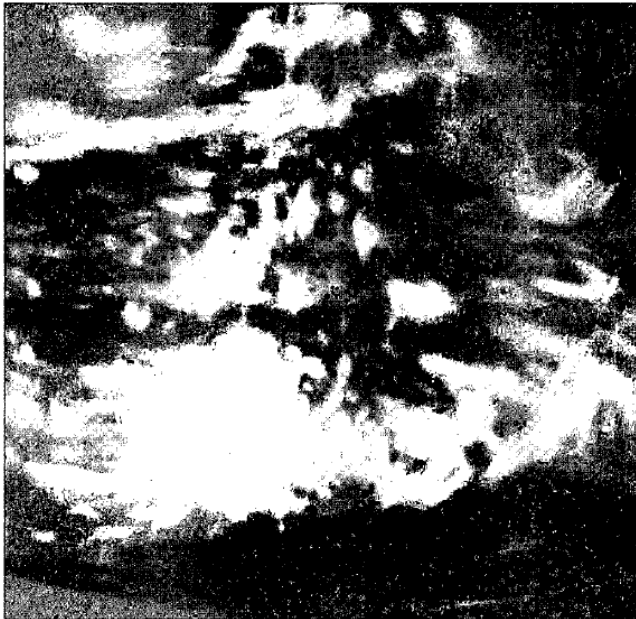


Figura 7B