



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 455**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/44 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99948182 .3**

86 Fecha de presentación : **13.09.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1416920**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54

Título: **Sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral.**

30

Prioridad: **29.09.1998 US 164642**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73

Titular/es: **Impax Pharmaceuticals Inc.**
30831 Huntwood Avenue
Hayward, California 94544, US

72

Inventor/es: **Ting, Richard y**
Hsiao, Charles

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 278 455 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

Sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral.

5 Campo de la invención

La presente invención hace referencia a una unidad de liberación de un solo fármaco adecuada para la administración oral que contiene al menos dos envases de dosificación de fármaco distintos. Este sistema múltiple contiene al menos dos compartimentos de liberación inmediata sustancialmente envueltos por un compartimento de liberación prolongada graduado. La naturaleza graduada del compartimento de administración prolongada facilita la separación por el paciente del sistema de liberación de fármaco múltiple en envases de dosificación de fármaco individuales para la administración oral de la dosificación prescrita. Tras la separación, cada envase de dosificación de fármaco individual puede mostrar un perfil de liberación equivalente, y preferiblemente idéntico, para el agente activo en comparación con otro y con el del sistema múltiple completo. Por consiguiente, en una realización preferida, la separabilidad del sistema de liberación de fármaco múltiple permite su uso a lo largo de todo el curso de un régimen de dosificación variable, y de este modo, facilita el consentimiento del paciente con la eficacia del coste.

Antecedentes de la invención

En FR-A-1603314 se describe una forma farmacéutica del tipo en el que un núcleo es incorporado en una masa externa. Las formas farmacéuticas incluyen al menos dos núcleos distintos que se colocan uno al lado del otro pero que están separados entre sí por la masa externa mencionada antes que los recubre simultáneamente por todas partes.

En US-A-4,892,741 se describen preparaciones de medicamento sólidas que tienen una acción de larga duración en forma de una tableta recubierta y que contienen un compuesto activo de dihidropiridina escasamente soluble de fórmula general I donde la tableta recubierta consta de un núcleo que contiene al menos una de las dihidropiridinas en una forma de liberación rápida y consta de un recubrimiento entorno al núcleo, conteniendo este recubrimiento al menos una de las dihidropiridinas en una forma de liberación lenta que muestra una eficacia de una duración sorprendentemente prolongada.

En US-A-4.353.887 se describe una tableta divisible que tiene una liberación controlada y retardada de la sustancia activa y que consta de un compacto que es proporcionado opcionalmente con un recubrimiento y está formado al menos por una sustancia activa en una composición adjunta que efectúa una liberación retardada y controlada de la sustancia activa.

En FR-A-12585948 se describe un procedimiento para la fabricación de tabletas de indometacina del tipo que posee una matriz hidrófila donde antes de la granulación se realiza una humectación de la mezcla de indometacina/agente densificante con una solución alcohólica acuosa y los excipientes hidrófilos se añaden solamente después de secar las partículas hasta que se obtiene un contenido en humedad del 2 al 4%.

La eficacia del fármaco depende del mantenimiento de los niveles terapéuticos apropiados del fármaco a lo largo del período de tratamiento requerido. Con respecto a los fármacos administrados oralmente, la eficacia del tratamiento depende, en parte o a veces del todo, del consentimiento del paciente con el régimen de dosificación prescrito. Concretamente cuando la dosificación prescrita aumenta o disminuye durante el período de tratamiento, el consentimiento del paciente puede perderse debido a la no disponibilidad, o la incomodidad en la obtención, de la dosificación apropiada de la medicación prescrita en diferentes momentos.

Por lo tanto sería beneficioso para los pacientes tener una unidad de liberación de fármaco que permita a los propios pacientes regular la cantidad de fármaco a administrar. Semejante capacidad permitiría a los pacientes utilizar la misma unidad de liberación de fármaco a lo largo de todo el período de tratamiento incluso cuando se prescriban cambios en la dosificación durante ese tiempo. Los pacientes en tales circunstancias tendrían la conveniencia y la eficacia de coste de obtener en una unidad y al mismo tiempo las diferentes dosificaciones de su fármaco prescrito que serían necesarias durante su período de tratamiento.

Una contribución valiosa a la técnica sería por lo tanto el desarrollo de un sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral que contenga al menos dos compartimentos de liberación inmediata sustancialmente envueltos por un compartimento de liberación prolongada graduado que facilite la separación del sistema de liberación de fármaco múltiple en envases de dosificación de fármaco individuales para la administración oral de la dosificación prescrita, cada uno de los cuales muestra un perfil de liberación del agente activo equivalente, y preferiblemente idéntico, comparados entre sí y con el del sistema múltiple completo.

Compendio de la invención

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es una unidad de liberación de fármaco individual adecuada para la administración oral que los pacientes puedan separar en envases de dosificación de fármaco individuales. Estos envases de dosificación de fármaco individuales pueden mostrar un perfil de liberación equivalente, y preferiblemente

ES 2 278 455 T3

idéntico, para el agente activo cuando se comparan entre sí o cuando se comparan con el sistema de liberación de fármaco múltiple intacto, completo. La presente invención logra este objetivo por medio de un sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral que comprende al menos dos compartimentos de liberación inmediata sustancialmente envueltos por un segundo compartimento de liberación prolongada graduado, donde el compartimento de liberación prolongada está graduado de manera que el sistema de liberación del agente activo esté separado a lo largo de la graduación en secciones, cada sección contiene un compartimento de liberación inmediata sustancialmente envuelto por el compartimento de liberación prolongada y donde cada uno de los al menos dos compartimentos de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el compartimento de liberación prolongada graduado comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla comprimida con una combinación de un polímero hidrófilo y un material hidrófobo.

El compartimento de liberación prolongada graduado de la invención permite la separación del sistema de liberación de fármaco múltiple en envases de dosificación de fármaco individuales para la administración oral de la dosificación prescrita, cada uno de los cuales puede mostrar un perfil de liberación equivalente, y preferiblemente idéntico, para el agente activo comparando uno con otro y con el del sistema múltiple completo.

El compartimento de liberación prolongada comprende una combinación de un polímero hidrófobo y un material hidrófobo. El polímero o los polímeros hidrófilos se disuelven hasta debilitar el compartimento de liberación prolongada, mientras el material hidrófobo retrasa el agua, ayudando de este modo a conservar la integridad del sistema de liberación de fármaco.

Cada compartimento de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el compartimento de liberación prolongada graduado comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla comprimida con la combinación de un polímero hidrófilo y un material hidrófobo.

En una realización preferida adicional, cada compartimento de liberación inmediata comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla comprimida con un polímero. Variando la composición del polímero o los polímeros en los compartimentos de liberación inmediata y/o la composición relativa del polímero hidrófilo y el material hidrófobo en el compartimento de liberación prolongada, se pueden ajustar los respectivos períodos de tiempo para la disolución del agente activo o el efecto de estallido.

En una realización preferida de la invención reivindicada, el agente activo contenido en el sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser un fármaco. En otras realizaciones ese fármaco puede ser un fármaco terapéutico o profiláctico.

En una realización preferida de la invención reivindicada, el fármaco del sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser diltiazem, trapidil, urapidil, benzydaron, dipiridamol, isosorbida mononitrato, o lidoflazina. En otra realización, el fármaco puede ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (FAINE) o un fármaco antiinflamatorio esteroideo. En una realización, el fármaco antiinflamatorio esteroideo puede ser diclofenaco sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, piroxicam, motrin, o naproxeno. En otra realización más, el fármaco puede ser acetaminofeno, aldosterona, alprenolol, amitriptilina, aspirina, beclometasona, dipropionato, bromocriptina, butorfanol tartrato, clorometiazol, clorfeniramina, clorpromazina HCl, cimetidina, codeína, cortisona, ciclobenzamina HCl, desmetilimipramina, dextropropoxifeno, dihidroergotamina, diltiazem HCl, dobutamina HCl, domperidona, dopamina HCl, doxepina HCl, epinefrina, mesilatos ergoloides, ergotamina tartrato estradiol, etinilestradiol, flunisolida, fluorouracilo, flurazepam HCl, 5-fluoro-21-desoxiuridina, furosemida, glipizida, gliburida, gliceril trinitrato, guanetidina sulfato, hidralazina HCl, imipramina HCl, indoramin, isoetorina HCl, isoetorina mesilato, isoprenalina, isoproterenol sulfato, isosorbida dinitrato, levorfan tartrato, levodopa, lidocaína HCl, lignocaína, lorcaínida, meperidina HCl, 6-mercaptapurina, metaproterenol sulfato, metoxamina HCl, metilfenidato, metilprednisolona, metiltestosterona mesilato, metoclopramida, metoprolol tartrato, morfina sulfato, nalbufina HCl, naloxona HCl, neoestigmina, nifedipina, nitrendipina, nitroglicerina, norepinefrina bitartrato, noretindrona, nortriptileno HCl, oxprenolol, oxifenbutazona, penicilamina, pentazocina HCl, pentazocina lactato, pentobarbital, petnidina, fenacetin, fentolamina HCl, fentolamina mesilato, fenilefrina HCl, fenilefrina bitartrato, fenitoína, pindolal, prazosin, prednisona, progesterona, propoxifeno HCl, propoxifeno napsilato, propranolol HCl, quinidina, reserpina, ritodrina HCl, salicilamida, salbutamol, secobarbital, testosterona, terbutalina, timolol maleato, tolbutamida, o verapamil HCl.

En otra realización preferida de la invención reivindicada, el agente activo puede ser preferiblemente isosorbida-5-mononitrato.

En una realización preferida, el agente activo del sistema de liberación de fármaco múltiple puede mostrar el siguiente perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución de tipo 2 (paleta) según la U.S. Pharmacopeia XXII a 37°C ± 0,5°C en agua desionizada a 75 rotaciones por minuto:

de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 90% de dicho agente activo es liberado entre 1 hora y 16 horas de la medición en dicho aparato; y

ES 2 278 455 T3

de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 100% de dicho agente activo es liberado entre 1,5 horas y 28 horas después de la medición en dicho aparato.

5 En semejante realización preferida, el agente activo de dicho sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser isosorbida-5-mononitrato.

10 En otra realización preferida más, el agente activo del sistema de liberación de fármaco múltiple puede mostrar el siguiente perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución de tipo 2 (paleta) según la U.S. Pharmacopeia XXII a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en agua desionizada a 75 rotaciones por minuto:

15 de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 75% de dicho agente activo es liberado entre 1 hora y 5 horas de medición en dicho aparato; y

20 no menos de aproximadamente el 90% de dicho agente activo es liberado después de 6 horas de medición en dicho aparato.

25 En una realización preferida de la invención reivindicada, el polímetro del sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser ácido algínico, sal de calcio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de carboximetilcelulosa, goma guar, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, etilcelulosa, gelatina hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, goma laca, o zeína, y preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.

30 En otra realización preferida más, el polímero hidrófilo del sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser carboximetilcelulosa, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, o povidona, y preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.

35 En una realización preferida de la invención reivindicada, el material hidrófobo del sistema de liberación de fármaco múltiple puede ser cera carnauba, etilcelulosa, gliceril palmitoestearato, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, cera microcristalina, polimetacrilatos, o ácido esteárico, y preferiblemente aceite vegetal hidrogenado.

40 La presente invención también logra estos y otros objetivos por medio de un método para preparar un sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral que se compone de las etapas de: combinar una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un polímero para formar al menos dos compartimentos de liberación inmediata; combinar una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal aceptable del mismo, y un polímero hidrófilo y un material hidrófobo para formar un compartimento de liberación prolongada; recubrir a presión el compartimento de liberación prolongada para envolver sustancialmente los al menos dos compartimentos de liberación inmediata, y graduar el compartimento de liberación prolongada de manera que los compartimentos de liberación inmediata sean separables.

45 En una realización preferida, el método para preparar un sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral puede incluir combinar mediante mezcla, recubrimiento total perforado, recubrimiento de partículas fluidificado, granulación en mojado, granulación en lecho fluido, o granulación en seco según los métodos reconocidos en la técnica.

50 Otros objetos, rasgos y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. La descripción detallada y los ejemplos específicos, no obstante, indican solamente las realizaciones preferidas de la invención.

Descripción de los dibujos

55 La Figura 1 es un esquema de una realización preferida del sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral, que contiene dos compartimentos de liberación inmediata sustancialmente envueltos por un compartimento de liberación prolongada graduado. El compartimento de liberación prolongada graduado de la invención permite la separación del sistema de liberación de fármaco múltiple en envases de dosificación de fármaco individuales para la administración oral de la dosificación prescrita, cada uno de los cuales puede mostrar un perfil de liberación equivalente, y preferiblemente idéntico, para el agente activo comparando uno con otro y con el del sistema múltiple completo.

60 En esta realización preferida, el sistema múltiple consiste en una tableta oblonga graduada en el medio para permitir la fácil rotura de la tableta. Cada mitad de la tableta contiene un compartimento de liberación inmediata localizado concéntricamente en los bordes de la tableta redonda, permitiendo una pared ligeramente más gruesa desde el borde central cuando la tableta se rompe por la mitad. La distancia entre los compartimentos de liberación inmediata no necesitan ser mayores de dos veces la distancia entre la interfaz de los compartimentos de liberación inmediata y de liberación prolongada y que la del compartimento de liberación prolongada y la superficie externa o el compartimento cosmético opcional, con tal que una vez separados, cada envase de dosificación de fármaco individual pueda mostrar un perfil de liberación equivalente, y preferiblemente idéntico, para el agente activo comparándolos entre sí y con el del sistema múltiple completo.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el perfil de disolución *in vitro* (% disuelto *versus* tiempo) de tabletas de liberación prolongada de isosorbida mononitrato (Lotes 127-19A y 127-19B), según una realización de la presente invención, en agua desionizada utilizando un aparato de disolución de tipo 2 (método de la paleta) a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ a 75 rotaciones por minuto (rpm). Ver U.S. Pharmacopeia XXII <711> Dissolution.

5

La Figura 3 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución *in vitro* (% disuelto *versus* tiempo) de un sistema de liberación de fármaco múltiple completo que contiene dos compartimentos de liberación inmediata (comprendiendo cada uno el agente activo isosorbida mononitrato) (Lote 127-19A “tableta entera”), y un envase de dosificación de fármaco individual del mismo después de la separación (Lote 127-19A “media tableta”), según las respectivas realizaciones de la presente invención, en agua desionizada utilizando un aparato de disolución de tipo 2 (método de paletas) a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ a 75 rotaciones por minuto (rpm). Ver U.S. Pharmacopeia XXII <711> Dissolution.

10

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

15

Según la presente invención, el término “agente activo” incluye uno o más fármacos, sus sales, formas profármaco, metabolitos, y derivados farmacéuticamente aceptables.

20

Los agentes activos incluyen compuestos terapéuticos o profilácticos como los descritos en Physicians’ Desk Reference, incluyendo muy preferiblemente (pero no limitados a) aquellos prescritos para la prevención y/o el tratamiento de la angina y la hipertensión: diltiazem, trapidil, urapidil, benzydaron, dipiridamol, isosorbida mononitrato, y lidoflazina; y aquellos prescritos para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FFAINE) y fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como diclofenaco sódico, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, piroxicam, motrin, y naproxeno, y combinaciones de los mismos.

25

El agente activo de la presente invención también incluye preferiblemente fármacos que están sujetos al efecto del primer pase. Varios ejemplos de tales fármacos incluyen (pero no están limitados a) acetaminofeno, aldosterona, alprenolol, amitriptilina, aspirina, beclometasona, dipropionato, bromocriptina, butorfanol tartrato, clormetiazol, clorfeniramina, clorpromazina HCl, cimetidina, codeína, cortisona, ciclobenzamina HCl, desmetilimipramina, dextropropoxifeno, dihidroergotamina, diltiazem HCl, dobutamina HCl, domperidona, dopamina HCl, doxepina HCl, epinefrina, ergoloide mesilatos, ergotamina tartrato estradiol, etinilestradiol, flunisolida, fluorouracilo, flurazepam HCl, 5-fluoro-21-desoxiuridina, furosemida, glipizida, gliburida, gliceril trinitrato, guanetidina sulfato, hidralazina HCl, imipramina HCl, indoramin, isoetorina HCl, isoetorina mesilato, isoprenalina, isoproterenol sulfato, isosorbida dinitrato, levorfan tartrato, levodopa, lidocaína HCl, lignocaína, lorcaínida, meperidina HCl, 6-mercaptopurina, metaprotrenol sulfato, metoxamina HCl, metilfenidato, metilpreonisolona, metiltestosterona mesilato, metoclopramida, metoprolol tartrato, morfina sulfato, nalbufina HCl, naloxona HCl, neoestigma, nifedipina, nitrendipina, nitroglicerina, norepinefrina bitartrato, noretindrona, nortriptileno HCl, oxprenolol, oxifenbutazona, penicilamina, pentazocina HCl, pentazocina lactato, pentobarbital, petnidina, fenacetina, fentolamina HCl, fentolamina mesilato, fenilefrina HCl, fenilefrina bitartrato, fenitoína, pindolal, prazosin, prednisona, progesterona, propoxifeno HCl, propoxifeno napsilato, propranolol HCl, quinidina, reserpina, ritodrina HCl, salicilamida, salbutamol, secobarbital, testosterona, terbutalina, timolol maleato, tolbutamida, y verapamil HCL.

30

35

40

45

En una realización preferida de la presente invención, el agente activo puede incluir el fármaco, isosorbida-5-mononitrato, un nitrato orgánico, que es un vasodilatador que afecta tanto a arterias como a venas. La fórmula empírica es $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$ y el peso molecular es 191,14. El nombre químico para la isosorbida mononitrato es 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol 5-nitrato.

50

55

La isosorbida mononitrato es el principal metabolito activo de la isosorbida dinitrato y la mayor parte de la actividad clínica del dinitrato puede ser atribuible al mononitrato. Una acción farmacológica principal de la isosorbida mononitrato es la relajación del músculo liso vascular y la consiguiente dilatación de las arterias y venas periféricas, especialmente las últimas. Se sabe que la dilatación de las venas promueve la reunión de la sangre periférica y disminuye el retorno venoso al corazón, reduciendo de ese modo la presión ventricular izquierda y diastólica y la presión capilar pulmonar en cuña (precarga). La relajación arteriolar reduce la resistencia vascular sistémica, la presión arterial sistólica, y la presión arterial media (postcarga). También se produce la dilatación de las arterias coronarias. La importancia relativa de la reducción de la precarga, la reducción de la postcarga, y la dilatación coronaria permanece indefinida. El mecanismo por el cual la isosorbida mononitrato alivia la angina de pecho no se conoce completamente.

60

La isosorbida mononitrato es rápida y completamente absorbida del tracto gastrointestinal. En humanos, la isosorbida mononitrato no está sometida al metabolismo de primer pase en el hígado. La vida media de eliminación total de isosorbida mononitrato es de aproximadamente 6 horas. La tasa de aclaramiento es la misma en adultos jóvenes sanos, y en pacientes con diversos grados de disfunción renal, hepática, o cardíaca.

65

Según la presente invención, el término “polímero” incluye sustancias poliméricas individuales o múltiples, que pueden hincharse, gelificarse, degradarse o erosionarse en contacto con un entorno acuoso (v.g., agua), tal como uno o más de ácido alginico, sal de calcio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de carboximetilcelulosa, goma guar, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, goma laca, y zeína, y combinaciones de los mismos.

ES 2 278 455 T3

Los “polímeros hidrófilos” de la presente invención incluyen uno o más de carboximetilcelulosa, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, y povidona. Los “materiales hidrófobos” de la presente invención incluyen uno o más de cera carnauba, etilcelulosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, cera microcristalina, polimetacrilatos, y ácido esteárico.

5

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, utilizando la descripción anterior, puede poner en práctica la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitantes del resto de la descripción en modo alguno.

10 Ejemplos

El método de más abajo se empleó para obtener un sistema de liberación de fármaco múltiple, cuya composición se muestra en las tablas inmediatamente después en la Tabla 1:

15 *Compartimento de Liberación inmediata.* Primero se mezcló isosorbida mononitrato con dióxido de silicio en una mezcladora en V Patterson-Kelley junto con celulosa microcristalina, sal de sodio de croscarmelosa, y estearato de magnesio durante 15 minutos. La mezcla en polvo se comprimió después utilizando un troquel Manesty Dry-cota con un diámetro 0,4 cm (3/16”), redondo, plano y se ajustó el punzón. La dureza de las tabletas se mantuvo a 4 ± 2 kp.

20 *Compartimento de Liberación Inmediata Más Compartimento de Liberación Prolongada.* Se mezcló isosorbida mononitrato con dióxido de silicio en una mezcladora en V Patterson-Kelley junto con hidroxipropilmetilcelulosa 2208, celulosa microcristalina, aceite vegetal hidrogenado, y estearato de magnesio durante 15 minutos. Las tabletas núcleo se recubrieron a presión utilizando troqueles en forma de cápsula Korsch Core Coater de 0,7 x 0,4 cm (5/16” x 3/4”). La dureza de las tabletas se mantuvo a 12 ± 4 kp.

25 Además, la formulación de los respectivos compartimentos de liberación se puede producir mediante métodos de granulación apropiados. En la granulación en húmedo, las soluciones del agente de unión (polímero) se añaden con agitación hasta que la masa tiene la consistencia de nieve mojada o azúcar moreno. El material granulado en húmedo se hace pasar a la fuerza a través de un dispositivo tamizador. El material húmedo de la etapa de molienda se seca colocándolo en un recipiente a una temperatura controlada. Después de secar, se reduce el tamaño de partícula del material granulado haciéndolo pasar a través de un dispositivo tamizador. Se añade lubricante, y después la mezcla final se comprime.

30 En la granulación en lecho fluidificado, las partículas de material inerte y/o agente activo se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente. Mientras las partículas están suspendidas, los materiales granuladores comunes en solución se rocían a la columna. Hay una construcción de la partícula gradual en un conjunto controlado de condiciones que dan como resultado la granulación de la tableta. Después de secar y añadir lubricante, el material granulado está listo para la compresión.

40 En la granulación en seco, el agente activo, el diluyente, y el lubricante se combinan y se comprimen en tabletas grandes. Las tabletas grandes comprimidas son pulverizadas a través de un tamiz de malla deseable mediante un equipo de tamizado. Se añade algo más de lubricante al material granulado y se mezcla suavemente. Después el material es comprimido en tabletas.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

TABLA 1

	CANTIDAD/TABLETA	
	Ejemplo núm. 1	Ejemplo núm. 2
Compartimento de Liberación Inmediata (IR)	Lote 127-13	Lote 127-13
Isosorbida-5-mononitrato 80% p/lactosa	25,0 mg	25,0 mg
Sal de sodio de Croscarmelosa	1,1 mg	1,1 mg
Celulosa Microcristalina	28,2 mg	28,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,2 mg	0,2 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg	0,5 mg
Total:	55,0 mg	55,0 mg
Compartimento IR Más Compartimento Liberación prolongada (ER)	Lote 127-19A	Lote 127-19B
Compartimento (dos núcleos)	110,0 mg	110,0 mg
Isosorbida-5-mononitrato 80% p/lactosa	37,5 mg	37,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2208	201,6 mg	288,0 mg
Celulosa Microcristalina	245,5 mg	245,5 mg
Aceite vegetal hidrogenado, tipo 1	223,2 mg	136,8 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,6 mg	3,6 mg
Estearato de magnesio	7,2 mg	7,2 mg
Colorante azul	1,4 mg	1,4 mg
Total:	830,0 mg	830,0 mg

La invención ha sido descrita ampliamente e ilustrada en referencia a las realizaciones representativas descritas antes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de liberación de agente activo múltiple para la administración oral, que comprende al menos dos compartimentos de liberación inmediata sustancialmente envueltos por un compartimento de liberación prolongada graduado, donde el compartimento de liberación prolongada está graduado de manera que cuando el sistema de liberación del agente activo se separa a lo largo de la graduación en secciones, cada sección contiene un compartimento de liberación inmediata sustancialmente envuelto por el compartimento de liberación prolongada y donde cada uno de los al menos dos compartimentos de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el compartimento de liberación prolongada graduado comprende una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla comprimida con una combinación de un polímero hidrófilo y un material hidrófobo.

2. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 1, donde cada uno de los al menos dos compartimentos de liberación inmediata comprende la cantidad eficaz de un agente activo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en una mezcla comprimida con un polímero.

3. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y povidona.

4. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde, el material hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en cera carnauba, etilcelulosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, cera microcristalina, polimetacrilato y ácido esteárico.

5. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 2, donde el polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido algínico, sal de calcio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de carboximetilcelulosa, sal de sodio de croscarmelosa, goma guar, metilcelulosa, celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilato, povidona, goma laca y zeína.

6. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente activo es un fármaco.

7. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 6, donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en diltiazem, trapidil, urapidil, benziodarona, dipiridamol, isosorbida mononitrato y lidoflazina.

8. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 6, donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un fármaco antiinflamatorio esteroideo.

9. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según la reivindicación 6, donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en acetaminofeno, aldosterona, alprenolol, amitriptilina, aspirina, beclometasona, dipropionato, bromocriptina, butorfanol tartrato, clormetiazol, clorfeniramina, clorpromazina HCl, cimetidina, codeína, cortisona, ciclobenzamina HCl, desmetilimipramina, dextropropoxifeno, dihidroergotamina, diltiazem HCl, dobutamina HCl, domperidona, dopamina HCl, doxepina HCl, epinefrina, ergoloide mesilatos, ergotamina tartrato estradiol, etinilestradiol, flunisolida, fluorouracilo, flurazepam HCl, 5-fluoro-21-desoxiuridina, furosemida, glipizida, gliburida, gliceril trinitrato, guanetidina sulfato, hidralazina HCl, imipramina HCl, indoramina, isoetorina HCl, isoetorina mesilato, isoprenalina, isoproterenol sulfato, isosorbida dinitrato, levalorfan tartrato, levodopa, lidocaína HCl, lignocaína, lorcaína, meperidina HCl, 6-mercaptapurina, metaproterenol sulfato, metoxamina HCl, metilfenidato, metilpreonisolona, metiltestosterona mesilato, metoclopramida, metoprolol tartrato, morfina sulfato, nalbufina HCl, naloxona HCl, neoestigmina, nifedipina, nitrendipina, nitroglicerina, norepinefrina bitartrato, noretindrona, nortriptileno HCl, oxprenolol, oxifenbutazona, penicilamina, pentazocina HCl, pentazocina lactato, pentobarbital, petnidina, fenacetina, fentolamina HCl, fentolamina mesilato, fenilefrina HCl, fenilefrina bitartrato, fenitoína, pindolal, prazosin, prednisona, progesterona, propoxifeno HCl, propoxifeno napsilato, propranolol HCl, quinidina, reserpina, ritodrina HCl, salicilamida, salbutamol, secobarbital, testosterona, terbutalina, timolol maleato, tolbutamida, y verapamil HCl.

10. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 2-9, donde el agente activo muestra el siguiente perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución de tipo 2 con paletas según U.S. Pharmacopeia XXII a 37°C ± 0,5°C en agua desionizada a 75 rotaciones por minuto:

de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 90% del agente activo es liberado entre 1 hora y 16 horas de la medición en el aparato; y

de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 100% del agente activo es liberado entre 1,5 horas y 28 horas de la medición en el aparato.

ES 2 278 455 T3

11. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 2-9, donde el agente activo muestra el siguiente perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución de tipo 2 con paletas según U.S. Pharmacopeia XXII a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en agua desionizada a 75 rotaciones por minuto:

5 de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 75% del agente activo es liberado entre 1 hora y 5 horas de medición en el aparato; y

no menos de aproximadamente el 90% del agente activo es liberado después de 6 horas de medición en el aparato.

10 12. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 2-11, donde cada sección del sistema de liberación de agente activo separada muestra un perfil de liberación equivalente para el agente activo cuando se comparan entre sí.

15 13. Un sistema de liberación de agente activo múltiple según cualquiera de las reivindicaciones 2-11, donde cada sección del sistema de liberación de agente activo separada muestra un perfil de liberación equivalente para el agente activo cuando se comparan entre sí y cuando se comparan con el sistema de liberación de agente activo en su totalidad.

14. Un método para preparar un sistema de liberación de fármaco múltiple adecuado para la administración oral que comprende las etapas de:

20

(a) combinar una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un polímero para formar al menos dos compartimentos de liberación inmediata;

25

(b) combinar una cantidad eficaz de un agente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un polímero hidrófilo y un material hidrófobo para formar un compartimento de liberación prolongada;

(c) recubrir a presión dicho compartimento de liberación prolongada para envolver sustancialmente dichos al menos dos compartimentos de liberación inmediata, y;

30

(d) graduar dicho compartimento de liberación prolongada de manera que dichos compartimentos se liberación prolongada sean separables.

15. Un método según la reivindicación 14, donde dicha combinación se selecciona del grupo que consiste en mezclado, recubrimiento total perforado, recubrimiento de partículas fluidificado, granulación en mojado, granulación en lecho fluido y granulación en seco.

35

16. Un método según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, donde dicho agente activo es un fármaco como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7-9.

17. Un método según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, donde dicho agente activo es isosorbida-5-mononitrato.

40

18. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde dicho polímero hidrófilo se define como en la reivindicación 3.

45

19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 14-18, donde dicho material hidrófobo se define como en la reivindicación 4.

20. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 14-19, donde dicho polímero se define como en la reivindicación 5.

50

55

60

65

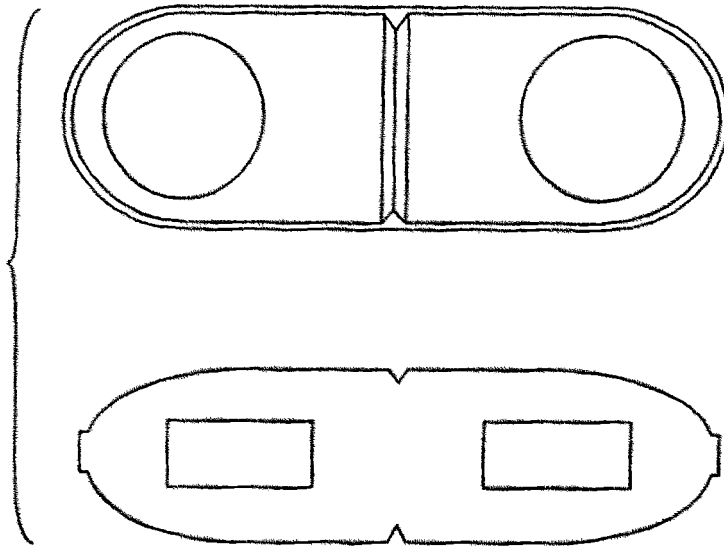


FIG. 1

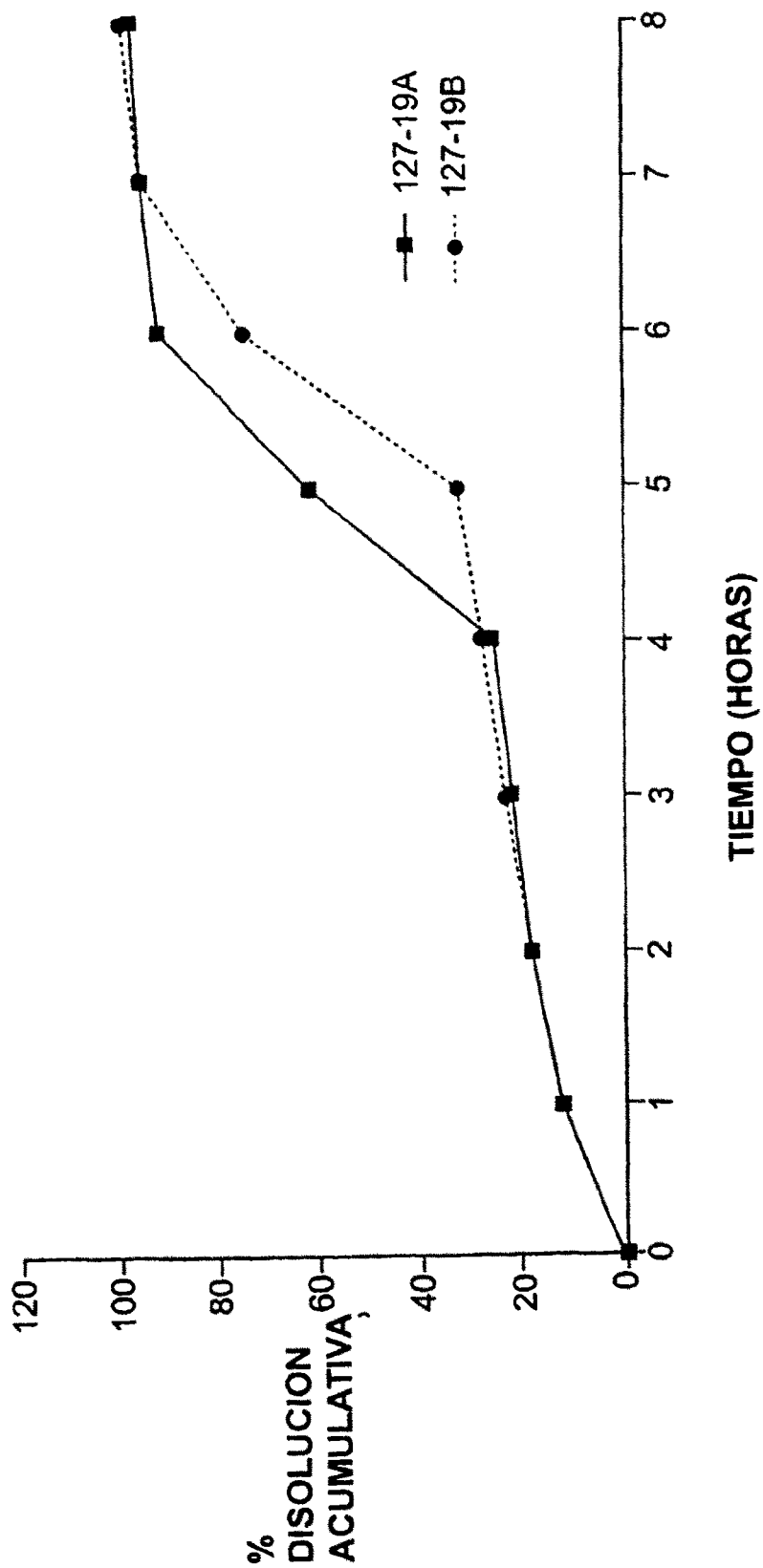


FIG. 2

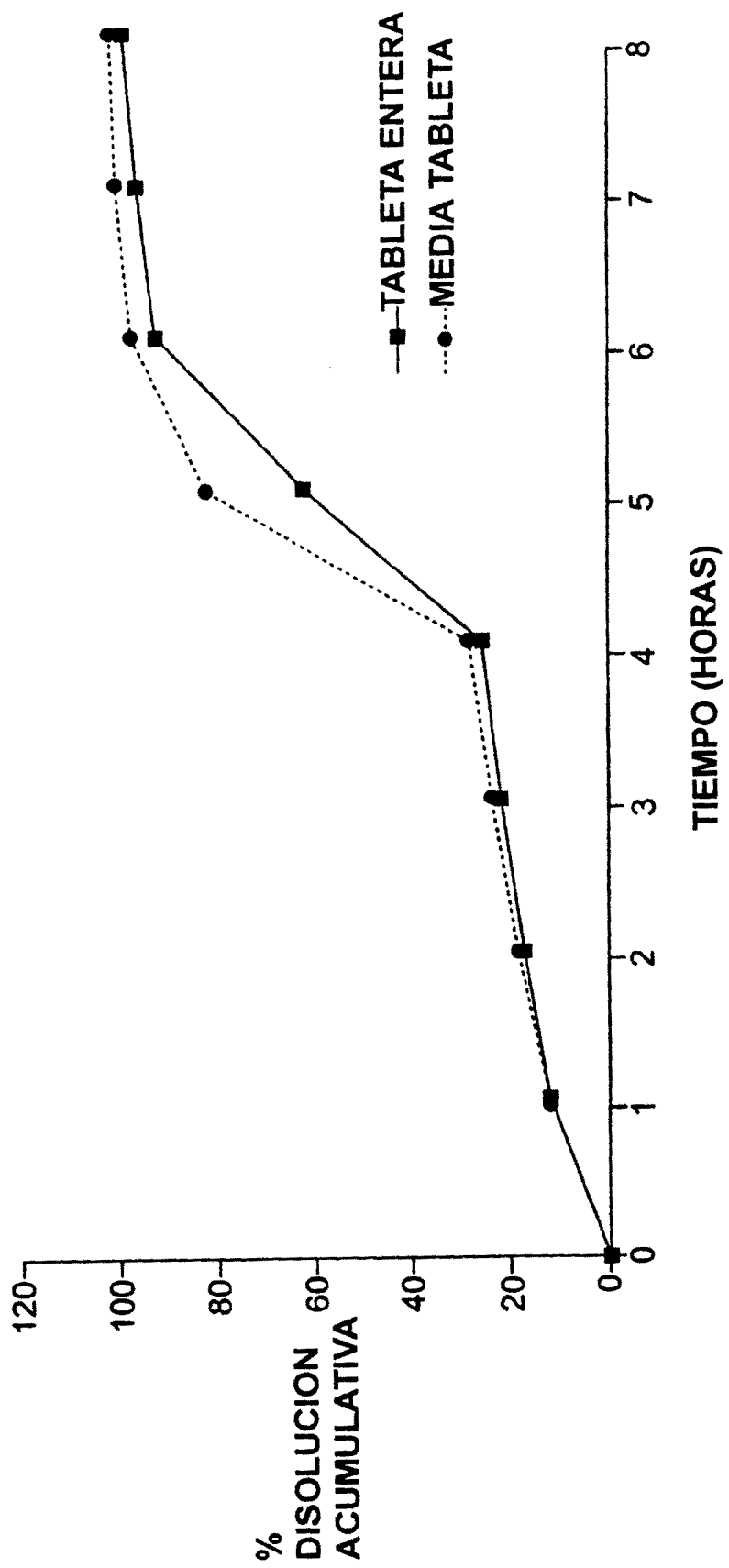


FIG. 3