



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 438**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00971290 .2**

86 Fecha de presentación : **27.09.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1216032**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.06.2002**

54 Título: **Formulaciones orales de liberación controlada.**

30 Prioridad: **29.09.1999 GB 9923045**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Shah, Rajen;**
Khanna, Satish, Chandra;
Kalb, Oskar y
Ogorka, Jörg

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Formulaciones orales de liberación controlada.

5 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica oral de liberación controlada y más particularmente a una dosificación unitaria que al administrarla libera rivastigmina de un modo controlado temporalmente.

Las formulaciones de liberación controlada pueden formularse teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- 10 a) el tiempo hasta la liberación del agente activo (tiempo de espera o tiempo de retardo)
- b) la velocidad de liberación de agente activo (rápida o lenta)
- 15 c) la duración de liberación del agente activo (prolongada o breve)

Tales aspectos pueden observarse en pruebas de disolución *in vitro* estándar, por ejemplo en agua o, si se desea, en fluidos corporales, por ejemplo jugos gástricos artificiales.

20 Poco se ha publicado sobre formulaciones de liberación controlada temporalmente fiables que permitan una liberación en un momento predeterminado de una dosis simple o dosis repetidas de agentes activos. Existe una necesidad de tales formulaciones que sean aceptables comercialmente.

25 Después de probar intensivamente, se ha encontrado ahora que es posible producir una composición farmacéutica capaz de liberar rivastigmina en un momento específico, es decir, con un retardo temporal o tiempo de espera, por ejemplo, de forma sustancialmente independiente de la concentración y el tipo de iones presentes en el ambiente gastrointestinal, por ejemplo, iones hidrógeno e iones hidroxilo, es decir, independientemente del pH, iones fosfato, y también independientemente de enzimas, presentes en el fluido corporal circundante.

30 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene rivastigmina como un agente farmacéuticamente activo y un revestimiento que comprende una película interna y una película externa, en donde la película interna comprende acetato de celulosa y es permeable al agua y los fluidos corporales e impide la salida de la rivastigmina disuelta fuera del núcleo y la película externa comprende etilcelulosa y es permeable al agua y los fluidos corporales.

35 La presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende

un primer componente que comprende rivastigmina en el que de 70 a 95% de dicho agente activo en el primer componente se libera en agua en menos de 3 a 4 horas,

40 un segundo componente que comprende rivastigmina, un agente inductor de ósmosis soluble en agua y

un excipiente hinchable en agua, teniendo dicho segundo componente un revestimiento que, al ser penetrado por los fluidos acuosos, se rompe después de un cierto período debido al hinchamiento del excipiente hinchable y libera rivastigmina en un momento predeterminado.

50 Por “en menos de 3 a 4 horas” se entiende que al final de un período de 3 a 4 horas se ha liberado la dosis especificada de agente activo, por ejemplo, >80% o >85%.

En una modalidad, el revestimiento del segundo componente es una película, por ejemplo una membrana semipermeable. El excipiente hinchable se hincha en presencia de agua o fluido corporal que penetra a través del revestimiento y crea presión mecánica dentro del segundo componente haciendo de ese modo que el revestimiento sufra ruptura o rotura y el sistema se abra, por ejemplo, como una tapa de una caja. Además, el excipiente hinchable puede actuar como un agente osmótico que aspira el agua hacia el segundo componente. El grosor del revestimiento es uno de los parámetros que controla el retardo temporal, dando como resultado más revestimiento un retardo temporal más prolongado.

60 Se apreciará que el término “ruptura” se refiere preferiblemente a fractura pero también puede referirse a cualquier sistema pelicular que rápidamente (por ejemplo a lo largo de 30 minutos o menos) se disuelva o desaparezca o cambie sus propiedades para permitir la salida del agente activo.

La primera película (interna) puede estar, por ejemplo, directamente en contacto con el núcleo y es una membrana semipermeable. Las películas usadas en esta modalidad pueden ser, por ejemplo, de 2 a 5 veces más delgadas que la usada en una modalidad de una sola película. Tal composición puede proporcionar, si se desea, tiempos de retardo más prolongados para el segundo componente con una buena liberación de la segunda dosis de agente activo. Proporciona además ciertas ventajas como, por ejemplo, reducir la cantidad de revestimiento usada.

Por “primer componente” se entiende un componente capaz de liberar inmediatamente o de manera controlada, por ejemplo, liberación sostenida, una primera dosis terapéuticamente eficaz de rivastigmina cuando dicho primer componente se pone en contacto con agua o fluidos corporales.

5 Por “segundo componente” se entiende un componente capaz de liberar inmediatamente o de manera controlada, por ejemplo, liberación sostenida, una segunda dosis terapéuticamente eficaz de rivastigmina cuando dicho segundo componente se pone en contacto con agua o fluidos corporales.

10 Por “membrana semipermeable” se entiende una membrana adecuada para el paso del agua (o el fluido corporal) hacia un núcleo que contiene agente activo que está revestido con dicha membrana e impide la salida de un agente activo disuelto fuera del núcleo.

15 Por “película”, “revestimiento pelicular” o “membrana” se entiende, a no ser que se indique otra cosa, un revestimiento que se aplica sobre un componente nuclear, por ejemplo el primer o segundo componente.

Por “tiempo de retardo o tiempo de espera” se entiende la duración de tiempo entre la administración de la composición y la liberación de una dosis eficaz de rivastigmina desde el primer o segundo componente.

20 Un experto en la técnica apreciará que pueden obtenerse diversos perfiles plasmáticos variando, por ejemplo:

- la composición de los componentes primero y/o segundo, por ejemplo, la naturaleza y la cantidad de excipiente
- 25 - el tiempo de retardo
- el tipo de membrana semipermeable y/o no semipermeable
- la velocidad y la naturaleza del comienzo de la liberación de rivastigmina (por ejemplo, rápida, lenta, exponencial, logarítmica, lineal), que puede depender de la velocidad de ruptura de la membrana.
- 30

La composición de acuerdo con la presente invención se usa para administrar rivastigmina (Exelon®) que es útil en el tratamiento de pacientes con demencia de suave a moderadamente intensa de tipo Alzheimer, también conocida como enfermedad de Alzheimer.

35 La rivastigmina puede administrarse como el hidrogenotartato (hta) en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, una cápsula de liberación inmediata, a una dosis de 0,5 mg a 6 mg dos veces al día.

Poco se ha publicado con detalle sobre las propiedades biofarmacéuticas de las rivastigmina en seres humanos. 40 Se absorbe rápidamente y completamente. Se ha encontrado que se metaboliza principalmente a través de hidrólisis por esterases, por ejemplo, acetil y butiril colinesterasa, y tiene una semivida plasmática de 1 hora. Es objeto de metabolismo presistémico y sistémico. Se ha encontrado ahora que pueden producirse formulaciones de liberación sostenida de rivastigmina con propiedades ventajosas, por ejemplo mejor tolerabilidad. Puede efectuarse una prueba adecuada en perros beagle en ayunas.

45 De acuerdo con la presente invención, la rivastigmina puede usarse en la forma de la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, se usa el hidrogenotartato (hta).

La composición de la invención permite, por ejemplo, la fabricación de formas orales farmacéuticas de una vez 50 al día para pacientes que tienen que tomar más de una dosis de un agente activo al día, por ejemplo, en momentos específicos, de modo que su tratamiento se simplifica. Con tales composiciones la tolerabilidad puede mejorarse, por ejemplo con rivastigmina, y esto puede permitir una dosis de partida superior y un número reducido de etapas de valoración de la dosis.

55 El primer componente puede producirse, por ejemplo, mediante cualesquiera métodos convencionales para proporcionar las características de liberación controlada deseadas. Puede producirse en forma sólida, por ejemplo, una tableta (por ejemplo, una tableta de matriz), partículas revestidas (por ejemplo, gránulos inertes (non-pareilles)) o pellas, por ejemplo pellas revestidas.

60 En una modalidad de dicho primer componente, el agente activo se incorpora en una sustancia hidrófila que forma una sustancia de tipo gel al entrar en contacto con agua, por ejemplo, que puede estar presente en una relación de 10 a 50%, por ejemplo, de 15 a 45%, en peso del primer componente, por ejemplo, en la forma de una formulación de tableta de liberación controlada, por ejemplo, una tableta de matriz.

65 Pueden usarse sustancias formadoras de gel hidrófilas comúnmente usadas en formulaciones de tabletas y se hace referencia a la amplia bibliografía sobre sustancias adecuadas, véanse, en particular, “Lexicon der Hilfstoffe” de Fiedler, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996 y “Handbook of Pharmaceutical Excipients” Wade y Weller Ed. (1994).

ES 2 299 438 T3

Sustancias formadoras de gel hidrófilas preferidas que pueden usarse para el primer componente incluyen una o más gomas hidrófilas naturales, parcialmente o totalmente sintéticas, aniónicas o, preferiblemente, no iónicas, sustancias celulósicas modificadas o sustancias acuosas proteínicas tales como, por ejemplo, goma arábiga, goma de tragacanto, goma de algarrobo, goma guar, goma karaya, agar, peptina, carragenina, alginatos solubles e insolubles, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboxipolimetileno, gelatina. Se prefieren celulosas que incluyen metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y especialmente hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

Sustancias formadoras de gel hidrófilas especialmente preferidas que pueden usarse para el primer componente comprenden sustancias hinchables hidrófilas de alta viscosidad, por ejemplo, sustancias que tienen una viscosidad en el intervalo de 10.000 a 200.000 mPa-s, por ejemplo de 50.000 a 150.000 mPa-s, por ejemplo, 100.000 mPa-s. Una sustancia hinchable preferida que puede usarse es la hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, Methocel, por ejemplo, K100M (100.000 mPa-s/solución al 2% en agua a 20°C), que tiene un contenido de metoxilo de, por ejemplo, 15 a 30%, por ejemplo de 19 a 24%, y un contenido de hidroxipropoxilo de, por ejemplo, 5 a 15%, por ejemplo, de 7 a 12%. Sustancias hinchables con diversas viscosidades pueden prepararse según se describe en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller Ed. (1994).

La porción en peso de sustancias formadoras de gel hidrófilas en la formulación puede ser de 10 a 50%, por ejemplo, de 25 a 50%, preferiblemente 40%.

Dicho primer componente puede comprender de 3 a 20%, por ejemplo de 5 a 15%, por ejemplo de 6 a 13% en peso del agente activo, por ejemplo, hidrogenotartrato (hta) de rivastigmina.

También puede ser conveniente incorporar en el primer componente al menos uno de otros excipientes farmacéuticos solubles o insolubles como diluyentes de tabletas, tales como sulfato cálcico, fosfato cálcico, lactosa, manitol, sacarosa. Por ejemplo, celulosa microcristalina en polvo granular y/o polvo fino puede incorporarse, por ejemplo, de 10 a 50%. Por ejemplo, el polvo fino de celulosa microcristalina puede estar presente en un intervalo de 20 a 50%, por ejemplo de 30 a 40% en peso del primer componente y el polvo granular de microcelulosa en un intervalo de 10 a 40%, por ejemplo de 20 a 30% en peso del primer componente.

Al menos un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio dispersado, talco, puede estar presente en un intervalo de 0,1 a 1% en peso del primer componente y al menos un lubricante de tabletas, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol, también puede estar presente en un intervalo de 0,1 a 1% en peso del primer componente, preferiblemente 0,5%.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener la siguiente característica de liberación de rivastigmina en agua o jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0,1 N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	30	28-35
	60	40-55
	120	58-75
	180	70-90
	240	80-95
	300	88-98
	360	>92

En una modalidad adicional del primer componente, el agente activo se incorpora en partículas revestidas que comprenden un revestimiento de difusión. El revestimiento puede estar adaptado para proporcionar la liberación controlada del agente activo. Pueden usarse adyuvantes de revestimiento, convenientemente usados en la formulación de revestimiento. Estos revestimientos pueden incluir además aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, cargas o diluyentes, tensioactivos y similares. Como desintegrantes, puede hacerse una mención particular a CMC-Ca, CMC-Na, PVP reticulada ((Crospovidone, Polyplasdone de Kollidon XL), ácido alginico, alginato sódico y goma guar, lo más preferiblemente PVP reticulada, Crospovidone, CMC reticulada y Ac-Di-Sol.

Como aglutinantes que pueden usarse en estos revestimientos, puede hacerse una mención particular a polisacáridos, por ejemplo almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, productos conocidos bajo las marcas comerciales registradas Avicel®, Filtrak®, Heweten® o Pharmacel®.

Preferiblemente, los núcleos que pueden usarse para el primer componente son inertes y solubles en agua. Típicamente, el diámetro es de aproximadamente 0,5 a 1,5 milímetros.

Los revestimientos que pueden usarse para el primer componente pueden comprender, por ejemplo, un derivado de celulosa, por ejemplo, que puede aplicarse como una película. Pueden usarse revestimientos celulósicos comunes y se hace referencia a la amplia bibliografía sobre sustancias que controlan la difusión adecuadas.

ES 2 299 438 T3

Como revestimiento celulósico para el primer componente, puede usarse un revestimiento que comprende etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (posteriormente en la presente memoria HPMC).

La etilcelulosa tiene preferiblemente un peso molecular de 10.000 a 15.000.000, por ejemplo de 50.000 a 1.000.000, por ejemplo de 75.000 a 80.000 daltons. Preferiblemente, es celulosa sustituida por alrededor de 2 a 3 grupos etoxi por unidad de sacárido. Preferiblemente, tiene un contenido de etoxi de 44-51%.

La etilcelulosa que se usa en los ejemplos es preferiblemente etilcelulosa N10 Brand Aqualon® N10 (disponible de Dow Chemicals Company).

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps. Preferiblemente, tiene un peso molecular de 10.000 a 1.500.000 daltons, por ejemplo de 100.000 a 1.000.000, por ejemplo de 300.000 a 800.000. Preferiblemente, es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad de 3 cps ó 5 cps.

Las partículas pueden tener un revestimiento de difusión que comprende preferiblemente etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, en una relación de 15:1 a 1:1, por ejemplo de 9:1 a 1:1, por ejemplo de 8:1 a 2:1, por ejemplo de 7:1 a 3:1.

Las partículas pueden tener un revestimiento de fármaco (agente activo) que comprende preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa. El revestimiento de fármaco puede contener de aproximadamente 50 a 90% en peso de dicho agente activo, por ejemplo rivastigmina, por ejemplo de 50 a 80% en peso de rivastigmina. La cantidad de fármaco puede comprender, por ejemplo, 3-15% del núcleo.

Típicamente, la relación de revestimiento de fármaco a revestimiento de difusión es de 3:1 a 1:1.

Si se desea, puede estar presente un revestimiento protector entre el revestimiento de difusión y el revestimiento de fármaco. Puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa o etilcelulosa. La relación de revestimiento protector/revestimiento de difusión puede ser, por ejemplo, de 1:1 a 1:10, por ejemplo, de 1:2 a 1:8.

La sílice puede estar presente, por ejemplo, en de 10 a 70% en peso del revestimiento de película.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener una o más, por ejemplo, la totalidad de las siguientes características de liberación de rivastigmina en agua o jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0,1 N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
40	30	25-40
	60	45-65
	120	65-85
	180	75-95
45	240	75-96
	300	85-97
	360	87-98
	420	90-98
50	480	90-99

Como un ejemplo adicional, el primer componente en esta modalidad específica puede tener las siguientes características de liberación de rivastigmina en agua o jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0,1 N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
55	30	5-25
	60	25-45
	120	50-70
	180	65-80
60	240	70-90
	300	75-95
	360	80-90
	420	85-95
65	480	85-95

ES 2 299 438 T3

En una modalidad adicional del primer componente, la rivastigmina se incorpora en pellas, por ejemplo pellas extruidas, que pueden revestirse con un revestimiento de difusión como el descrito previamente. Las pellas pueden comprender rivastigmina en la misma forma que para las partículas. Puede comprender además aglutinantes como los mencionados anteriormente y diluyentes como sulfato cálcico, fosfato cálcico, maltosa, manitol o sacarosa.

Por ejemplo, el primer componente en esta modalidad específica puede tener una o más, por ejemplo la totalidad, de las siguientes características de liberación de rivastigmina en agua o jugos estomacales artificiales (por ejemplo, HCl 0,1 N):

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	30	1-40
	60	10-60
15	120	40-80
	180	60-90
	240	65-95
	300	70-99
20	360	75-99
	420	>80

Puede tener preferiblemente las siguientes características de liberación:

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
	30	1-8
	60	15-25
30	120	45-70
	180	75-90
	240	92-95
35	300	95-98
	360	97-99
	420	>99

El tiempo de retardo para el segundo componente puede determinarse precisamente, por ejemplo:

por el tipo y la cantidad de excipiente soluble en agua en el núcleo

por la permeabilidad en agua y el número de película o películas revestidas sobre el segundo componente

por la resistencia mecánica, es decir, la elasticidad y la resistencia al desgarro, de la película

por el tipo y la cantidad de excipiente hinchable incorporado en el núcleo.

El revestimiento interno para el segundo componente es una membrana semipermeable que está adaptada para permitir durante el uso el paso de agua (durante el uso de jugos gastrointestinales) hacia el núcleo y para impedir la salida del agente activo disuelto fuera del núcleo.

El agua es aspirada a través de la membrana semipermeable a una velocidad que puede controlarse mediante la composición de la membrana. El agua que ha penetrado en el núcleo disuelve al menos parte del agente activo. De ese modo se produce presión osmótica. Cuanto mayor es la presión, más moléculas o iones pasan a la solución, hasta que bajo circunstancias normales se produce una solución saturada.

En una modalidad, durante la penetración de agua o fluido corporal, la presión osmótica, que como consecuencia también induce el hinchamiento del excipiente hinchable, puede ser producida por el propio agente activo. Sin embargo, puede añadirse un portador que sea soluble en agua para producir la presión osmótica necesaria. De este modo, la presión osmótica necesaria para inducir el principio operativo del segundo componente puede alcanzarse de tal modo que el fluido corporal que entra para equilibrar el gradiente osmótico produzca el hinchamiento deseado del excipiente (desintegrante) hinchable y después de un cierto tiempo de retardo la ruptura o rotura del revestimiento pelicular permite la liberación del agente activo. Añadiendo opcionalmente un portador soluble en agua en el núcleo de la tableta, el segundo componente puede producirse de forma casi independiente del pH, es decir, independiente de la concentración de iones hidrógeno e iones hidroxilo y/o independiente de otros iones, tales como iones fosfato, y también enzimas, por ejemplo en el tracto alimentario.

ES 2 299 438 T3

Membranas semipermeables apropiadas para la capa pelicular interna incluyen membranas producidas artificialmente, que consisten en acetato de celulosa. El revestimiento de, por ejemplo, tabletas, por ejemplo tabletas comprimidas, partículas nucleares o pellas, con una película que comprende, por ejemplo, una membrana semipermeable de grosor requerido, puede efectuarse en lechos fluidizados, cubas de revestimiento o el revestimiento puede efectuarse usando, máquinas de formación de tabletas (tabletas revestidas secas).

El segundo componente, por ejemplo, también puede estar contenido en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina, que contiene el agente activo, por ejemplo rivastigmina, un excipiente hinchable, opcionalmente un portador soluble en agua y otros excipientes, tales como lubricantes y agentes de liberación sostenida en forma de polvo, y está revestido con la membrana semipermeable como una película.

Las películas que se usan como un segundo revestimiento para el segundo componente son membranas que pueden ser permeables o semipermeables al agua o el fluido corporal, por ejemplo membranas de liberación sostenida, como las descritas en la bibliografía. Este segundo revestimiento pelicular puede aplicarse de la misma manera que para la primera película.

El segundo revestimiento pelicular para el segundo componente comprende etilcelulosa, por ejemplo, etilcelulosa marca Aqualon® N10 (disponible de Dow Chemicals Company).

El segundo revestimiento pelicular puede aplicarse, por ejemplo, pulverizando una solución de polímeros adecuados, por ejemplo una solución de etilcelulosa y HPMC de 5 cps, en una relación en peso de, por ejemplo, 15:1 a 1:1, por ejemplo, de 9:1 a 1:1, por ejemplo, de 8:1 a 2:1, por ejemplo, de 7:1 a 3:1. De acuerdo con otra alternativa el segundo revestimiento pelicular puede aplicarse en una relación de polímeros adecuados, por ejemplo una relación de etilcelulosa a HPMC de, por ejemplo, 3:1 a 1:1, por ejemplo de 2:1 a 1:1, por ejemplo 1,5:1.

La etilcelulosa tiene preferiblemente un peso molecular de 10.000 a 15.000.000, por ejemplo de 50.000 a 1.000.000, por ejemplo de 75.000 a 80.000 daltons. Preferiblemente, es celulosa sustituida por alrededor de 2 a 3 grupos etoxi por unidad de sacárido. Preferiblemente, tiene un contenido de etoxi de 44-51%.

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad de 1 a 10 cps, por ejemplo de 2 a 8 cps, preferiblemente de 3 cps ó 5 cps. Preferiblemente, tiene un peso molecular de 10.000 a 1.500.000 daltons, por ejemplo de 100.000 a 1.000.000, por ejemplo de 300.000 a 800.000. Preferiblemente, es celulosa sustituida por grupos etilo e hidroxipropilo.

En una modalidad preferida, la relación en peso entre la película primera y segunda aplicada sobre el segundo componente es de 20:1 a 1:5, por ejemplo de 15:1 a 1:1, por ejemplo de 10:1 a 2:1.

En una modalidad preferida de la invención, el grosor de la película para el segundo componente puede estar en un intervalo de 50 a 800 micrómetros (μm), por ejemplo de 100 a 600 μm . Para un segundo componente que tiene una película, un grosor preferido está en el intervalo de 300 a 500 μm , por ejemplo de 350 a 400 μm . Para un segundo componente que tiene dos películas, un grosor preferido está en el intervalo de 100 a 300 μm , por ejemplo de 150 a 200 μm .

Excipientes o agentes desintegrantes hinchables adecuados para el segundo componente pueden ser sustancias inertes que se hinchan rápidamente al entrar en contacto con líquidos acuosos, por ejemplo ácido algínico y derivados, agar-agar, celulosa tal como celulosa microcristalina o microfina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada, carboximetilalmidón, almidón modificado, polivinilpolipirrolidona reticulada, dióxido de silicio coloidal, polímeros de alto peso molecular que comprenden óxido de etileno, bentonita, Veegum, montmorillonita, pulpa de cítricos secada, xilanos y también intercambiadores catiónicos y aniónicos tales como colestiraminas.

Excipientes adicionales que pueden usarse para producir o inducir la ósmosis en el proceso de hinchamiento en el segundo componente son portadores solubles en agua (sustancias inductoras de ósmosis), por ejemplo sustancias que no irritan las membranas mucosales gástrica o intestinal, por ejemplo sales inorgánicas u orgánicas tales como cloruro sódico, hidrogenofosfato sódico, nitrato sódico y acetato sódico, o también ácidos tales como ácido tartárico, cítrico o también succínico, y también azúcares, especialmente, por ejemplo, manitol, glucosa, fructosa, lactosa y compuestos de dextrano con diferentes pesos moleculares. La cantidad de portador puede variar de un fragmento a muchas veces la cantidad de rivastigmina empleada.

Los lubricantes que pueden ser un excipiente adicional opcional para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, estearato magnésico, aerogel de silicio, talco, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol (PEG).

Aditivos opcionales para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo α -tocoferol o hidroxitolueno butilado (BHT).

Aditivos opcionales en el revestimiento pelicular para el segundo componente pueden ser, por ejemplo, pigmentos tales como óxidos de hierro coloreados o dióxido de titanio y/o saborizantes, por ejemplo edulcorantes, por ejemplo sacarina, ciclamato Na o azúcar.

ES 2 299 438 T3

Un segundo componente preferido comprende, por ejemplo (% en peso):

	Núcleo	
5	Hta de rivastigmina	de 0,5 a 25%
	Cloruro Sódico	de 10 a 35%
10	Avicel PH 102	de 5 a 25%
	PVPP-XL	de 20 a 70%
15	a-tocoferol	de 0,01 a 5%
	Aerosil 200	de 1 a 15%
20	Estearato Magnésico	de 0,1 a 5%
	Primer Revestimiento:	
25	Acetato de Celulosa	de 1 a 20%
	HPMC	de 0,1 a 1%
	Segundo Revestimiento:	
30	Etilcelulosa	de 0,5 a 10%
	HPMC	de 0,1 a 2%

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo revestido con dos películas, siendo la primera película interna una película semipermeable al agua o los fluidos corporales aplicada directamente sobre dicho núcleo y que comprende acetato de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa E320 o 398-10, siendo la segunda película externa una película permeable al agua o los fluidos corporales que comprende etilcelulosa, por ejemplo etilcelulosa N10.

Los núcleos en cuestión, que comprenden el agente activo, rivastigmina y excipientes, por ejemplo, pueden ser las tabletas comprimidas, cápsulas y pellas que son habituales en farmacia y pueden producirse mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, la masa para tabletas puede producirse mezclando los agentes activos, desintegrantes y excipientes adicionales opcionales, tales como portadores, lubricantes y, si se desea, también excipientes de liberación sostenida, según se requiera. La producción de las tabletas comprimidas y las pellas puede efectuarse, por ejemplo, usando las máquinas de formación de tabletas que son conocidas para la preparación de, por ejemplo, tabletas comprimidas y pellas redondas y con conformación cilíndrica, y las cápsulas se rellenan usando máquinas de llenado de cápsulas conocidas.

Los excipientes de liberación sostenida que se usan pueden ser esencialmente excipientes insolubles en agua o mezclas de los mismos, por ejemplo lípidos, entre otros alcoholes grasos, por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetoestearílico; glicéridos, por ejemplo monoestearato de glicerina o mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos de aceites vegetales; aceites hidrogenados, tales como aceite de ricino hidrogenado o aceite de semillas de algodón hidrogenado; ceras, por ejemplo cera de abejas o cera de carnauba; hidrocarburos sólidos, por ejemplo parafina o cera mineral; ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico; ciertos derivados de celulosa, por ejemplo etilcelulosa o acetilcelulosa; polímeros o copolímeros, tales como polialquilenos, por ejemplo polietileno, compuestos de polivinilo, por ejemplo poli(cloruro de vinilo) o poli(acetato de vinilo), así como copolímeros de cloruro de vinilo-acetato de vinilo y copolímeros con ácido crotonico o polímeros y copolímeros de acrilatos y metacrilatos, por ejemplo copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Un experto en la técnica puede usar otros excipientes distintos a los descritos anteriormente para obtener el efecto deseado. Se hace referencia a la amplia bibliografía sobre excipientes adecuados proporcionada en la técnica, en particular "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996 y "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade y Weller Ed. (1994).

Según ya se ha indicado inicialmente, la liberación que ha de efectuarse a diferentes intervalos de tiempo puede ser controlada precisamente por la composición y el grosor de la capa del revestimiento (película) usada para el segundo componente, la resistencia mecánica y la elasticidad y opcionalmente a través de la cantidad y la propiedad de hinchamiento del agente de hinchamiento o desintegrante.

ES 2 299 438 T3

El segundo componente, por ejemplo con una película, (no de acuerdo con la invención) puede tener una o más, por ejemplo, la totalidad de las siguientes características de liberación en agua:

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
5	0	0-1
	120	0-1
	180	0-1
10	240	0-85
	300	0-97
	360	>99,5

El segundo componente, por ejemplo con dos películas, de acuerdo con la invención puede tener una o más, por ejemplo la totalidad de las siguientes características de liberación en agua:

	tiempo (minutos)	cantidad (porcentaje)
20	0	0-1
	120	0-1
	180	0-1
25	240	0-85
	300	0-97
	360	0-99,5
30	420	0-100
	480	70-100
	540	75-100
	600	85-100
35	660	90-100
	720	>50

El tiempo de ruptura puede conducir a 85% o más, por ejemplo 90%, del agente activo del segundo componente liberado en menos de 30 minutos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferiblemente de 0,5 a 25%, por ejemplo de 1 a 10%, por ejemplo de 2 a 5%, en peso de rivastigmina de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en las indicaciones conocidas de la rivastigmina.

Las cantidades exactas de dosis de agente activo y de la formulación que han de administrarse dependen de un número de factores, por ejemplo el estado que ha de tratarse, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo.

Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y la velocidad de liberación del mismo pueden determinarse sobre la base de técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando cuánto permanece la concentración de rivastigmina en el plasma sanguíneo a un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

Por ejemplo, pueden usarse dosificaciones en el intervalo de 1 mg a 12 mg de agente activo al día para un mamífero de 70 ó 75 kilogramos, por ejemplo seres humanos, y en modelos animales estándar. Una tolerabilidad sorprendentemente incrementada de rivastigmina proporcionada por las composiciones puede observarse en pruebas animales estándar y en experimentos clínicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se administran, por ejemplo, oralmente una vez al día, si están presentes dos dosis de agente activo y dos veces al día si está presente una segunda dosis de agente activo.

En los siguientes ejemplos, la invención se clarifica más a fondo. Si no se indica otra cosa, las partes son partes en peso. Las temperaturas se dan en grados Celsius.

ES 2 299 438 T3

Preparación del primer componente (los ejemplos 1-3 son ejemplos de referencia)

El primer componente puede producirse de manera convencional mezclando los componentes. Posteriormente hay ejemplos de formas específicas de primer componente que permiten diversos perfiles de liberación del agente activo contenido en el mismo.

Ejemplo 1

Primer componente en forma de una tableta de matriz

La mezcla resultante puede estar en forma de polvo que puede prensarse para formar una tableta en máquinas de formación de tabletas convencionales a presiones de compresión de, por ejemplo, 141 a 1125 kg/cm².

A. Preparación de un granulado

Ingredientes

- rivastigmina, por ejemplo, hta
- celulosa microcristalina, por ejemplo, polvo fino
- agua purificada para disolver la sustancia farmacológica

El hta de rivastigmina se disuelve en de 10 a 20%, por ejemplo 16,3% en peso de agua purificada del granulado total y la solución se agita hasta transparencia. Puede usarse un agitador de barras cruzadas a, por ejemplo, 150-200 rpm, por ejemplo 180 rpm, durante 10-20 minutos, por ejemplo 15 minutos.

El polvo fino de celulosa microcristalina se criba, por ejemplo a través de una criba manual o de vibración equipada con un tamiz y que tiene una anchura de malla de, por ejemplo, 1600 micrómetros, y un diámetro del alambre de, por ejemplo, 500 micrómetros, hacia un recipiente de, por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento Collette Gral[®] 10.

A una graduación del mezclador I y una graduación del cortador I, el polvo se granula en húmedo en el mezclador de alto cizallamiento con la solución acuosa de sustancia farmacológica (líquido de granulación) que se añade a una velocidad de 0,5 a 1 l/min, por ejemplo 0,75 l/min.

El recipiente de disolución (usado para la preparación del líquido de granulación) se enjuaga con el agua purificada y el líquido de enjuague se añade a una graduación del mezclador I y una graduación del cortador I a una velocidad de 0,5 a 1 l/min, por ejemplo 0,75 l/min.

La graduación del cortador se incrementa a continuación hasta II y se aplica aproximadamente 1 minuto de mezcladura. La granulación se detiene y la pared del recipiente Collette Gral[®] se limpia. El granulado húmedo se mezcla durante un minuto adicional a una graduación del mezclador I y una graduación del cortador II.

El granulado húmedo se seca a continuación, por ejemplo, transfiriéndolo desde el mezclador de alto cizallamiento hasta una cubeta de secador de lecho fluidizado y aplicando una temperatura interna del aire de 40 a 60°C, por ejemplo 50°C, hasta que se alcanza una LOD (pérdida de densidad, por sus siglas en inglés) de 2,5-5,0% (correspondiente a una temperatura del producto de aproximadamente 31°C).

El granulado seco se rompe a continuación, por ejemplo, haciéndolo pasar a través de un oscilador con un tamiz (por ejemplo, anchura de malla 800 micrómetros y diámetro del alambre 320 micrómetros) hacia el recipiente de un mezclador de caída libre (por ejemplo, Turbula[®] T10A).

B. Preparación de la mezcla para tabletas

Ingredientes

- hidroxipropilmetilcelulosa K100M
- celulosa microcristalina, por ejemplo polvo granular
- dióxido de silicio altamente dispersado

El polvo granular de celulosa microcristalina (MCC), la hidroxipropilmetilcelulosa y el dióxido de silicio altamente dispersado pueden premezclarse manualmente en una bolsa de plástico o en un mezclador de caída libre durante aproximadamente dos minutos. El dióxido de silicio puede dispersarse en la HPMC y la MCC para reducir cualquier reducción a polvo durante la etapa de tamizado subsiguiente.

ES 2 299 438 T3

La premezcla puede cribarse haciéndola pasar a través de una criba (o criba de vibración). La anchura de malla usada puede ser, por ejemplo, 800 micrómetros y el diámetro del alambre 320 micrómetros.

La premezcla seca puede transferirse al recipiente del mezclador de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A) y mezclarse con el granulado hasta que se alcanzan 100 rotaciones, por ejemplo 20 rpm durante 5 minutos.

Puede premezclarse manualmente estearato magnésico con aproximadamente 10 partes de la premezcla seca en una bolsa de plástico o en un mezclador de caída libre durante aproximadamente dos minutos. El estearato magnésico puede dispersarse para evitar cualquier reaglomeración después de la etapa de cribado subsiguiente.

La premezcla puede cribarse, por ejemplo, haciéndola pasar manualmente a través de una criba (o criba de vibración). La anchura de malla usada puede ser, por ejemplo, 800 micrómetros y el diámetro del alambre 320 micrómetros.

La premezcla de estearato magnésico se transfiere a, por ejemplo, el recipiente del mezclador de caída libre (por ejemplo, Turbula® T10A) que contiene el resto de la premezcla y toda la mezcla para tabletas se mezcla hasta que se alcanzan 100 rotaciones, por ejemplo a 20 rpm durante 5 minutos.

C. Formación de tabletas

Las tabletas se forman mediante compresión en, por ejemplo, una máquina de formación de tabletas de un solo troquel excéntrica (por ejemplo, Compress®) o una prensa giratoria para tabletas (por ejemplo, Betapress®, Korsch® PH250) usando, por ejemplo, troqueles de 6 mm (redondos, convexos, bordes biselados).

Ejemplos del primer componente que puede prepararse mediante el procedimiento descrito anteriormente se proporcionan en la siguiente tabla:

Composición N°	1	2	3
hta de rivastigmina (mg)	7,2	7,2	7,2
polvo fino de celulosa microcristalina (mg)	25,95	25,95	25,95
hidroxipropilmetilcelulosa K100M (mg)	18,75	22,50	30,05
polvo granular de celulosa microcristalina (mg)	22,35	18,60	11,05
estearato magnésico (mg)	0,375	0,375	0,375
dióxido de silicio altamente dispersado (mg)	0,375	0,375	0,375
Peso total	75 mg	75 mg	75 mg

Las composiciones N° 1, 2 y 3 proporcionan el siguiente perfil de liberación cuando se disuelven en agua:

Composición 1:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación de fármaco (%)	29,3	42,6	60,5	73,3	82,6	89,4	93,5	96,4	97,8

Composición 2:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación de fármaco (%)	33	51,9	72,6	84,5	92,3	96,8	98,9	99,9	100

Composición 3:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación de fármaco (%)	32,1	46	64,3	77,69	85,5	1,7	95,1	97,2	97,8

Ejemplo 2*Primer componente en la forma de partículas revestidas*

El protocolo de preparación de las soluciones peliculares se da posteriormente en la presente memoria. Un ejemplo de una composición obtenida de acuerdo con este protocolo ilustrará la invención.

A/ Ingredientes

Los ingredientes para la preparación de las soluciones peliculares se proporcionan en la siguiente tabla:

Componente	Comentario	Suministrador
hta de Rivastigmina	Hidrogenotartrato de rivastigmina	Novartis
Gránulos inertes	Esferas de azúcar 0,85-1,0mm (USP)	H.G. Werner
HPM-celulosa 3	Hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
Etilcelulosa N10	Etilcelulosa N10	Dow Chemicals Company
HPM-celulosa 5	Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	dióxido de silicio altamente dispersado	Degussa AG
Estearato magnésico	-	FACI SRL
Cápsulas de gelatina dura	tamaño 3, Tapa+Cuerpo: opacas amarillas intensas, CONISNAP 6 dimple	Capsulgel N.V.

B/ Preparación de soluciones peliculares

Los % se expresan en peso de la solución preparada (qsp de agua purificada para 1, 2 y 3).

1. Preparación de la solución acuosa de HPMC (5%)

HPMC 3 cps se dispersa en agua purificada en un recipiente de acero inoxidable mientras se agita aproximadamente 2 min a 500 rpm en un agitador de barras cruzadas. La solución se agita hasta transparencia (30 min) a una velocidad de 250 rpm. La solución obtenida se deja reposar durante 12 h en un recipiente de acero inoxidable.

2. Preparación de la solución pelicular acuosa de rivastigmina/HPMC

Hta de rivastigmina (15-25%) se disuelve en la solución de HPMC (3-5%) mientras se agita (solución de rivastigmina/HPMC). La solución obtenida se agita hasta transparencia (aproximadamente 15 min) en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barras cruzadas: 250 rpm). A continuación, se dispersa dióxido de silicio (1-3%) en la solución de rivastigmina/HPMC mientras se agita en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador

ES 2 299 438 T3

de barras cruzadas: 250 rpm). La solución obtenida se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio puede dispersarse en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC usando un mortero y un brazo antes de añadir el resto de la solución.

3. Preparación de la solución pelicular acuosa de HPMC

Dióxido de silicio (1,5-3%) se dispersa en la solución de HPMC 3 cps (3-7%) mientras se agita en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barras cruzadas: 250 rpm). La solución se agita durante aproximadamente 10 minutos. Si es necesario, el dióxido de silicio se dispersa en dos partes de la solución de rivastigmina/HPMC usando un mortero y un brazo antes de añadir el resto de la solución.

4. Preparación del disolvente orgánico

Se mezclan etanol al 94% (p/p) y acetona (véanse las proporciones en el párrafo 5) durante aproximadamente 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barras cruzadas: 250 rpm).

5. Preparación de la solución pelicular de polímero orgánico

Etilcelulosa N10 (5-10%) y la HPMC 5 cps (0,5-2%) se dispersan en un recipiente de acero inoxidable en el disolvente orgánico (acetona (45-65%) y etanol al 94% (35-45%)) mientras se agita aproximadamente 1 minuto en un agitador de barras cruzadas, velocidad 500 rpm, se agita la solución hasta transparencia aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm) en un recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 h.

C/ Revestimiento

1. Revestimiento acuoso

Un secador de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño de la partida: aproximadamente 1,5 kg) se ajusta hasta la temperatura del aire de entrada requerida (60°C) y la velocidad de pulverización hasta 15 g/min (presión: 2,5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con un tubo de silicona (diámetro interno 4,0 mm). La columna de Wurster (15,2 cm) con una tobera de pulverización binaria (1,0-1,2 mm de diámetro) en el centro de la placa de base que pulveriza en línea con la corriente de aire se precalienta hasta 45°C. Los gránulos inertes se añaden y la aleta del aire se ajusta hasta el flujo de aire requerido para la fluidización suave de los gránulos inertes (cantidad de aire de entrada aproximadamente 325 m³/h). La solución de rivastigmina/HPMC de la etapa A se pulveriza a continuación inmediatamente para minimizar la abrasión de los gránulos inertes del recipiente de acero inoxidable. La temperatura del producto es aproximadamente 45°C.

A continuación, el recipiente de acero inoxidable y el tubo de silicona se enjuagan con la solución de HPMC 3 cps (aproximadamente 25 g). Para el revestimiento protector, la solución acuosa de HPMC se pulveriza (líquido de enjuague - en primer lugar; el resto de la solución de HPMC - en segundo lugar). El recipiente de acero inoxidable y el tubo de silicona se enjuagan a continuación con agua purificada (aproximadamente 25 g) y a continuación el agua de enjuague se pulveriza.

2. Revestimiento orgánico

Un secador de lecho fluidizado Glatt WST 5 (tamaño de la partida: aproximadamente 1,5 kg) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C) y la velocidad de pulverización hasta 25 g/min (presión: 2,5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con un tubo de silicona (diámetro interno 4,0 mm). Se usa la columna de Wurster (15,2 cm) con una tobera de pulverización binaria (1,0-1,2 mm de diámetro) en el centro de la placa de base que pulveriza en línea con la corriente de aire. El disolvente orgánico se pulveriza para retirar el resto del agua purificada del sistema tubular y las toberas (para evitar la cristalización de etilcelulosa (solución pelicular de polímero orgánico) en los tubos). La temperatura del producto es aproximadamente 40°C.

A continuación, la solución pelicular de polímero orgánico se pulveriza. El recipiente de acero inoxidable y el tubo de silicona se enjuagan con aproximadamente 50 g del disolvente orgánico etanol/acetona y el líquido de enjuague se pulveriza. Los gránulos inertes revestidos se secan a una temperatura del aire de entrada de 50°C hasta que la temperatura del producto se incrementa en 2°C.

Los gránulos inertes revestidos se secan manualmente en un secador de bandejas Waldner (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas para retirar cualquier residuo del disolvente orgánico del revestimiento y se hacen pasar a través de una criba (tamaño de la criba 1250 mm y diámetro del alambre 400 mm) para retirar los aglomerados.

3. Preparación de la mezcla de llenado de cápsulas

Se hace pasar manualmente estearato magnésico a través de una criba que tiene una anchura de malla de 800 mm y un diámetro del alambre de 320 mm. El estearato magnésico cribado se mezcla a continuación con las pellas revestidas en un mezclador de caída libre (Turbula 101) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

ES 2 299 438 T3

4. Llenado de cápsulas

La mezcla de llenado de cápsulas se llena en una máquina de llenado de cápsulas automática (Zanasi LZ 5) en envueltas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONISNAP 6 dimple, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se menciona anteriormente.

Los parámetros del procedimiento son como sigue:

velocidad: 3000 HK/h

dosificador/pistón:

- tamaño: N° 4
- altura: 12-14 mm

vacío: 0,7 bar

tolva de alimentación: ninguna

20 D/ Preparación de una composición de Exelon MR BID 4,5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Los ingredientes se dan en la tabla posterior:

Fase	Componentes	peso (mg)	peso (mg)
acuosa sustancia farmacológica/ solución de polímero ^{1,3} (carga de fármaco)	hta de rivastigmina	7,20	7,20
	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1,50	1,50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0,75	0,75
	agua purificada	28,50	28,50
solución acuosa de políme- ro ^{1,3} (revestimiento protec- tor)	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1,50	1,50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0,75	0,75
	agua purificada	28,50	28,50
solución de polímero orgánico ^{2,3} (revestimiento de difusión)	etilcelulosa N10	4,05	7,35
	hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	0,45	3,15
	etanol al 94% (p/p)	16,20	37,80
	acetona	24,30	56,70
¹ solución de HPMC al 5%			
² solución de polímero al 10%/disolvente orgánico (60% de acetona, 40% de etanol al 94% (p/p))			
³ 5% de exceso (pérdida durante la pulverización)			

ES 2 299 438 T3

Composición de una cápsula de Exelon MR BID 4,5 mg HKP

Cantidad de película total (% del contenido teórico de la cápsula (= 150 mg))	3,0	
Revestimiento de difusión (etilcelulosa:hidroxipropilmetilcelulosa)	90:10	70:30

Fase	Componente	i)	ii)
Núcleo	gránulos inertes (placebo)	134,40	129,15
Revestimiento 1 (carga de fármaco)	hta de rivastigmina	7,20	7,20
	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1,50	1,50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0,75	0,75
Revestimiento 2 (revestimiento protector)	hidroxipropilmetilcelulosa 3 cps	1,50	1,50
	dióxido de silicio altamente dispersado	0,75	0,75
Revestimiento 3 (revestimiento de difusión)	etilcelulosa N10	4,05	7,35
	hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	0,45	3,15
lubricante	estearato magnésico	0,15	0,15
Peso de llenado total		150,75	151,50
cápsulas	CONISNAP tamaño 3	49,00	49,00
TOTAL (mg)		199,5	200,50

Se obtiene el siguiente perfil de liberación

Tiempo (min.)		30	60	120	180	240	300	360	420	480
Liberación de fármaco (% en HCl 0,1)	i)	32,5	55,1	76,4	84,1	88,0	90,6	92,4	93,8	94,9
	ii)	15,5	36,3	61,2	72,9	79,7	83,4	86,5	89,1	90,6

El Intensidades de dosificación

Para todas las intensidades de dosificación se usan los mismos gránulos inertes revestidos (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes intensidades de dosificación (1,5 mg - 9 mg) variando el peso de llenado de la cápsula, según se esboza en la tabla siguiente.

ES 2 299 438 T3

Intensidades de dosificación	peso de llenado de la cápsula (aproximado)	tamaño de la cápsula
1,5 mg	50 mg	4
3,0 mg	100 mg	3
4,5 mg	150 mg	3
6,0 mg	200 mg	2
9,0mg	300mg	2

Para las intensidades de dosificación 6,0 mg, 3,0 mg y 1,5 mg, podían añadirse gránulos inertes de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas si fuera necesario.

Ejemplo 3

Primer componente en la forma de pellas revestidas

A/ Ingredientes

- Hidrogenotartrato de rivastigmina
- Celulosa microcristalina, Avicel® PH-101 (FMC Corporation, Philadelphia, USA)
- Lactosa mallo 200 (DMV, Vehgel, Países Bajos)
- Etilcelulosa N10 (Dow Chemicals Company, EE.UU. de A.)
- Hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps (Dow Chemicals Company, EE.UU. de A.)
- Estearato magnésico
- Cápsulas de gelatina dura: tamaño 3, Tapa+Cuerpo: amarillo intenso opaco, CONISNAP® 6 dimple (Capsugel N.V.).

Las cantidades de los ingredientes que han de usarse se proporcionan en la descripción del protocolo en el párrafo G/ posterior.

B/ Preparación de las soluciones de fármaco y película

Los % mencionados posteriormente en 1, 2 y 3 se expresan en peso de la solución preparada:

1. Preparación de la solución acuosa de rivastigmina

La rivastigmina se disuelve en agua, por ejemplo en un recipiente de acero inoxidable, mientras se agita, y la solución se agita hasta transparencia aproximadamente 15 min a 250 rpm en, por ejemplo, un agitador de barras cruzadas. La cantidad de agua es aproximadamente 39% del peso de los núcleos secos que se preparan como se describe posteriormente.

2. Preparación del disolvente orgánico

Etanol al 94% (p/p) y acetona se mezclan (acetona (60%)/etanol al 94% (40%)) durante aproximadamente 2 minutos en un recipiente de acero inoxidable (velocidad del agitador de barras cruzadas: 250 rpm).

3. Preparación de la solución pelicular de polímero orgánico

Etilcelulosa N10 (8%) y la HPMC 5 cps (2%) se dispersan en un recipiente de acero inoxidable en el disolvente orgánico (90%) mientras se agita aproximadamente 1 minuto en un agitador de barras cruzadas (velocidad: 500 rpm). La solución se agita hasta transparencia aproximadamente 30 minutos (velocidad: 250 rpm) en, por ejemplo, un recipiente de acero inoxidable. La solución se deja reposar durante 12 h.

ES 2 299 438 T3

C/ Preparación de las pellas

La lactosa y Avicel® se cargan en un Collette Gral® (10 ó 25 l) y se mezclan durante 2 minutos (paleta lenta, cortador lento). La solución de rivastigmina se añade a la mezcla de Avicel® y lactosa en el Collette Gral® con la paleta a velocidad lenta (cortador desconectado).

Después de que la solución de fármaco se bombee al Collette Gral®, se añade agua adicional al mismo recipiente para el enjuague. La cantidad del agua adicional es 18,5% del peso seco del núcleo. El agua adicional se bombea a la mezcla desde la parte superior con la paleta a velocidad lenta (cortador desconectado).

La mezcla anterior se granula en el Collette Gral® durante aproximadamente 15 minutos (paleta lenta, cortador desconectado). La máquina se detiene a intervalos de 5 minutos y las paredes del recipiente se rascan. El cortador se pone en marcha a velocidad lenta durante los últimos 2 a 3 minutos. La masa húmeda anterior se extruye en hilos delgados (parámetros: extrusora de doble tornillo de Gabler®, tamaño del tamiz: 1 mm, velocidad de los tornillos: 50 rpm, posición de la máquina de dosificación: 1,8, presión de la masa: 10 bar). La masa extruida se esferoniza, es decir, se forma como pellas, usando una carga de 3 kg en un momento (parámetros: esferonizador de Wyss Pharmex®, carga en el esferonizador: 3 kg, velocidad rotacional: 870 rpm, tiempo de esferonización: 6 minutos). Las pellas húmedas se secan (parámetros: secador de lecho fluido: Aeromatic®, temperatura del aire de entrada: 60°C, temperatura de escape: de 47 a 49°C, seco hasta LOD (pérdida de secado) de 2,5 a 3,0%). Las pellas secadas se criban manualmente para extraer los aglomerados. Todo lo que pasa a través de la criba se recoge para el revestimiento (tamaño de la criba: 1600 micrómetros).

D/ Revestimiento

1. Revestimiento orgánico

Un secador de lecho fluidizado Glatt® WST 5 (tamaño de la partida aproximadamente 1,5 kg) se ajusta a la temperatura del aire de entrada (50°C - 325 m³/h) y la velocidad de pulverización hasta 25 g/min (presión: 2,5 bar) por medio de la variación de la bomba peristáltica con tubo de silicona (diámetro interno 4,0 mm). Se usa la columna de Wurster (15,2 cm) con una tobera de pulverización binaria (1,0-1,2 mm de diámetro) en el centro de la placa de base que pulveriza en línea con la corriente de aire. El disolvente orgánico se pulveriza para retirar el resto del agua purificada del sistema tubular y las toberas (para evitar la cristalización de etilcelulosa (solución pelicular de polímero orgánico) en los tubos). La temperatura del producto es aproximadamente 40°C.

A continuación, la solución pelicular de polímero orgánico se pulveriza. El recipiente de acero inoxidable y el tubo de silicona se enjuagan con aproximadamente 50 g del disolvente orgánico etanol/acetona y el líquido de enjuague se pulveriza. Las pellas revestidas se postsecan a una temperatura del aire de entrada de 50°C hasta que la temperatura del producto se incrementa en 2°C.

Las pellas revestidas se secan manualmente en un secador de bandejas Waldner® de tipo HW 15/2N (temperatura del aire de entrada: 30°C) durante 6 horas para retirar cualquier residuo del disolvente orgánico del revestimiento y a continuación se hacen pasar a través de una criba (tamaño de la criba 1600 micrómetros y diámetro del alambre 400 micrómetros) para retirar aglomerados.

E/ Preparación de la mezcla de llenado de cápsulas

Se hace pasar estearato magnésico a través de una criba que tiene una anchura de malla de 800 micrómetros y un diámetro del alambre de 320 micrómetros. El estearato magnésico cribado se mezcla a continuación con las pellas revestidas en un mezclador de caída libre (Turbula® 101) a 20 rpm durante 5 minutos, es decir, 100 rotaciones.

F/ Llenado de cápsulas

La mezcla de llenado de cápsulas se llena en una máquina de llenado de cápsulas automática (Zanasi® LZ 5) en envueltas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONI-SNAP® 6 dimple, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se menciona anteriormente (parámetros del procedimiento: velocidad: 3000 HK/h, dosificador/pistón: tamaño N° 4 y altura: 12-14 mm, vacío: 0,7 bar, tolva de alimentación: ninguna).

G/ Composición de Exelon MR BID 4,5 mg HKP

La composición se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

ES 2 299 438 T3

Cantidad de película total (% del contenido de cápsula teórico (= 150 mg))	3,0
Revestimiento de difusión (etilcelulosa:hidroxipropilmetilcelulosa)	80:20

Fase	Componente	peso (mg)
Núcleo	hta de rivastigmina	7,20
	lactosa malla 200	60,30
	celulosa microcristalina (Avicel®)	67,5
Revestimiento de difusión	etilcelulosa N10	3,24
	hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps	0,81
lubricante	estearato magnésico	0,15
Peso de llenado total		139,20
cápsulas	CONISNAP® tamaño 3	49,00
TOTAL		188,20

Se obtiene el siguiente perfil de liberación:

Tiempo (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420
Liberación de fármaco (% en HCl 0,1 N)	4,2	21,9	57,8	84,8	94,5	97,9	99,4	99,9

H/ Intensidades de dosificación

Para todas las intensidades de dosificación se usan las mismas pellas (con la misma carga de fármaco). Se obtienen diferentes intensidades de dosificación (1,5 mg - 9 mg) variando el peso de llenado de las cápsulas, según se esboza en la tabla posterior.

Intensidades de dosificación	peso de llenado de las cápsulas (aproximado)	tamaño de la cápsula
1,5 mg	46,4 mg	4
3,0 mg	92,8 mg	3
4,5 mg	139,2 mg	3
6,0 mg	185,6 mg	2
9,0 mg	278,4 mg	2

Para las intensidades de dosificación 6,0 mg, 3,0 mg y 1,5 mg, podían añadirse pellas de placebo para optimizar el grado de llenado de las cápsulas si fuera necesario.

Preparación del segundo componente

El segundo componente puede producirse de manera convencional mezclando los componentes, por ejemplo, para obtener partículas o pellas revestidas como para el primer componente y a continuación aplicando uno o más revestimientos peliculares como los descritos anteriormente.

*Ejemplo 4**Segundo componente comparativo en forma de una tableta de matriz revestida con una película*

Un segundo componente que contiene 4,8 mg de hta de rivastigmina como la rivastigmina en el núcleo prensado, por ejemplo, la tableta comprimida, se reviste con una película apropiada. Este sistema, que libera la rivastigmina después de un tiempo predeterminado cuando se pone en un fluido acuoso, puede producirse como sigue:

A. Preparación del núcleo

La masa para 5000 núcleos se prepara como sigue. Se disuelven 24 g de hta de rivastigmina en 1000 g de agua purificada. 400 g de Polyplasdone (polivinilpolipirrolidona reticulada) y 221 g de cloruro sódico se ponen en un mezclador con máquina de granulación, por ejemplo, Diosana®. Esta mezcla se mezcla durante 5 minutos y la solución de hta de rivastigmina se añade a esto lentamente y se granula en húmedo. La masa húmeda se hace pasar a continuación a través de una criba de 2 milímetros y se seca usando un secador de lecho fluidizado a 60°C. Después de secar, los gránulos se hacen pasar a través de una criba de 1 milímetro. Los gránulos se pesan y se mezclan con las cantidades apropiadas de gel de sílice, por ejemplo Aerosil 200®, y celulosa microcristalina durante 20 minutos en un mezclador de tamboreo (mezclador Turbula®) y se prensan según se indica anteriormente en núcleos, cada uno de 178 mg de peso total. Puede usarse un troquel cóncavo de 8 mm (R = 12) en una prensa para tabletas que tiene solamente un troquel, por ejemplo Kilian EKO®.

B. Preparación de laca pelicular

4000 núcleos comprimidos se revisten con una película (o membrana) semipermeable de la composición siguiente usando el procedimiento en lecho fluidizado en una corriente de aire, por ejemplo, Glatt-wurster.

acetato de celulosa que contiene 32% de acetilo	139,5 g
acetato de celulosa que contiene 39,8% de acetilo	145,5 g
hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	15,0 g
cloruro de metileno	6750 g
metanol	750 g

El revestimiento pelicular (revestimiento de membrana semipermeable) se efectúa con la laca orgánica mencionada anteriormente que contiene 4% de constituyente pelicular sólido en una mezcla de disolventes de cloruro de metileno/metanol. Sin embargo, también puede usarse otra mezcla de disolventes, tal como acetona/alcohol/agua, en lugar de cloruro de metileno/metanol.

Los núcleos se revisten con capas peliculares de diferentes grosores, es decir, diferentes pesos, por ejemplo con aproximadamente 55 mg, 70 mg, 80 mg/núcleo, o más, para obtener tiempos de espera de, por ejemplo, 3-4, 5-6 ó 7-8 horas, y se secan en la corriente de aire en un secador de lecho fluidizado durante 48 horas a 40°C.

ES 2 299 438 T3

C. Composiciones

	1/ Ingredientes	Cantidad/tableta (mg)
5	Polyplasdone-XL o Crosspovidone	80,0
	Dióxido de Silicio Coloidal	5,0
10	Cloruro Sódico	44,2
	1/ Ingredientes	Cantidad/tableta (mg)
	hta de Rivastigmina	4,8
15	Polyplasdone-XL o Crosspovidone	20,0
	Avicel PH 102	23,0
20	Estearato Magnésico	1,0
25	Peso del Núcleo	178,0
	Acetato de Celulosa E320	25,52
30	Acetato de Celulosa 398-10	26,74
	HPMC 603	2,74
35	Peso Total	233,0
	2/ Ingredientes	Cantidad/tableta (mg)
40	Polyplasdone-XL o Crosspovidone	80,0
	Dióxido de Silicio Coloidal	5,0
	Cloruro Sódico	44,2
45	hta de Rivastigmina	4,8
	Polyplasdone-XL o Crosspovidone	20,0
50	Avicel PH 102	23,0
	Estearato Magnésico	1,0
55	Peso Total	178,0
	Acetato de Celulosa E320	32,48
60	Acetato de Celulosa 398-10	34,03
	HPMC 603	3,49
65	Peso Total	248,0

ES 2 299 438 T3

D. Determinación de la liberación de rivastigmina

Tabletas revestidas con película como las descritas anteriormente que tienen dos grosores de película diferentes (revestidas con una película de peso diferente) se ponen en un vaso de precipitados que contiene 200 ml de agua desionizada (desalada) de 37°C, y se determina el tiempo transcurrido para la rotura de la película (membrana semi-permeable) de las dos tabletas. Los detalles se dan en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Liberación de fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, grosor de película: 55 mg

minutos	celdilla 1	celdilla 2	celdilla 3	celdilla 4	celdilla 5	celdilla 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7	0,7
150	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
180	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
210	53,4	1,4	0,9	0,7	46,9	0,6
240	64,0	64,4	67,0	0,7	57,5	0,7
300	76,6	81,7	89,5	69,8	69,7	82,1
360	83,1	92,2	94,5	77,7	78,4	86,8

TABLA 2

Liberación de fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, grosor de película: 70 mg

minutos	celdilla 1	celdilla 2	celdilla 3	celdilla 4	celdilla 5	celdilla 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
240	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
270	0,5	1,0	1,3	0,8	0,5	0,6
300	45,6	0,3	42,9	46,8	0,5	2,2
330	63,7	59,1	61,8	61,0	33,0	45,1
360	72,7	71,2	69,8	70,1	51,2	56,0
420	84,7	84,0	81,6	81,8	65,7	69,5

Ejemplo 5

Segundo componente en la forma de una tableta de matriz revestida con dos películas

A. Preparación del núcleo

La masa para 70.000 núcleos se prepara como sigue. Se disuelven 336 g de rivastigmina en aproximadamente 6400 g de agua purificada y se disuelven 12 g de alfa-tocoferol en aproximadamente 388 g de etanol (en el caso del BHT también podía prepararse una solución similar). 6938 g de Polyplasdone-XL, 1660 g de celulosa microcristalina, 3094 g de cloruro sódico (previamente molido) y 350 g de dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) se criban a través de una criba de 1600 μm y se transfieren a un mezclador de alto cizallamiento Collette Gral de 75 l. En el Collette Gral, los polvos secos se mezclan durante un minuto con la paleta a velocidad lenta y el cortador desconectado. Después de eso, la solución de alfa-tocoferol y las soluciones de rivastigmina se añaden lentamente con la paleta y el cortador

ES 2 299 438 T3

funcionando ambos a una velocidad lenta. Se añade agua purificada adicional para formar gránulos. Después de eso, el Collette Gral se hace funcionar durante 2 minutos con la paleta a velocidad lenta y el cortador a velocidad rápida. A continuación, los gránulos se secan en el secador de lecho fluidizado con una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 70°C, hasta que se alcanza una pérdida durante el secado de menos de 4%. Después de eso, los gránulos secados se criban a través de una criba de 800 μ m y se mezclan con el estearato magnésico (previamente cribado) durante 5 minutos en un mezclador de caída libre. Esta mezcla se comprime a continuación en tabletas de 178 mg usando una herramienta oblonga de tamaño 10x5,2 mm usando una prensa para tabletas adecuada.

10 B. Revestimiento Pelicular

En primer lugar, se preparan las dos soluciones para las dos películas. Se disuelven 499 g de acetato de celulosa 398-10, 499 g de acetato de celulosa 320S y 53 g de HPMC de 3 cps en una mezcla de disolventes de acetona al 70%, etanol al 20% y agua purificada al 10% para formar una solución al 7,5% en peso de componentes sólidos. Se disuelven 441 g de etilcelulosa N10 y 49 g de HPMC de 5 cps en una mezcla de disolventes de acetona al 60% y etanol al 40% para formar una solución al 5% en peso de los componentes sólidos. Hasta 5% de solución adicional puede prepararse para responder a la pérdida del secado por pulverización durante el procedimiento de revestimiento. Las tabletas preparadas anteriormente se revisten en una cubeta de revestimiento perforada adecuada pulverizando en primer lugar la solución de acetato de celulosa y a continuación la solución de acetato de etilo, hasta los pesos de película buscados. También pueden usarse otros sistemas de disolventes tales como cloruro de metileno/metanol.

C. Composiciones

Ingredientes	Cantidad/tableta	
hta de Rivastigmina	4,8	4,8
Cloruro Sódico	44,2	44,2
Avicel PH 102	23,712	23,712
PVPP-XL	99,11	99,11
a-tocoferol	0,178	0,178
Aerosil 200	5,0	5,0
Estearato Magnésico	1,0	1,0
Peso del Núcleo	178,0	178,0
Acetato de Celulosa 398-10	7,125	7,125
Acetato de Celulosa E320	7,125	7,125
HPMC 603	0,750	0,750
Etilcelulosa N10	4,5	6,3
HPMC 5 cps	0,5	0,7
Peso Total	198	200

ES 2 299 438 T3

En una composición adicional el a-tocoferol puede reemplazarse por BHT (hidroxitolueno butilado).

	Ingredientes	Cantidad/tableta
5	hta de Rivastigmina	4,8
	Cloruro Sódico	44,2
10	Avicel PH 102	23,0
	PVPP-XL	99,11
	BHT	0,890
15	Aerosil 200	5,0
	Estearato Magnésico	1,0
20	Peso del Núcleo	178,0
	Acetato de Celulosa 398-10	9,5
25	Acetato de Celulosa E320	9,5
	HPMC 603	1,0
30	Etilcelulosa N10	2,7
35	HPMC 5 cps	0,3
	Peso Total (mg)	201

D. Determinación de la liberación de rivastigmina

TABLA 1

Liberación de fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, tableta oblonga (tamaño aproximado 10,25 mm (milímetros) x 5,5 mm x 4,80-4,85 mm)

	minutos	celdilla 1	celdilla 2	celdilla 3	celdilla 4	celdilla 5	celdilla 6
50	240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	300	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
55	360	58,1	0,0	0,0	59,8	0,0	0,0
	420	89,6	62,4	58,9	83,4	0,0	60,6
60	480	92,0	96,0	85,4	97,2	97,1	85,5
	540	99,0	97,9	95,2	100,9	95,8	97,6
	600	99,4	100,2	102,7	101,0	100,2	99,9
65	660	100,4	100,9	103,0	102,3	102,1	102,5
	720	102,1	101,8	103,2	99,4	104,2	101,6

ES 2 299 438 T3

TABLA 2

Liberación de fármaco DR (%) en agua, 50 rpm, tableta oblonga (tamaño aproximado: 8,57 x 5,58 milímetros)

	minutos	celdilla 1	celdilla 2	celdilla 3	celdilla 4	celdilla 5	celdilla 6
5	240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	300	0,0	0,0	0,0	0,0	96,5	0,0
	360	92,5	0,0	0,0	0,0	99,4	0,0
	420	100,9	0,0	0,0	0,0	99,8	0,0
15	480	101,6	89,5	0,0	0,0	100,3	0,0
	540	101,5	98,0	0,0	0,0	100,2	88,7
20	600	100,9	100,1	94,4	0,0	99,4	97,0
	660	101,7	101,7	100,1	0,0	98,8	101,0
25	720	102,1	100,7	101,8	76,2	99,2	102,1

Ejemplo 6

30 *Composición de liberación de doble impulso (en mg/tableta)*

Primer componente	
35	hta de rivastigmina 4,8
	Celulosa microcristalina en polvo 17,30
40	HPMC 100000 CPS 30,05
	Celulosa microcristalina en polvo 22,10
	Estearato Magnésico 0,375
45	Aerosil 200 0,375
	Peso del Núcleo 178,0
50	
Segundo componente	
55	hta de rivastigmina 4,8
	Cloruro Sódico 44,2
	Avicel PH 102 23,69
60	PVPP-XL 99,11
	Tocoferol 0,18
	Aerosil 200 5,02
65	Estearato Magnésico 1,0

ES 2 299 438 T3

Revestimiento

Primer revestimiento

5	Acetato de Celulosa 398-10	7,125
	Acetato de Celulosa E320	7,125
10	HPMC 603	0,75
	Segundo revestimiento	
	Etilcelulosa	7,8
15	HPMC	0,3

Ejemplo 7

20 Llenado de cápsulas

La mezcla de llenado de cápsulas que comprende el componente primero y segundo juntos (o solos si se desea) se llena en una máquina de llenado de cápsulas automática (Zanasi® LZ 5) en envueltas de cápsulas de gelatina dura vacías (CONISNAP® 6 dimple, tamaño 3). El peso de llenado nominal es como se menciona anteriormente. Los
25 parámetros del procedimiento son como sigue:

velocidad: 3000 HK/h

30 dosificador/pistón:

- tamaño: N° 4

- altura: 12-14 mm

35 vacío: 0,7 bar

tolva de alimentación: ninguna.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que comprende un núcleo que contienen rivastigmina como un agente farmacéuti-
camente activo y un revestimiento que comprende una película interna y una película externa, en donde la película
interna comprende acetato de celulosa y es permeable al agua y los fluidos corporales e impide la salida de la rivas-
tigmina disuelta fuera del núcleo, y la película externa comprende etilcelulosa y es permeable al agua y los fluidos
corporales.

10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el revestimiento tiene un grosor de 50
a 800 micrómetros.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65