



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 355**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06829665 .6**

96 Fecha de presentación : **15.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1965775**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Preparado oral con liberación controlada.**

30 Prioridad: **16.12.2005 DE 10 2005 060 393**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.10.2010**

73 Titular/es:  
**ADD Advanced Drug Delivery Technologies, Ltd.  
Kägenstrasse 17  
4153 Reinach, CH**

72 Inventor/es: **Schlutermann, Burkhard y  
Kohlmeyer, Manfred**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 347 355 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**

Preparado oral con liberación controlada.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas pellas farmacéuticas, formas de administración multiparticuladas basadas en tales pellas, procedimientos para la preparación de pellas, así como procedimientos para la preparación de formas de administración usando pellas. Las pellas y las formas de administración multiparticuladas basadas en pellas destacan especialmente por una liberación controlada del principio activo. Como principio activo, las pellas contienen una sal de metoprolol como, por ejemplo, succinato de metoprolol.

**Antecedentes de la invención**

En la administración por vía oral de fármacos, el principio activo se libera en el tracto gastrointestinal y una proporción del principio activo se resorbe. Mediante el control de la liberación del principio activo pueden influirse el grado de resorción y la duración de la acción. Correspondientemente se han hecho distintas propuestas para controlar la liberación del principio activo mediante la formulación galénica adecuada del principio activo.

Una solución consiste en proveer formas de administración de recubrimientos, pudiendo influirse en la liberación del principio activo en función de la solubilidad o permeabilidad de los recubrimientos. Los recubrimientos de este tipo pueden aplicarse, por ejemplo, sobre comprimidos o cápsulas. Sin embargo, en este caso una desventaja consiste en que un recubrimiento defectuoso o dañado puede conducir a que la liberación de la dosis completa de principio activo no se controle de la forma deseada.

Como alternativas se ofrecen formas de administración multiparticuladas en las que la cantidad total del principio activo está distribuida en un número mayor de unidades más pequeñas, como pellas. Si las pellas individuales se proveen de recubrimientos, entonces en el caso de un recubrimiento defectuoso en una pella sólo una proporción correspondientemente baja de la dosis completa de principio activo no está sujeta a la liberación deseada.

Otra ventaja de las formas de administración de este tipo basadas en pellas consiste en que, después de la ingestión, pellas suficientemente pequeñas pasan relativamente rápido del estómago al intestino. Por el contrario, los comprimidos también pueden permanecer, siempre y cuando no se descompongan, durante un tiempo más largo en el estómago, siendo el tiempo además considerablemente variable.

A pesar de las ventajas conocidas de pellas o formas de administración multiparticuladas, sin embargo es difícil ajustar un comportamiento de liberación deseado. Esto está relacionado con que según el estado de la técnica es difícil proporcionar pellas homogéneamente recubiertas. Ya los núcleos de las pellas que deberán recubrirse presentan una calidad insuficiente. Especialmente pellas que se preparan mediante extrusión son frecuentemente no homogéneas en su forma y además tienen una superficie áspera y desigual, lo que dificulta el posterior recubrimiento con película y además conduce a que apenas puedan obtenerse películas de buena calidad.

Las películas o recubrimientos a las que se recurre para controlar la liberación pueden presentar distintas composiciones. Por tanto, se han hecho propuestas para controlar la liberación en función del valor de pH, del tiempo o de enzimas bacterianas que están presentes en el intestino.

Sin embargo, en sistemas controlados por pH, un problema consiste en que la liberación del principio activo se altera por la ingestión de alimentos que influye en el valor de pH en el tracto gastrointestinal. Además, entre distintas personas hay diferencias considerables en lo referente a los valores de pH en el tracto gastrointestinal. También se ha informado de una variabilidad en formas de administración enzimáticamente controladas con liberación controlada.

Por tanto, las formas de administración conocidas con liberación controlada no son completamente satisfactorias. Además, existe el problema que no puedan ajustarse perfiles de liberación deseados (fijados). Además, la preparación de formas de administración con liberación controlada es frecuentemente difícil. Por tanto, existe la necesidad de nuevas formas de administración con liberación controlada, así como también de nuevos procedimientos para la preparación de formas de administración con liberación controlada.

Las anteriores realizaciones también son especialmente válidas para formas de administración que contienen una sal de metoprolol, por ejemplo, succinato de metoprolol. El metoprolol y sus sales son bloqueadores beta cardioselectivos. Se utilizan en el tratamiento de hipertensión, así como de una serie de trastornos cardiovasculares. En enfermedades de este tipo se desea especialmente un nivel de principio activo constante en la sangre. Además, es ventajoso si hay disponibles preparados que son adecuados para la dosificación una vez al día. En este contexto se han desarrollado distintas formas de administración. A éstas pertenecen comprimidos en los que el metoprolol está incorporado en una matriz soluble. En otro preparado se aplican recubrimientos sobre núcleos de dióxido de silicio insolubles. Sin embargo, las formas de administración mencionadas no son completamente satisfactorias en lo referente a la aplicación y/o la preparación.

## Objetivos y breve descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una pella farmacéutica en la que la liberación del principio activo puede controlarse independientemente del valor de pH e independientemente de la acción de enzimas, estando contenido como principio activo metoprolol en forma de una sal, por ejemplo succinato de metoprolol.

Otro objetivo consiste en proporcionar una pella farmacéutica en la que la liberación del principio activo sigue un perfil con una fase de latencia. Además, un objetivo consiste en proporcionar una pella en la que la liberación del principio activo se realiza con una tasa fijada después de una fase de latencia. Según la invención deberán proporcionarse además productos de pellas o colectivos de pellas que comprendan una pluralidad de pellas individuales que satisfagan respectivamente los requisitos especificados. Finalmente, según la invención deberán proporcionarse procedimientos para la preparación de pellas, productos de pellas y otras formas de administración. Todas las pellas, productos de pellas y formas de administración mencionados tienen en común que como principio activo está contenido metoprolol en forma de una sal, por ejemplo, succinato de metoprolol.

Según la invención se ha comprobado ahora que pueden proporcionarse preparados en los que la liberación del principio activo se realiza independientemente del pH e independientemente de enzimas si se usan pellas que presentan un núcleo esférico que contiene principio activo con superficie lisa y un recubrimiento sobre el núcleo, estando contenido como principio activo metoprolol en forma de una sal, por ejemplo, succinato de metoprolol.

Pueden proporcionarse especialmente preparados con un perfil de liberación del principio activo prácticamente lineal. Las formulaciones son idealmente adecuadas para la administración una vez al día.

## Breve descripción de las figuras

La invención se explica a continuación más detalladamente en relación a las figuras.

La Fig. 1 muestra la influencia del espesor del recubrimiento que controla la liberación sobre la liberación del principio activo en pellas que contienen el principio activo succinato de metoprolol, estando el recubrimiento constituido por poli(acetato de vinilo) y, referido al peso del poli(acetato de vinilo), 10% en peso de citrato de trietilo y 10% en peso de talco. Se representa la liberación acumulada (%) frente al tiempo (minutos). Como medida del espesor del recubrimiento, para los lotes individuales se especifica la cantidad en porcentaje de material de recubrimiento (poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo y talco en la composición previamente especificada), referida al peso de los núcleos de pellas que contienen principio activo.

La Fig. 2 muestra la liberación del principio activo de comprimidos recubiertos de dimensiones 16,5 mm \*9 mm y un peso de 692,0 mg que contienen 190 mg de succinato de metoprolol. Los comprimidos se prepararon respectivamente usando pellas que presentan un núcleo de pella con el principio activo succinato de metoprolol. Sobre el núcleo de pella se aplicaron en un caso el 50% en peso de un recubrimiento, referido al peso de los núcleos de pellas, de poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo (10% en peso, referido al peso del poli(acetato de vinilo)) y talco (10% en peso, referido al peso del poli(acetato de vinilo)) y en otro caso el 60% en peso del mismo recubrimiento. Además, respectivamente estaba aplicado un recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal. Se representa la liberación acumulada (%) representada frente al tiempo. Las curvas muestran, entre otras cosas, como la cantidad de recubrimiento que se aplicó sobre los núcleos de pellas influye en la liberación.

La Fig. 3 muestra la liberación del principio activo de comprimidos con un diámetro de 6 mm, un peso del núcleo del comprimido de aproximadamente 84 mg que contienen 23,75 mg de succinato de metoprolol. Los comprimidos se prepararon respectivamente usando pellas que presentan un núcleo de pella con el principio activo succinato de metoprolol. Sobre el núcleo de pella se aplicaron el 50% en peso de un recubrimiento, referido al peso de los núcleos de pellas, de poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo (10% en peso, referido al peso del poli(acetato de vinilo)) y talco (10% en peso, referido al peso del poli(acetato de vinilo)), así como un recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal. Se representa la liberación acumulada (%) representada frente al tiempo.

La Fig. 4 muestra una fotografía con microscopio electrónico de barrido (50 aumentos) de una pella de extrusión con forma no homogénea y superficie rugosa.

La Fig. 5 muestra una fotografía con microscopio electrónico (25 aumentos) de pellas de la designación de lote SFD E 0724 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

La Fig. 6 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la denominación de lote SFD E 0724. A este respecto, la Fig. 6A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 6B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 6C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 6D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 6E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

La Fig. 7 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la denominación de lote SFD E 0724. A este respecto, la Fig. 7A es una representación gráfica de

## ES 2 347 355 T3

los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 7B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 7C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 7D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 7E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

5

La Fig. 8 muestra una fotografía con microscopio electrónico (25 aumentos) de pellas de la denominación de lote SFD E 0718 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

10

La Fig. 9 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la denominación de lote SFD E 0718. A este respecto, la Fig. 9A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 9B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 9C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 9D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 9E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

15

La Fig. 10 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la denominación de lote SFD E 0718. A este respecto, la Fig. 10A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 10B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 10C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 10D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 10E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

20

La Fig. 11 muestra una fotografía con microscopio electrónico (25 aumentos) de pellas de la denominación de lote SFD E 0572 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

25

La Fig. 12 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la denominación de lote SFD E 0572. A este respecto, la Fig. 12A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 12B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 12C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 12D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 12E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

30

La Fig. 13 muestra una fotografía con microscopio electrónico (25 aumentos) de pellas de la denominación de lote SFD E 0614 que no cumplen los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

35

La Fig. 14 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de una pella de la denominación de lote SFD E 0614. A este respecto, la Fig. 14A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 14B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 14C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 14D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 14E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

40

La Fig. 15 ilustra datos obtenidos mediante barrido con un perfilómetro láser que caracterizan la superficie de otra pella de la denominación de lote SFD E 0614. A este respecto, la Fig. 15A es una representación gráfica de los resultados de medición como gráfico de superficie. En la Fig. 15B se muestran los resultados de medición como diagrama de contorno. La Fig. 15C muestra un gráfico de superficie basado en un conjunto de datos reducido. La Fig. 15D muestra el diagrama de contorno correspondiente. La Fig. 15E muestra las distancias de los puntos de medición del conjunto de datos reducido de la superficie ideal determinada según el procedimiento de mínimos cuadrados.

45

La Fig. 16 muestra la influencia del espesor del recubrimiento que controla la liberación sobre la liberación del principio activo en pellas que contienen el principio activo succinato de metoprolol. Se representa la liberación acumulada (%) frente al tiempo (minutos). Como medida del espesor del recubrimiento, para los lotes individuales se especifica la cantidad en porcentaje de material de recubrimiento (poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo y talco), referida al peso de los núcleos de pellas que contienen principio activo.

55

La Fig. 17 muestra la liberación del principio activo de comprimidos que contienen 190 mg de succinato de metoprolol. Los comprimidos se prepararon respectivamente usando pellas que presentan un núcleo de pella con el principio activo succinato de metoprolol. Sobre el núcleo de pella se aplicaron en un caso el 45% en peso, el 50% en peso o el 60% en peso de un recubrimiento referido al peso de los núcleos de pellas de poli(acetato de vinilo), citrato de trietilo y talco. Además, respectivamente estaba aplicado un recubrimiento protector de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal. Se representa la liberación acumulada (%) representada frente al tiempo. Las curvas muestran, entre otras cosas, como la cantidad de recubrimiento que se aplicó sobre los núcleos de pellas influyó en la liberación.

60

A continuación se explican algunos términos técnicos que se usan en la descripción y las reivindicaciones.

65

El término “núcleo” de una pella farmacéutica deberá entenderse aquí que comprende la parte interior completa de la pella por debajo de un recubrimiento que controla la liberación del principio activo independiente del pH. Ejemplos

## ES 2 347 355 T3

comprenden núcleos iniciadores recubiertos de una capa de principio activo, pudiendo contener la capa de principio activo, además del principio activo, uno o varios coadyuvantes; así como núcleos del tipo anteriormente mencionado que adicionalmente presentan uno o varios recubrimientos debajo del recubrimiento que controla la liberación, por ejemplo, recubrimientos protectores o capas de separación de coadyuvantes solubles en agua como formadores de película solubles en agua.

Como principios activos se consideran según la invención sales de metoprolol que pueden administrarse por vía oral. La sal de clorhidrato de metoprolol se conoce, por ejemplo, por el documento DE 21 06 209 B2. El succinato se conoce por el documento EP 0 293 347 A1. Otra sal conocida es tartrato de metoprolol. Según la invención se prefiere succinato de metoprolol.

El núcleo de una pella farmacéutica presenta normalmente un diámetro en el intervalo de 0,2 a 2 mm, especialmente de 0,3 a 1,6 mm (por ejemplo, 0,4 a 1,6 mm) y muy especialmente de 0,3 a 1,4 mm (por ejemplo, 0,4 a 1,4 mm).

Una pella o un núcleo se describe como esférico cuando la relación longitud-anchura (es decir, la relación de la longitud (dimensión mayor) de la pella o núcleo dividida entre la anchura (dimensión menor) que se determina a un ángulo de 90° con respecto a la longitud) asciende a menos de aproximadamente 1,4. Preferiblemente, la relación longitud-anchura de una partícula esférica asciende a menos de aproximadamente 1,3, muy preferiblemente a menos de aproximadamente 1,2, todavía más preferiblemente a menos de aproximadamente 1,1 y especialmente a menos de aproximadamente 1,05.

Según la invención, el núcleo esférico que contiene principio activo de la pella farmacéutica y normalmente también la propia pella tiene una superficie lisa. Esto significa que la rugosidad de la superficie no supera un límite determinado. La rugosidad describe a su vez la desviación de una superficie real respecto de una superficie lisa ideal.

Según la invención, a este respecto ha demostrado ser apropiado barrer un segmento adecuado de la superficie del núcleo de pella o de la pella, y concretamente especialmente con procedimientos ópticos. De los resultados de un barrido tal puede obtenerse luego un valor numérico para la rugosidad. Más exactamente, se analiza el perfil superficial para un segmento de la superficie del núcleo de pella o de la pella. El segmento deberá elegirse en la medida de lo posible de forma que sea representativo de la superficie de la partícula. Entonces se mide un segmento de la superficie que se corresponde con el 5 al 50%, especialmente el 5 al 25%, especialmente el 5 al 15% de la superficie total de la pella. Para este segmento de la superficie se fijan puntos de medición que se corresponden con una rejilla. Los puntos de la rejilla están normalmente separados entre sí entre 2,5 y 50  $\mu\text{m}$ , especialmente entre 12,5 y 50  $\mu\text{m}$ . El número de puntos de medición se encuentra normalmente en el intervalo de 50 a 5000.

Los datos obtenidos se comparan entonces con una superficie ideal. Para esto se supone que la región superficial medida puede representarse mediante un segmento de una superficie esférica. Esta superficie esférica idealizada puede determinarse matemáticamente calculando el segmento a partir de una superficie esférica que se ajusta óptimamente a la topografía experimentalmente determinada. La función que se minimiza es la distancia cuadrática media de los puntos del perfil medidos de la superficie esférica. Los parámetros libres son a este respecto las coordenadas del punto medio de la esfera ( $x_{0s}$ ,  $y_{0s}$ ,  $z_{0s}$ ), así como el radio de la esfera R. Entonces, la rugosidad puede determinarse finalmente mediante las distancias  $d_i$  de los puntos del perfil medidos en la superficie esférica ideal. Para esto se determina un valor cuadrático medio

$$s_d = \sqrt{\sum_{i=1}^N d_i^2} / \sqrt{N}$$

En la presente solicitud,  $s_d$  se denomina la "rugosidad media". La rugosidad media asciende para un núcleo de pella liso o una pella lisa normalmente a menos de 10  $\mu\text{m}$  y preferiblemente a menos de 7,5  $\mu\text{m}$ . La rugosidad media relativa, es decir, la rugosidad dividida entre el radio de la esfera R asciende preferiblemente a menos del 2%, especialmente a menos del 1,5% y de manera muy especialmente preferida a menos del 1,2%.

Basándose en las mediciones anteriormente descritas, la lisa homogeneidad de la superficie de un núcleo que contiene principio activo también puede describirse mediante otros parámetros. Un parámetro es la desviación máxima, es decir, la distancia absoluta máxima de un punto del perfil de la superficie lisa ideal. Este valor asciende preferiblemente a no más de 40  $\mu\text{m}$ , especialmente a no más de 30  $\mu\text{m}$ , todavía más preferiblemente a no más de 25  $\mu\text{m}$  y de manera muy especialmente preferida a no más de 20  $\mu\text{m}$ .

Para una pella esférica también puede especificarse una desviación relativa máxima. Por ésta debe entenderse la desviación absoluta máxima dividida entre el radio de la esfera determinado en el marco de optimización. Preferiblemente, la desviación relativa máxima asciende a no más del 5%, especialmente a no más del 3%.

Un procedimiento preferido para determinar la rugosidad de una pella se describe en un punto posterior.

## ES 2 347 355 T3

Una liberación del principio activo independiente del pH significa que la liberación del principio activo no varía significativamente cuando las pellas según la invención se exponen a medios con valores de pH como se encuentran en distintas secciones del tracto gastrointestinal. Estos valores de pH se encuentran en el intervalo de 1,0 a 8,0.

5 Los procedimientos para determinar la liberación del principio activo se definen en el USP (vademécum americano) y en la Ph. Eur. Aquí se remite a estos procedimientos. Especialmente se usa un aparato de paletas. La velocidad de agitación asciende a 50 revoluciones por minuto. La temperatura del medio de ensayo asciende a 37°C. Como medio de ensayo se usa un tampón fosfato con un valor de pH de 6,8.

10 Según un aspecto de la invención, la liberación del principio activo se realiza con un determinado perfil. El perfil presenta una fase de latencia, liberándose durante la fase de latencia una proporción del 5% en peso o menos del principio activo. La fase de latencia dura 60 a 840 minutos, preferiblemente 60 minutos a 540 minutos.

15 Según un aspecto de la invención, después de una fase de latencia, al menos el 80% en peso del principio activo todavía restante se libera en el plazo de 1140 minutos. Según otro aspecto de la invención, la liberación del principio activo después de una fase de latencia asciende a entre el 3 y el 25% en peso por hora, preferiblemente entre el 3 y el 15% en peso por hora y especialmente entre el 3 y el 10,0% en peso por hora.

### *Formas de realización preferidas - Pellas*

20 Las pellas farmacéuticas según la invención presentan un núcleo que contiene una sal de metoprolol. Se prefieren sales con alta solubilidad en agua. Se prefiere especialmente succinato de metoprolol.

25 El núcleo contiene además normalmente uno o varios aglutinantes. Se prefieren aglutinantes solubles en agua. A éstos pertenecen carboximetilcelulosa de calcio, polímeros basados en ácido acrílico (Carbopol), gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol (Macrogol), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, polímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno (Poloxamer), poli(alcohol vínlico), polivinilpirrolidona (Povidon) y almidón. Los aglutinantes preferidos comprenden gelatina, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (Povidon). Se prefiere muy especialmente polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona (Povidon) puede obtenerse en forma adecuada en el comercio, por ejemplo, como Kollidon 30.

30 El núcleo puede contener además sustancias de soporte o cargas. Son adecuados, por ejemplo, hidratos de carbono. Como ejemplos pueden mencionarse hidratos de carbono solubles en agua como dextrano, dextrina, dextrosa (glucosa), fructosa, lactosa, maltodextrina, manitol, sacarosa, sorbitol y xilitol. Otro ejemplo de una sustancia de soporte o carga es celulosa microcristalina.

35 El núcleo puede contener otros constituyentes opcionales. Pueden estar contenidos adicionalmente tanto coadyuvantes solubles en agua como también insolubles en agua. A éstos pertenecen conservantes, estabilizadores físicos y estabilizadores químicos como componentes ácidos, básicos o de tamponamiento. Además, pueden estar contenidos humectantes y diluyentes. Los núcleos pueden contener además sustancias osmóticamente activas. Esto se prefiere especialmente en principios activos que sólo son poco solubles en agua. Aquí, una sustancia osmóticamente activa puede servir de agente de arrastre. A los constituyentes opcionales también pertenecen antiadhesivos.

40 El núcleo está formado por un núcleo iniciador libre de principio activo y una capa de principio activo que se encuentra encima, conteniendo el núcleo iniciador uno o varios hidratos de carbono y especialmente se selecciona de entre perlas de azúcar y perlas de celulosa microcristalina. El núcleo iniciador puede ser soluble en agua o contener componentes solubles en agua. Según una forma de realización preferida, el núcleo iniciador está formado por celulosa microcristalina. Los núcleos de núcleo iniciador y capa que contiene principio activo presentan preferiblemente una capa que contiene principio activo que contiene el 50% en peso o más, especialmente el 60% en peso o más y especialmente el 70% en peso de principio activo.

45 El núcleo de pella puede estar recubierto de una capa protectora. Los materiales preferidos son polímeros solubles en agua, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa.

50 Según la invención, los núcleos de pellas que se proveen del recubrimiento que controla la liberación del principio activo deberán ser en la medida de lo posible redondos y en la medida de lo posible lisos. Por tanto, para poder comprobar la calidad de núcleos de pellas o pellas se fija un límite superior para la rugosidad. Para determinar la rugosidad de una pella se registra el perfil superficial de un segmento adecuadamente elegido, preferiblemente sin contacto con procedimientos ópticos, por ejemplo, usando un perfilómetro láser de autoenfoco como un perfilómetro láser UBM. Su modo de funcionamiento puede describirse del siguiente modo:

55 Se forma un rayo láser mediante un sistema óptico sobre la superficie de la estructura que va a medirse (segmento de la superficie de un núcleo de pella o pella). El cabezal sensor está constituido por un sistema de lentes y dos fotodetectores dispuestos simétricamente con respecto a su eje óptico. A la altura del punto focal del sistema de lentes está montado un diafragma que corta por un lado la imagen del rayo láser. Si la muestra se encuentra en el foco del sensor, entonces el rayo láser reflejado en la muestra se enfoca en la región del diafragma y no se corta. En este caso, ambos detectores miden la misma intensidad. Si la muestra se encuentra fuera de la región del foco, entonces no se genera una imagen nítida del rayo láser. Más bien, en la región del diafragma se encuentra una distribución

## ES 2 347 355 T3

de intensidad más amplia que es cortada por éste. Como consecuencia, los detectores miden intensidades diferentes. Para la medición de la diferencia de alturas  $\Delta h$ , el cabezal sensor se mueve verticalmente hasta que la muestra se encuentre de nuevo en el foco y ambos detectores midan la misma intensidad. Entonces, el desplazamiento vertical del sensor que se realiza mediante elementos de posición magnéticos reproduce la diferencia de alturas. Mientras que el cabezal sensor mide continuamente la altura de la muestra, ésta se mide mediante mesas x-y motorizadas por debajo del cabezal sensor. La resolución lateral del perfilómetro se encuentra a este respecto a  $0,5 \mu\text{m}$ , que se determina esencialmente mediante el diámetro del rayo. La exactitud vertical se especifica por el fabricante con  $100 \text{ nm}$ .

El segmento que va a medirse de la superficie se fija de forma que se registren estructuras de perfil típicas. Por ejemplo, en una pella esférica con un radio entre  $400$  y  $600 \mu\text{m}$  puede barrerse una región superficial de  $600 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$ . El barrido se realiza en trece barridos en línea paralelos a distancias de  $50 \mu\text{m}$ . En el caso de los barridos en línea individuales, el barrido se realiza a intervalos de  $2,5 \mu\text{m}$ , lo que conduce a un número total de  $241$  puntos por barrido en línea.

La evaluación matemática de los datos está normalmente unida a una reducción de datos. Durante el inicio del barrido de filas, el instrumento óptico debe lograr inicialmente un enfoque sobre la superficie. Por este motivo, las primeras mediciones tienen incertidumbres. Por tanto, los primeros puntos de medición de cada barrido de filas se excluyen del análisis. Como ocasionalmente en los primeros barridos de filas no se alcanza convergencia del procedimiento de enfoque, lo que puede tener su causa en que el punto inicial o el punto final del barrido de filas se encuentre fuera del perímetro de la partícula esférica, tales barridos de filas se excluyen del análisis. Problemas de enfoque similares aparecen ocasionalmente en los últimos barridos de filas, que también se excluyen del análisis.

Los datos del barrido de filas se reducen un factor de  $5$ , lo que conduce a una reducción de los  $241 - 15$  puntos de medición por fila a normalmente  $45$  puntos de medición por fila. Se ha mostrado experimentalmente que esto no conduce a una pérdida significativa de una estructura de perfil superficial, ya que las estructuras de perfil típicas se extienden de  $50$  a  $100 \mu\text{m}$ .

Como ya se ha especificado, una sección de una superficie esférica ideal se ajusta según el procedimiento de mínimos cuadrados al conjunto reducido de puntos de datos. Se recurre a desviaciones de la superficie ideal como medida de la rugosidad. Para esto puede definirse una rugosidad media  $s_d$ .

Estos parámetros de textura se corresponden con la definición habitual de la rugosidad cuadrática media  $R_{\text{RMS}}$  a la que se recurre muy ampliamente para superficies texturizadas planas. Adicionalmente, todavía se define una rugosidad cuadrática media relativa que puede calcularse a partir de la rugosidad  $s_d$  media previamente definida y del radio de la esfera  $R$  según  $s_d/R$ . La rugosidad cuadrática media relativa también se especifica en la presente solicitud en porcentaje ( $s_d/R \times 100\%$ ).

Los núcleos de pellas con superficie lisa como se describieron anteriormente deben proveerse según la invención de un recubrimiento que controla independientemente del pH la liberación del principio activo.

Los recubrimientos para la liberación del principio activo independiente del pH contienen poli(acetato de vinilo). En el uso de este formador de película, la liberación del principio activo de las pellas puede modificarse mediante el espesor de capa de la película aplicada y mediante la elección de coadyuvantes adicionales adecuados (especialmente formadores de poros).

Correspondientemente, el recubrimiento para controlar la liberación del principio activo independiente del pH puede contener formadores de poros, especialmente polímeros solubles en agua u otros compuestos solubles en agua.

El recubrimiento para controlar la liberación del principio activo independiente del pH también puede contener plastificantes. A éstos pertenecen citrato de acetiltributilo, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltriethyl, glicerol-sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, citrato de dietilo, citrato de tributilo, glicerol, tributirato, polietilenglicol, propilenglicol y mezclas de los mismos.

En el recubrimiento también puede estar contenido un agente de separación. Un ejemplo del mismo es talco.

Una pella según la invención comprende un núcleo que comprende el principio activo y un recubrimiento aplicado sobre el mismo para controlar la liberación, estando el núcleo provisto del recubrimiento que controla la liberación en una cantidad del  $40-60\%$  en peso, referido al peso del núcleo. Según otra forma de realización, la cantidad del recubrimiento asciende al  $45-65\%$  en peso.

Las pellas según la invención también pueden presentar un recubrimiento protector externo. Los materiales preferidos para éstos son polímeros solubles en agua, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa.

Usando las pellas según la invención pueden proporcionarse formas de administración multiparticuladas. Por ejemplo, las pellas pueden envasarse en cápsulas. Pero a partir de las pellas también pueden prepararse comprimidos.

## ES 2 347 355 T3

### *Formas de realización preferidas - Procedimientos de preparación*

Según la invención también se proporcionan procedimientos de preparación. A éstos pertenecen procedimientos para la preparación de núcleos de pellas, así como procedimientos para revestir núcleos de pellas, pero no limitándose la invención a un modo de preparación determinado.

Un procedimiento para la preparación de núcleos de pellas comprende proporcionar núcleos iniciadores y la posterior aplicación de una capa de principio activo (disposición en capas). El principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol), dado el caso junto con otras sustancias contenidas, se aplica a este respecto sobre núcleos. Esto puede realizarse en una unidad de lecho fluidizado, alimentándose un material en forma de polvo y un líquido que permite una unión de los constituyentes del polvo a los núcleos. En el caso del polvo puede tratarse del principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol) o una mezcla del principio activo y uno o varios coadyuvantes. En el caso del líquido puede tratarse de agua o un disolvente orgánico; el líquido también puede ser una solución o una dispersión.

Se prefiere además un procedimiento para la preparación de núcleos de pellas que contienen principio activo en el que los núcleos iniciadores se recubren, por ejemplo, en un aparato de lecho fluidizado con una solución o dispersión que contiene el principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol) y dado el caso uno o varios coadyuvantes.

La preparación de núcleos de pellas anteriormente descrita mediante la aplicación de una capa de principio activo sobre núcleos iniciadores se realiza preferiblemente en un aparato de lecho fluidizado con inserto de Wurster (según el procedimiento de Wurster).

Otro procedimiento para la preparación de núcleos de pellas comprende en una primera etapa proporcionar un material de partida en polvo. El material de partida en polvo comprende un soporte. El material de partida en polvo se somete preferiblemente a un tratamiento, por ejemplo en una mezcladora con cizallamiento, para destruir agregados. En el caso del material de partida en polvo también puede tratarse de una mezcla de un soporte y una o varias sustancias contenidas distintas de los núcleos de pellas que van a prepararse, por ejemplo, aglutinantes. En este caso, la proporción del material de partida en polvo incluye normalmente el mezclado de los componentes.

Preferiblemente se usa un material de partida en polvo cuyo tamaño de grano está limitado. El material de partida en polvo comprende especialmente un soporte cuyo tamaño de grano está limitado. Además, se prefiere una distribución de tamaños de grano estrecha para el material de partida en polvo y especialmente para el soporte.

Por ejemplo, en la preparación de núcleos de pellas con un tamaño de 300 a 500  $\mu\text{m}$  ha dado buen resultado usar un material de partida en polvo, especialmente un soporte, en el que el residuo de matiz ascienda con una abertura de malla del tamiz de 160  $\mu\text{m}$  a menos del 10% en peso y especialmente a menos del 5% en peso. Además, se prefieren materiales de partida en polvo, especialmente polvos de un soporte, en los que el residuo de tamiz con una abertura de malla del tamiz de 40  $\mu\text{m}$  se encuentre en el intervalo del 50 al 80%. Con especial preferencia, el residuo de tamiz se encuentra con una abertura de malla de 160  $\mu\text{m}$  en el intervalo del 1 al 5% en peso y con una abertura de malla de 40  $\mu\text{m}$  en el intervalo del 50 al 70% en peso.

El material de partida en polvo puede humedecerse antes de la etapa de peletización. Para esto se mezcla con un diluyente farmacéuticamente aceptable. A este respecto puede tratarse del mismo diluyente que se utiliza en la etapa de peletización posterior, o de un diluyente compuesto de otra forma. En el caso del diluyente puede tratarse de un líquido orgánico. Preferiblemente se trata de agua o una solución o dispersión acuosa. En el líquido pueden presentarse como constituyentes un aglutinante y/o el principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol) y/u otras sustancias contenidas del núcleo. La cantidad de diluyente farmacéuticamente aceptable se calcula preferiblemente de forma que se logre un material de partida en polvo humectado, encontrándose la cantidad de líquido añadida por debajo de la cantidad que es necesaria para la formación de estructuras de gránulos. Preferiblemente se asegura una humectación homogénea del material de partida en polvo. Esto puede realizarse usando una mezcladora adecuada como una mezcladora con cizallamiento.

Si se utilizan varios componentes en forma de polvo, el mezclado y el humedecimiento previo pueden realizarse en una etapa, por ejemplo, en una mezcladora de alta velocidad.

En la etapa de peletización, a partir del material de partida dado el caso previamente humedecido se moldean pellas con la adición de un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable. Para la calidad del diluyente tienen validez los mismos criterios que para el diluyente usado para el humedecimiento previo.

El diluyente puede contener el principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol).

También es posible alimentar constituyentes en forma de polvo, por ejemplo principio activo en forma de polvo, durante la peletización si se produce un mezclado homogéneo debido al control de proceso. Como las pellas según la invención contienen el principio activo (la sal de metoprolol, preferiblemente succinato de metoprolol), éste debe estar contenido o en el material de partida en polvo o alimentarse durante la peletización como constituyente del diluyente o en forma de polvo. También son posibles combinaciones de estas medidas.

## ES 2 347 355 T3

Según una forma de realización preferida, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- (a) Proporcionar un material de partida en polvo que comprende un soporte;
- (b) Introducir el material de partida en polvo, que opcionalmente está humectado con un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable en un dispositivo que presenta:
  - una cámara del rotor con una pared cilíndrica que se extiende axialmente,
  - una unidad para conducir aire del suelo por la cámara del rotor,
  - una unidad de pulverización para alimentar líquido en la cámara,
  - uno o varios orificios de entrada para introducir la mezcla de polvo,
  - un rotor que gira alrededor de un eje de rotor vertical, estando el rotor dispuesto en la cámara del rotor, presentando una superficie horizontal central y en al menos el tercio exterior del rotor la forma de una superficie lateral cónica con un ángulo entre 10° y 80° dirigido hacia fuera y hacia arriba, presentando la superficie lateral cónica un borde superior circular que se encuentra en un plano que es perpendicular al eje del rotor,
  - una pluralidad de paletas directrices respectivamente con un extremo exterior que está fijado estáticamente a la pared cilíndrica de la cámara del rotor por encima del plano que se forma por el borde superior de la superficie lateral cónica del rotor, y un extremo interno que se extiende en la cámara del rotor y está dispuesto tangencialmente a la pared cilíndrica de la cámara del rotor y presenta en sección transversal al eje del rotor esencialmente la forma de un arco de círculo o de una espiral,
- (c) Rotación del rotor de manera que el producto que se hace circular en el circuito mediante energía cinética durante un espacio de tiempo suficiente se mueve desde el rotor hacia la superficie interna de las paletas directrices antes que caiga de nuevo sobre el rotor mientras que opcionalmente se alimenta aire y/o se pulveriza un líquido farmacéuticamente aceptable en la cámara del rotor de manera que las pellas sólidas se forman con un diámetro deseado.

Un dispositivo adecuado para la realización del primer procedimiento para la preparación de núcleos de pellas se describe en el documento DE 197 50 042 A1.

Durante la formación de pellas se alimenta un diluyente farmacéuticamente aceptable tal como se describió anteriormente. La cantidad se elige especialmente en función de los componentes del material de partida, del tamaño de pella deseado, así como de los otros parámetros de funcionamiento, por ejemplo, de la cantidad de aire alimentado.

Los núcleos de pellas finalmente obtenidos se secan.

Se comprueba preferiblemente si los núcleos de pellas preparados cumplen los requisitos de la invención. Especialmente se comprueba si está presente un producto de núcleo de pella según la invención. Esto significa que preferiblemente las pellas del producto de núcleo de pella obtenido que está constituido por un colectivo o una pluralidad de núcleos de pellas son principalmente esféricas y presentan superficies lisas. Preferiblemente, al menos el 90% de los núcleos de pellas de un producto de núcleo de pella cumplen los requisitos según la invención en lo referente a la forma esférica y superficie lisa.

Las pellas obtenidas pueden usarse como producto de pellas que comprende una pluralidad de pellas. Un producto de pellas comprende un colectivo de pellas, normalmente 50 o más, preferiblemente 100 o más pellas. Un producto de pellas según la invención comprende principalmente pellas que cumplen los criterios según la invención. Preferiblemente, al menos el 90%, especialmente al menos el 95% y de manera muy especialmente preferida al menos el 98% de las pellas presentan una relación longitud-anchura de menos de aproximadamente 1,4, preferiblemente menos de aproximadamente 1,3, muy preferiblemente menos de aproximadamente 1,2, incluso muy preferiblemente menos de aproximadamente 1,1 y especialmente menos de aproximadamente 1,05. Las pellas que presentan las relaciones longitud-anchura preferidas también presentan preferiblemente los otros requisitos de las pellas según la invención, especialmente también los requisitos que están especificados en las reivindicaciones y en la descripción.

Los núcleos de pellas obtenidos según el anterior procedimiento pueden proveerse dado el caso según procedimientos en sí conocidos de uno o varios recubrimientos. A éstos pertenecen recubrimientos de formadores de película solubles en agua.

Los núcleos de pellas - con o sin recubrimiento, como un recubrimiento de un formador de película soluble en agua - se recubren de un polímero para la liberación del principio activo independiente del pH.

Según la invención pueden prepararse además comprimidos comprimiendo pellas farmacéuticas, dado el caso junto con coadyuvantes. A este respecto, según la invención es posible obtener comprimidos, desplazándose casi paralela-

## ES 2 347 355 T3

mente la curva de liberación del principio activo en comparación con la curva de liberación de las pellas. En otras palabras, se acorta la fase de latencia que se produce en la liberación de los comprimidos en comparación con la fase de latencia que se produce en la liberación de las pellas, mientras que la pendiente de la curva de liberación permanece esencialmente invariable. El comportamiento de liberación puede medirse como ya se describió anteriormente.

Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, con una fuerza de compresión entre 2 y 30 kN. Pueden lograrse durezas de comprimidos entre 20 N y superiores a 200 N.

Los siguientes ejemplos de preparación, ejemplos y ejemplos de ensayo explican la invención. Como principio activo se usa a este respecto succinato de metoprolol.

### Ejemplo de preparación 1

El ejemplo se refiere a la preparación de pellas que contienen succinato de metoprolol.

Para la preparación de núcleos de pellas con el principio activo succinato de metoprolol se usan los siguientes materiales de partida:

Núcleos iniciadores: Sugar Spheres NF	
(Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	300 g
Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	45 g
Succinato de metoprolol	1200 g
Agua desmineralizada	2757 g

Una proporción de agua desmineralizada (2457 g) se calienta hasta aproximadamente 60°C. El succinato de metoprolol se disuelve en el agua caliente. El dióxido de silicio (Syloid 244 FP) se suspende durante diez minutos en otra proporción de agua desmineralizada (300 g) con un homogeneizador. A continuación se vierte la dispersión de dióxido de silicio en la solución de principio activo. La mezcla resultante (dispersión de recubrimiento) se mantiene con agitación a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Para el revestimiento, los núcleos iniciadores se colocan en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado (Glatt GPCG I). A continuación, la dispersión de recubrimiento se pulveriza con una tasa de pulverización desde el inicio de 6 g/min. La tasa de pulverización se aumenta a continuación hasta 8 a 10 g/min. La temperatura del aire de entrada asciende durante el revestimiento a aproximadamente 55°C.

Después de haberse pulverizado la dispersión de recubrimiento, los núcleos obtenidos se secan en el aparato durante diez minutos a una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 60°C. A continuación, los núcleos se extraen y se secan durante la noche a 45°C.

Del modo anteriormente descrito pueden obtenerse núcleos de succinato de metoprolol con un contenido de principio activo del 77,67% en peso.

Los núcleos que contienen principio activo obtenidos pueden proveerse de un recubrimiento que controla independientemente del pH la liberación del principio activo. Un material de recubrimiento adecuado es poli(acetato de vinilo). El lote de ejemplo parte de los siguientes materiales de partida:

Núcleos de succinato de metoprolol (como se describen anteriormente)	300,00 g
Dispersión de poli(acetato de vinilo) (Kollicoat SR 30 D)	416,7 g (contenido de sólidos: 125,0 g)
Citrato de trietilo	12,5 g
Talco	12,5 g
Agua desmineralizada	420,00 g

## ES 2 347 355 T3

Para la preparación de la dispersión de recubrimiento se dispersan citrato de trietilo y talco en el agua desmineralizada durante diez minutos usando un homogeneizador. La dispersión de poli(acetato de vinilo) se pasa por un tamiz adecuado para la deposición de posibles aglomerados y se mezcla lentamente con agitación con la dispersión de coadyuvantes previamente obtenida. La dispersión de recubrimiento obtenida se agita durante una hora antes de empezar con el recubrimiento con película de los núcleos.

La aplicación del recubrimiento se realiza en un dispositivo de recubrimiento en lecho fluidizado (Glatt GPCG I). Los núcleos que contienen principio activo se calientan hasta aproximadamente 30°C. A continuación, la dispersión de recubrimiento se pulveriza con una tasa de pulverización de aproximadamente 7 a 8 g/min. La temperatura del aire de entrada asciende a este respecto a aproximadamente 35°C.

Bajo las mismas condiciones que antes todavía se aplica a continuación un recubrimiento protector. A este respecto se usan los siguientes coadyuvantes en las siguientes cantidades:

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,55 g
Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244FP)	3,49 g
Agua desmineralizada	70,00 g

Se disuelve hidroxipropilmetilcelulosa en el agua y a continuación se añade con agitación en partes el dióxido de silicio. Después de la aplicación de esta dispersión sobre las pellas recubiertas, las pellas se extraen del aparato de lecho fluidizado. Las pellas todavía pueden secarse posteriormente en una estufa ventilada.

### Ejemplo de preparación 2

El ejemplo se refiere a la preparación de pellas que contienen succinato de metoprolol, así como al tratamiento posterior de las pellas para dar comprimidos. Las pellas se proveen con 50% en peso de un recubrimiento que controla la liberación. Los comprimidos se preparan en cuatro concentraciones de dosis distintas (23,75; 47,5; 95 y 190 mg de succinato de metoprolol). Las formulaciones se reproducen en la siguiente tabla.

Etapa	Componente	Concentración de dosis (mg)			
		23,75	47,5	95	190
Aplicación de principio activo sobre núcleos iniciadores (disposición en capas)	Succinato de metoprolol	23,8	47,5	95,0	190,0
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	0,9	1,8	3,6	7,1
	Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	5,9	11,9	23,8	47,5
Recubrimiento para la liberación controlada	Dispersión de poli(acetato de vinilo) (Kollicoat SR 30 D), contenido de sólidos	12,7	25,5	51,0	101,9
	Talco	1,3	2,5	5,1	10,2
	Citrato de trietilo	1,3	2,5	5,1	10,2
Recubrimiento protector	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,1	0,1	0,2	0,5
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	0,4	0,8	1,6	3,2
Mezclado	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	4,2	8,5	16,9	33,8
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	31,0	62,0	124,1	248,1
	Croscarmelosa de sodio (Nymcel ZSX)	2,5	5,1	10,1	20,2
Mezclado final	Estearato de magnesio	0,2	0,3	0,7	1,3

ES 2 347 355 T3

Etapa	Componente	Concentración de dosis (mg)			
		23,75	47,5	95	190
Recubrimiento con película	Recubrimiento soluble en agua (HPMC 2910, 3 cP, 30 %; HPMC 2910, 6 cP, 30 %; dióxido de titanio, 20 %, talco, 10 %, Macrogol 400, 5 %; Macrogol 6000, 5 %) (Opadry 05B28447)	4,5	9,0	13,5	18,0
Peso total de los comprimidos recubiertos con película		88,8	177,5	350,5	692,0

La preparación de núcleos de pellas con el principio activo succinato de metoprolol se realiza del mismo modo que en el Ejemplo de preparación 1.

Los núcleos de pellas que contienen principio activo se proveen de un recubrimiento para la liberación controlada. Sobre las pellas se aplica a continuación un recubrimiento protector. Las pellas obtenidas se usan a continuación para preparar comprimidos. La fase de formación de comprimidos contiene los coadyuvantes especificados en la tabla anterior. Las pellas provistas del recubrimiento que controla la liberación del principio activo y el recubrimiento protector se mezclan con los coadyuvantes mencionados en dos etapas y se comprimen para dar comprimidos.

Finalmente, los comprimidos se prevén todavía de un recubrimiento soluble en agua.

Ejemplo de preparación 3

Se preparan comprimidos basados en pellas de manera análoga al Ejemplo de preparación 2 que están provistos del 60% en peso de un recubrimiento que controla la liberación. Las particularidades sobre las formulaciones se reproducen en la siguiente tabla.

Etapa	Componente	Concentración de dosis (mg)			
		23,75	47,5	95	190
Aplicación de principio activo sobre núcleos iniciadores (disposición en capas)	Succinato de metoprolol	23,8	47,5	95,0	190,0
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	0,9	1,8	3,6	7,1
	Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	5,9	11,9	23,8	47,5
Recubrimiento para la liberación controlada	Dispersión de poli(acetato de vinilo) (Kollicoat SR 30 D), contenido de sólidos	15,3	30,6	61,2	122,3
	Talco	1,5	3,1	6,1	12,2
	Citrato de trietilo	1,5	3,1	6,1	12,2
Recubrimiento protector	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)	0,1	0,1	0,3	0,6

ES 2 347 355 T3

Etapa	Componente	Concentración de dosis (mg)			
		23,75	47,5	95	190
5					
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	0,4	0,8	1,6	3,2
10	Mezclado				
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	1,2	2,3	4,6	9,2
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	31,0	62,0	124,1	248,1
	Croscarmelosa de sodio (Nymcel ZSX)	2,5	5,1	10,1	20,2
15	Mezclado final				
	Estearato de magnesio	0,2	0,3	0,7	1,3
20	Recubrimiento con película				
	Recubrimiento soluble en agua (HPMC 2910, 3 cP, 30 %; HPMC 2910, 6 cP, 30 %; dióxido de titanio, 20 %, talco, 10 %, Macrogol 400, 5 %; Macrogol 6000, 5 %) (Opadry 05B28447)	4,5	9,0	13,5	18,0
25	Peso total de los comprimidos recubiertos con película	88,8	177,5	350,5	692,0

30 Ejemplo de preparación 4

Se preparan pellas con 45% en peso, 50% en peso y 60% en peso de un recubrimiento para la liberación controlada. La preparación se realiza análogamente a los ejemplos de realización previos. Las formulaciones se especifican en la siguiente tabla.

	45 % de recubrimiento (lote: 0425/2006)	50 % de recubrimiento (lote: 0357/2006)	60 % de recubrimiento (lote: 0348/2006)	
40				
	Masa (mg)	Masa (mg)	Masa (mg)	
45	Succinato de metoprolol	190,00	190,00	190
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)	7,13	7,13	7,13
50	Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	47,50	47,50	47,50
55	Pellas con capa de principio activo, total	244,63	244,63	244,63
60	Recubrimiento para la liberación controlada			
	Pellas con capa de principio activo	244,63	244,63	244,63

65

ES 2 347 355 T3

	45 % de recubrimiento (lote: 0425/2006)	50 % de recubrimiento (lote: 0357/2006)	60 % de recubrimiento (lote: 0348/2006)
5			
	Masa (mg)	Masa (mg)	Masa (mg)
10	91,74	101,93	122,32
	Dispersión de poli(acetato de vinilo) (Kollicoat SR 30 D), contenido de sólidos		
15	9,17	10,19	12,23
	Talco		
	9,17	10,19	12,23
	Citrato de trietilo		
20	354,71	366,94	391,41
	Pellas con recubrimiento para la liberación controlada, total		
	Recubrimiento protector (1 %)		
25	354,71	366,94	391,41
	Pellas con recubrimiento para la liberación controlada		
30	0,46	0,48	0,51
	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5)		
35	3,09	3,20	3,41
	Dióxido de silicio coloidal (Syloid 244 FP)		
	358,26	370,62	395,33
	Pellas con recubrimiento protector, total		

40 Ejemplo de preparación 5

Se preparan comprimidos usando pellas recubiertas como se obtuvieron en el Ejemplo de preparación 4. La preparación se realiza análogamente a los ejemplos de realización previos. Las formulaciones se especifican en las siguientes tablas.

50

55

60

65

	Tamaño	Cantidad	Concentración: 23,75 mg	Concentración: 47,5 mg	Concentración: 95 mg	Concentración: 190 mg
Comprimidos basados en pellas con 45 % de recubrimiento para la liberación controlada	Tamaño del lote	Cantidad	Unidad de dosis	Unidad de dosis	Unidad de dosis	Unidad de dosis
	(kg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pellas recubiertas (45 %)	2,392	53,15	44,78	89,56	179,13	358,25
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	0,308	6,85	5,77	11,54	23,07	46,15
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,01	124,02	248,03
Croscarmelosa de sodio (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,06	10,11	20,22
Estearato de magnesio	0,009	0,20	0,17	0,34	0,67	1,35
<b>Total</b>	<b>4,500</b>	<b>100,00</b>	<b>84,25</b>	<b>168,50</b>	<b>337,00</b>	<b>674,00</b>
	Tamaño	Cantidad	Concentración: 23,75 mg	Concentración: 47,5 mg	Concentración: 95 mg	Concentración: 190 mg
Comprimidos basados en pellas con 50 % de recubrimiento para la liberación controlada	Tamaño del lote	Cantidad	Unidad de dosis	Unidad de dosis	Unidad de dosis	Unidad de dosis
	(kg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pellas recubiertas (50 %)	2,475	55,00	46,34	92,68	185,35	370,70
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	0,225	5,00	4,21	8,43	16,85	33,70
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,01	124,02	248,03

Croscarmelosa de sodio (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,06	10,11	20,22
Estearato de magnesio	0,009	0,20	0,17	0,34	0,67	1,35
<b>Total</b>	<b>4,500</b>	<b>100,00</b>	<b>84,25</b>	<b>168,50</b>	<b>337,00</b>	<b>674,00</b>
<b>Comprimidos basados en pellas con 60 % de recubrimiento para la liberación controlada</b>	<b>Tamaño del lote</b>	<b>cantidad</b>	<b>Unidad de dosis</b>	<b>Unidad de dosis</b>	<b>Unidad de dosis</b>	<b>Unidad de dosis</b>
	<b>(kg)</b>	<b>(%)</b>	<b>(mg)</b>	<b>(mg)</b>	<b>(mg)</b>	<b>mg</b>
Pellas recubiertas (60 %)	2,639	58,65	49,42	98,83	197,67	395,33
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	0,061	1,35	1,14	2,28	4,55	9,10
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,00	124,00	248,00
Croscarmelosa de sodio (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,05	10,10	20,20
Estearato de magnesio	0,009	0,20	0,18	0,35	0,70	1,40
<b>Total</b>	<b>4,500</b>	<b>100,00</b>	<b>84,25</b>	<b>168,50</b>	<b>337,00</b>	<b>674,00</b>

## ES 2 347 355 T3

Todos los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con la película citada en el Ejemplo de preparación 3.

### Ejemplo 1

5

El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. Especialmente se ilustra que el perfil de liberación puede ajustarse proveyendo núcleos de pellas según la invención de recubrimientos que controlan la liberación, variándose la cantidad de los recubrimientos.

10

La liberación se determinó respectivamente con un aparato de paletas (USP/Ph. Eur.) a una velocidad de agitación de 50 revoluciones por minuto en tampón fosfato, pH 6,8, como medio de ensayo a una temperatura de 37°C.

15

Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo succinato de metoprolol como se describió anteriormente. El espesor del recubrimiento se varió utilizando distintas cantidades de dispersión de recubrimiento con poli(acetato de vinilo), así como 10% en peso de talco y 10% en peso de citrato de trietilo, referidos respectivamente a la cantidad de sólido de poli(acetato de vinilo). Estas cantidades ascendieron en los experimentos particulares, referidas a los núcleos de pellas que contenían principio activo, al 50 ó 60% en peso. Las pellas se proveyeron además de un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal.

20

Las muestras de los lotes particulares se sometieron entonces respectivamente a ensayos de liberación. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

### Ejemplo 2

25

El ejemplo se refiere a la investigación del comportamiento de liberación de productos según la invención. El ejemplo ilustra especialmente la influencia de la formación de comprimidos sobre el comportamiento de liberación.

30

Inicialmente se prepararon pellas con el principio activo succinato de metoprolol como se describió anteriormente. El comportamiento de liberación de estas pellas se muestra en la Fig. 1.

35

A partir de las pellas se prepararon además comprimidos como se explicó en los Ejemplos de preparación 2 y 3. Se investigó el comportamiento de liberación de los comprimidos como se describe en el Ejemplo 1 y se representa en la Fig. 2.

### Ejemplo 3

40

Se investigó el comportamiento de liberación de comprimidos con una concentración de dosis de 23,75 mg cuya preparación se explicó en el Ejemplo de preparación 2. Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

### Ejemplo 4

45

Se investigó el comportamiento de liberación de pellas con una concentración de dosis de 190 mg cuya preparación se explicó en el Ejemplo de preparación 4. Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 16.

50

### Ejemplo 5

55

Se investigó el comportamiento de liberación de comprimidos con una concentración de dosis de 190 mg cuya preparación se explicó en el Ejemplo de preparación 5. Se aplicó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 17. En el caso de los comprimidos según el lote 0463/2006 se trata de comprimidos de una concentración de 190 mg basados de pellas con 45% en peso de recubrimiento para la liberación controlada. En el caso de los comprimidos según el lote 0377/2006 se trata de comprimidos de una concentración de 190 mg basados de pellas con 50% en peso de recubrimiento para la liberación controlada. En el caso de los comprimidos según el lote 0498/2006 se trata de comprimidos de una concentración de 190 mg basados de pellas con 60% en peso de recubrimiento para la liberación controlada.

60

### Ejemplos de ensayo

65

Los siguientes ejemplos se refieren al análisis de núcleos de pellas para determinar la aspereza superficial. Sirven para ilustrar los procedimientos aplicados a este respecto.

## ES 2 347 355 T3

### Ejemplo de ensayo 1

Se analizaron pellas de la denominación de lote SFD E 0724. Una fotografía con microscopio electrónico de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 5. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser como se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 6A como gráfico de superficie y en la Fig. 6B como diagrama de contorno. Para calcular la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido como se describió anteriormente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 6C, el diagrama de contorno correspondiente en la Fig. 6D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $385 \mu\text{m}$ ;  $324 \mu\text{m}$  y  $-293 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $516 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 6E. En esta figura, el eje horizontal designa los puntos de datos medidos. El eje vertical designa la distancia de los conjuntos del perfil medidos de la superficie de la esfera ideal con las coordenadas del punto medio y el radio como se especificó anteriormente. Los puntos de datos están homogéneamente distribuidos por encima y por debajo del eje horizontal.

El análisis estadístico de datos muestra que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de  $13,6 \mu\text{m}$  y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 2,64%. La rugosidad absoluta presenta un valor de más de  $50 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

### Ejemplo de ensayo 2

Otra pella del mismo lote que ya se mencionó en el Ejemplo de ensayo 1 se analizó del mismo modo que se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 7A como gráfico de superficie y en la Fig. 7B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducido que se usó para calcular la rugosidad es la base del gráfico de superficie que se muestra en la Fig. 7C, así como del diagrama de contorno que se muestra en la Fig. 7D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $434 \mu\text{m}$ ;  $336 \mu\text{m}$  y  $-841 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $983 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 7E. El análisis estadístico de los datos muestra que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de 15,9 y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 1,62%. La rugosidad absoluta presenta un valor de más de  $50 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

### Ejemplo de ensayo 3

Se analizaron pellas de la denominación de lote SFD E 0718. Una fotografía con microscopio electrónico de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 8. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser como se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 9A como gráfico de superficie y en la Fig. 9B como diagrama de contorno. Para calcular la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido como se describió anteriormente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 9C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 9D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $391 \mu\text{m}$ ;  $337 \mu\text{m}$  y  $-680 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $713 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 9E. El análisis estadístico de los datos da como resultado que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de  $10,7 \mu\text{m}$  y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 1,5%. La rugosidad absoluta presenta un valor de aproximadamente  $50 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado no cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

### Ejemplo de ensayo 4

Otra pella del mismo lote que ya se mencionó en el Ejemplo de ensayo 3 se analizó del mismo modo que se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 10A como gráfico de superficie y en la Fig. 10B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducidos que se usó para calcular la rugosidad es la base del gráfico de superficie que se muestra en la Fig. 10C, así como del diagrama de contorno que se muestra en la Fig. 10D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $309 \mu\text{m}$ ;  $297 \mu\text{m}$  y  $-656 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $804 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 10E. El análisis estadístico de los datos muestra que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de  $14,31 \mu\text{m}$  y que la rugosidad

## ES 2 347 355 T3

media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 1,78%. La rugosidad absoluta presenta un valor de  $45 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado no cumple los criterios según la invención del núcleo de pella con superficie lisa.

### 5 Ejemplo de ensayo 5

Se analizaron pellas de la denominación de lote SFD E 0572. Una fotografía con microscopio electrónico de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 11. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser como se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 12A como gráfico de superficie y en la Fig. 12B como diagrama de contorno. Para calcular la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido como se describió anteriormente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 12C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 12D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $349 \mu\text{m}$ ;  $315 \mu\text{m}$  y  $-369 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $595 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 12E. El análisis estadístico de los datos da como resultado que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor  $5,5 \mu\text{m}$  y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 0,92%. La rugosidad absoluta presenta un valor de  $17 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

### 20 Ejemplo de ensayo 6

Se analizaron pellas de la denominación de lote SFD E 0614. Una fotografía con microscopio electrónico de pellas de este tipo se muestra en la Fig. 13. Un segmento de la superficie de una pella de este lote se barrió con un perfilómetro láser como se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 14A como gráfico de superficie y en la Fig. 14B como diagrama de contorno. Para calcular la rugosidad se usó un conjunto de datos reducido como se describió anteriormente. Un gráfico de superficie basado en el conjunto de datos reducido se muestra en la Fig. 14C, y el diagrama de contorno correspondiente se representa en la Fig. 14D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $293 \mu\text{m}$ ;  $919 \mu\text{m}$  y  $-358 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $677 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 14E. El análisis estadístico de los datos da como resultado que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de  $7,1 \mu\text{m}$  y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 1,06%. La rugosidad absoluta presenta un valor de  $19 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

### 40 Ejemplo de ensayo 7

Otra pella del mismo lote que ya se mencionó en el Ejemplo de ensayo 6 se analizó del mismo modo que se describió anteriormente. Una representación gráfica de los resultados de medición se muestra en la Fig. 15A como gráfico de superficie y en la Fig. 15B como diagrama de contorno. El conjunto de datos reducidos que se usó para calcular la rugosidad es la base del gráfico de superficie que se muestra en la Fig. 15C, así como del diagrama de contorno que se muestra en la Fig. 15D.

Según el procedimiento de mínimos cuadrados se determinó una esfera que reproducía óptimamente los puntos de medición del conjunto reducido. Las coordenadas del punto medio de esta esfera se determinaron a  $272 \mu\text{m}$ ;  $200 \mu\text{m}$  y  $-491 \mu\text{m}$ . El radio R óptimo ascendió a  $652 \mu\text{m}$ . La distribución de datos después del ajuste se muestra en la Fig. 15E. El análisis estadístico de los datos muestra que la rugosidad media  $\sigma_d$  tiene un valor de  $8,2 \mu\text{m}$  y que la rugosidad media relativa  $\sigma_d/R$  tiene un valor del 1,26%. La rugosidad absoluta presenta un valor de  $30 \mu\text{m}$ . Por tanto, el núcleo de pella analizado cumple los criterios según la invención para un núcleo de pella con superficie lisa.

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pella farmacéutica que comprende un núcleo esférico que contiene principio activo con superficie lisa y un recubrimiento sobre el núcleo en una cantidad del 40-60% en peso, referido al peso del núcleo, que controla independientemente del pH la liberación del principio activo,
- 10 en la que el núcleo está formado por un núcleo iniciador libre de principio activo y una capa que contiene principio activo que se encuentra encima, en la que el núcleo iniciador contiene uno o varios hidratos de carbono, en la que como principio activo está contenido una sal de metoprolol, especialmente succinato de metoprolol, y en la que el recubrimiento contiene poli(acetato de vinilo).
- 15 2. Pella según la reivindicación 1, en la que el núcleo presenta una relación longitud-anchura de menos de aproximadamente 1,4, preferiblemente menos de aproximadamente 1,3, muy preferiblemente menos de aproximadamente 1,2, incluso muy preferiblemente menos de aproximadamente 1,1 y especialmente menos de 1,05.
- 20 3. Pella según la reivindicación 1 ó 2, en la que el núcleo presenta un diámetro en el intervalo de 0,2 a 2 mm, especialmente de 0,3 a 1,6 mm y muy especialmente de 0,3 a 1,4 mm.
- 25 4. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que el núcleo presenta una rugosidad media de menos de 10  $\mu\text{m}$  y preferiblemente de menos de 7,5  $\mu\text{m}$ .
- 30 5. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que el núcleo presenta una rugosidad media relativa de menos del 2%.
- 35 6. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que adicionalmente está previsto un recubrimiento protector exterior que contiene un formador de película soluble en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
- 40 7. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que entre el núcleo que contiene principio activo y el recubrimiento que controla la liberación del principio activo está prevista una capa intermedia que contiene un formador de película soluble en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
- 45 8. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que el núcleo se selecciona de entre perlas de azúcar y perlas de celulosa microcristalina.
- 50 9. Pella según la reivindicación 8, en la que la capa que contiene principio activo contiene el 50% o más, preferiblemente el 60% o más, de principio activo.
- 55 10. Pella según una de las reivindicaciones precedentes, en la que la liberación del principio activo sigue un perfil con una fase de latencia de 60 minutos a 840 minutos, preferiblemente de 60 minutos a 540 minutos, en la que durante la fase de latencia se libera una proporción del 5% en peso o menos del principio activo.
- 60 11. Pella según una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que después de una fase de latencia en el plazo de 1140 minutos se libera al menos el 80% en peso del principio activo todavía restante.
- 65 12. Pella según una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el principio activo se libera de la pella con un perfil de forma que después de una fase de latencia la liberación del principio activo asciende a entre el 3 y el 25% en peso por hora, preferiblemente entre el 3 y el 15% en peso por hora, especialmente entre el 3 y el 10% en peso por hora.
13. Colectivo de pellas, en el que al menos el 90% se corresponde con la definición según una de las reivindicaciones precedentes.
14. Colectivo según la reivindicación 13, en el que las pellas presentan una distribución de tamaños de partícula tal que el 90% de las pellas tienen un diámetro que difiere del diámetro medio no más de la mitad del diámetro medio.
15. Colectivo de núcleos, en el que al menos el 90% cumple los requisitos de los núcleos según una de las reivindicaciones 2 a 5.
16. Procedimiento para la preparación de una pella según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 12, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:
- (a) Proporcionar un núcleo de pella que contiene principio activo con una relación longitud-anchura de menos de aproximadamente 1,4 y una rugosidad media de menos de 10  $\mu\text{m}$  y/o una rugosidad media relativa de menos del 2%;

## ES 2 347 355 T3

- (b) Pulverizar una solución o dispersión acuosa que contiene un formador de película que controla independientemente del pH la liberación del principio activo.

17. Procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende las siguientes etapas:

5

- (a) Mezclar pellas según una de las reivindicaciones 1 a 12 con uno o varios constituyentes seleccionados de cargas, aglutinantes, disgregantes, reguladores de flujo y lubricantes, con formación de una mezcla; y

10

- (b) Comprimir la mezcla con formación de un comprimido.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que durante la etapa de la compresión se destruye una proporción de la pella de manera que la liberación del principio activo del comprimido no muestra una fase de latencia pronunciada.

15

19. Comprimido que puede prepararse según un procedimiento según las reivindicaciones 17 ó 18.

20. Comprimido según la reivindicación 19 que se encarga de una liberación constante del principio activo en el plazo de 24 horas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

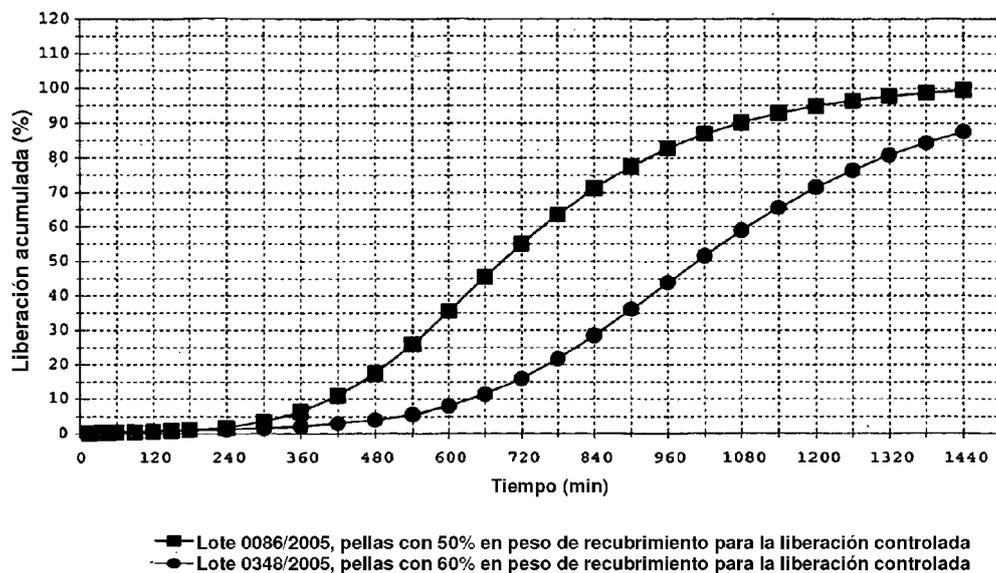


Fig. 1

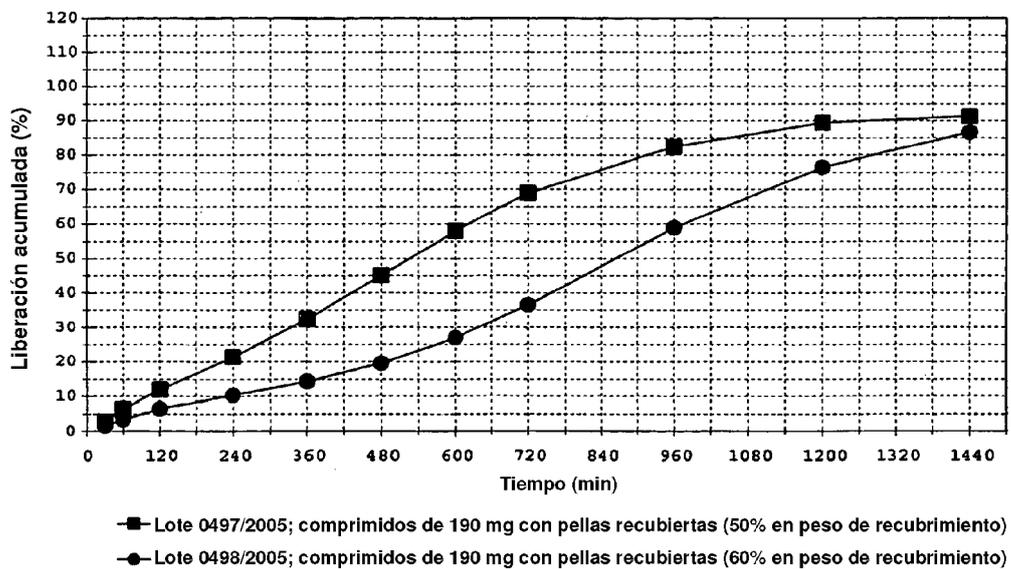


Fig. 2

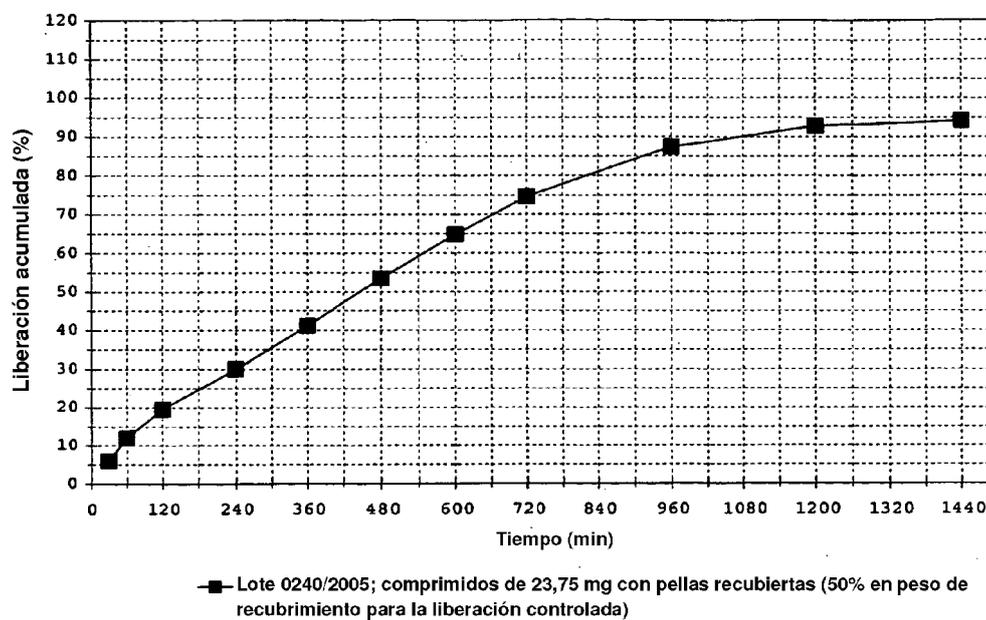


Fig. 3

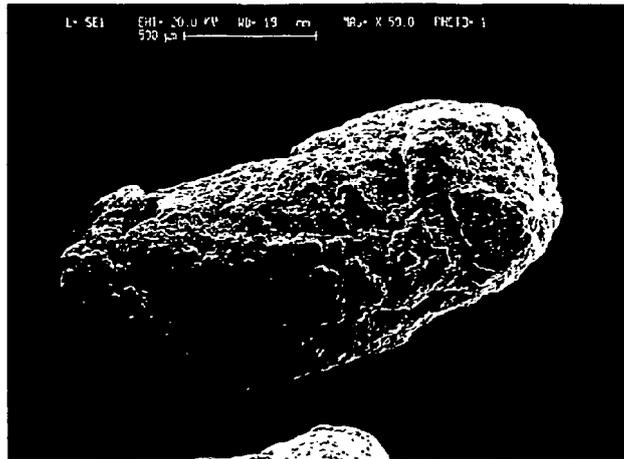


Fig. 4



Fig. 5

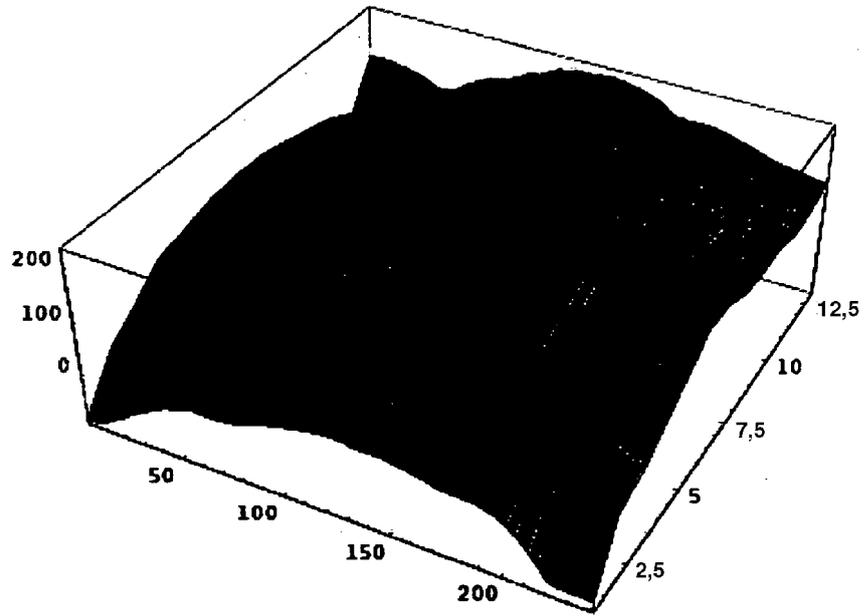


Fig. 6A

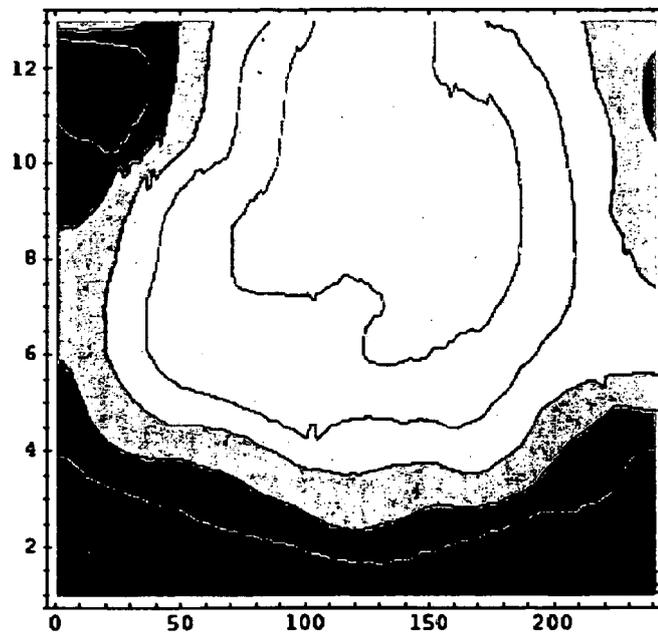


Fig. 6B

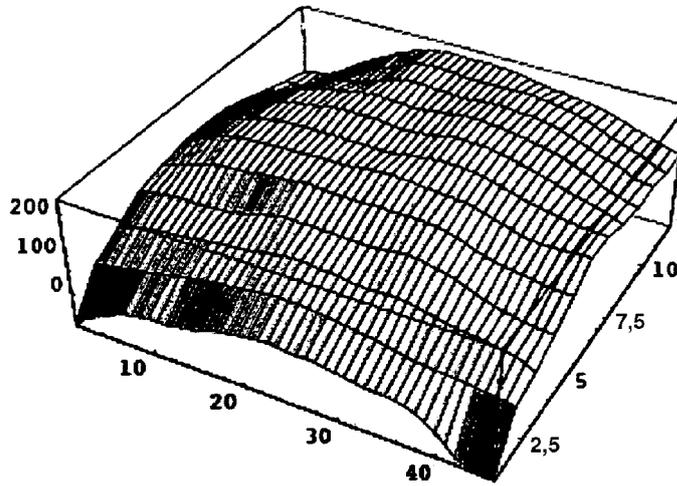


Fig. 6C

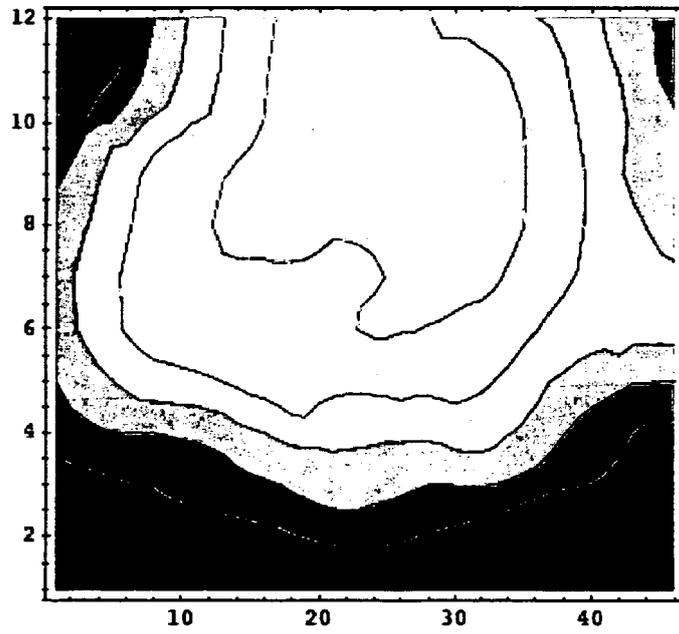


Fig. 6D

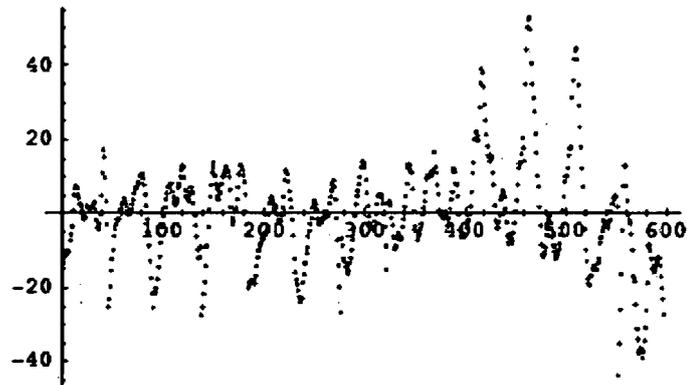


Fig. 6E

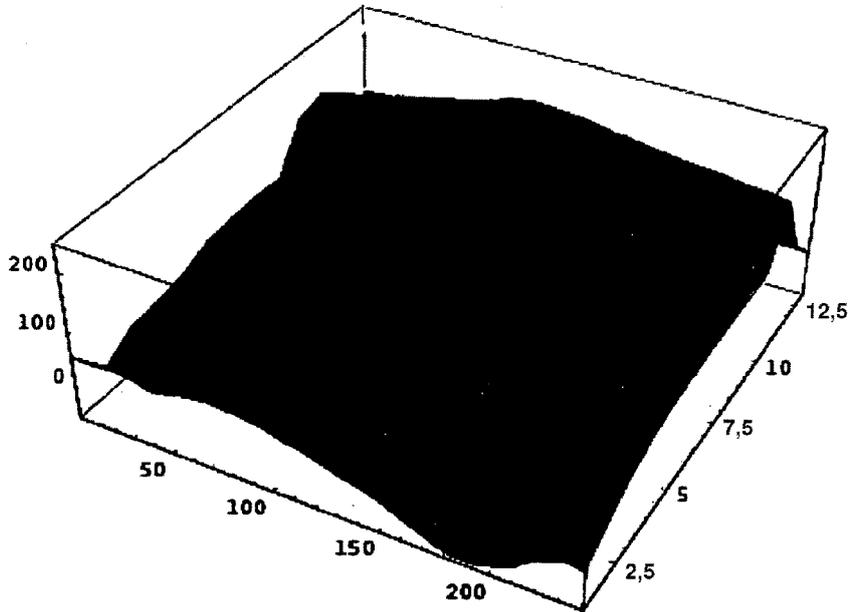


Fig. 7A

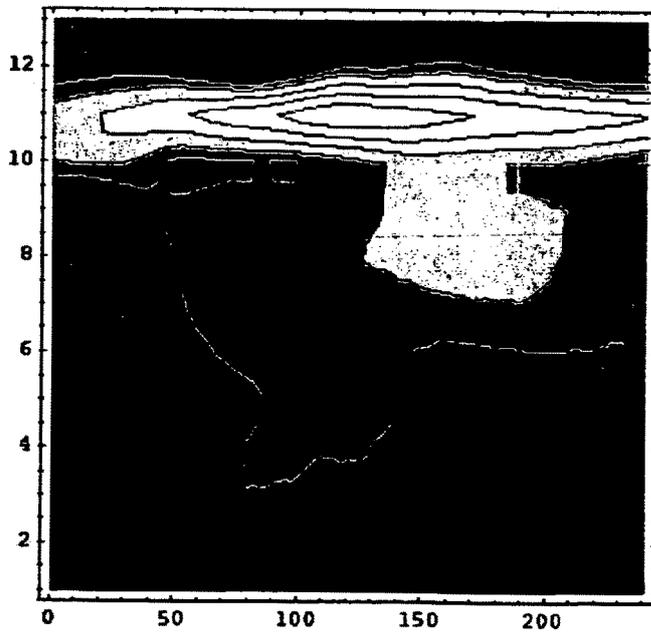


Fig. 7B

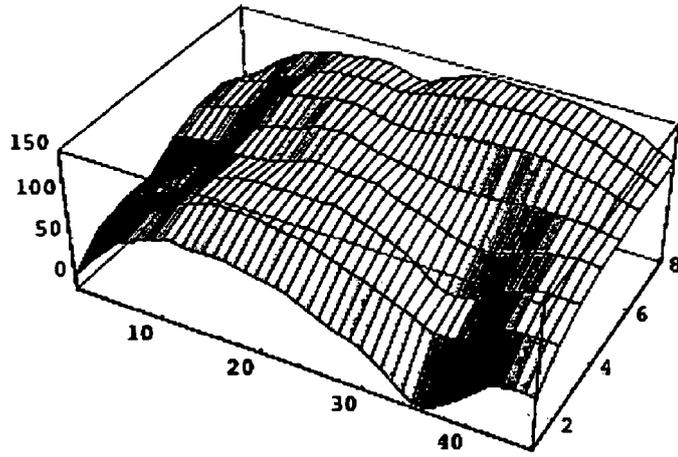


Fig. 7C

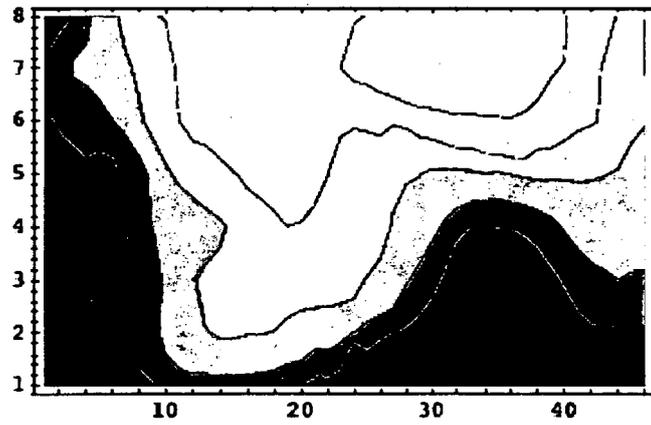


Fig. 7D

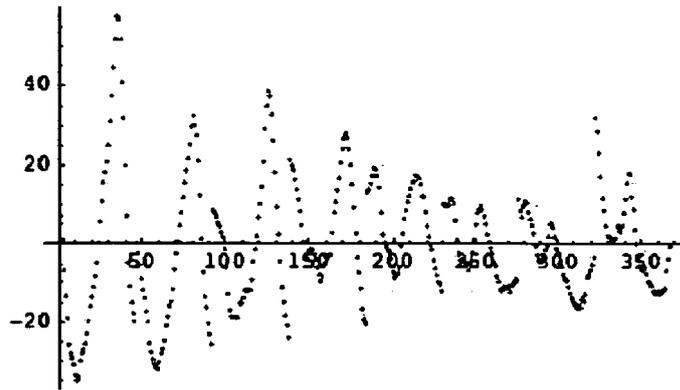


Fig. 7E



Fig. 8

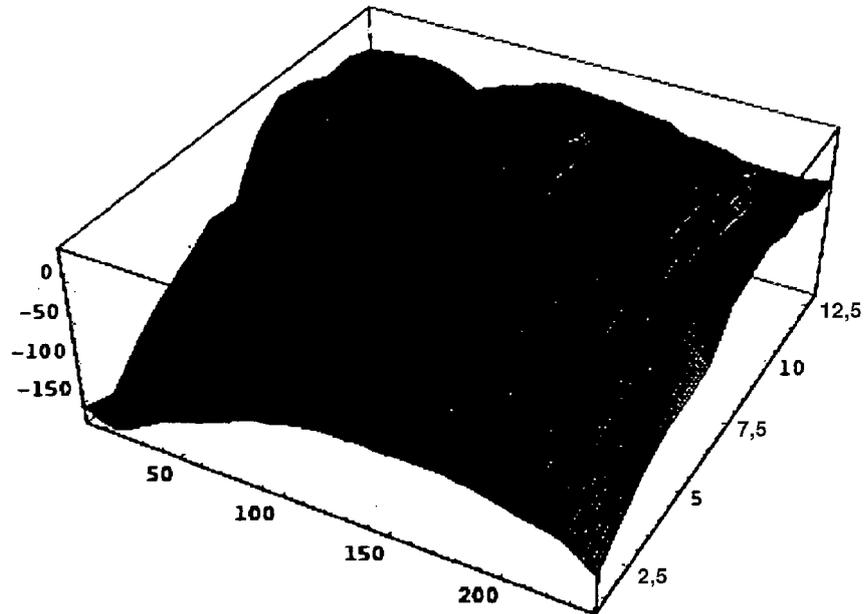


Fig. 9A

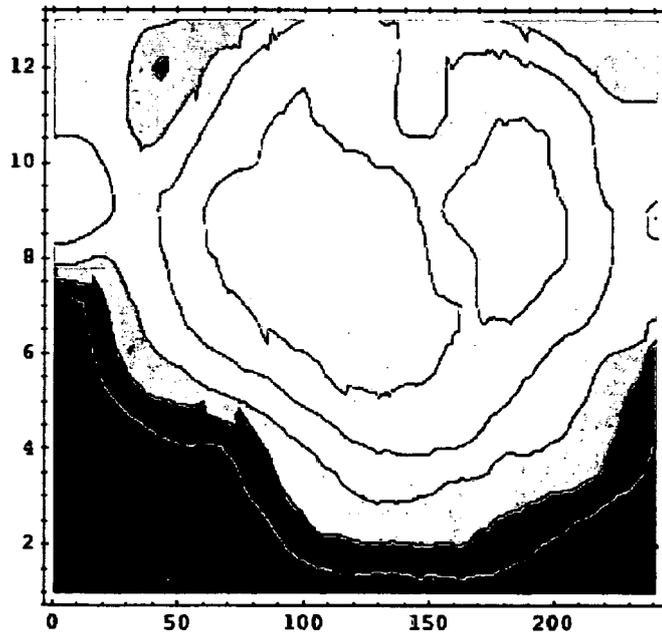


Fig. 9B

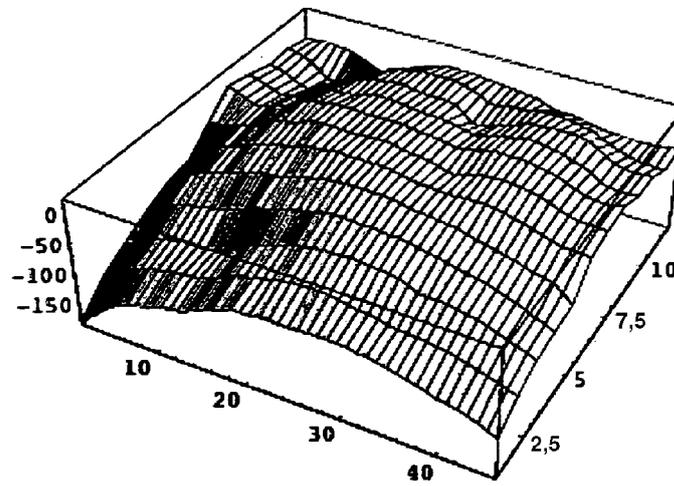


Fig. 9C

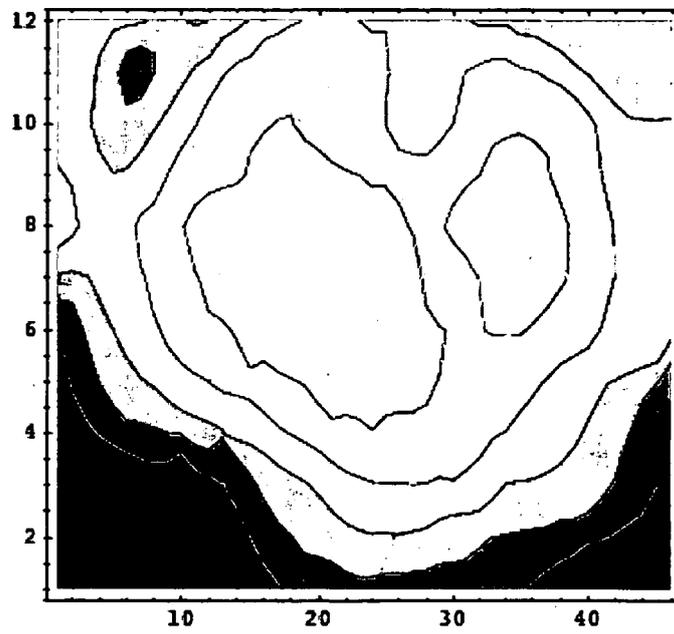


Fig. 9D

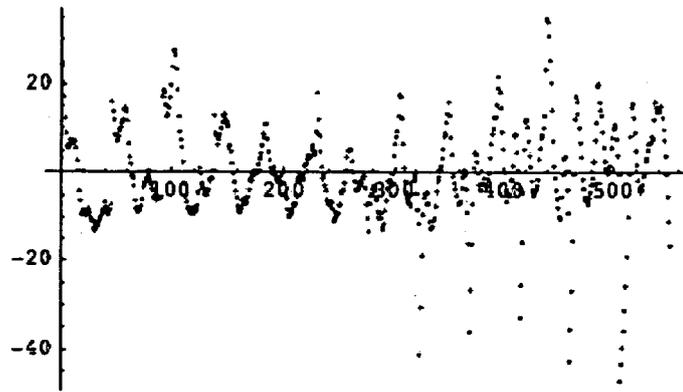


Fig. 9E

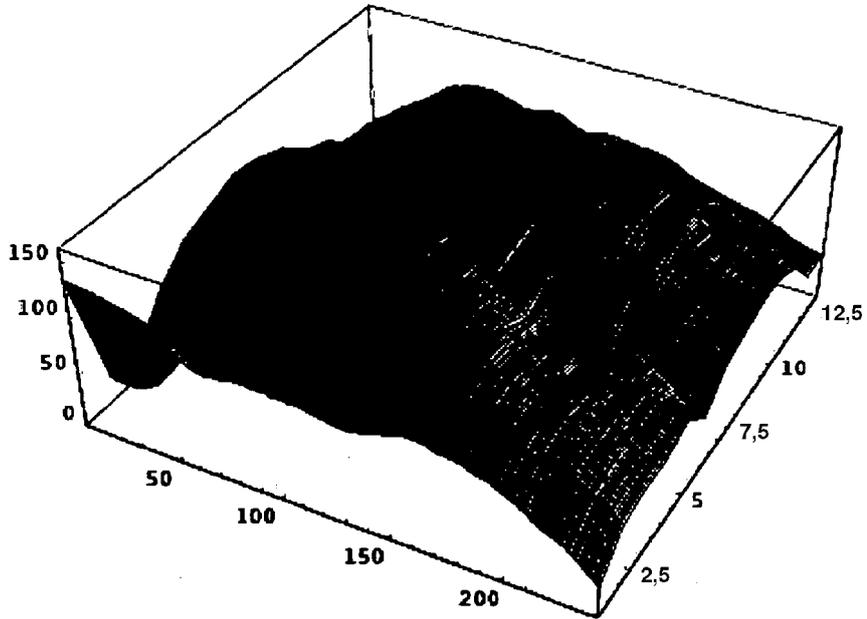


Fig. 10A

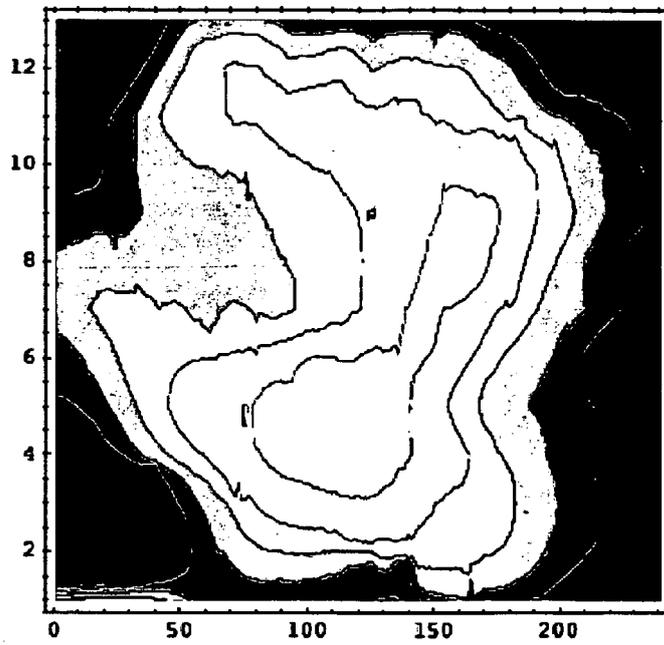


Fig. 10B

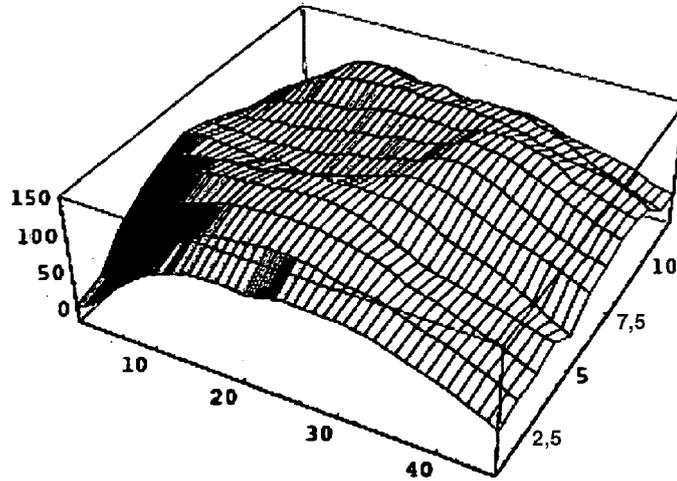


Fig. 10C

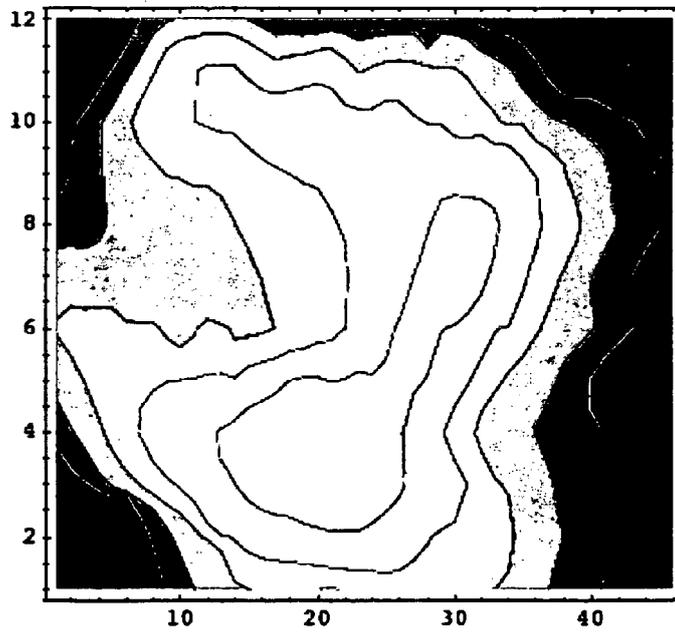


Fig. 10D

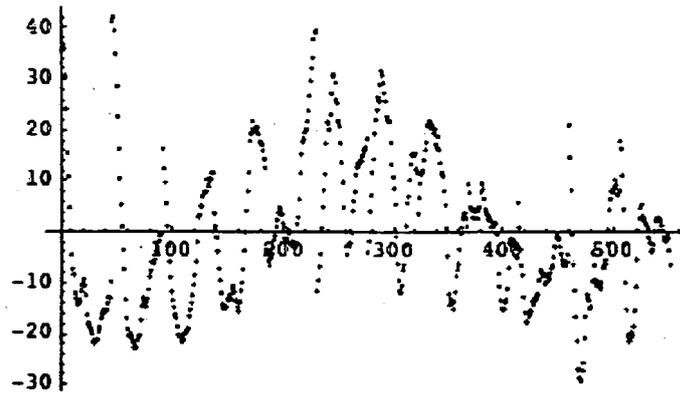


Fig. 10E



Fig. 11

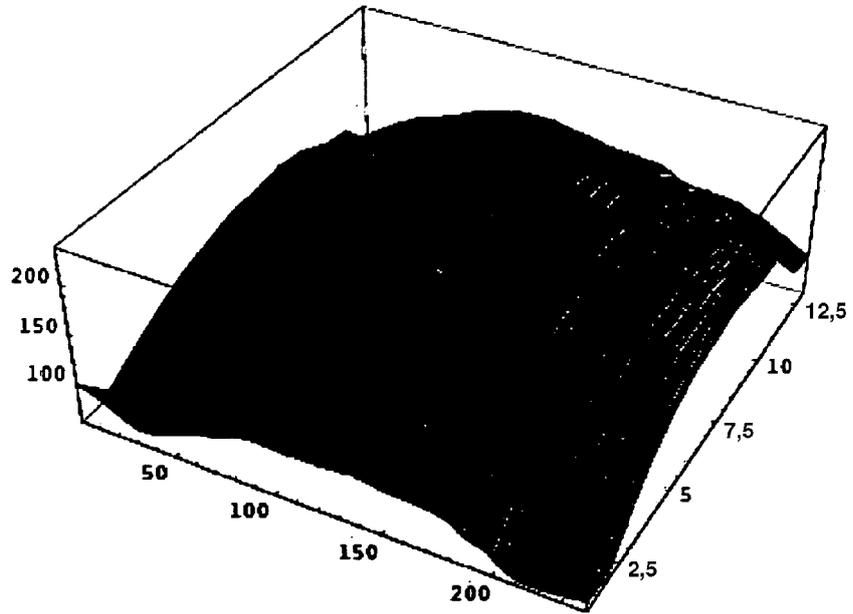


Fig. 12A

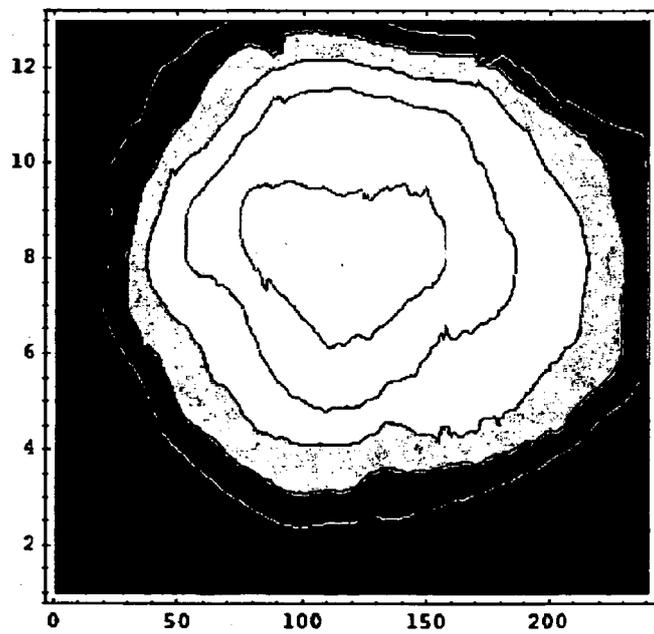


Fig. 12B

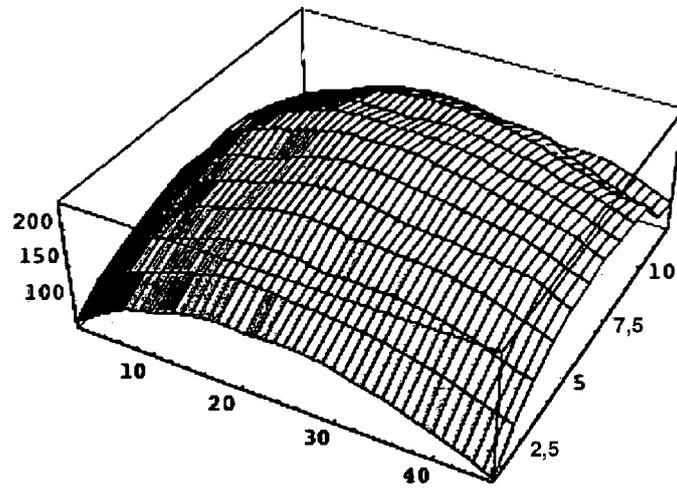


Fig. 12C

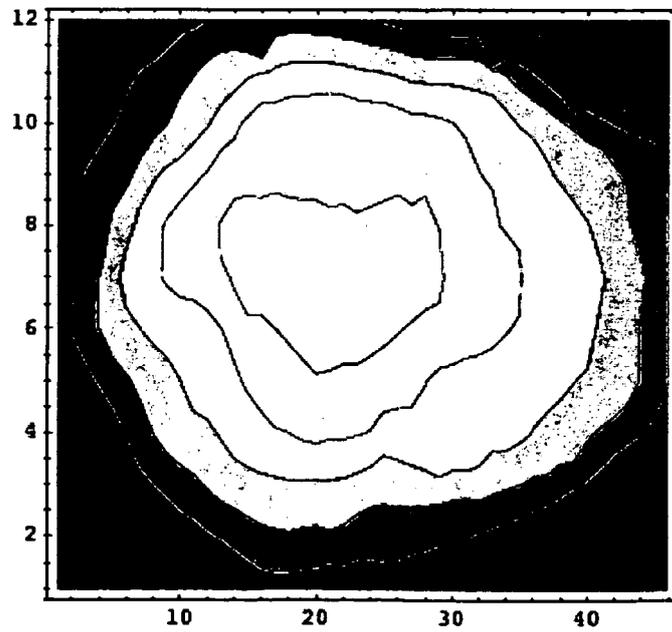


Fig. 12D

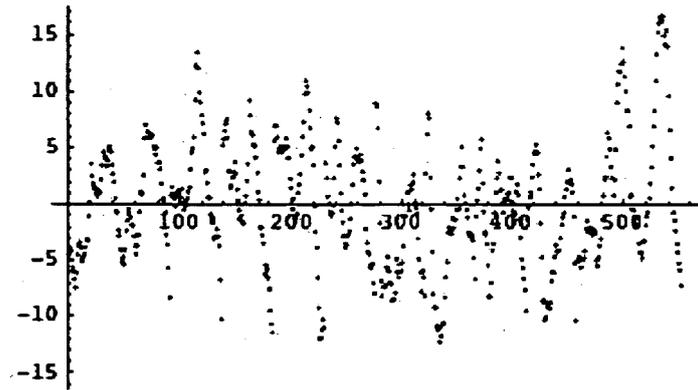


Fig. 12E



Fig. 13

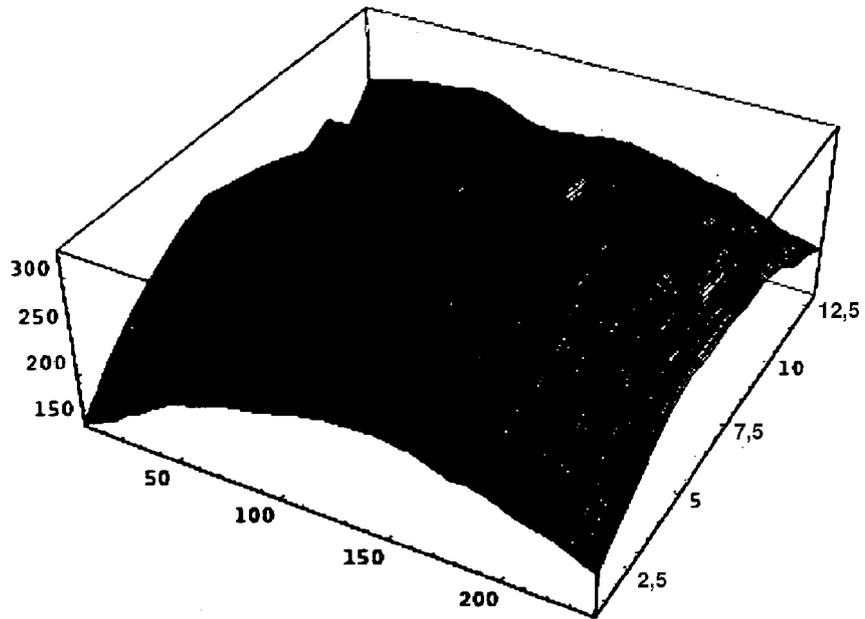


Fig. 14A

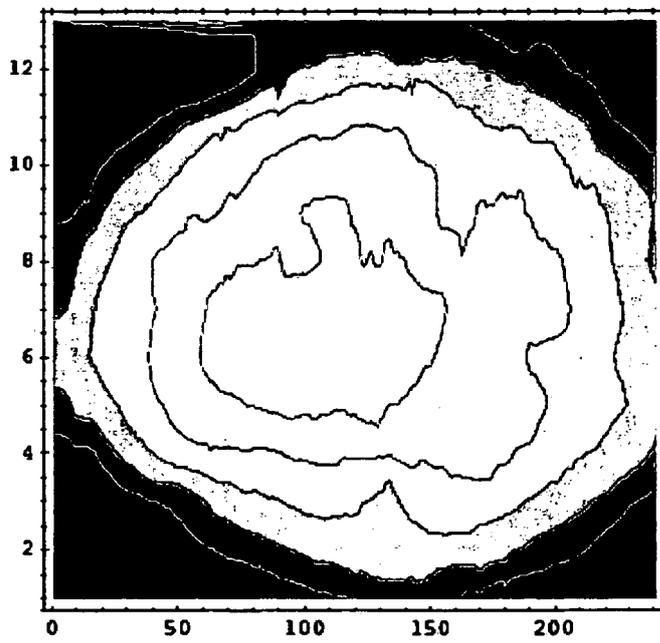


Fig. 14B

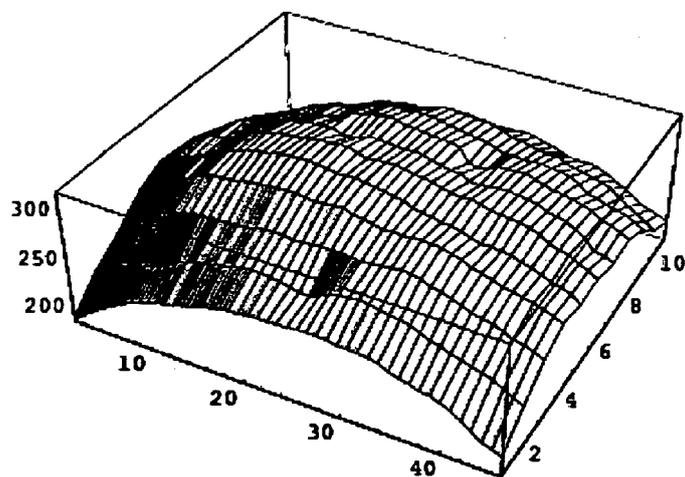


Fig. 14C

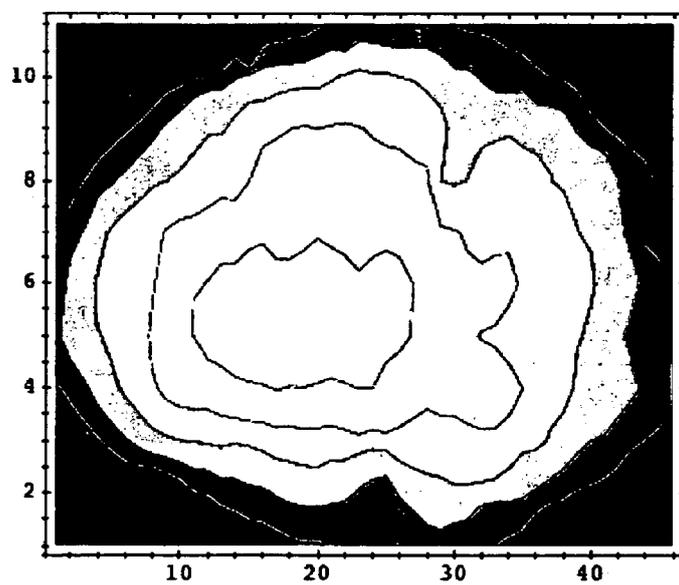


Fig. 14D

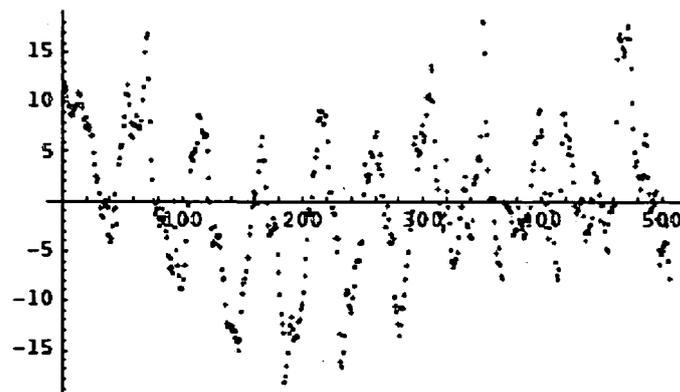


Fig. 14E

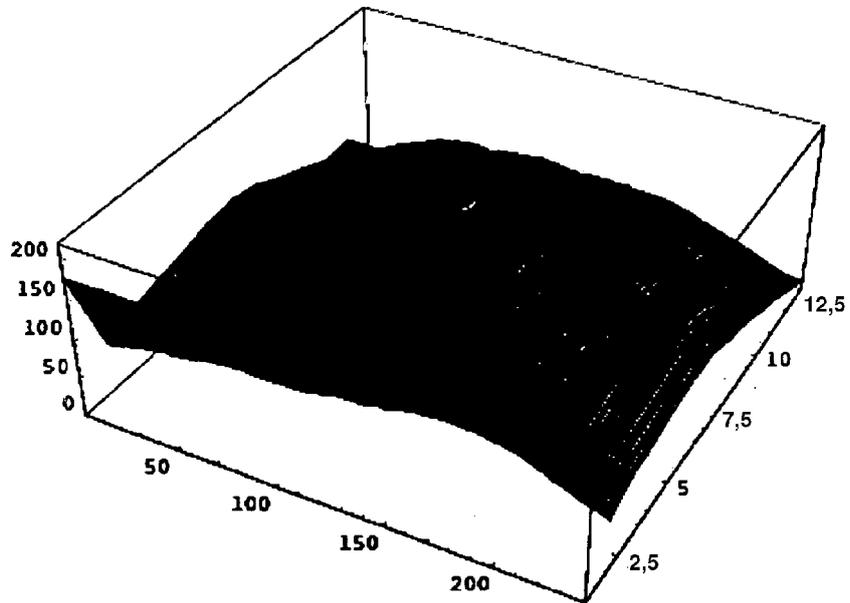


Fig. 15A

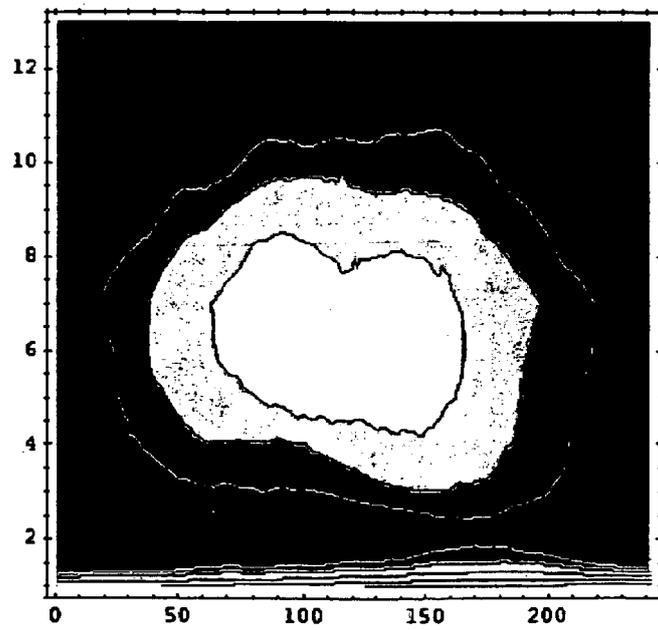


Fig. 15B

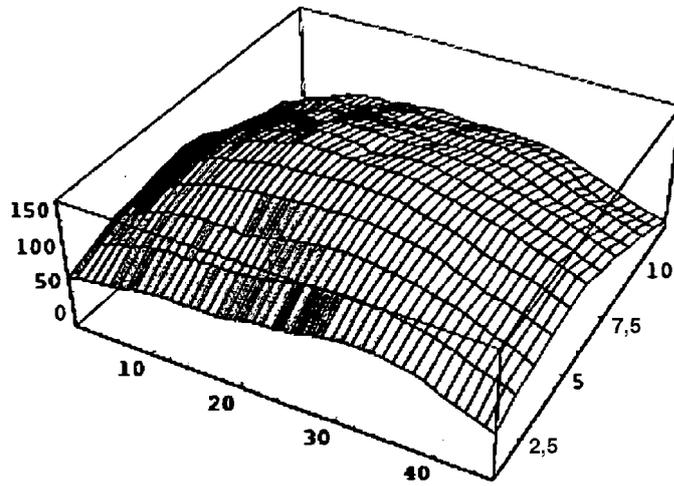


Fig. 15C

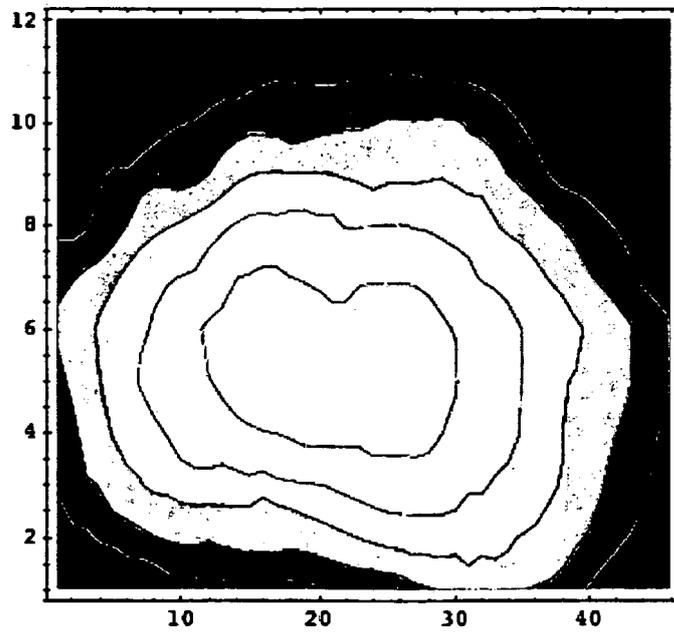


Fig. 15D

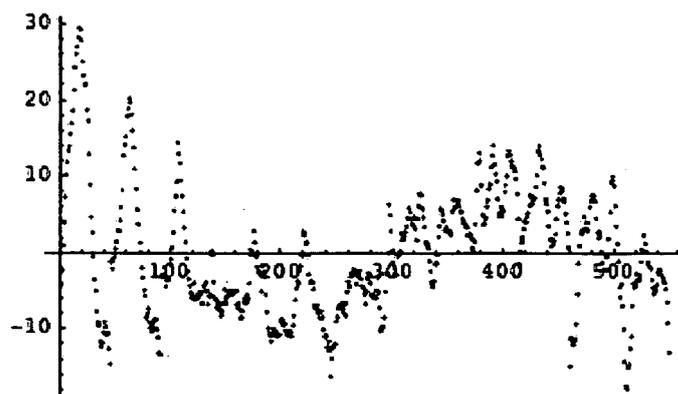


Fig. 15E

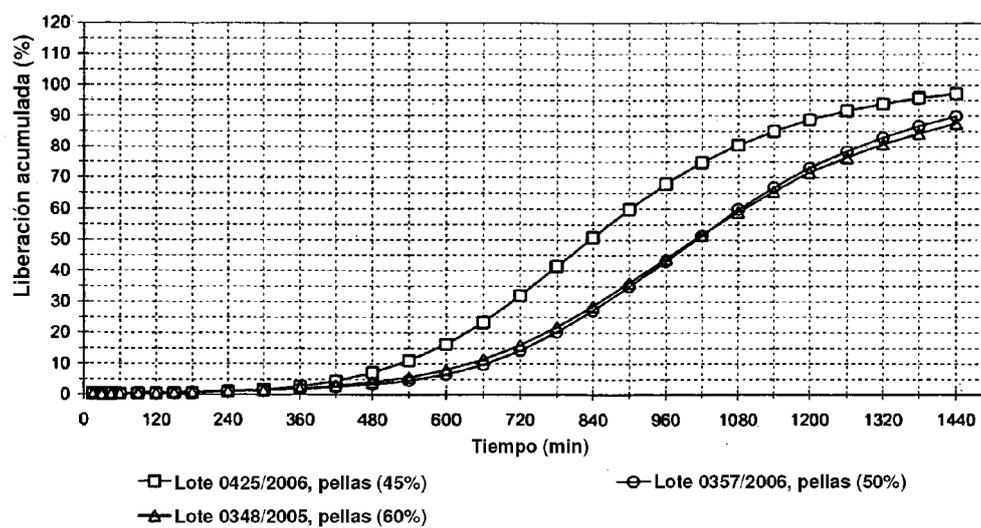


Fig. 16

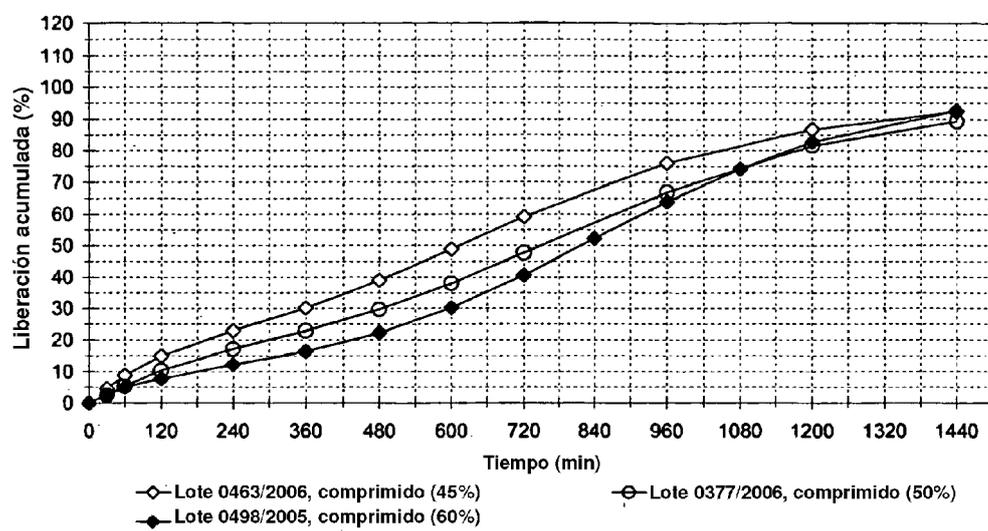


Fig. 17