

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 688**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05111290 .2**

96 Fecha de presentación: **08.06.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1627631**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **Microgránulos de sulfato de morfina, procedimiento de preparación y composición que los contiene**

30 Prioridad:
09.06.1999 FR 9907259

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73 Titular/es:
**ETHYPHARM
Batiment D 194 Bureaux de la Colline
92210 St Cloud, FR**

72 Inventor/es:
**Marechal, Dominique;
Oury, Pascal y
Suplie, Pascal**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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).

ES 2 379 688 T3

DESCRIPCIÓN

Microgránulos de sulfato de morfina, procedimiento de preparación y composición que los contiene.

5 La presente invención se refiere a una nueva formulación de sulfato de morfina de liberación prolongada para la administración oral.

La presente invención se refiere además al procedimiento de fabricación de dicha formulación y a las preparaciones farmacéuticas que la contienen.

10 En la presente solicitud, se entiende por "sulfato de morfina" la sal de sulfato, eventualmente hidratada, del (5 alfa, 6 alfa)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol.

15 La administración de sulfato de morfina por vía oral es el tratamiento mejor adaptado para aliviar los dolores crónicos. Se han descrito numerosas formulaciones orales de sulfato de morfina en la técnica anterior.

El documento EP 205 282 (EUROCELTIQUE) da a conocer unos gránulos que comprenden el sulfato de morfina, un alcohol alifático y una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble.

20 Dichos gránulos están recubiertos por un derivado de celulosa mucoadhesivo, como la hidroxipropilmetilcelulosa y presentan un perfil de liberación de aproximadamente 12 horas, con un pico plasmático situado entre 1 y 3 horas.

25 El documento EP 377 518 (FAULDING) describe unos gránulos de liberación prolongada que contienen un principio activo muy hidrosoluble, como la morfina. Los gránulos permiten mantener unas tasas plasmáticas superiores al 75% del máximo durante por lo menos 3 horas.

Dichos gránulos comprenden un núcleo activo recubierto por una capa polimérica permitiendo la liberación lenta del principio activo a un pH muy ácido y una liberación constante menos lenta del principio activo a un pH menos ácido a básico durante un periodo de tiempo largo.

30 Dicha capa polimérica contiene tres compuestos: una matriz polimérica insoluble sea cual sea el pH, un polímero entérico cuya solubilidad es pH dependiente y un polímero soluble en medio ácido.

35 Las preparaciones descritas en el documento EP 377 518 presentan una biodisponibilidad que requiere una administración que debe ser por lo menos de dos veces al día.

40 El documento EP 553 392 (EUROCELTIQUE) tiene por objeto un procedimiento de preparación de una formulación estable de liberación prolongada constituida por unos gránulos en un lecho fluido de aire mediante la pulverización de una solución acuosa de principio activo sobre unos neutros, seguido de un recubrimiento con HPMC, de un recubrimiento con un polímero acrílico y de una película de protección necesaria para reducir la aglomeración de los gránulos.

45 El documento EP 636 366 (EUROCELTIQUE) describe unos microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada que comprenden un núcleo neutro recubierto por una capa activa constituida por una mezcla de principio activo/HPMC, por una capa de liberación prolongada constituida por Eudragit® RS D y/o por Eudragit® RL D, y por una película de HPMC, que representa el 5% de ganancia en masa.

50 En los documentos EP 533 392 y EP 636 366 los gránulos sufren un tratamiento térmico por encima de la temperatura de transición vidriosa del recubrimiento polimérico con el fin de estabilizar su estructura. Dicho tratamiento térmico se realiza a una temperatura de aproximadamente 45°C durante por lo menos 24 horas, lo que alarga considerablemente la duración del procedimiento.

55 El documento EP 647 448 (EUROCELTIQUE) describe unos gránulos de sulfato de morfina cuyo perfil de disolución *in vitro* se extiende a 24 horas. Los gránulos están constituidos por unos neutros recubiertos de principio activo y de lactosa. La capa activa está recubierta por una película de Opadry® y después recubierta con Aquacoat ECD 30®, Eudragit RS 30 D® o una mezcla de Eudragit RS®/Eudragit RL®: 97,5/2,5. El título de los gránulos descritos en dicho documento es bastante bajo, del orden del 15%.

60 La patente US nº 5.445.829 (KV Pharmaceutical) se refiere a una formulación capaz de extender el principio activo exclusivamente entre 12 y 24 horas después de la administración.

Dicha formulación contiene del 0 al 50% de partículas inmediatas y el complemento de partículas de liberación controlada, constituidas por unas partículas inmediatas envueltas por un derivado de celulosa como polímero retardador.

65 El documento WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) describe una formulación de liberación controlada de una sal de

morfina.

Dicha formulación se puede administrar en una sola toma diaria. A las 32 horas, la concentración plásmica es superior a $C_{\text{máx}}/2$ y las fluctuaciones del perfil de liberación son muy débiles durante dicho periodo de modo que la concentración plasmática es casi constante durante las 24 horas.

La formulación descrita en el documento WO 94/22431 está constituida por ejemplo por unos gránulos que contienen un núcleo de sal de morfina, por lactosa y por un aglutinante, recubierto por una película de HPMC/EC y de trietilcitrate.

Dicha formulación utiliza una mezcla de dos polímeros, siendo un soluble y el otro insoluble en agua.

El documento WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) describe unos gránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada constituidos por un núcleo neutro recubierto por principio activo y por lactosa hidratada cuya densidad aparente está comprendida entre 0,4 y 0,9 g/ml. La capa de liberación retardada que recubre el principio activo contiene por ejemplo un polímero acrílico, una alquilcelulosa, un aceite vegetal hidrogenado o una de sus mezclas.

Dicho documento describe que la fijación del sulfato de morfina sobre los núcleos neutros necesita la adición de lactosa como diluyente.

Los perfiles de liberación de los microgránulos presentados en el ejemplo muestran que dichos gránulos se adaptan a una toma diaria.

El documento WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) describe un procedimiento de extrusión de partículas esféricas que contienen sulfato de morfina, un soporte cuyo punto de fusión está comprendido entre 35 y 150°C, un agente de liberación prolongada.

El soporte es un aceite vegetal hidrogenado o un PEG (PM 1.000-20.000). El perfil de la disolución *in vitro* de dichas partículas es del 67% a las 24 horas. No se ha presentado ningún resultado *in vitro*.

El documento WO/960066 (ALZA) describe una composición que contiene sulfato de morfina, polivinilpirrolidona y un polióxido de alquileño.

Dicho documento pretende que la formulación proporcione una liberación prolongada en el tiempo pero no presenta ningún ejemplo ni *in vitro* ni *in vivo*, de modo que es difícil estimar a partir de la lectura del documento si la administración debe ser de una o varias tomas al día.

La invención tiene por objeto unos microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada que comprende cada uno un grano soporte neutro recubierto por una capa activa y por una capa de liberación prolongada, caracterizados porque su composición es la siguiente:

- Grano de soporte neutro 30-40 %
- Capa activa
- Sulfato de morfina 30-40 %
- Aglutinante 10-20 %
- Capa de liberación prolongada
- Copolímero de ácido metacrílico 5-15 %
- Plastificante 1- 2,5 %
- Lubrificante 2-4 %
- Sílice hidrófoba 0,2 -1 %

Se prefiere el Aerosil® 972 como sílice hidrófoba.

Los microgránulos de la invención presentan principalmente la ventaja de estar desprovistos de una película de protección que recubre la capa de liberación prolongada. Además, no es necesario someter los microgránulos a un tratamiento térmico de muy larga duración (superior a las 24 horas) como en la técnica anterior para mejorar la estructura de la capa de liberación prolongada.

La proporción másica relativa del sulfato de morfina y del grano soporte neutro está comprendida preferentemente entre 40/60 y 60/40.

El plastificante y el lubricante se seleccionan de entre los plastificantes y los lubricantes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por el experto en la materia. El plastificante es por ejemplo el trietilcitrate.

Los granos de soporte neutro presentan una granulometría comprendida entre 200 y 1000 μm , preferentemente entre 400 y 600 μm .

5 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de los microgránulos descritos anteriormente. Dicho procedimiento está completamente realizado en un medio acuoso. Comprende una etapa de montaje en una solución acuosa del principio activo sobre unos granos de soporte neutros, y una etapa de recubrimiento con un copolímero metacrílico, siempre en solución acuosa.

10 Los gránulos se preparan ventajosamente en una turbina rotativa perforada o bien en un lecho de aire fluido. La pulverización de las soluciones y/o suspensiones de montaje y de recubrimiento es preferentemente continua y seguida por una etapa de secado a una temperatura comprendida entre 30 y 65°C.

15 No es necesario que los gránulos según la invención se sometan a un tratamiento térmico para que la estructura de la película sea satisfactoria.

La presente invención se refiere por último a las composiciones farmacéuticas que contienen los microgránulos de la invención eventualmente obtenidos según el procedimiento descrito anteriormente.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar por ello su alcance.

Los porcentajes se expresan en peso.

25 La figura representa la media del perfil de disolución *in vitro* de cuatro formulaciones según la invención (curvas 1, 2, 3 y 4). El porcentaje de disolución está en abscisas y el tiempo (horas) en ordenadas.

Ejemplo 1 (lote A)

• Preparación de los gránulos

30 Se prepara una solución de montaje que contiene 74,7% de agua purificada, 6,6% de Pharmacoat 603[®] (hidroxipropilmetilcelulosa) y 18,7% de sulfato de morfina. La agitación se mantiene hasta la homogeneidad de la solución y después durante todo el montaje.

35 Se colocan unos granos de soporte neutros (400-600 μm) en una turbina perforada en rotación. El montaje del principio activo se efectúa sobre los neutros mediante pulverización continuada de la solución de montaje descrita anteriormente, con un soporte de aire caliente a una temperatura comprendida entre 35 y 60°C.

40 La masa de los microgránulos activos obtenidos se tamiza sobre una rejilla de apertura de malla que varía entre 0,71 y 0,85 mm.

45 Se prepara una suspensión de recubrimiento añadiendo sucesivamente en el agua purificada, Eudragit[®] RS 30 D (copolímero de ácido metacrílico), trietilcitrato, talco y Aerosil[®] R 972 (sílice hidrófoba). La agitación de la suspensión se mantiene hasta la homogeneidad de la mezcla, después durante todo el recubrimiento.

Los microgránulos activos se colocan en una turbina perforada en rotación y se pulverizan de forma continua con la suspensión de recubrimiento descrita anteriormente, a una temperatura de 30°C. La masa de microgránulos obtenidos se tamiza sobre una rejilla de apertura de malla que varía entre 0,8 y 1 mm.

50 Dicha etapa se puede repetir una o varias veces. Los gránulos se lubrican a continuación con una cantidad de talco equivalente al 0,5% de la masa recubierta obtenida.

Los microgránulos obtenidos presentan la composición siguiente:

	Lote A	
	Cantidad mg	% másico
Sulfato de morfina	12,5	37,3
Neutros	12,5	37,3
Pharmacoat 603 [®]	4,4	13,0
Eudragit RS 30 D [®]	2,7	8,2
Trietilcitrato	0,5	1,6
Talco	0,7	2,1
Aerosil R 972 [®]	0,1	0,4
Contenido (mg/g)	371	

55

• Ensayos de disolución *in vitro*

Los microgránulos obtenidos anteriormente se disuelven en 500 ml de agua a una temperatura de 37°C en un aparato a paletas que gira a 100 vueltas/min. La lectura de la absorbancia U.V se mide a dos longitudes de onda 285 nm y 310 nm.

	Lote A											
Tiempo (horas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Porcentaje de disolución	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8	98,3

El perfil de disolución *in vitro* del lote A está representado por la curva 3 de la figura.

• Ensayos de estabilidad de las cápsulas de microgránulos (lote A1)

Las propiedades de estabilidad de los microgránulos obtenidos anteriormente y acondicionados en unas cápsulas de tamaño 3 que contienen 60 mg de sulfato de morfina cada una, se miden en unas condiciones de almacenamiento a una temperatura de 25°C y del 60% de humedad relativa, durante 24 meses.

Se observa que el contenido en agua de los microgránulos es estable al 6% de media, que el aspecto de las cápsulas es satisfactorio, y que el título en principio activo está ajustado y homogéneo.

Los perfiles de disolución son bastante estables a lo largo del tiempo.

Al cabo de 24 meses, el contenido en impurezas de pseudomorfina y de apomorfina está ajustado a las normas (es decir inferior al 0,5%).

La estabilidad de las mismas cápsulas se ha estudiado también durante 6 meses a una temperatura de 40°C y al 75% de humedad relativa.

Se observa que el título en principio activo está ajustado y es homogéneo. La disolución es estable a los 6 meses. Por otra parte, el contenido en agua es estable.

Los resultados de estabilidad están descritos en las tablas siguientes.

Porcentaje de disolución <i>in vitro</i> (lote A 1)								
Condiciones de almacenamiento 25°C, 60% HR								
Horas	T0	1 M	3 M	6 M	9 M	12 M	18 M	24 M
1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
2	21,6	21,9	23,2	22,4	18,9	19,7	20,1	17,0
4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

Porcentaje de disolución <i>in vitro</i> (lote A 1)					
Condiciones de almacenamiento 40°C, 75% HR					
Horas	T0	1 M	2 M	3 M	6 M
1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0
4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

		Contenido en principio activo (Lote A1)								
		T0	1 M	2M	3 M	6 M	9 M	12 M	18 M	24 M
25°C, 60% HR	Mg/cápsula	59,0	58,4	-	56,7	59,3	58,1	58,0	57,6	57,0
	Variación en %	-	- 1,0	-	- 3,9	0,5	- 1,5	- 1,7	- 2,4	- 3,4
40°C, 75% HR	Mg/cápsula	59,0	57,4	58,7	57,5	58,4	-	-	-	-
	Variación en %	0	2,7	- 0,5	- 2,5	- 1,0	-	-	-	-

	Contenido en agua (Kart Fisher) (Lote A1)								
	T0	1 M	2M	3 M	6 M	9 M	12 M	18 M	24 M
25°C, 60% HR	6,1%	5,9%	-	5,9%	6,1%	4,8%	6,1%	6,1%	5,9%
40°C, 75% HR	6,1%	6,6%	6,0%	5,3%	6,8%	-	-	-	-

• Estudio farmacocinético nº 1

- 5 Se compara la biodisponibilidad del lote de cápsulas A1 con la de una formulación de morfina de referencia (dosificada a 30 mg), después de la administración de una dosis repetida de 7 días en 24 voluntarios sanos.

	Concentración plasmática en			
	Morfina		6- glucurónido- morfina	
	Cápsulas de microgránulos (lote A 1) 60 mg	Referencia (lote S 1079) 30 mg	Cápsulas de microgránulos (lote A 1) 60 mg	Referencia (lote S 1079) 30 mg
C _{máx} (ng/ml) *	18,3	12,8	77,6	59,2
C _{min} (ng/ml) **	7,9	6,8	31,0	30,4
T _{máx} (h) *	5	5	6	3

* medias

** medianas

- 10 Se observa que al D7, las concentraciones plasmáticas de morfina a las 24 horas de las cápsulas de la invención son más elevadas que las concentraciones plasmáticas de la referencia a las 12 horas (+ 1,1 ng/ml) lo que hace presagiar una buena cobertura a las 24 horas.

15 • Estudio farmacocinético nº 2

Se compara la biodisponibilidad de cápsulas del lote de A2 con la de una formulación de morfina de referencia, después de la administración de una dosis única de 60 mg en unos voluntarios sanos.

- 20 Las cápsulas del Lote A2 son del tamaño 3 y están dosificadas a 60 mg de sulfato de morfina por cápsula.

	Concentración plasmática en			
	Morfina		6- glucurónido- morfina	
	Cápsulas de microgránulos de la invención (lote A 2)	Referencia de la técnica anterior (lote S 1055)	Cápsulas de microgránulos de la invención (lote A 2)	Referencia de la técnica anterior (lote S 1055)
C _{máx} (ng/ml) *	6,97	13,16	64,0	114,8
C _{min} (ng/ml) **	6,0	2,0	5,0	3,0
T _{máx} (h) *	218,9	186,9	1471,49	1536,5

* medias

** medianas

- 25 La formulación de la invención y la de referencia son bioequivalentes en los parámetros de las áreas bajo la curva, lo que demuestra una absorción equivalente de los dos productos. Al contrario, el perfil de liberación de la formulación de la invención aparece más tarde que la referencia con una T_{máx} más tardía y una C_{máx} más baja.

30 **Ejemplo 2 (lotes B, C y D)**

• Preparación de los gránulos

Se preparan unos gránulos de la composición siguiente siguiendo el protocolo del ejemplo 1.

	Lote B		Lote C		Lote D	
	Cantidad (Kg)	% másico	Cantidad (Kg)	% másico	Cantidad (Kg)	% másico
Sulfato de morfina	13,7	35,1	31,0	40,9	728,8	41,9
Neutros	15,4	39,7	26,0	34,3	573,7	33,0
Pharmacoat 603®	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1	11,7
PEG 4000	-	-	-	-	51,0	2,9
Eudragit RS 30 D®	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5	7,3
Triletilcitrate	0,6	1,6	1,0	1,3	24,9	1,4
Talco	1,0	2,6	1,7	2,2	24,9	1,4
Aerosil®	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2	0,4
Contenido (mg/g)	371,3		368,5		397,9	

ES 2 379 688 T3

El lote B se prepara como en el ejemplo 1 en una turbina perforada GLATT, mientras que los lotes C y D se preparan respectivamente en una turbina perforada O'HARA y en un LAF HUTTLIN.

5 • Ensayos de disolución *in vitro* de los microgránulos

Tiempo (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
% de disolución	Lote B	11,0	29,0	46,2	60,4	71,5	79,9	86,0	90,3	93,4	95,5	98,7	-	-
	Lote C	5,3	22,2	42,1	58,5	71,6	81,6	88,5	93,0	95,9	97,8	100,4	-	-
	Lote D	7,1	20,2	34,8	47,9	58,7	67,4	74,5	80,2	85,0	88,7	97	99,6	100,5

Los perfiles de disolución *in vitro* de los lotes B, C y D están representados respectivamente por las curvas 2, 1 y 4 de la figura.

10 • Ensayos de disolución de las cápsulas de microgránulos

Las cápsulas de los lotes B2, B1, D1 y C1 están dosificadas a 60 mg de sulfato de morfina.

Tiempo (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
% de disolución	Lote B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	-	100,4	-
	Lote C1	6,5	24,1	-	60,3	-	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

15 • Ensayos de estabilidad a una temperatura de 25°C, 60% de HR del lote de las cápsulas B2 (microgránulos del lote B)

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
Contenido en agua (%)	-	5,50%	6,00%	6,16%	6,00%	6,02%
Disolución (horas)						
1	21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2	45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3	63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4	76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5	85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6	91,3	91,6	71,9	68,8	84,8	86,5
7	95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8	98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12	102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

20 • Ensayos de estabilidad a una temperatura de 40°C, 75% de HR del lote de las cápsulas D1 (microgránulos del lote D)

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
Contenido en agua (%)	6,19%	6,40%	6,29%	6,20%	6,30%	6,38%
Disolución (horas)						
1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
9	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

REIVINDICACIONES

1. Microgránulos de sulfato de morfina de liberación prolongada que comprenden cada uno un grano de soporte neutro recubierto por una capa activa y por una capa de liberación prolongada, caracterizados porque su composición es la siguiente:
5
 - Grano de soporte neutro 30-40 % en peso
 - Capa activa
- 10
 - Sulfato de morfina 30-40 % en peso
 - Aglutinante 10-20 % en peso
 - Capa de liberación prolongada
- 15
 - Copolímero de ácido metacrílico 5-15 % en peso
 - Plastificante 1- 2,5 % en peso
 - Lubrificante 2-4 % en peso
 - Sílice hidrófoba 0,2 -1 % en peso
- 20 2. Microgránulos según la reivindicación 1, caracterizados porque el copolímero de ácido metacrílico es el cloruro de poli(etilacrilato, metil metacrilato, trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,1.
- 25 3. Microgránulos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque el copolímero de ácido metacrílico es el Eudragit® RS 30D.
4. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque la sílice hidrófoba es el Aerosil® R972.
- 30 5. Microgránulos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el grano de soporte neutro recubierto por la capa activa contiene entre 40% y 50% de sulfato de morfina y entre 10 y 20% de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.
6. Microgránulos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el plastificante es el triletilcitrato.
- 35 7. Microgránulos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque la proporción másica relativa entre sulfato de morfina y grano de soporte neutro está comprendida entre 40/60 y 60/40.
8. Microgránulos según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque los granos de soporte neutros tienen una granulometría comprendida entre 200 y 1.000 µm, preferentemente entre 400 y 600 µm.
- 40 9. Procedimiento de preparación de los microgránulos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la capa activa y la capa de liberación prolongada se aplican sobre los granos neutros, mediante el montaje en solución acuosa.
- 45 10. Composición farmacéutica que contiene los microgránulos según una de las reivindicaciones 1 a 8 eventualmente obtenidos según el procedimiento de la reivindicación 9.

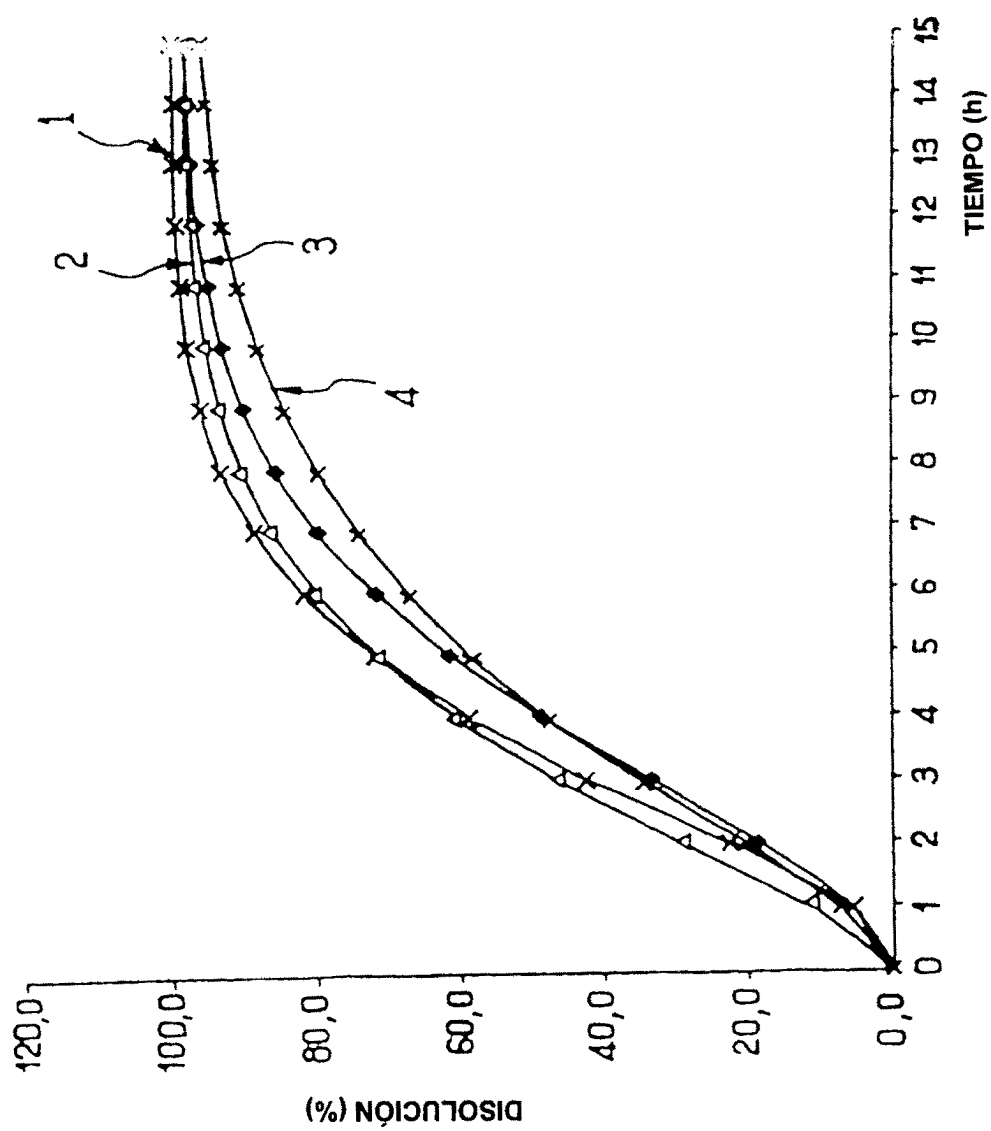


FIGURA única