



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 333 306**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02766476 .2**

(96) Fecha de presentación : **02.10.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1432411**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

(54) Título: **Unidades posológicas en forma de múltiples partículas de liberación sostenida en el tiempo de propanolol.**

(30) Prioridad: **04.10.2001 US 971167**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.02.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.02.2010

(73) Titular/es: **Eurand, Inc.**
845 Center Drive
Vandalia, Ohio 45377, US

(72) Inventor/es: **Percel, Phillip, J.;**
Venkatesh, Gopi, M. y
Vishnupad, Krishna, S.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Unidades posológicas en forma de múltiples partículas de liberación sostenida en el tiempo de propranolol.

5 **Campo técnico**

Un objetivo importante de la cronoterapia para las enfermedades cardiovasculares es administrar el fármaco en concentraciones más altas durante el periodo de mayor necesidad, típicamente durante las primeras horas del día, y en concentraciones más bajas cuando la necesidad es menor, por ejemplo a última hora de la tarde y durante las primeras horas de sueño. Esto se puede lograr con la administración de la posología de la presente invención, relacionada con una absorción controlada del propranolol a través de unidades posológicas. Particularmente, la presente invención se relaciona con una unidad posológica de uno o varios conjuntos de comprimidos, cada uno de los cuales está diseñado para liberar uno o más agentes terapéuticos como administración sostenida o rápida tras un periodo de tiempo predeterminado (administración del fármaco “controlada por tiempo” en vez de “controlada por cantidad”) con concentraciones de propranolol en plasma resultantes que varían a un ritmo circadiano después de la administración de una única dosificación a la hora de acostarse, reduciendo así al mínimo los riesgos potenciales de sufrir un ataque o crisis cardíaca y aumentando la conformidad del paciente y la eficacia terapéutica, a la vez que se reducen los costes del tratamiento.

20 **Antecedentes de la invención**

Muchos agentes terapéuticos son más eficaces cuando se administran de forma constante en el lugar de absorción o cerca de él. La absorción de agentes terapéuticos administrados de esta manera da como resultado generalmente las concentraciones en plasma deseadas que conllevan una máxima eficacia y unos mínimos efectos secundarios tóxicos. Se ha dedicado mucho esfuerzo a desarrollar sofisticados sistemas de administración de fármacos, como dispositivos osmóticos, para administración oral. Sin embargo, hay casos en que no es deseable mantener un nivel constante de fármaco en sangre. Por ejemplo, un sistema de administración de fármacos “controlado por posición” (p.ej., tratamiento de enfermedades del colon o el uso del colon como lugar de absorción para productos a base de proteínas o péptidos) puede demostrar ser más eficaz. Un sistema de administración pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos temporales predeterminados después de un periodo de retraso controlado o en lugares específicos. Sin embargo, solamente existen unos cuantos sistemas pulsátiles de liberación oral de este tipo debido a la limitación potencial del tamaño o de los materiales usados para las formas de dosificación. Ishino *et al.* divulgan un comprimido recubierto en seco en Chemical Pharm. Bull. Vol. 40 (11), 3036-041 (1992). La patente de los EE.UU. Nº 4.851.229 publicada a Magruder *et al.*, la patente de los EE.UU. Nº 5.011.692 publicada a Fujioka *et al.*, la patente de los EE.UU. Nº 5.017.381 publicada a Maruyama *et al.*, la patente de los EE.UU. Nº 5.229.135 publicada a Philippon *et al.* y la patente de los EE.UU. Nº 5.840.329 publicada a Bai divulgan la preparación de sistemas de administración pulsátil. Otros dispositivos se divulgan en la patente de los EE.UU. Nº 4.871.549 publicada a Ueda *et al.* y las patentes de los EE.UU. Nº 5.260.068, 5.260.069 y 5.508.040 publicadas a Chen. Las patentes de los EE.UU. Nº 5.229.135 y 5.567.441, ambas publicadas a Chen, divulgan un sistema de administración pulsátil de píldoras recubiertas con membranas poliméricas de disolución retardada o insolubles en agua que incorporan agentes hidrofóbicos insolubles en agua o polímeros entéricos para alterar la permeabilidad de la membrana. La Patente de los EE.UU. Nº 5.837.284 publicada a Mehta *et al.* divulga una unidad posológica que proporciona una dosis de liberación inmediata de metilfenidato en el momento de la administración oral, seguida por una o más dosis adicionales separadas por varias horas.

La incidencia de muchas enfermedades cardiovasculares varía en tiempo de forma predecible en 24 horas, es decir, a ritmo circadiano (véase, p. ej., Y.A. Anwar y W.B. White, *Chronotherapeutics for Cardiovascular Disease*, Drugs 1998, 55, pp 631 -643). Por ejemplo, se ha informado de un rápido aumento en el infarto agudo de miocardio y la presión arterial sistólica en estudios bien controlados en pacientes reales. En tales casos, la administración de un tipo distinto de unidad de dosificación que administra el fármaco en concentraciones más altas durante el periodo de mayor necesidad, típicamente durante las primeras horas del día, y en concentraciones más bajas cuando la necesidad es menor, por ejemplo a última hora de la tarde y durante las primeras horas de sueño. La solicitud de los E.E.U.U. cedida comúnmente y pendiente con número de serie 09/778.645, presentada el 7 de febrero de 2001, divulga un sistema de administración pulsátil que incluye una combinación de dos o tres pastillas, cada una con un perfil de administración bien definido. De acuerdo con la presente invención, se obtiene un perfil del plasma que varía a ritmo circadiano después de la administración de la nueva unidad posológica.

El propranolol [1-(isopropilamino)-3-(1-naftilo)-2-propanol] es un agente de bloqueo beta adrenérgico y como tal es un potente inhibidor de los efectos de las catecolaminas en los lugares receptores de beta adrenérgicos. El efecto principal del propranolol es reducir la actividad cardíaca disminuyendo o evitando la estimulación beta adrenérgica. Reduciendo la velocidad y la fuerza de contracción del corazón y disminuyendo el índice de conducción de impulsos a través del sistema conductor, se reduce la respuesta del corazón al estrés y al ejercicio. Estas propiedades se utilizan en el tratamiento de la angina en un esfuerzo por reducir el consumo del oxígeno y aumentar la tolerancia del corazón al ejercicio. El propranolol también se utiliza en el tratamiento de arritmias cardíacas para bloquear la estimulación adrenérgica de los potenciales marcapasos. El propranolol también es beneficioso en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión. También se usa propranolol en el tratamiento de la migraña y la ansiedad. El propranolol se administra normalmente como comprimidos de propranolol clorhidrato.

EP0391518 divulga una preparación farmacéutica de liberación sostenida que incluye micropartículas, en la que cada micropartícula está compuesta de un fármaco base, un recubrimiento entérico interno y un recubrimiento de control externo, como un copolímero o una etilcelulosa de éster ácido polimetacrílico.

5 US4780318 divulga una unidad posológica farmacéutica compuesta por una base terapéutico-activa recubierta con una capa interna de etilcelulosa o un copolímero recubierto por una segunda capa de un polímero aniónico y/o de un ácido graso.

10 US4138475 divulga una composición farmacéutica de liberación sostenida en la cual las micropartículas van dentro de una cápsula de gelatina; las micropartículas se componen de una base del propranolol recubierta con etilcelulosa, opcionalmente combinada con hidroxipropilmetilcelulosa y/o un plastificante.

Resumen de la invención

15 La presente invención proporciona una unidad posológica de multipartículas de liberación sostenida y temporal de acuerdo con las reivindicaciones anexas, consistente en una base de propranolol con una primera membrana de un polímero de liberación sostenida y una segunda membrana de una mezcla de polímero insoluble en agua y de polímero entérico (2ª capa o capa externa), donde el polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes
20 en una proporción de peso de 10:1 a 1:2, y el peso total de las capas representa entre el 10 y el 60% por peso del peso total de los comprimidos recubiertos. En algunos casos, dependiendo del tipo de perfil de administración del fármaco necesario, puede incluirse un componente de liberación inmediata para proporcionar una unidad posológica de administración sostenida, temporal y modificada. Cuando se administra a la hora de acostarse, la unidad posológica compuesta por uno o más grupos de comprimidos libera el fármaco en concentraciones más bajas cuando la necesidad
25 es menor, por ejemplo a última hora de la tarde y durante las primeras horas de sueño, y en concentraciones más altas durante el periodo de mayor necesidad, típicamente durante las primeras horas del día.

Breve descripción de las figuras

30 La invención será descrita en detalle haciendo referencia a las figuras que se acompañan, en donde:

La Fig. 1 muestra el nivel simulado de propranolol clorhidrato en plasma tras la administración oral aproximadamente a las 8:00 PM de una cápsula de 160 mg de liberación sostenida, temporal y modificada (20 mg de partículas
35 de liberación inmediata (IR), 140 mg de partículas de liberación temporal sostenida (TSR)), añadiendo al gráfico la presión arterial sistólica.

La Fig. 2 muestra niveles de propranolol en plasma después de la dosificación oral, aproximadamente a las 10:00 PM, de una cápsula de liberación temporal sostenida (TSR) de 160 mg en comparación con una Inderal LA de 160
40 mg.

Descripción detallada de la invención

45 La base activa de la unidad posológica nueva de la presente invención puede incluir una partícula inerte o un cristal tampón ácido o alcalino, recubierta con una formulación filmógena de propranolol y preferiblemente una composición filmógena soluble en agua para formar una partícula disipable/soluble en agua. Alternativamente, la base activa puede ser preparada granulando y moliendo y/o por extrusión y esferificación de una composición de polímero que contenga propranolol. Generalmente, la cubierta polimérica individual de la base activa representará del 1 al 50%, según el peso
50 de la partícula recubierta. Los expertos en la materia podrán seleccionar una cantidad apropiada de propranolol para recubrir la base, o incorporarla en ésta para alcanzar la dosis deseada. En una representación, la base inactiva puede ser una esfera de azúcar, un cristal tampón o un cristal tampón encapsulado, como carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, ácido fumárico, ácido tartárico, etc. Los cristales tampón son útiles para alterar el microambiente.

55 De acuerdo con una representación de la presente invención, la partícula que contiene el fármaco disipable/soluble en agua se recubre primero con un polímero insoluble en agua (capa primera o interna), y se recubre adicionalmente con una mezcla de un polímero insoluble en agua y de un polímero entérico (capa segunda o externa), donde el polímero insoluble en agua es etilcelulosa. El polímero insoluble en agua y el polímero entérico pueden estar presentes en una proporción de peso de 10:1 a 1:2, preferiblemente de 2:1 a 1:1, y el peso total de las capas es de un 10 a un 60% por
60 peso, dependiendo del peso total de las partículas recubiertas. Los recubrimientos poliméricos contienen habitualmente plastificantes y pueden ser aplicados mediante sistemas acuosos y/o disolventes.

La composición de la capa externa y los pesos individuales de las capas interna y externa de la membrana polimérica se optimizan para alcanzar los perfiles de administración del fármaco deseados. La unidad posológica, según algunas representaciones de la presente invención, puede estar compuesta de un grupo de partículas de liberación inmediata que proporcione un componente de liberación inmediata de propranolol para actuar como dosis en
65 bolo.

ES 2 333 306 T3

La invención también proporciona un método para hacer una unidad posológica de liberación temporal sostenida que incluye estos pasos:

1. preparar una base contenedora del agente activo recubriendo una partícula inerte, como un gránulo único, un cristal tampón ácido o alcalino, con propranolol y un aglutinador polimérico, o por granulación y molido, o por extrusión/esferificación para formar una partícula de liberación inmediata (IR);

2. recubrir la base con una solución o suspensión plastificada de polímero insoluble en agua para formar una partícula de fármaco recubierta de liberación sostenida (SR);

3. recubrir la partícula recubierta (SR) con una mezcla de polímeros insolubles en agua y entéricos plastificados para formar una partícula de fármaco recubierta de liberación temporal sostenida (TSR); y rellenar cápsulas con las partículas TSR para producir cápsulas de liberación temporal sostenida (TSR).

El perfil de liberación de las partículas TSR puede calcularse según el siguiente procedimiento:

La prueba de disolución se realiza con un USP Apparatus 2 (paletas a 50 rpm) que usa un medio de dos etapas de disolución (primeras 2 horas en 700 ml 0,1N HCl a 37°C seguido de la disolución a un pH = 6,8 obtenida por la adición de 200 ml de modificador de pH). La liberación del fármaco en función del tiempo es determinada por HPLC en muestras sacadas a intervalos seleccionados.

Las partículas TSR preparadas de acuerdo con la presente invención liberan no más del 10%, y preferiblemente no más del 5% en 2 horas, 5-15% en 4 horas, 20-45%, y preferiblemente 25-35% en 6 horas, 55-70% en 10 horas, y no menos del 70% y preferiblemente no menos del 75% en 16 horas.

De acuerdo con la presente invención, las propiedades de liberación deseadas se obtienen como resultado de las diversas características de las dos capas de recubrimiento. La membrana de la capa interna proporciona una liberación del fármaco sostenida o extendida a lo largo de varias horas, mientras que la segunda membrana o membrana externa proporciona un aplazamiento de tres a cuatro horas. Los perfiles típicos de liberación de las partículas SR (partícula de fármaco recubierta de etilcelulosa) y las partículas TSR, cuando son analizados en un medio de disolución de dos etapas, se proporcionan en la tabla siguiente:

Tiempo	Partículas SR	Partículas TSR
(% de propranolol liberado)		
1 h	11.2	0.0
2 h	32.1	0.1
3 h	39.8	1.1
4 h	52.3	8.6
5 h	62.3	18.3
6 h	69.2	27.4
8 h	79.4	44.5
10 h	84.6	58.4
12 h	90.0	68.8
16 h	95.6	90.0

Es posible que la cápsula TSR pueda también contener opcionalmente un grupo de gránulos o partículas de liberación inmediata (IR) para proporcionar un componente de liberación inmediata para actuar como dosis en bolo, además de la liberación temporal sostenida del principio activo proporcionado por los gránulos TSR. Estas formas de dosificación proporcionan un perfil de liberación temporal, sostenido y modificado (MTSR).

ES 2 333 306 T3

Un medio solvente acuoso o farmacéuticamente viable se puede utilizar para preparar el fármaco que contiene las partículas básicas. El tipo de aglutinante filmógeno que se utilice para aglutinar el propranolol a la esfera inerte de azúcar no es crítico, pero generalmente se usan los aglutinantes solubles en agua, solubles en alcohol o solubles en acetona/agua. Los aglutinantes como polivinilpirrolidona (PVP), óxido del polietileno, metilcelulosa hidroxipropil (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polisacáridos, como dextrano y almidón de maíz se pueden utilizar en concentraciones de aproximadamente 0,5 a 10% del peso. El propranolol puede estar presente en la formulación del recubrimiento en forma de solución o bien de suspensión con un contenido de sólidos hasta el 35% del peso, dependiendo de la viscosidad de la formulación del recubrimiento.

Los polímeros que controlan la tasa de disolución, convenientes para ser incorporados en la formulación para producir gránulos mediante batido de alta velocidad o por granulación de lecho fluido, o por granulación seca, incluyen la metilcelulosa hidroxipropil de peso molecular elevado, la celulosa hidroxipropil, la celulosa de etilo, la celulosa carboximetil de sodio, el ácido alginico, los copolímeros del polimetilmetacrilato y el acetato de polivinilo/copolímero ácido crotónico o combinaciones de los anteriores. Los tampones ácidos, que ayudan a mantener un microambiente ácido dentro de las partículas que contienen el fármaco, incluyen el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido maleico, el ácido succínico y mezclas de los anteriores. Un microambiente ácido ayuda a disolver los fármacos básicos con solubilidad pobre en los niveles de pH intestinales y prepararlos para la absorción. Ejemplos de tampones alcalinos incluyen el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio y el fosfato dihidrógeno de sodio.

Propranolol, un aglutinador como el PVP, un tampón, un polímero que controla el índice de disolución (si es utilizado) y opcionalmente otros excipientes aceptados farmacéuticamente se mezclan juntos en un granulador de alta velocidad como el Fielder o un granulador de lecho fluido como el Glatt GPCG 5 y son granulados para formar aglomeraciones agregando/rociando un fluido de granulación como el agua o el alcohol y luego evaporados. La masa húmeda se puede extrusionar y esferificar para producir las partículas esféricas (gránulos) usando un extrusionador o un Marumerizer. En estas representaciones, la carga de fármaco podría ser tan alta como el 90% del peso, dependiendo del peso total de la base extrudida/esferificada. La mezcla se puede también utilizar para producir gránulos secos mediante una prensa de comprimidos o un Chilsonator, sin adición de ningún líquido de granulación.

Las bases que contienen el principio activo (gránulos, pastillas o partículas granulares) obtenidas de esta forma se pueden recubrir con una o dos capas de polímeros para obtener los perfiles de liberación con o sin demoras deseados. La membrana de la capa interna, que controla en gran parte el índice de liberación después de la imbibición de agua o fluidos corporales en la base, incluye un polímero insoluble en agua, como etilcelulosa, con un grosor del 1-6% del peso, preferiblemente de 1,5-4% y más preferiblemente de unos 2%, dependiendo de la formulación del recubrimiento basado en la suspensión disolvente o de látex usada.

La membrana externa, que controla en gran parte el índice de demora de hasta 6 horas, incluye un polímero entérico y un polímero insoluble en agua con un grosor del 10-60%, preferiblemente del 10-56% por peso, del peso total de los gránulos recubiertos. La proporción del polímero insoluble en agua y el polímero entérico puede variar de 10:1 a 1:2, preferiblemente de 2:1 a 1:1.

Ejemplos representativos de polímeros entéricos útiles para la invención incluyen los ésteres de celulosa y sus derivados (ftalato de acetato de celulosa, ftalato hidroxipropil de metilcelulosa, succinato hidroxipropil de acetato de metilcelulosa), ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros metacrílicos de ácido-metametacrilato sensibles al pH y goma laca. Estos polímeros se pueden utilizar como un polvo seco o como una dispersión acuosa. Algunos materiales disponibles comercialmente que pueden ser utilizados son los copolímeros del ácido metacrílico, vendidos bajo marca registrada Eudragit (L100, S100, L30D), manufacturados por Rhom Pharma, Cellacefate (ftalato de acetato de celulosa) de Eastman Chemical Co., Aquateric (dispersión acuosa de ftalato de acetato de celulosa) de FMC Corp. y Acoat (dispersión acuosa de metilcelulosa de succinato hidroxipropil de acetato) de Shin Etsu K.K.

Tanto los polímeros entéricos e insolubles en agua usados en la formación de membranas son generalmente plastificados. Los ejemplos representativos de los plastificantes que se pueden utilizar para plastificar membranas incluyen triacetina, citrato de tributilo, citrato trietil, ftalato dietílico de citrato tri-n-butílico de acetilo, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, monoglicéridos acetilizados y similares o mezclas de los anteriores. El plastificante puede constituir un 3-30% del peso y más típicamente cerca de un 10-25% del peso, dependiendo del polímero. El tipo de plastificante y su contenido dependen del polímero o polímeros, y de la naturaleza del sistema de recubrimiento (p.ej., de base acuosa o disolvente, mediante solución o dispersión y los sólidos totales).

En general, es deseable preparar la superficie de la partícula antes de aplicar las capas de membrana de liberación pulsátil o separar las diversas capas de la membrana aplicando una película fina (Opadry transparente) de metilcelulosa hidroxipropil (HPMC). Aunque generalmente se utiliza HPMC, otras imprimaciones como hidroxipropilcelulosa (HPC) pueden también ser utilizadas.

Los recubrimientos de membrana se pueden aplicar a la base usando una cualquiera de las técnicas generalmente usadas en la industria farmacéutica, pero el recubrimiento mediante lecho fluido es particularmente útil.

La actual invención se aplica a los formatos multidosis, es decir, fármacos en forma de dosis multipartículas (pastillas, partículas, gránulos o minicomprimidos) o en otras formas convenientes para la administración oral.

ES 2 333 306 T3

Los siguientes ejemplos no limitadores ilustran las formas de dosificación de cápsulas fabricadas de acuerdo con la invención, que exhiben los perfiles *in vitro* de liberación del fármaco, similares a las predicciones de los ejercicios de modelado y las concentraciones *in vivo* en plasma siguiendo un perfil farmacodinámico de ritmo circadiano de ataques de angina. Tales formas de dosificación, cuando son administradas a la hora de acostarse, permitirían mantener la concentración de fármaco en plasma a un nivel potencialmente beneficioso en reducir al mínimo la ocurrencia de ataques al corazón en las primeras horas del día.

Ejemplos 1 a 3

Las cápsulas de liberación temporal sostenida modificada (MTSR) de clorhidrato de propranolol pueden contener una mezcla de dos grupos de partículas: El primer grupo es conocido como partículas de liberación inmediata (IR) y está diseñado para proporcionar una dosis de ataque que libera todo el fármaco en la primera hora, preferiblemente en el plazo de los primeros 30 minutos. El segundo grupo es conocido como partículas de liberación temporal sostenida (TSR) y está diseñado para liberar el resto de la dosis lentamente durante 12-15 horas tras una demora de 3-5 horas. Los gránulos de TSR se producen aplicando una capa interna de recubrimiento de liberación sostenida (con un polímero que controla el índice de disolución, como etilcelulosa) (produciendo gránulos IntR, gránulos de liberación intermedia) y después una capa externa de recubrimiento de pulso (con una mezcla de un polímero entérico, como HPMCP, y un polímero insoluble en agua, como etilcelulosa) sobre los gránulos IR. Los dos grupos de gránulos (IR y TSR), cuando se introducen en cáscaras de cápsula en una proporción adecuada, producirán el perfil requerido de liberación a ritmo circadiano para mantener una concentración del fármaco en plasma a niveles potencialmente beneficiosos en minimizar la ocurrencia de ataques al corazón. Alternativamente, las cápsulas pueden contener solamente gránulos TSR. Es bien sabido que la presión arterial empieza a descender conforme avanza la noche y, por lo tanto, se podrían administrar sólo gránulos TSR en ciertos casos.

Ejemplo 1

Propranolol HCl (560 g) fue agregado lentamente a una solución acuosa de la polivinilpirrolidona (29 g Povidone K-30) y mezclado bien. 25-30 mallas de esferas de azúcar (391 g) fueron recubiertas con la solución farmacológica en un granulador de lecho fluido Glatt. Las partículas con el fármaco fueron secadas, y se aplicó en primer lugar una capa de sellado de Opadry Transparente (2% del peso total). El recubrimiento polimérico interno fue aplicado a las partículas activas (982 g), rociando una solución de etilcelulosa (16,36 g) y ftalato dietílico (1,64 g) en acetona/agua al 98/2. La capa externa con una mezcla del 1:1 de etilcelulosa (68,25 g) y HPMCP (60 g) plastificadas con ftalato dietílico (21,75 g) fue rociada sobre las partículas activas con capa interna (850 g) para producir gránulos TSR. Los gránulos TSR preparados de acuerdo con el ejemplo 1 se caracterizan por las siguientes propiedades:

Contenido de fármaco: 56% del peso total de la composición base (corresponde al 45,7% del gránulo TSR final).

Capa EC: 1,8% del peso total de las partículas cubiertas con etilcelulosa (SR) (corresponde al 1,53% de capa en el peso final del gránulo TSR).

Capa TSR: 15% del peso total basado en el peso final del gránulo TSR.

Dos conjuntos de gránulos TSR terminados con contenido idéntico de fármaco pero recubiertos con capas acuosa y disolvente según formulaciones fueron probadas en cuanto a características de disolución *in vitro* usando la máquina USP Dissolution Apparatus 2 a una velocidad de paleta de 50 rpm. Las partículas se disolvieron con un medio de disolución de tres fases, es decir, primeras 2 horas en 0,1 N HCl, las 2 horas siguientes en pH 4,0 y finalmente en pH 6,8 durante 14 horas adicionales, cambiando el pH del medio con un modificador de pH. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1. Los resultados de la disolución demuestran que hay una demora de cerca de cuatro horas seguida por una liberación sostenida a lo largo de 14-18 horas.

ES 2 333 306 T3

TABLA 1

Datos de la disolución del ejemplo 1

(% de propranolol liberado)

Tiempo en horas	Sistema de recubrimiento orgánico 1ª capa (1,8% del peso total) / 2ª capa (15% del peso total)
1.0	0
2.0	0
3.0	0.5
4.0	0.4
5.0	10
6.0	24
8.0	47
10.0	62
12.0	72
14.0	78
16.0	86

Ejemplo 2

Los parámetros de modelado farmacocinéticos para la aplicación en simulación informática de las concentraciones de fármaco en plasma con propranolol HCl fueron seleccionados después de analizar la bibliografía disponible (T. Shiga, A. Fujimura, T. Tateishi, K. Ohashi y A. Ebihara, "Differences in Chronopharmacokinetic Profiles between Propranolol and Atenolol in Hypertensive Subjects" en Journal of Clinical Pharmacology, vol. 33, pág. 756-761 (1993) y G.S. Rekhi y S.S. Jambhekar, "Bioavailability and *In-vitro/In-vivo* Correlation for Propranolol HCl Extended Release Bead Products Prepared Using Aqueous Polymeric Dispersions" en Journal of Pharm. Pharmacology, vol. 34, pág. 1276-1284 (1996). Los siguientes parámetros farmacocinéticos se adaptan bien a un modelo lineal de un compartimento:

$$K_a \quad 0,7 \text{ h}^{-1}$$

$$K_e: \quad 0,18 \text{ h}^{-1}$$

$$V_d/F \quad 837,1 \text{ l,}$$

donde V_d es la distribución de volumen y F es una constante dado un valor de 1,0 y 0,7 para una liberación inmediata y formas de dosificación de liberación extendida, respectivamente.

Usando estos parámetros, los primeros intentos se centraron en la optimización de la porción requerida de IR (liberación inmediata) en una dosis máxima de 160 mg. De la simulación de los niveles en plasma tras la administración oral de una cápsula de 160 mg consistente en partículas IR/partículas de balance TSR de 10, 20 y 30 mg y de los niveles estacionarios de plasma (niveles en plasma tras la administración de una cápsula IR/TSR cada 24 horas), la incorporación de una porción de partículas de 20 mg IR dio lugar a perfiles *in vivo* eficaces para proporcionar alivio de las variaciones del ritmo circadiano. La figura 1 compara el nivel simulado en plasma tras la administración oral a las 8:00 PM de una cápsula MTSR de 160 mg (gránulos de 20 mg IR/140 mg TSR) y la presión arterial sistólica observada en función del tiempo en pacientes según lo divulgado en el artículo de Anwar y White.

ES 2 333 306 T3

Se fabricaron muestras clínicas experimentales de gránulos IR y TSR según el Ejemplo 1, y se llenaron cápsulas de gelatina dura con gránulos de 20 mg IR/60 mg TSR y 20 mg IR/140 mg TSR para cápsulas de propranolol HCl MTSR de 80 y 160 mg. La tabla 2 muestra los datos de disolución para estas cápsulas de 80 y 160 mg resultantes de la prueba de disolución en 3 etapas.

TABLA 2

Perfiles de disolución de cápsulas MTSR de 80 y 160 mg del Ejemplo 2

(% de propranolol liberado)

Tiempo, horas	<u>Cápsulas de 80 mg (tamaño 3) 20 mg IR + 60 mg TSR en gránulos)</u>	<u>Cápsulas de 160 mg (tamaño 1) 20 mg IR + 140 mg TSR en gránulos)</u>
1.0	25	13
3.0	25	13
4.0	25	14
5.0	34	24
6.0	46	38
8.0	65	60
10.0	75	73
12.0	82	82
16.0	89	91
18.0	92	95

Ejemplo 3

Se añadió lentamente Propranolol HCl (45,2 g) a una solución acuosa de polivinilpirrolidona (2,34 g Povidone K-30) y se mezcló bien. Esferas de azúcar 25-30 mallas (31,6 g) fueron recubiertas con la solución farmacológica en un granulador de lecho fluido Glatt. Las partículas con el fármaco fueron secadas, y se aplicó en primer lugar una capa de sellado de Opadry Transparente (2% del peso total) (tamaño del lote: 80,75 kg). La capa de liberación sostenida interna se aplicó a las partículas activas (73,7 kg) rociando una solución de etilcelulosa y de ftalato dietílico en acetona/agua al 98/2. La capa externa consistente en una mezcla de etilcelulosa y HPMCP plastificada con ftalato dietílico fue rociada sobre las partículas activas provistas de la capa interna para producir partículas TSR (tamaño del lote: 82,5 kg). Estas partículas TSR fueron introducidas en cápsulas de gelatina dura usando un equipo de relleno de cápsulas MG para producir cápsulas TSR de clorhidrato de propranolol, 80, 120 y 160 mg.

Estas cápsulas TSR de propranolol también fueron probadas en cuanto a perfiles de liberación del fármaco mediante un método de dos etapas de disolución, donde las cápsulas fueron disueltas a pH 1,5 en 700 ml 0,1N HCl durante dos horas seguidas de una prueba a pH 6,8 en 900 ml obtenidos agregando 200 ml de modificador de tampón concentrado.

Unas cápsulas TSR de propranolol HCl, de 160 mg, y Inderal® LA, 160 mg, mediante una unidad posológica de liberación extendida de American Home Products fueron administradas oralmente a las 10:00 PM a voluntarios sanos una vez por día. Los resultados de estos estudios clínicos demostraron claramente perfiles farmacocinéticos distintos para las dos formulaciones, según muestra la Fig. 2. Los niveles de sangre para Inderal® LA alcanzaron T_{max} aproximadamente después de 6 horas tras la dosificación, mientras que para el propranolol TSR, después de una demora de 2-4 horas, los niveles en sangre se elevaron progresivamente durante 4-12 horas después de la dosificación, alcanzando T_{max} tras aproximadamente 12 horas, demostrando las características deseadas de una unidad posológica TSR.

REIVINDICACIONES

1. Una unidad posológica farmacéutica que contiene partículas de liberación temporal sostenida (TSR), cuyas partículas TSR se **caracterizan** por:

a. una partícula base que contiene propranolol o una sal derivada farmacéuticamente correcta;

b. una primera membrana con recubrimiento de etilcelulosa de dicha base para lograr una liberación controlada; y

c. una segunda membrana externa con una mezcla de etilcelulosa y un polímero entérico, ofreciendo dicha segunda membrana una demora antes de la liberación del fármaco;

d. donde las partículas TSR, en una prueba con un aparato USP tipo II a 50 rpm usando un medio de disolución en dos etapas (primeras dos horas en 700 ml 0,1 IN HCl a 37°C seguidas por la disolución en un pH de 6,8 obtenidos por la adición de 200 ml de modificante de pH), exhiben un perfil de disolución correspondiente al siguiente patrón:

después de 2 horas, el 0-10% del propranolol total se libera;

después de 4 horas, el 5-15% del propranolol total se libera;

después de 6 horas, el 20-45% del propranolol total se libera;

después de 10 horas, el 55-70% del propranolol total se libera;

después de 16 horas, no menos del 70% del propranolol total se libera.

2. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde el perfil de disolución corresponde sustancialmente al siguiente patrón:

después de 2 horas, el 0-5% del propranolol total se libera;

después de 4 horas, el 5-15% del propranolol total se libera;

después de 6 horas, el 25-35% del propranolol total se libera;

después de 10 horas, el 55-70% del propranolol total se libera;

después de 16 horas, no menos del 75% del propranolol total se libera.

3. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde la partícula base es un gránulo único de azúcar recubierto con propranolol en un aglutinante polimérico o la partícula base es una partícula preparada por granulación y molido o extrusión/esferificación para formar una partícula base que contiene propranolol.

4. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde dicho polímero entérico se selecciona de un grupo que consiste en ésteres de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copolímeros metacrílicos de ácido-metilmacrilato sensibles al pH, goma laca y sus derivados.

5. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 4, donde dicho polímero entérico se selecciona de un grupo compuesto por ftalato del acetato de celulosa, ftalato hidroxipropil de metilcelulosa, succinato hidroxipropil de metilcelulosa y combinaciones de los anteriores.

6. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde por lo menos una de las dichas membranas primera y segunda además incluye un plastificante.

7. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 6, donde dicho plastificante se selecciona de un grupo que consiste en triacetina, citrato de tributilo, citrato trietil, citrato tri-nbutyl de acetilo, ftalato dietílico, sebacate dibutil, glicol de polietileno, glicol de polipropileno, aceite de ricino y mono y diglicérido acetilizado, y mezclas de los anteriores.

8. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde dicha etilcelulosa y dichos polímeros entéricos están presentes en la membrana externa mencionada con una proporción de 10:1 a 1:1.

9. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 8, donde la proporción referida de etilcelulosa y polímero entérico es de 2:1 a 1:1.

10. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 9, donde dicho polímero entérico es ftalato de metilcelulosa hidroxipropil.

ES 2 333 306 T3

11. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 10, donde la proporción referida es de aproximadamente 1:1.

5 12. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde la unidad posológica referida además incluye gránulos de liberación inmediata (IR), y esos gránulos IR contienen una partícula base que incluye propranolol.

10 13. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 12, donde los referidos gránulos IR proporcionan una dosis de ataque liberando prácticamente todo el propranolol contenido en dicho gránulo IR dentro de la primera hora después de la administración de la unidad posológica.

14. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde el peso total del recubrimiento de las membranas referidas es del 10-60% del peso total de los gránulos TSR referidos.

15 15. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 14, donde la primera membrana referida representa cerca del 1,5-4% del peso total de las partículas TSR referidas y la dicha segunda membrana representa el 10-56% del peso total de los gránulos TSR referidos.

20 16. Una unidad posológica farmacéutica según lo definido en la reivindicación 1, donde dicha unidad posológica contiene un total de 80-160 mg de propranolol o de sal farmacéuticamente aceptada derivada del anterior.

17. Un método para la preparación de la unidad posológica de la reivindicación 1, que incluye los siguientes pasos:

25 a. preparación de una base que contiene propranolol;

b. recubrimiento de dicha base con una etilcelulosa plastificada para formar una membrana de etilcelulosa alrededor de dicha base;

30 c. recubrimiento de dicha base recubierta de etilcelulosa con una mezcla de etilcelulosa plastificada y de un polímero entérico para formar una partícula de fármaco de liberación temporal sostenida (TSR) recubierta; y

d. relleno de cápsulas con dichos gránulos TSR.

35 18. El método de la reivindicación 17, donde la referida base que contiene propranolol se obtiene recubriendo una partícula seleccionada del grupo consistente en gránulos únicos, cristales de tampón ácido y alcalino con una composición filmógena soluble en agua que incluye propranolol y un aglutinador polimérico.

40 19. El método de la reivindicación 17, donde la referida base que contiene propranolol se obtiene mediante granulado y molido y/o por extrusión/esferificación de una composición de polímero que contiene propranolol.

20. La unidad posológica de la reivindicación 1 para su uso en un método para proveer un paciente de una administración temporal sostenida de propranolol, que incluye la administración al paciente de dicha unidad posológica.

45 21. La unidad posológica según la reivindicación 20, donde dicha unidad posológica se administra oralmente.

22. La unidad posológica de la reivindicación 21, donde dicha unidad posológica se administra al última hora de la tarde.

50 23. La unidad posológica según la reivindicación 21, donde dicha unidad posológica proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de propranolol en las primeras horas del día y posteriormente ofrece una liberación sostenida de cantidades terapéuticas de propranolol.

55 24. La unidad posológica según la reivindicación 20, donde dicha unidad posológica proporciona un T_{max} aproximadamente a las 12 horas después de la administración de dicha unidad posológica.

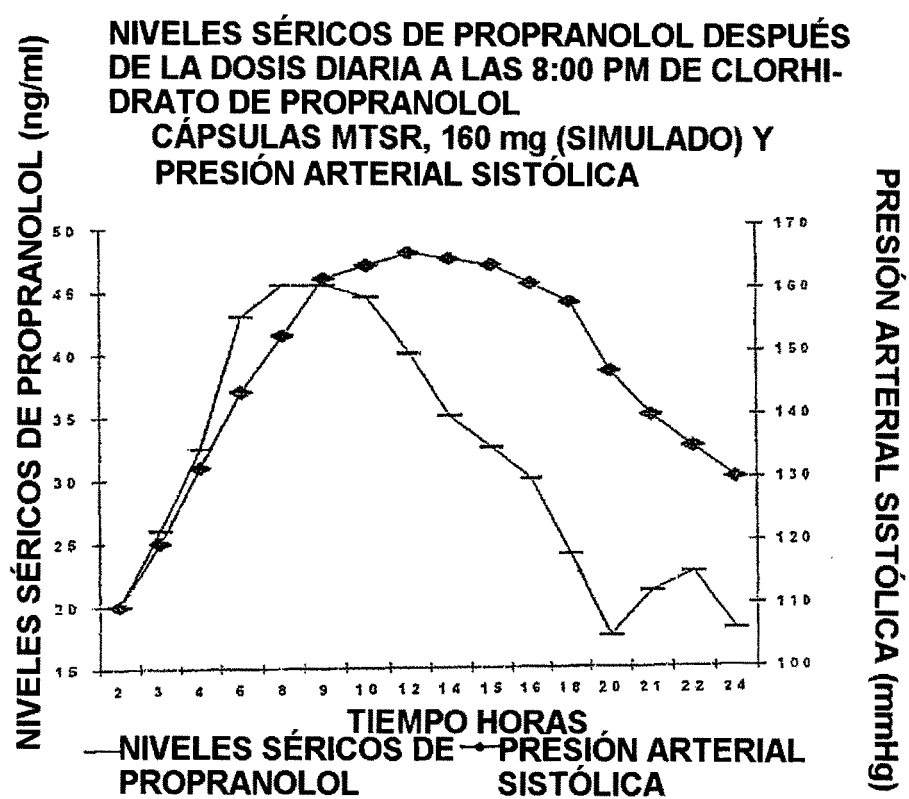


Fig. 1

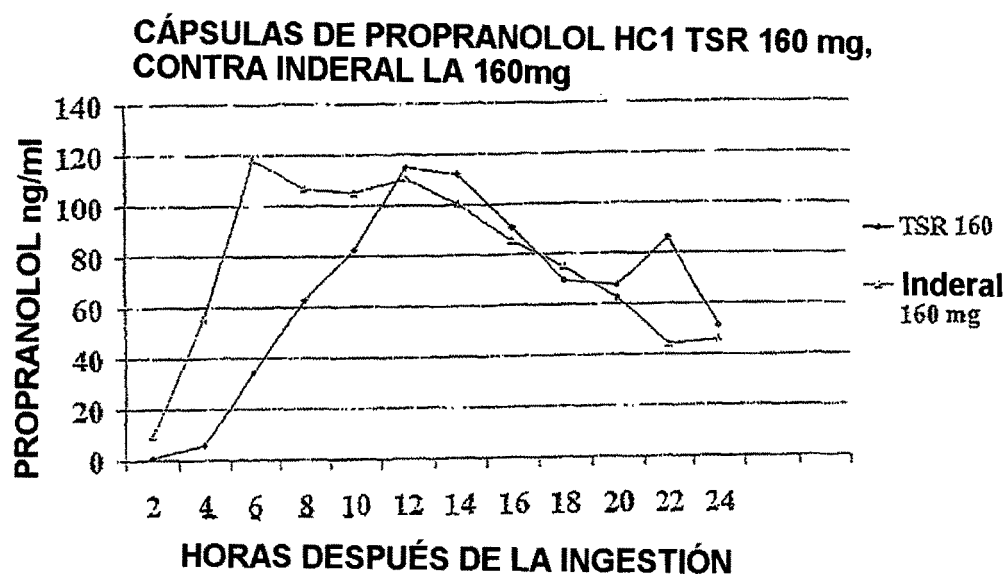


Fig. 2