



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 709**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01985673 .1**

86 Fecha de presentación : **28.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1345595**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Formulación farmacéutica de liberación sostenida independiente de la fuerza iónica.**

30 Prioridad: **29.09.2000 NL 1016295**
29.09.2000 EP 00203381

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals B.V.**
C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp, NL

72 Inventor/es: **Gorissen, Henricus, R., M. y**
Frijlink, Henderik, W.

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

Formulación farmacéutica de liberación sostenida e independiente de la fuerza iónica.

La presente invención está relacionada con una formulación farmacéutica con un comportamiento de liberación sustancialmente sostenida que es independiente de la fuerza iónica del medio de disolución, p. ej., del fluido gastrointestinal. La liberación sostenida se logra durante un período de tiempo de hasta 16 horas. La forma de dosificación combina una o más sustancias activas con una mezcla de vehículos poliméricos hidrófilos, que dan como resultado una formulación con una matriz formadora de gel.

Formulaciones con una matriz formadora de gel hidrófilo son formas de dosificación bien conocidas para controlar el comportamiento de disolución de sustancias activas. El mecanismo mediante el cual se libera la sustancia activa se inicia con la hidratación de la superficie de la forma de dosificación para formar una estructura de gel. Simultáneamente, la sustancia activa en la superficie de la formulación se disuelve en el medio de disolución. En la fase estacionaria, el medio de disolución penetra continuamente en la estructura del gel y el gel se expande. La sustancia activa se disuelve en el medio de disolución y es transportada hacia la capa exterior del gel. Mientras tanto se produce la erosión de las capas exteriores del gel. Finalmente, la liberación se nivela debido a la disminución del gradiente de concentración de la sustancia activa en la formulación y la penetración del medio de disolución. Este mecanismo se describe en la técnica anterior, p. ej., Manford Robinson, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2ª edición, Capítulo 14: "Sustained Action Dosage Forms".

Los polímeros hidrófilos usados en las formulaciones descritas anteriormente son principalmente vehículos de polisacáridos, tales como los derivados de celulosa hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) o combinaciones de estos derivados de celulosa.

Se describen formulaciones de ese tipo en numerosas patentes y solicitudes de patente, p. ej. en los documentos de EE.UU. 4.871.548 y EP-A-0923934.

El documento de EE.UU. 4.871.548 expone una forma de dosificación de liberación controlada que comprende un compuesto activo y una mezcla de por lo menos un éter de celulosa de viscosidad baja y un éter de celulosa de viscosidad alta. El documento EP-A-0923934 expone una formulación de matriz de liberación modificada de cefaclor y cefalexina que comprende 5-35% de una mezcla de polímeros hidrófilos de diferentes grados, en la que los polímeros hidrófilos comprenden aproximadamente de 0,1% a aproximadamente 20% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad media y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% de hidroxipropilcelulosa de viscosidad baja.

Aunque las formulaciones mencionadas anteriormente se describen en general como formulaciones de liberación sostenida, esta liberación sostenida aparece solamente cuando la concentración de sales, la fuerza iónica, en el medio de disolución, es baja. La velocidad de liberación de la sustancia activa de la formulación mencionada anteriormente puede ser sustancialmente dependiente de la fuerza iónica. Una alta fuerza iónica puede dar lugar incluso a la llamada descarga de dosis. En este caso, se libera la cantidad total de sustancia activa en un tiempo muy corto, lo cual puede dar lugar a altos niveles en sangre, no deseados e incluso peligrosos, de la sustancia activa. Una alta fuerza iónica ocurre a menudo justo después de una comida. Puesto que los pacientes a menudo toman su medicación precisamente después de una comida, hay un alto riesgo de que las formulaciones dependientes de la fuerza iónica den lugar a una liberación rápida no deseada de la sustancia activa en lugar de la liberación sostenida deseada.

El documento WO 96/14070 describe una formulación de cisaprida de liberación extendida que comprende un polímero hidrófilo de elevada viscosidad y un polímero hidrófilo de baja viscosidad.

El documento WO 98/47491 describe una formulación de liberación sostenida en la que el control de la liberación de la sustancia activa se basa en una combinación de dos llamados polímeros "inteligentes", que tienen características opuestas de humectabilidad, demostrando uno una tendencia más fuerte hacia la hidrofobia y el otro una tendencia más fuerte hacia la hidrofilia. En esta formulación, se puede evitar la descarga de dosis solamente recubriendo con una capa entérica.

El documento WO 00/21525 describe formas de dosificación oral de liberación sostenida de composiciones farmacéuticas que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y al menos un polímero hidrófilo no iónico, en las que se evita la liberación prematura del agente farmacéuticamente activo.

Es el objetivo de la presente invención proporcionar una formulación de liberación sostenida que sea sustancialmente independiente de la fuerza iónica del medio de disolución, que es normalmente el fluido gastrointestinal, incluso cuando la formulación no esta recubierta. Es obvio para un experto en la técnica que la formulación debe satisfacer también los requisitos físicos y farmacéuticos normales en la técnica, tales como buenas propiedades de flujo del polvo durante la formación de comprimidos, una resistencia al aplastamiento de los comprimidos por lo menos de 30 N, una friabilidad inferior al 1% o una fuerza de compresión de entre 10 y 40 KN, uniformidad de contenido y suficiente estabilidad. Además, es un requisito que se pueda preparar la formulación usando procedimientos y equipos de formulación normales, de manera que no sean necesarias grandes inversiones.

Se puede lograr el objetivo, de acuerdo con la presente invención, mediante una formulación farmacéutica de matriz formadora de gel hidrófilo que tiene liberación prolongada de una o más sustancias activas como resultado de la exposición a los fluidos gastrointestinales, caracterizada porque dicha liberación es sustancialmente independiente de la fuerza iónica.

Se define la liberación prolongada como una liberación (gradual) de la sustancia activa procedente de la forma de dosificación durante un período de 45 minutos o más. Este período comienza usualmente con la administración de la forma de dosificación o con el comienzo de la prueba de disolución *in vitro* (el momento en que se pone la forma de dosificación en el medio de disolución).

Por el término “sustancialmente independiente de la fuerza iónica” se da a entender que el perfil de velocidad de liberación de la sustancia activa no cambia significativamente (de acuerdo con “General Chapter 711: Physical tests and Determinations of the USP 24 (± 10 de lo declarado en la etiqueta), cuando se varía la fuerza iónica (I) entre 0.05 y 0.45 mol/l. La fuerza iónica (I) se define como $I = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2$, en la que c es la concentración de los diferentes iones de la solución y z_i su respectivo número de carga (Handbook of Chemistry and Physics 71ª edición, David R. Lide ed., página 2-18, Boston, CRC Press Inc.; 1990-1991).

Aunque un recubrimiento no es esencial para lograr la independencia de la fuerza iónica, la formulación opcionalmente se recubre con un material de recubrimiento a fin de lograr otro efecto deseado, tal como enmascarar el sabor o aplicar color. Los materiales de recubrimiento adecuados son conocidos en la técnica y son por ejemplo HPMC, acrílicos, etilcelulosa (véase Graham Cole ed., Pharmaceutical Coating Technology, London, Taylor & Francis Ltd.; 1995).

La matriz formadora de gel hidrófilo tiene la forma de comprimidos o de una forma de dosificación en partículas múltiples y contiene preferiblemente una mezcla por lo menos de dos éteres de celulosa hidrófilos de viscosidad alta. Aunque la presencia de un éter de celulosa hidrófobo tal como etilcelulosa no tendrá normalmente ningún efecto perjudicial en las propiedades de liberación de la presente formulación, no está presente preferiblemente ninguna cantidad sustancial de dicho éter de celulosa hidrófobo. Con una cantidad sustancial de éter de celulosa hidrófobo se da a entender una cantidad mayor que el 20% del peso total de los polímeros formadores de gel.

Los éteres de celulosa son bien conocidos en la técnica y están disponibles en calidades farmacéuticas y con diferentes pesos moleculares medios que dan lugar a diferentes viscosidades de una disolución de estos éteres de celulosa. Para el propósito de esta solicitud de patente, los polímeros hidrófilos se pueden caracterizar por sus viscosidades en una disolución acuosa al 2% p/p como de viscosidad baja (menor que aproximadamente 1000 mPas), de viscosidad media (de aproximadamente 1000 mPas a aproximadamente 10,000 mPas) y de viscosidad alta (mayor que aproximadamente 10,000 mPas).

Los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidrófilos que se pueden usar en la presente invención están disponibles en diferentes grados de viscosidad en Dow Chemical Co. con el nombre de marca Methocel® y de Shin Etsu con el nombre de marca Metolose®.

Ejemplos de polímeros de viscosidad baja son Methocel E5®, Methocel E-15LV®, Methocel E50lv®, Methocel K100LV® y Methocel F50LV®, cuyas disoluciones acuosas al 2% a 25°C tienen viscosidades de 5 mPas, 15 mPas, 50 mPas, 100 mPas y 50 mPas, respectivamente.

Ejemplos de HPMC de viscosidad media son Methocel E4M® y Methocel K4M, cuyas disoluciones acuosas al 2% a 25°C tienen viscosidades de 4000 mPas.

Ejemplos de HPMC de viscosidad alta son Methocel K15M® y Methocel K100M®, cuyas disoluciones acuosas al 2% a 25°C tienen viscosidades de 15.000 mPas y 100.000 mPas.

Polímeros de hidroxietilcelulosa (HEC) hidrófilos que se pueden usar en la presente invención están disponibles en diferentes grados de viscosidad en AQUALON con el nombre de marca Natrosol® y en Amerchol Corporation con el nombre de marca Cellosize®.

Ejemplos de polímeros de viscosidad baja son Natrosol L® y Natrosol J®, cuyas disoluciones acuosas al 2% a 25°C tienen viscosidades 10 mPas y 20 mPas, respectivamente.

Ejemplos de polímeros de viscosidad media son Natrosol G® Y Natrosol K®, cuyas disoluciones acuosas al 2% a 25°C tienen viscosidades de 200 mPas y 1,500 mPas, respectivamente.

Ejemplos de polímeros de viscosidad alta son Natrosol M® y Natrosol H®, cuyas soluciones acuosas al 2% tienen viscosidades a 25°C de 4000 mPas y 90.000 mPas, respectivamente.

En una realización preferida de la presente invención la formulación comprende una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad alta o media y una hidroxietilcelulosa (HEC) de viscosidad alta o media. La relación entre la HPMC de viscosidad alta o media y la HEC de viscosidad alta o media es de 1/0,85 a 1/1,2, preferiblemente es de 1/0,9 a 1/1,1, más preferiblemente aún es de 1/0,95 a 1/1,05 y muy preferiblemente es de 1/1. La formulación puede

ES 2 284 709 T3

comprender opcionalmente una HPMC de viscosidad baja. En ese caso, la relación entre la HPMC de viscosidad alta o media y la HPMC de viscosidad baja está en el intervalo de entre 1/0,01 y 1/0,2 y preferiblemente está entre 1/0,01 y 1/0,1 y aún más preferiblemente está entre 1/0,02 y 1/0,05.

5 Se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones que tienen la composición mencionada anteriormente, se pueden usar para preparar comprimidos que tienen una velocidad de liberación que es independiente de la fuerza iónica en el intervalo que es normal en el fluido gastrointestinal. Dicho intervalo normal está entre 0,17 y 0,35 mol/l.

10 Aparte de su independencia de la fuerza iónica, el principio controlador de liberación de la formulación es también sustancialmente independiente del pH en el intervalo entre pH = 1,3 y pH = 7,4. Esto significa que la velocidad de liberación de la sustancia activa no está influida por el pH en aquellos casos en que la liberación de sustancia activa no está limitada por la solubilidad de la sustancia activa, es decir que las diferencias de los valores de liberación (en %) en un punto dado en el tiempo son menores que el 20% de lo indicado en la etiqueta (véase el capítulo Dissolution Specifications (páginas 1080-81) en FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (redacción final, 15 1995), Drug Information Journal 1996, vol. 30, 1071- 84) dentro del intervalo entero de pH entre 1,3 y 7,4.

Debido a sus propiedades óptimas como formulación de liberación sostenida, la formulación según la presente invención puede usarse en el tratamiento de una gran serie de enfermedades en el caso de que sean convenientes propiedades de liberación sostenida. Ejemplos de sustancias activas que se pueden formular como formulación de liberación sostenida son las sustancias activas para el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo esquizofrenia, trastornos de ansiedad paroxismal episódica (EPA) tales como trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastorno de tensión post-traumática (PTSD), fobia y pánico, trastorno depresivo grave, trastorno bipolar, y enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad general, autismo, delirio, esclerosis múltiple, enfermedad/demencia de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, retraso mental severo y disquinesias, tal como enfermedad de Huntington o síndrome Gilles de la Tourette, anorexia, bulimia, accidente cerebrovascular, adicción/dependencia/ansia, trastorno del sueño, epilepsia, migraña; déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD); enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arritmias, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipotensión, hipertensión, - p. ej. hipertensión esencial, hipertensión renal o hipertensión pulmonar, trombosis, arteriosclerosis, vasoespasma cerebral, hemorragia subaracnoide, isquemia cerebral, infarto cerebral, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal - p. ej. insuficiencia renal; dislipidemias; obesidad; emesis, trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) enfermedad de reflujo gastrointestinal (GERD), trastornos de movilidad y estados de evacuación gástrica retrasada, tales como gastroparesis postoperatoria o diabética, y diabetes, úlceras - p. ej. úlcera gástrica; diarrea; otras enfermedades incluyendo osteoporosis; trastornos ginecológicos, inflamaciones; infecciones tales como infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y 25 virales, particularmente infecciones causadas por VIH-1 o VIH-2, dolor; cánceres; lesión inducida por quimioterapia; invasión de tumores; trastornos inmunes; retención urinaria; asma; alergias, artritis; hipertrofia prostática benigna; choque por endotoxinas; sepsia; complicación de diabetes mellitus. Las sustancias activas preferidas que se han de formular son sustancias activas que se usan para el tratamiento de trastornos del SNC, tales como fluvoxamina (5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanonaO-(2-aminoetil)oxima) o flesinoxán ((+)-benzamida, N-[-2-[4-[(2R)-2,3-dihidro-2-(hidroximetil)-1,4-benzodioxin-5-il]-1-piperazinil]etil]-4-fluoro), para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como tedisamil (N,N'-d ciclopropilmetil-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano) o propranolol o sustancias activas que se usan en el tratamiento de trastornos ginecológicos; p. ej. en Terapia de Reemplazo de Hormonas, tales como didrogesterona, estradiol o estrógenos conjugados. La presente invención es especialmente útil para la formulación de la sustancia activa flesinoxán, especialmente como su monohidrocloruro ((+)-benzamida, N-[-2-[4-[(2R)-2,3-dihidro-2-(hidroximetil)-1,4-benzodioxin-5-il]-1-piperazinil]etil]-4-fluoro-monohidrocloruro), descrito en los documentos EP0138280 y EP307061 y para el tedisamil, preferiblemente como su sesquifumarato ((N,N'-d ciclopropilmetil-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano 1,5 hidrogenofumarato), descrito en el documento EP0550383.

50 La presente invención se refiere también a un método para preparar una formulación como se describe anteriormente, caracterizado porque

1) se comprime un núcleo de una mezcla que comprende una o más sustancias activas y una mezcla por lo menos de dos éteres de celulosa hidrófilos de viscosidad alta o media que produce una liberación sustancialmente independiente de la fuerza iónica y prolongada, sustancialmente de orden cero, de sustancias activas; y

2) se recubre opcionalmente el núcleo.

60 Se mezclan los ingredientes HPMC, HEC, la sustancia activa, la combinación de pigmentos y el deslizante en una mezcladora adecuada. Se combina esta mezcla en polvo con estearilfumarato de sodio en una mezcladora adecuada.

Se puede añadir la sustancia activa en forma de material pregranulado a la mezcla en polvo que se usa para comprimir. Alternativamente, se puede producir la mezcla en polvo para formar comprimidos, mediante un procedimiento de mezclado que es seguido por un procedimiento de granulación (en húmedo o en seco).

65 Se comprime la mezcla de ingredientes en comprimidos con un equipo obtenible comercialmente (p. ej. un Courtoy® R0) usando agentes reguladores del flujo como sílice coloidal y agentes lubricantes como talco, estearilfumarato de sodio o estereato de magnesio. La cantidad de celulosa hidrófila en la formulación completa varía entre

ES 2 284 709 T3

15% y 99,5%, mientras que la cantidad de sustancia activa varía entre 0,1% y 80%. Se fija la cantidad de agente regulador de flujo y lubricante para mejorar las propiedades de flujo del polvo y para evitar la adhesión del polvo a las paredes de colorante o las perforaciones. La cantidad de deslizante es de entre 0,05% y 5% y es preferiblemente de aproximadamente 0,2%. La cantidad de lubricante es de entre 0,05% y 55 y es preferiblemente de aproximadamente 0,4%. Por razones comerciales, se puede colorear la mezcla en polvo con entre 0,1% y 10% de combinación de pigmentos. Combinaciones de pigmento típicas están disponibles comercialmente, p. ej. en COLORCON® como Opadry®.

Ejemplo 1

Preparación de una formulación independiente de la fuerza iónica

Ejemplo 1a

Procedimiento general para la preparación

Se pasa en primer lugar la sílice coloidal a través de un tamiz. Dicho tamiz posee preferiblemente una malla entre 0,40 mm y 0,595 mm. Se mezcla la sustancia activa junto con las celulosas hidrófilas, la sílice coloidal, la combinación de pigmentos y, si se requiere, manitol en una mezcladora adecuada. Dicha mezcladora es preferiblemente una mezcladora de cizalla elevada con el granulador en la posición de apagado. Se pasa el estearilfumarato de sodio a través un tamiz. Dicho tamiz posee preferiblemente una malla entre 0,40 mm y 0,595 mm. Se comprime la mezcla en polvo en comprimidos con las dimensiones deseadas. El equipo de compresión es preferiblemente una máquina rotatoria, como equipo Korsch y Courtoy. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir con celulosas o derivados de celulosa solubles en agua como etilcelulosa o acrilatos a base de suspensiones acuosas o disolventes orgánicos. El procedimiento de recubrimiento se lleva a cabo preferiblemente en un equipo de tambor perforado y con un equipo basado en tecnología de lecho fluido.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 284 709 T3

TABLA 1

La composición de comprimidos no recubiertos (núcleos), expresada en mg/comprimido

| Materiales | Flesinoxán Indicación en la etiqueta: 2 mg/c | Acetaminofén Indicación en la etiqueta: 2,2 mg/c | Maleato de fluvoxamina Indicación en la etiqueta: 100 mg/c | Tedisamil di HCl Indicación en la etiqueta: 100 mg/c | Tedisamil Sesquifumarato Indicación en la etiqueta: 150 mg/c |
|--------------------------------------|--|---|---|---|--|
| Flesinoxán HCl | 2,18 | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| Acetaminofén | n.a. | 2,19 | n.a. | n.a. | n.a. |
| Maleato de fluvoxamina | n.a. | n.a. | 100,0 | n.a. | n.a. |
| Tedisamil di HCl | n.a. | n.a. | n.a. | 124,4 | n.a. |
| Tedisamil Sesquifumarato | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | 240,0 |
| HPMC K4M | 69,63 | 69,63 | 17,00 | 125,2 | 81,0 |
| HPMC E5 | 7,50 | 7,50 | 12,50 | 20,0 | 14,0 |
| HEC HX250PH | 69,63 | 69,63 | 17,00 | 125,2 | 81,0 |
| Manitol SD200 | n.a. | n.a. | 100,00 | n.a. | n.a. |
| Sílice coloidal | 0,30 | 0,30 | 0,50 | 1,60 | 4,0 |
| Mezcla de pigmentos PB23015 | 0,15 | 0,15 | n.a. | 0,40 | n.a. |
| Estearilfumarato de sodio | 0,60 | 0,60 | 3,00 | 3,2 | 5,0 |
| Peso total del comprimido (mg) | 150,00 | 150,00 | 250,00 | 400,00 | 425,0 |

n.a.: no aplicable

ES 2 284 709 T3

TABLA 2

Propiedades de varias composiciones

| | | | | | |
|----------------------------------|--|--|---|--|---|
| Propiedad del comprimido | Flesinoxán Indicación en la etiqueta: 2 mg/c | Acetaminofén Indicación en la etiqueta: 2.2 mg/c | Maleato de fluvoxamina Indicación en la etiqueta: 100 mg/c recubierta | Tedisamil di HCl Indicación en la etiqueta: 100 mg/c | Tedisamil sesquifumara to Indicación en la etiqueta: 150 mg/c |
| Dimensión del comprimido (mm) | 5,5 x 11,00 mm Especialmente conformado | 7,0 mm redonda | 8,0 mm redonda | 8,0 x 15,0 oblonga | 8,0 x 15,0 oblonga |
| Peso del comprimido (mg) | 150 | 150 | 275 | 400 | 425 |
| Resistencia al aplastamiento (N) | 83 | 75 | 144 | 71 | 90 |
| Friabilidad (%) | No determinada | No determinada | No determinada | 0,4 | 0,05 |
| Perfil de liberación | Tabla 4 | Tabla 4 | Tabla 4 | Tabla 4 | Tabla 4 |

Ejemplo 1b

Propiedades de liberación de varias formulaciones

Se mide la liberación de la sustancia activa procedente de los comprimidos de matriz hidrófila en el aparato II de USP, usando paletas que giran a 50 rpm ya sea en un medio regulador del pH de disolución de USP, pH 6,8 de 0,05 molar (M), 0,17 M y 0,34 M preparado a partir de fosfato ácido disódico 0,2 aq y ácido cítrico 0,1 aq (codificados como F, G y H respectivamente) o en un medio de disolución de medio cambio preparado a partir de una solución de hidrócloruro acuoso a 0.1 M en la primera parte de la prueba (90 min.) seguido por 0,2 M; pH 6,8, ajustado con fosfato trisódico 0,12 aq en la segunda parte de la prueba. Para aumentar la fuerza iónica de la disolución acuosa durante la prueba se añade cloruro de sodio a la disolución. Un litro del medio de disolución de la parte dos contiene una cantidad de cloruro de sodio respectivamente de 0 gramos (medio de disolución A), 10 gramos (medio de disolución B), 15 gramos (medio de disolución C), 30 gramos (medio de disolución D1 y D2) y 50 gramos (medio de disolución E1 y E2). En los medios de disolución B, C, D1 y E1, se añade solamente el cloruro de sodio en la segunda parte de la prueba. En los medios de disolución D2 y E2, se añade 75% del cloruro de sodio en la primera parte de la prueba y 25% en la segunda parte. Se mide la liberación de la sustancia activa durante 16 horas con intervalos de muestra de una hora durante las dos primeras horas seguidas por intervalos de muestra de dos horas durante el período de prueba restante. Se pueden analizar las muestras en línea con un sistema de HPLC o por espectroscopia UV. La liberación de los diferentes compuestos activos de la formulación está dada en las tablas 4a-4c.

ES 2 284 709 T3

A partir de los datos de liberación dados en las tablas 4a-4c, se puede concluir que la liberación de la sustancia activa a partir de la formulación de acuerdo con la presente invención es sustancialmente independiente del pH y la fuerza iónica ya que las diferencias de los valores de liberación son menores que 20%. Además se puede concluir que no hay diferencia sustancial entre el perfil de liberación, cuando se incrementa la fuerza iónica a pH bajo (pH 1,2) y a pH más alto (pH 6,8).

TABLA 3

Visión general de los medios de disolución

| Método de Disolución | | Medio de Disolución | | | | | | |
|--|------------------|---|------|------|------|------|------|------|
| | | A | B | C | D1 | D2 | E1 | E2 |
| 1) pH 1,2 | 1,5 horas | 750 ml de HCl 0,1 M | | | | | | |
| | NaCl añadido (g) | | | | | 22,5 | | 37,5 |
| 2) pH 6,8 | 14,5 horas | 250 ml de Na ₃ PO ₄ 0,12 aq 0,2 M | | | | | | |
| | NaCl añadido | 0 | 10 | 15 | 30 | 7.5 | 50 | 12.5 |
| Fuerza iónica (mol/l) en el medio de disolución final. | | 0,14 | 0,31 | 0,40 | 0,65 | 0,65 | 1,00 | 1,00 |

| Método de Disolución | | Medio de Disolución | | |
|-----------------------|--|---------------------|-------|-------|
| | | F | G | H |
| pH 6,8 | Na ₂ HPO ₄ 0,2 aq+ Acido cítrico 0,1 aq | 0,05M | 0,17M | 0,34M |
| Fuerza iónica (mol/l) | | 0,11 | 0,38 | 0,77 |

TABLA 4a

Liberación de varias composiciones para comprimidos no recubiertos en función del tiempo

| Cantidad de sustancia activa (%) liberada después de | Flexinosán Indicación en la etiqueta: 2mg/c | | | | Acetaminofén Indicación en la etiqueta: 2,2 mg/c | | | Maleato de fluvoxamina Indicación en la etiqueta: 100 mg/c | | |
|--|--|----|----|----|---|-----|-----|---|----|----|
| | A | B | D1 | E1 | F | G | H | A | B | C |
| Medio de disolución | | | | | | | | | | |
| 0 horas | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 hora | 20 | 18 | 20 | 18 | 21 | 15 | 25 | 22 | 22 | 22 |
| 2 horas | 32 | 28 | 31 | 30 | 34 | 29 | 38 | 36 | 36 | 35 |
| 6 horas | 59 | 52 | 53 | 50 | 70 | 63 | 70 | 67 | 66 | 64 |
| 16 horas | 91 | 84 | 83 | 79 | 107 | 105 | 103 | 99 | 99 | 99 |

ES 2 284 709 T3

TABLA 4b

Liberación de varias composiciones para comprimidos no recubiertos en función del tiempo

| Cantidad de sustancia activa (%) liberada después de: | Tedisamil di HCl indicación en la etiqueta 100 mg/c | | | Tedisamil sesquifumarato indicación en la etiqueta: 150 mg/c | | | | |
|---|---|----|----|--|----|----|----|----|
| Medio de disolucion | A | B | C | A | D1 | D2 | E1 | E2 |
| 0 horas | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 1 hora | 32 | 32 | 33 | 20 | 18 | 20 | 20 | 21 |
| 2 horas | 50 | 51 | 52 | 32 | 24 | 32 | 32 | 33 |
| 6 horas | 84 | 85 | 84 | 47 | 45 | 49 | 47 | 52 |
| 16 horas | 92 | 94 | 93 | 79 | 75 | 76 | 75 | 81 |

TABLA 4c

Liberación de un comprimido no recubierto de tedisamil sesquifumarato en un solo medio de disolución en función del tiempo

| | | |
|---|---|---|
| Cantidad de sustancia activa (%) liberada después de: | Tedisamil sesquifumarato indicación en la etiqueta: 150 mg/c | |
| Medio de disolución | 750 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) | 750 ml de HCl 0,1 +250 ml de Na ₃ PO ₄ 0,12 aq (pH 6,8) |
| 0 horas | 0 | 0 |
| 1 hora | 20 | 13 |
| 2 horas | 33 | 22 |
| 6 horas | 64 | 48 |
| 16 horas | 97 | 89 |

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de matriz formadora de gel hidrófilo que comprende una o más sustancias activas y que tiene una liberación prolongada de dichas una o más sustancias activas tras la exposición a los fluidos gastrointestinales, **caracterizada** porque dicha formulación farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad alta o media y una hidroxietilcelulosa (HEC) de viscosidad alta o media, en una relación HPMC/HEC = 1/0,85 - 1/1,2 y opcionalmente una HPMC de viscosidad baja en una relación HPMC de viscosidad alta o media/HPMC de viscosidad baja = 1/0,01 - 1/0,2.

2. Una formulación según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicha formulación está recubierta.

3. Una formulación según las reivindicaciones 1-2, **caracterizada** porque dichas una o más sustancias activas se seleccionan del grupo que consiste en sustancias activas para el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo esquizofrenia, trastornos de ansiedad paroxismal episódica (EPA) tales como trastorno compulsivo obsesivo (OCD), trastorno de tensión postraumática (PTSD), fobia y pánico, trastorno depresivo grave, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad general, autismo, delirio, esclerosis múltiple, enfermedad/demencia de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, retraso mental severo y disquinesias, tales como enfermedad de Huntington o síndrome Gilles de la Tourette, anorexia, bulimia, accidente cerebrovascular, adicción/dependencia/ansia, trastorno del sueño, epilepsia, migraña; déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD); enfermedades cardiovasculares incluyendo insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arritmias, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca, hipotensión, hipertensión, - p. ej. hipertensión esencial, hipertensión renal o hipertensión pulmonar, trombosis, arteriosclerosis, vasoespasmio cerebral, hemorragia subaracnoide, isquemia cerebral, infarto cerebral, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal - p. ej. insuficiencia renal; dislipidemias; obesidad; emesis, trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino inflamatorio (IBD) enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), trastornos de movilidad y estados de evacuación gástrica retrasada, tal como gastroparesis postoperatoria o diabética, y diabetes, úlceras - p. ej. úlcera gástrica; diarrea, otras enfermedades incluyendo trastornos ginecológicos, osteoporosis; inflamaciones; infecciones tales como infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias y virales, particularmente infecciones causadas por VIH-1 o VIH-2, dolor; cánceres; lesión inducida por quimioterapia; invasión de tumores; trastornos inmunes; retención urinaria; asma; alergias, artritis; hipertrofia prostática benigna; choque por endotoxinas; sepsia; complicación de diabetes mellitus.

4. Una formulación según la reivindicación 3, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es una sustancia activa para el tratamiento de trastornos del SNC.

5. Una formulación según la reivindicación 4, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es fluvoxamina o flesinoxán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una formulación según la reivindicación 5, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es flesinoxán monohidrocloruro ((+)-benzamida, N-[2-[4-[(2R)-2,3-dihidro-2-(hidroximetil)-1,4-benzodioxin-5-il]-1-piperazinil]etil]-4-fluoro monohidrocloruro).

7. Una formulación según la reivindicación 3, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es una sustancia activa para el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

8. Una formulación según la reivindicación 7, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es tedisamil o propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una formulación según la reivindicación 8, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es tedisamil sesquifumarato ((N,N'-dicropropilmetil-9,9-tetrametilen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano 1,5 hidrogenofumarato).

10. Una formulación según la reivindicación 3, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es una sustancia activa en la Terapia de Reemplazo de Hormonas.

11. Una formulación según la reivindicación 10, **caracterizada** porque dicha sustancia activa es didrogesterona, estradiol o estrógenos conjugados.

12. Un método para preparar una formulación según las reivindicaciones 1-11, **caracterizado** por

(1) comprimir un núcleo de una mezcla que comprende una o más sustancias activas, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de viscosidad elevada o media y una hidroxietilcelulosa (HEC) de viscosidad elevada o media, en una relación HPMC/HEC = 1/0,85 - 1/1,2 y opcionalmente una HPMC de baja viscosidad en una proporción de HPMC de viscosidad elevada o media/HPMC de viscosidad baja = 1/0,01 - 1/0,2, dando lugar a una liberación prolongada sustancialmente de orden cero de las sustancias activas; y

(2) opcionalmente recubrir el núcleo.