



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 256**

51 Int. Cl.:

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02011246 .2**

86 Fecha de presentación : **07.10.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1232747**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.08.2002**

54 Título: **Comprimido de liberación controlada de clorhidrato de bupropión.**

30 Prioridad: **30.10.1998 US 184096**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Biovail Laboratories International S.R.L.
Chelston Park, Building 2, Collymore Rock
St. Michael BH1, BB**

72 Inventor/es: **Seth, Pawan**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Comprimido de liberación controlada de clorhidrato de bupropión.

5 El bupropión (su sal de clorhidrato) es un fármaco antidepresivo muy utilizado. Un ejemplo comercial es el Wellbutrin®. Este producto consiste en comprimidos de liberación inmediata de 75 ó 100 mg de concentración. No obstante se ha demostrado que el clorhidrato de bupropión puede inducir algunos efectos colaterales graves. Por ejemplo, aproximadamente un 0,4% de los pacientes puede presentar convulsiones y se demostró que este efecto está relacionado con los comprimidos de liberación inmediata debido al pico en la concentración plasmática de bupropión inducido por dicha forma farmacéutica. Por consiguiente, se ha considerado el desarrollo de una nueva forma farmacéutica de liberación sostenida como unos medios adecuados para superar esta situación.

15 Los documentos US-P-5.358.970 y US-P-5.427.798, ambos de Burroughs Wellcome, describen una formulación de liberación sostenida de clorhidrato de bupropión basada en la tecnología de matrices. El término matriz hace referencia a un comprimido en el que el fármaco está incluido en un excipiente que forma un núcleo no desintegrable denominado matriz. La difusión del fármaco se produce a través de este núcleo. Como el clorhidrato de bupropión es inestable, el producto descrito en las dos patentes mencionadas anteriormente necesita un estabilizador para lograr una estabilidad suficiente. Este estabilizador es un compuesto ácido, preferentemente clorhidrato de cisteína. La tecnología de matrices, sin embargo, no es adecuada para la preparación de un comprimido, puesto que implica el uso de un estabilizador.

25 Los documentos US-P-4.687.660 y EP-A-0171457 dan a conocer un comprimido formado por un núcleo y un recubrimiento, en el que el núcleo comprende clorhidrato de bupropión junto con uno o más excipientes y opcionalmente un agente mejorador de la ósmosis y en el que el recubrimiento comprende un polímero formador de película insoluble en agua, permeable al agua (como el acetato de celulosa), un agente formador de poros (como la lactosa impalpable y el carbonato de sodio), y opcionalmente un agente denominado mejorador de la permeabilidad al agua (como el polietilenglicol) y de nuevo opcionalmente un plastificante. Este tipo de recubrimiento, puesto que requiere un agente formador de poros, no puede proporcionar un recubrimiento uniforme y por lo tanto la velocidad de liberación no puede ser uniforme de un comprimido a otro.

30 La técnica anterior no puede así proporcionar comprimidos de clorhidrato de bupropión sin recurrir a la tecnología de matrices (y a un estabilizador) o sin recurrir a un agente formador de poros en el recubrimiento.

Sumario de la invención

35 La invención proporciona un comprimido de liberación controlada que comprende:

- (i) un núcleo que comprende clorhidrato de bupropión y excipientes convencionales, sin estabilizador; y
- 40 (ii) un recubrimiento constituido esencialmente por un polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, un plastificante y un polímero soluble en agua.

45 La invención proporciona por lo tanto una composición de liberación controlada de clorhidrato de bupropión en forma de un comprimido sin estabilizador de ningún tipo, incluso sin los que tienen pH ácido o propiedades antioxidantes. Asimismo, la liberación controlada se obtiene gracias a un recubrimiento de liberación semipermeable, que carece de agente formador de poros (monomérico). Los comprimidos de la invención presentan perfiles específicos de disolución.

50 La invención también proporciona un comprimido que comprende el comprimido de liberación controlada de la invención, recubierto con un recubrimiento de liberación inmediata de clorhidrato de bupropión.

Descripción detallada de la invención

55 La invención consiste en un comprimido que comprende un núcleo y un recubrimiento.

El núcleo comprende clorhidrato de bupropión y excipientes convencionales, particularmente un lubricante y un aglutinante y/o un relleno y opcionalmente un deslizante así como otros excipientes.

60 Los ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, talco, aceite mineral (en PEG), etc. El ácido esteárico es un lubricante preferido. Los ejemplos de aglutinantes incluyen polímeros solubles en agua, como almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, etc. El aglutinante preferido es la polivinilpirrolidona. Los ejemplos de rellenos incluyen lactosa, celulosa microcristalina, etc., siendo el último el preferido. Un ejemplo de deslizante es el dióxido de silicio (Aerosil® de Degussa). Los aglutinantes, lubricantes, rellenos, deslizantes mencionados anteriormente y cualquier otro excipiente que puedan estar presentes se pueden encontrar además en la bibliografía pertinente, por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Excipients. Las cantidades relativas de ingredientes en el núcleo son preferentemente las siguientes. La proporción de clorhidrato de bupropión en el núcleo puede variar entre 70 y 98% del peso seco del núcleo. La proporción de lubricante en el núcleo puede variar entre 0,5

y 10% del peso seco del núcleo. La proporción de aglutinante o relleno en el núcleo puede variar entre 2 y 25% del peso seco del núcleo.

El proceso de fabricación del núcleo puede ser el siguiente. Primero se granula el clorhidrato de bupropión con un aglutinante, en un granulador, preferentemente, pero no necesariamente, un granulador de lecho fluidizado. El aglutinante se disuelve o dispersa primero en un disolvente adecuado, preferentemente agua. Después la solución o suspensión de aglutinante se pulveriza sobre el fármaco en un granulador, por ejemplo un granulador de lecho fluidizado. Por ejemplo, se pueden usar para esta operación los granuladores de lecho fluidizado fabricados por Glatt (Alemania) o Aeromatic (Suiza). Un proceso alternativo puede ser usar un mezclador convencional o de alto cizallamiento para proceder a la granulación. Si fuera necesario, el fármaco se puede mezclar con un relleno, antes de la etapa de granulación. Una vez que los gránulos están secos se pueden mezclar con los otros excipientes, especialmente con el lubricante, pero también con deslizantes y cualquier otro excipiente adecuado para mejorar la elaboración. La mezcla de gránulos (preferentemente con lubricante) y opcionalmente con un deslizante se comprime en forma de comprimidos. Alternativamente, se pueden mezclar el principio activo y el lubricante en un granulador, por ejemplo un granulador de lecho fluidizado, y calentar hasta el punto de fusión del lubricante para formar gránulos. Después esta mezcla se puede mezclar con un relleno adecuado y comprimir en forma de comprimidos. Asimismo, es posible mezclar el principio activo y el lubricante (por ejemplo aceite mineral en PEG) en un granulador, por ejemplo un granulador de lecho fluidizado y después comprimir los gránulos resultantes en forma de comprimidos. Los comprimidos se pueden obtener mediante técnicas estándares, por ejemplo una prensa (rotativa) (por ejemplo Manesty Betapress®) provista de los punzones adecuados. En adelante se hará referencia a los comprimidos resultantes como núcleos de los comprimidos.

Estos núcleos de los comprimidos se recubren después con un recubrimiento semipermeable concebido para lograr una liberación controlada de clorhidrato de bupropión.

El recubrimiento comprende un polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, junto con un plastificante y un polímero soluble en agua.

El polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, puede ser un éter de celulosa, como etilcelulosa, un éster de celulosa, como acetato de celulosa, alcohol polivinílico, etc. El polímero formador de película preferido es la etilcelulosa (comercializado por Dow Chemical con el nombre comercial Ethocel®). El plastificante puede ser un éster como un éster de citrato, un aceite como el aceite de ricino, un polialquilenglicol como polietilenglicol de diversos pesos moleculares. El plastificante preferido es el polietilenglicol. El polímero soluble en agua es preferentemente la polivinilpirrolidona. Se pueden usar otros excipientes en el recubrimiento, como por ejemplo los derivados del ácido acrílico (comercializado por Roehm Pharma con el nombre comercial "Eudragit®"), pigmentos, etc. Las cantidades relativas de ingredientes en el recubrimiento son preferentemente las siguientes. La proporción de polímero permeable al agua, insoluble en agua, (Por ejemplo, etilcelulosa) en el recubrimiento puede variar entre 20 y 85% del peso seco del recubrimiento. La proporción de polímero soluble en agua (por ejemplo, la polivinilpirrolidona) en el recubrimiento puede variar entre 10 y 75% del peso seco del recubrimiento. La proporción de plastificante (por ejemplo, el polietilenglicol) en el recubrimiento puede variar entre 5 y 30% del peso seco del recubrimiento. Las proporciones relativas de ingredientes, fundamentalmente la relación entre el polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, y el polímero soluble en agua, pueden modificarse dependiendo del perfil de liberación que se va a obtener (en general se obtiene una liberación más retardada cuando se usa una mayor cantidad de polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua).

El proceso de recubrimiento puede ser el siguiente. Se disuelven etilcelulosa y polietilenglicol (por ejemplo PEG 1450) en un disolvente como etanol; después se agrega polivinilpirrolidona. La solución resultante se pulveriza sobre los núcleos de los comprimidos, usando una cuba de recubrimiento o un dispositivo de lecho fluidizado.

La relación en peso recubrimiento/núcleo del comprimido está comprendida entre por ejemplo 1/30 y 3/10, preferentemente aproximadamente 1/10.

El comprimido comprende una cantidad de clorhidrato de bupropión que puede ser de 50 a 400 mg por comprimido.

De manera inesperada, se descubrió que la formulación anterior no producía ninguna degradación del clorhidrato de bupropión aunque no se encontraba ningún estabilizador presente en la formulación. Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo en un horno, en las condiciones de la prueba de almacenamiento descritas en la 23ª edición de la US pharmacopoeia pág. 1.961. En esas condiciones no se pudo observar ningún cambio significativo en la concentración del fármaco.

De manera inesperada, se descubrió también que la formulación anterior proporcionaba una liberación controlada (sostenida) aunque no se encontraba ningún agente formador de poros presente en el recubrimiento.

La invención proporciona así un comprimido de liberación controlada de clorhidrato de bupropión sin estabilizador y sin agente formador de poros, que presenta un primer perfil de disolución de manera que después de 1 hora, se libera del 30 al 60% del clorhidrato de bupropión, después de 2 horas, se libera del 55 al 80% del clorhidrato de bupropión, después de 3 horas, se libera del 75 al 95% del clorhidrato de bupropión y después de 4 horas, se libera del 80 al 100% del clorhidrato de bupropión.

ES 2 295 256 T3

La invención proporciona así un comprimido de liberación controlada de clorhidrato de bupropión sin estabilizador y sin agente formador de poros, que presenta un segundo perfil de disolución de manera que después de 1 hora, se libera hasta el 30% del clorhidrato de bupropión, después de 4 horas, se libera del 10 al 60% del clorhidrato de bupropión, después de 6 horas, se libera del 20 al 70% del clorhidrato de bupropión y después de 8 horas, se libera más del 40% del clorhidrato de bupropión.

Formas de realización preferidas de la invención

Una composición de comprimidos preferida comprende:

- i) un núcleo compuesto de clorhidrato de bupropión, polivinilpirrolidona y ácido esteárico; y
- (ii) un recubrimiento compuesto de etilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

Otra composición de comprimidos preferida comprende:

- (i) un núcleo compuesto de clorhidrato de bupropión, celulosa microcristalina y ácido esteárico o behenato de glicerilo; y
- (ii) un recubrimiento compuesto de etilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo de la invención, en los que las cantidades se proporcionan por forma farmacéutica.

Ejemplo comparativo 1

Se prepara la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de bupropión	150,00
Kollidon 90F (povidona USP)	9,00
Agua purificada	171,00
Ácido esteárico	3,20
Total (peso seco)	162,20

Primero se disuelve la povidona en agua. Se coloca el clorhidrato de bupropión en la cámara de pulverización superior del dispositivo de lecho fluidizado Glatt GPCG1. La solución de povidona se pulveriza sobre el principio activo, con los parámetros siguientes:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bares

Una vez que la granulación se completa, se pasan los gránulos a través de un tamiz (malla de 1 mm) y se pesa, se agrega y se mezcla ácido esteárico en un mezclador de tambor (Turbula T2C, Bachoffen, Suiza). La mezcla resultante se comprime en forma de comprimidos (7 mm de diámetro y 7 mm de curvatura) con una dureza promedio de entre 60 y 120 N. Estos núcleos de los comprimidos se recubren a continuación con la formulación siguiente.

ES 2 295 256 T3

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	162,20
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	7,05
Kollidon 90F (povidona USP)	7,05
PEG 1450	2,10
Alcohol desnaturalizado	210,00
Total (peso seco)	178,40

Primero se disuelven el Ethocel, la povidona y el PEG 1450 en alcohol desnaturalizado. Después la solución de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos de los comprimidos en una cuba de recubrimiento (Vector LCDS), con los parámetros de pulverización siguientes:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,8 bares

Datos de estabilidad

Condiciones de almacenamiento: sigue las pautas de la USP 23 (25°C y 60% de humedad relativa y 40°C y 75% de humedad relativa). Ensayo: Método de HPLC.

	Contenido de clorhidrato de bupropión (%)			
Condiciones de almacenamiento	0 día	30 días	60 días	90 días
25°C/60% de HR	100,4	-	-	99,6
40°C/75% de HR	100,4	98,9	99,2	99,1

Perfil de disolución

Condiciones de disolución:

Medio 1.000 ml de HCl 0,1 N.

Método: 75 rpm Aparato I de la USP.

Tiempo (hora)	Tasa de liberación (%)
0	0
1	37
2	62
3	80
4	92

ES 2 295 256 T3

Ejemplo comparativo 2

Recubrimiento modificado

- 5 Los núcleos de los comprimidos se preparan según se indica en el ejemplo 1. Sin embargo, para permitir una buena identificación de los comprimidos el recubrimiento se modificó por adición de 0,60 mg de un pigmento de óxido de hierro rojo, proporcionando un peso total final de 179 mg. El recubrimiento y el proceso de recubrimiento son los mismos que en el ejemplo 1. El perfil de disolución es idéntico al dado a conocer en el ejemplo 1.

10 Ejemplo comparativo 3

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 con la excepción de que se prepararon comprimidos con un contenido de 100 mg:

15	Ingredientes	Cantidad (mg)
	Clorhidrato de bupropión	100,00
20	Kollidon 90F (povidona USP)	6,00
	Agua purificada	140,00
	Ácido esteárico	2,20
25	Total (peso seco)	108,20

El proceso no se modificó con la excepción de que los comprimidos se comprimieron con 6 mm de diámetro y 6 mm de radio de curvatura. Los comprimidos se recubrieron a continuación con la formulación siguiente.

30	Ingredientes	Cantidad (mg)
	Núcleos de los comprimidos	108,20
35	Ethocel PR100 (etilcelulosa)	5,00
	Kollidon 90F (povidona USP)	5,00
40	PEG 1450	1,50
	Alcohol desnaturalizado	150,00
	Total (peso seco)	119,70

45 El proceso de recubrimiento es el mismo que en el ejemplo 1.

El perfil de disolución es similar al dado a conocer en el ejemplo 1.

50 Ejemplo comparativo 4

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 con la excepción de que se prepararon comprimidos con un contenido de 200 mg:

55	Ingredientes	Cantidad (mg)
	Clorhidrato de bupropión	100,00
60	Kollidon 90F (povidona USP)	12,00
	Agua purificada	280,00
	Ácido esteárico	4,40
65	Total (peso seco)	216,40

ES 2 295 256 T3

El proceso no se modificó con la excepción de que los comprimidos se comprimieron con 8 mm de diámetro y 8 mm de radio de curvatura. Los comprimidos se recubrieron a continuación con la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	216,40
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	9,00
Kollidon 90F (povidona USP)	9,00
PEG 1450	2,80
Alcohol desnaturalizado	240,00
Total (peso seco)	237,20

El proceso de recubrimiento es el mismo que en el ejemplo 1.

El perfil de disolución es similar al dado a conocer en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 5

Sistema de liberación inmediata + de liberación controlada

En esta formulación, una parte del clorhidrato de bupropión mezclado con un aglutinante se pulveriza sobre el comprimido recubierto del ejemplo 1. Esto permite una liberación inmediata del principio activo externo mientras que la parte interna se libera en condiciones controladas.

Se prepara la formulación siguiente:

Ingredientes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de bupropión	135,00
Kollidon 90F (povidona USP)	9,00
Agua purificada	160,00
Ácido esteárico	3,20
Total (peso seco)	147,20

El proceso de preparación es idéntico al del ejemplo 1. Después estos núcleos de los comprimidos se recubren con la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	147,20
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	7,05
Kollidon 90F (povidona USP)	7,05
PEG 1450	2,10
Alcohol desnaturalizado	210,00
Total (peso seco)	163,40

El proceso de recubrimiento es el mismo que en el ejemplo 1. Después se pulveriza un segundo recubrimiento que contiene el principio activo restante. La formulación es la siguiente:

ES 2 295 256 T3

Ingredientes	Cantidad (mg)
Comprimido	163,40
Clorhidrato de bupropión	15,00
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	5,00
Alcohol desnaturalizado	30,0
Total (peso seco)	183,40

El proceso de recubrimiento se produjo de manera idéntica al del ejemplo 1.

El perfil de disolución es el resultado de la combinación de dos perfiles, en los que el primero es un perfil de liberación inmediata y el segundo corresponde fundamentalmente al dado a conocer en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 6

Se prepara la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de bupropión	150,00
Ácido esteárico	5,00
Avicel (celulosa microcristalina)	20,00
No se necesita disolvente	-
Total (peso seco)	185,00

Se colocan el clorhidrato de bupropión y el ácido esteárico en la cámara del dispositivo de lecho fluidizado Glatt GPCG1. Los polvos se fluidifican con aire caliente. Los polvos se calientan hasta que la temperatura del producto alcanza 50 a 55°C; en este punto tiene lugar la granulación. El producto se enfría a continuación hasta temperatura ambiente.

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Temperatura de entrada	60-65°C

Una vez que la granulación se completa, se pasan los gránulos a través de un tamiz (1 mm) y se pesa, se agrega y se mezcla celulosa microcristalina en un mezclador de tambor (Turbula T2C, Bachoffen, Suiza). La mezcla resultante se comprime en forma de comprimidos (7 mm de diámetro y 7 mm de curvatura) con una dureza promedio entre 50 y 120 N. Después estos núcleos de los comprimidos se recubren con la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	172,00
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	5,00
Kollidon 90F (povidona USP)	5,00
PEG 1450	1,50
Alcohol desnaturalizado	210,00
Total (peso seco)	183,50

ES 2 295 256 T3

El proceso de recubrimiento es el mismo que en el ejemplo 1.

El perfil de disolución es similar al dado a conocer en el ejemplo 1.

5 Ejemplo 7

Se reproduce el ejemplo 6, salvo porque se usa el recubrimiento siguiente.

10	Ingredientes	Cantidad (mg)
	Núcleos de los comprimidos	172,00
	Ethocel PR100 (etilcelulosa)	8,00
15	Kollidon 90F (povidona USP)	3,00
	PEG 1450	2,00
20	Alcohol desnaturalizado	300,00
	Total (peso seco)	190,00

25 Perfil de disolución

Condiciones de disolución: idénticas a las del ejemplo 1.

30	Tiempo (hora)	Tasa de liberación (%)
	0	0
	1	7
35	4	38
	6	58
40	8	75

Ejemplos comparativos 8 y 9

45 Se reproducen los ejemplos 6 y 7, salvo porque se usa la formulación del núcleo siguiente.

	Ingredientes	Cantidad (mg)
50	Clorhidrato de bupropión	150,00
	Behenato de glicerilo	10,00
	Avicel (celulosa microcristalina)	20,00
55	No se necesita disolvente	-
	Total (peso seco)	190,00

60 El proceso de fabricación es idéntico al de los ejemplos 6 y 7, con la excepción de que la mezcla de polvos se calienta a 65°C.

Los perfiles de disolución son similares a los dados a conocer en los ejemplos 1 y 7, respectivamente.

65

ES 2 295 256 T3

Ejemplo comparativo 10

Se utiliza la composición del núcleo siguiente:

Ingredientes	Cantidad (mg)
Clorhidrato de bupropión	150,00
Polietilenglicol 8000	22,50
Aceite mineral	3,00
Agua purificada	120,00
Total (peso seco)	175,50

En primer lugar se disuelve el polietilenglicol 8000 en agua. Después se suspende el aceite mineral en la solución de PEG. Se coloca el clorhidrato de bupropión en la cámara de pulverización superior del dispositivo de lecho fluidizado Glatt GPCG1. La solución de PEG y aceite mineral se pulveriza sobre el principio activo, con los parámetros siguientes:

Flujo de aire (m ³ /h)	100-110 m ³ /h
Flujo de líquido (g/min)	6-7 g/min
Temperatura de entrada	65°C
Presión de pulverización	2,2 bares

Una vez completada la granulación, los gránulos se pasan a través de un tamiz (malla de 1 mm) y se comprimen en forma de comprimidos (7 mm de diámetro y 7 mm de curvatura) con una dureza promedio entre 50 y 120 N. Estos núcleos de los comprimidos se recubren a continuación con la formulación siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	175,50
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	5,00
Kollidon 90F (povidona USP)	5,00
PEG 1450	1,50
Alcohol desnaturalizado	210,00
Total (peso seco)	187,00

El proceso de recubrimiento es el mismo que en el ejemplo 1. El perfil de disolución es similar al dado a conocer en el ejemplo 1.

ES 2 295 256 T3

Ejemplo 11

Se reproduce el ejemplo 10, con la excepción de que se utiliza la formulación de recubrimiento siguiente.

Ingredientes	Cantidad (mg)
Núcleos de los comprimidos	175,50
Ethocel PR100 (etilcelulosa)	8,00
Kollidon 90F (povidona USP)	3,00
PEG 1450	2,00
Alcohol desnaturalizado	300,00
Total (peso seco)	188,50

El perfil de disolución es similar al dado a conocer en el ejemplo 7.

La invención no se limita a las formas de realización específicas descritas anteriormente sino que pueden introducirse modificaciones por parte de los expertos en la materia. “Constituida esencialmente por” significa que por lo menos 80%, preferentemente por lo menos 90% de la composición está compuesta del componente indicado.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación controlada que comprende:

- (i) un núcleo que comprende clorhidrato de bupropión y excipientes convencionales, libre de estabilizador; y
- (ii) un recubrimiento constituido esencialmente por un polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, un plastificante y un polímero soluble en agua,

en el que la proporción de polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, está comprendida entre 20 y 85% del peso seco del recubrimiento, la proporción de plastificante está comprendida entre 5 y 30% del peso seco del recubrimiento y la proporción del polímero soluble en agua está comprendida entre 10 y 75% del peso seco del recubrimiento,

presentando un perfil de disolución de manera que después de 1 hora, es liberado hasta el 30% del clorhidrato de bupropión, después de 4 horas, es liberado del 10 al 60% del clorhidrato de bupropión, después de 6 horas, es liberado del 20 al 70% del clorhidrato de bupropión, después de 8 horas, es liberado más del 40% del clorhidrato de bupropión.

2. Comprimido según la reivindicación 1, en el que el polímero formador de película permeable al agua, insoluble en agua, es la etilcelulosa.

3. Comprimido según la reivindicación 1 ó 2, en el que el polímero soluble en agua es la polivinilpirrolidona.

4. Comprimido según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el plastificante es el polietilenglicol.

5. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el núcleo comprende un lubricante.

6. Comprimido según la reivindicación 5, en el que el lubricante es el ácido esteárico y/o el behenato de glicerilo.

7. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el núcleo comprende además un aglutinante.

8. Comprimido según la reivindicación 7, en el que el aglutinante es la polivinilpirrolidona.

9. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el núcleo comprende además un relleno.

10. Comprimido según la reivindicación 9, en el que el relleno es la celulosa microcristalina.

11. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

- (i) un núcleo constituido esencialmente por clorhidrato de bupropión, celulosa microcristalina y ácido esteárico y/o behenato de glicerilo; y
- (ii) un recubrimiento constituido esencialmente por etilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol.

12. Comprimido de liberación controlada de clorhidrato de bupropión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está libre de agente formador de poros.

13. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende de 50 a 400 mg de clorhidrato de bupropión.

14. Comprimido que comprende el comprimido de liberación controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, recubierto con un recubrimiento de liberación inmediata de clorhidrato de bupropión.