



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 608**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01921605 .0**

(96) Fecha de presentación : **12.04.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1272167**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

(54) Título: **Formulación de dosificación que contiene ropinirol en una matriz polimérica hidrófila/lipófila.**

(30) Prioridad: **14.04.2000 IT MI08A0052**  
**07.09.2000 IT MI19A0063**

(73) Titular/es: **JAGOTEC AG.**  
**Eptingerstrasse 51**  
**4132 Muttenz, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2008**

(72) Inventor/es: **Vergnault, Guy;**  
**Grenier, Pascal;**  
**Maggi, Lauretta y**  
**Conte, Ubaldo**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2008**

(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 de dosificación que contiene ropinirol en una matriz polimérica hidrófila/lipófila.

5 La presente invención se refiere a una formulación de dosificación o forma farmacéutica de comprimido que comprende una matriz mixta de componentes hidrófilos y lipófilos, capaz de regular la velocidad de cesión desde la formulación/comprimido, de uno o más agentes terapéuticamente activos.

10 En los últimos años han sido realizados esfuerzos considerables en el campo de la tecnología farmacéutica con la pretensión de preparar formas farmacéuticas novedosas, destinadas a la administración de sustancias activas, tanto en el campo del tratamiento humano como en el campo veterinario. Uno de los aspectos fundamentales de las cualidades innovadoras de las formas farmacéuticas de administración y/o de los sistemas de formulación preparados, es el objetivo potencial de la cesión de la sustancia medicamentosa (o la sustancia activa) en un sitio específico de acción y/o de cesión de tales sustancias activas con una velocidad programable *a priori* que pueda ser verificada por medio de 15 ensayos adecuados “*in vitro*”.

Otros sectores están interesados también en estos campos de la técnica, no solo el sector de la salud humana, sino también en los sectores veterinario y agrícola, en especial en lo que respecta a la cesión regulada de fertilizantes, herbicidas, insecticidas y/o agentes específicos de protección para ciertos cultivos.

20 Existen muchos ejemplos en el sector farmacéutico que describen la preparación de formas farmacéuticas capaces de liberar el principio activo (sustancia activa) con cinética cero. Como es bien sabido por los expertos en este campo, esto significa que el principio activo que llevan es proporcionado por la forma farmacéutica con una velocidad constante a lo largo del tiempo y durante un período de tiempo programable. En particular, la cesión de un fármaco puede 25 expresarse mediante la relación empírica siguiente:

$$M_t/M_0 = Kt^n$$

30 en la que la fracción de fármaco que ha sido liberado ( $M_t/M_0$ ) es proporcional a una constante K que depende del coeficiente de difusión en la matriz, mientras que la constante n depende de las características de hinchamiento y de la velocidad de relajación de las cadenas poliméricas sobre el frente de hinchamiento. Existen muchos ejemplos de tales formas farmacéuticas, por ejemplo, las citadas en la publicación de S Dimitriu, “Polysaccharides in medical applications” M. Dekker, Nueva York, 1996.

35 Existen muchos ejemplos y muchas aplicaciones farmacéuticas que se refieren a formas farmacéuticas de dosificación utilizables para diferentes formas de administración, a saber, oral, transdérmica, vaginal y ocular. Sin duda, dada la extrema importancia y el uso ampliamente extendido de la administración de fármacos por vía oral, las realizaciones más numerosas y diferenciadas son aquellas que están relacionadas con la cesión del principio activo en el tracto 40 gastrointestinal, por ejemplo el sistema OROS descrito en el documento US 4.160.020.

Otro progreso adicional en este campo está provisto también por las formas farmacéuticas de administración oral descritas en los documentos US 4.839.177 y US 5.422.123 ((que equivalen, respectivamente, a los documentos EP-A-0226884 y EP-A-0432607) que describen la preparación de formas farmacéuticas para uso oral capaces de garantizar 45 la liberación de un principio activo con una velocidad de cesión constante, es decir, según cinética cero ( $n = 0$  en la fórmula anterior). En especial, estos documentos describen la preparación de un sistema terapéutico que consiste, en su forma más sencilla, en una matriz hidrófila que contiene un fármaco y excipientes adecuados, capaz de permitir la cesión del principio activo con velocidades variables (es decir, con velocidades de cesión reguladas).

50 Son componentes constituyentes importantes para ocasionar la cesión lenta del principio activo, los polímeros hidrófilos, que pueden ser gelificables, y que son capaces de hinchamiento por contacto con el agua y/o con fluidos acuosos, formando una capa gelificada desde la que se desprende el principio activo según la cinética de tipo de Fickian.

55 El sistema terapéutico anteriormente descrito en los documentos US 4.839.177 y US 5.422.123, está caracterizado porque una parte de dicha matriz está revestida con una barrera impermeable (obtenida mediante la aplicación de una película polimérica que es insoluble en agua y en medios acuosos , según el documento US 4.839.177) o porque una capa de material y/o una mezcla de un material polimérico se ha aplicado por compresión (posiblemente granulados obtenidos según técnicas conocidas), proporcionando de este modo impermeabilidad y/o, en cualquier caso, impiendo la liberación del fármaco que lleva la matriz que forma la superficie protegida, durante un período de tiempo 60 capaz de determinarse con antelación (según el documento US 5.422.123). El resultado es que la cesión del principio activo que lleva la matriz hidrófila tiene lugar solamente desde la superficie libre de la capa que contiene la sustancia activa, en contacto directo con el medio de disolución. Tal sistema está caracterizado porque el principio activo que lleva dicha forma farmacéutica, es administrado con una velocidad que, en general, se muestra constante a lo largo del tiempo (cinética de cesión cero) como se destaca en las reivindicaciones de la patente citada.

Otras formulaciones de comprimidos han proporcionado la liberación de una o más sustancias medicamentosas con diferentes velocidades de cesión (documento WO 94/06416) mediante la formulación apropiada de las ca-

pas del comprimido de varias capas (comprimido multicapa). Sistemas alternativos de cesión de fármacos por fases han descrito el uso de una membrana impermeable para regular el tiempo de cesión del fármaco (documento US 5.487.901), una capa completa de un material polimérico biodegradable (documento US 6.027.748), o una capa más sustancial de materiales de permeabilidad regulada (documento EP-A-0788790). Todavía han sido descritos otros 5 comprimidos multicapa, en los que el comprimido muestra un alto aumento de volumen por contacto con el contenido del estómago, proporcionando de este modo tiempos prolongados de permanencia en el estómago (documento EP-A-0795324).

El documento WO 97/03670 describe una formulación de cesión retardada de un inhibidor selectivo de la reabsorción 10 de serotonina, tal como la paroxetina. El documento US 5.126.145 describe un comprimido de cesión regulada que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, un agente aglutinante, un componente hidrófobo interno y un medicamento soluble en agua. El documento WO 98/30208 describe una formulación de cesión regulada que comprende un agente activo embebido en una matriz hidrófoba que no se hincha y que no se erosiona, y una o más capas de barrera. El documento WO 97/48385 describe un comprimido de cesión regulada que comprende un agente farmacéutico y un 15 excipiente que incluye, por lo menos, aproximadamente el 60% de un polímero que puede hincharse con agua y un lubricante.

Sin embargo, en muchos protocolos de tratamiento, el paciente debe tomar medicamentos durante períodos de tiempo largos, para el tratamiento de enfermedades crónicas y debe seguir, a veces, complejas indicaciones de posología, 20 tomando dos o más formas farmacéuticas en 24 horas. Tales modelos terapéuticos complejos y distintos, son malamente soportados e infrecuentemente seguidos por pacientes que no están hospitalizados; en efecto, la retirada de la correcta observancia de los modelos de posología es muy frecuente y bien sabida en el caso de pacientes ambulatorios y tal retirada es directamente proporcional a la complejidad y al número de administraciones requeridas o 25 recomendadas durante el día. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo la hipertensión, la posología de los medicamentos debe ajustarse en relación con la gravedad de la patología y, por tanto, debe ajustarse de modo personalizado a las necesidades terapéuticas del paciente implicado.

Es de importancia para muchos modelos patológicos, la petición por la profesión médica, de que pueda disponerse de formas farmacéuticas con un contenido muy diferenciado de principio activo (con objeto de favorecer la personalización de la posología) y que, no obstante, sean capaces de liberar el fármaco con una velocidad y una cinética de 30 cesión que sean similares o equivalentes, con independencia de la cantidad de sustancia activa que lleven.

Por consiguiente, la disponibilidad de formas farmacéuticas que pudieran suministrar dosis diferentes del mismo fármaco con la misma velocidad o con velocidad similar, dotaría a la profesión médica de una solución a un problema terapéutico importante, de gran importancia social para el tipo de terapia al que está dirigido. Tales formas farmacéuticas permitirían la optimización del uso de fármacos y, en general, de sustancias biológicamente activas.

Se ha descubierto ahora que utilizando una formulación y una forma farmacéutica particular que consiste en un comprimido multicapa que contiene, preferiblemente, dos o tres capas, es posible obtener una velocidad de cesión similar o idéntica, incluso si dicho comprimido contiene cantidades muy diferentes de la misma sustancia activa.

La originalidad de la nueva realización preparada, además de las características morfológicas y prácticas del nuevo sistema terapéutico, están mejor ilustradas en la descripción detallada que sigue.

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un comprimido multicapa, en particular un comprimido multicapa de cesión regulada, que comprende:

- (a) una capa activa que contiene (i) una sustancia activa, (ii) sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o gelifican y/o erosionan por contacto con líquidos acuosos, (iii) sustancias lipófilas, y (iv) sustancias adyuvantes, en la que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas con respecto a las sustancias lipófilas contenidas en dicha capa activa está en el intervalo de 10:1 a 0,5:1; y
- (b) una o más capas de barrera que contienen una o más sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o gelifican y/o se erosionan por contacto con líquidos acuosos, sustancias lipófilas y sustancias adyuvantes.

Los comprimidos multicapa preparados según la presente invención son aptos para proporcionar una cinética de cesión sustancialmente equivalente (o idéntica) para las mismas sustancias activas cuando se formulan en cantidades diferentes en la capa que contiene la sustancia activa del comprimido multicapa. Los comprimidos farmacéuticos de la invención poseen la ventaja de liberar la sustancia activa que llevan de un modo programado, evitando también el fenómeno de cesión de golpe de la dosis y, por tanto, son capaces de cumplir necesidades terapéuticas específicas con la cesión gradual y regulada de la sustancia activa.

Los comprimidos multicapa de la presente invención pueden ser preparados en forma de comprimidos de dos capas, comprimidos de tres capas o mayor número de capas, si se necesita. Por lo menos una capa contendrá la sustancia activa 65 que ha de cederse desde el comprimido, y por lo menos otra capa será una capa de barrera o de soporte con respecto a la capa que contiene la sustancia activa. Construcciones posibles de comprimidos multicapa se indican en las Figuras 1 a 9. Los comprimidos pueden tener una sección transversal general, sustancialmente circular, o pueden adoptar una configuración geométrica más ovalada en corte transversal o cualquier otra forma geométrica adecuada, por ejemplo

# ES 2 307 608 T3

rectilínea. El comprimido puede configurarse también como una “caplet” (comprimido de forma de cápsula). Como puede apreciarse existen muchas disposiciones potenciales de las capas de los comprimidos multicapa.

A la capa que contiene la sustancia activa se alude como la capa activa, aun cuando, hay que hacer notar que 5 más de una sustancia activa puede formularse en un comprimido de la presente invención. A la capa que no contiene generalmente una sustancia activa, se la denomina como capa de barrera o capa de soporte.

En la Figura 1 se muestra un comprimido de dos capas, sencillo, en el que una superficie lateral de la capa que 10 contiene la sustancia activa (de puntos) está revestida por una capa de barrera (de trazos). Una variante de esta construcción se muestra en la Figura 2, en la que dos capas de barrera cubren ambas superficies laterales expuestas de la capa que contiene la sustancia activa. En la Figura 3, una sola capa de barrera recubre una superficie lateral y el lado de la capa activa. La capa de barrera se indica como presente en la forma de un anillo anular en la Figura 4, que rodea el núcleo activo, y en la Figura 5 se muestra un núcleo activo, que consiste en dos capas activas, rodeado por un anillo anular de una capa de barrera.

15 En la Figura 6 se muestra un comprimido de tres capas en el que hay una primera capa de barrera (3) con una superficie lateral superior expuesta y lados, que es adyacente a una segunda capa activa (2) con ambas superficies laterales cubiertas y el lado de la capa expuesta, que está, a su vez, adyacente a una segunda capa activa (1) en la que la superficie lateral inferior está expuesta y el lado está expuesto. Las dos capas activas pueden contener diferentes 20 sustancias activas o la misma sustancia activa en cantidades diferentes. La Figura 7 muestra una disposición alternativa de la realización de la Figura 6, en la que la capa de sustancia activa (5) está completamente dentro de la capa de barrera (6) y la segunda capa de sustancia activa (4). En la Figura 8, se muestra un comprimido similar de tres capas en el que la capa de barrera (8) está interpuesta entre las dos capas que contienen sustancia activa (9) y (7).

25 Otra construcción de un comprimido de tres capas (caplet) se muestra también en la Figura 9, en la que el comprimido tiene dos capas externas de barrera (10, 12) y una capa de sustancia activa (11) interpuesta entre las capas de barrera.

30 En algunas configuraciones de comprimidos, la capa de barrera puede contener también una sustancia activa de modo que actúa como una capa de barrera con respecto a una primera capa que contiene sustancia activa, pero que por sí misma es una capa que contiene sustancia activa. En general, en tales realizaciones, la sustancia activa existente en las capas activas es diferente en las capas separadas, aun cuando pueden considerarse también disposiciones en las que la misma sustancia activa se encuentra presente en cantidades diferentes en las capas activas separadas.

35 Se entiende que la capa o capas de barrera limitan la superficie de cesión de la capa activa, permitiendo así que la sustancia activa sea liberada por la única superficie descubierta, por contacto con el medio de disolución y/o los fluidos biológicos según características cinéticas que, *in vitro*, pueden programarse según métodos precisos, como será destacado en los ejemplos de la presente invención que se proporcionan.

40 Cualquier sustancia farmacéuticamente activa adecuada para administración oral en forma de un comprimido, puede ser formulada en un comprimido de la presente invención. Una sustancia activa es, por consiguiente, una sustancia medicamentosa farmacéutica (fármaco) con un uso terapéutico incluyendo tales sustancias también aquellas adaptadas para administrar mediante usos no terapéuticos, tales como de diagnóstico o con fines dietéticos.

45 Preferiblemente, la sustancia activa puede ser una dirigida al tratamiento de enfermedades crónicas, por ejemplo. fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, antiarrítmicos, estimulantes cardiacos, vasodilatadores, antagonistas del calcio, antihipertensivos, por ejemplo sustancias antiadrenérgicas de acción central y periférica, o sustancias que actúan sobre la musculatura arteriolar, sustancias analgésicas, sustancias que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antihipertensivos y diuréticos en asociación, agentes contra la enfermedad de Parkinson, diuréticos y fármacos 50 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, antihistamínicos y/o antiasmáticos.

Son ejemplos de sustancias activas que pueden ser usadas en tales formas farmacéuticas: propranolol, atenolol, pindolol, ropinirol, prazosina, raprimil, espirapril; espironolactona, metilpranolol, molsidomina, moxonidina, nadolol, nadoxolol, levodopa, metoprolol y timolol. En una realización particular preferida, la sustancia activa (i) comprende o 55 es ropinirol, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El ropinirol, su estructura química, procedimientos para su preparación y usos terapéuticos del mismo, están descritos más enteramente en los documentos EP-A-0113964 (véase el Ejemplo 2), EP-A-0299602, EP-A-0300614, WO 91/16306, WO 92/00735 y WO 93/23035, cuyos contenidos se incorporan en esta memoria por referencia. “Ropinirol” como aquí se menciona, se define en esta memoria como incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. Lo más preferible, el ropinirol que se usa en el comprimido está en forma de la sal hidrocloruro. El ropinirol está comercializado actualmente en forma de su sal HCl en un comprimido de cesión inmediata, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase también el documento EP-A-0299602). El ropinirol puede ser sintetizado mediante el método ventajoso descrito en el documento WO 91/16306.

65 En realizaciones de la invención en las que la sustancia activa comprende o es ropinirol, la cantidad de ropinirol presente, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser de hasta 12,0 mg, de preferencia desde 0,75 mg a 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente, esto es, con exclusión de cualquier cantidad

## ES 2 307 608 T3

de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, HCl) que se añade para formar una sal de ropinirol. La cantidad de ropinirol presente, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser de hasta: 12,0 mg, de preferencias desde 0,75 mg hasta 12 mg, medidos como la cantidad de ropinirol base presente, por 150 mg de capa activa presente. Véanse los Ejemplos 13 a 18 que figuran más adelante en esta memoria.

5 Las sustancias analgésicas incluyen, aun cuando no está limitado a ellas, fármacos antiinflamatorios esteroideos, analgésicos opioides, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs). La sustancia analgésica puede ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), tal como el ácido acetilsalicílico, el ácido salicílico, la indometacina, el ibuprofeno, el naproxeno, el naproxeno sódico, el flubiprofeno, el indoprofeno, el ketoprofeno, el piroxicam, el diclofenaco, el diclofenaco sódico, el etodolaco, el ketorolaco, o las sales y/o derivados o sus mezclas, farmacéuticamente aceptables.

10 Otras sustancias analgésicas adecuadas incluyen, aun cuando no se limita a ellas, analgésicos opioides tales como alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bencitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomofina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dime-15 noxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmethyltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodonina, hidromorfona, hidsroxipeptidina, isometadona, ketobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, 20 norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piriramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sulfentanilo, tramadol, tilidina, y sus sales y/o derivados o sus mezclas, farmacéuticamente aceptables.

25 Los fármacos antihipertensivos pueden incluir, diltiazem, trapidil, urapidil, benziodarona, dipiridamol, lidoflazina, oxalato de naftidrofurilo, maleato de perhexelina e hidrocloruro de oxifedrina. Los antihistamínicos y/o antiasmáticos pueden incluir efedrina, terfenadina, teofilina o clorfeniramina.

30 En cualquier caso las matrices pueden ser preparadas llevando cualquier tipo de principio activo para el que pueden ser necesarias formas farmacéuticas capaces de ceder también cantidades muy diferentes de sustancia activa con la misma cinética de cesión.

35 En los comprimidos de la presente solicitud, la sustancia activa que ha de ser llevada puede tener un intervalo muy amplio de solubilidad en agua, por ejemplo, entre 0,01 mg/L hasta 3000 g/L, de preferencia entre 10 mg/L hasta 1000 g/L (por ejemplo, el ropinirol tiene una solubilidad de 133 g/L), o entre 0,01 mg/L hasta 100 g/L.

40 La sustancia activa está contenida, preferiblemente, en un porcentaje entre 0,05% hasta 50% del peso de la capa activa; intervalos más preferidos de las sustancias activas son 0,05% a 40%, 0,05% a 30%, 0,05% a 10%, 0,05% a 20%.

45 Sustancias poliméricas hidrófilas, naturales o sintéticas, pueden ser usadas para la preparación de dicha capa activa, que sean materiales biocompatibles y/o biodegradables y farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, polivinilpirrolidona, en particular polivinilpirrolidona sin reticular,(por ejemplo de peso molecular 30.000-400.000), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, sin reticular, de peso molecular típico, por ejemplo, 90.000-700.000) carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, polietilenglicoles de peso molecular diferente, de preferencia entre 200 y 15.000 (más preferiblemente 1000-15.000) y polioxietilenos de peso molecular hasta 20.000.000 (más preferiblemente 400.000-7.000.000), polímeros carboxivinílicos, poloxámeros (copolímeros de polioxieteno-polioxipropileno), poli(alcoholes vinílicos) glucanos, carrageninas, escleroglucanos, mananos, galactomananos, gelanos, xantanos, ácido algínico y derivados (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, 50 alginato de propilenglicol), poli(aminoácidos)( por ejemplo, gelatina), copolímeros de éter metil-vinílico/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica), etilcelulosa, metilcelulosa, almidón y derivados de almidón, alfa, beta o gamma ciclodextrina y derivados de dextrina (por ejemplo dextrina), en general. La sustancia polimérica hidrófila es, por consiguiente, una que puede ser descrita como un polímero de cesión regulada o una sustancia polimérica capaz de conseguir cesión regulada (CR).

55 Más preferiblemente, para conseguir una cesión regulada ventajosa de la sustancia activa, las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprenden una o más de las siguientes: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000 (más preferiblemente un peso molecular entre 10.000 y 1.500.000, todavía más preferiblemente un peso molecular entre 20.000 y 500.000, y lo más preferible, un peso molecular de 250.000 aproximadamente), etilcelulosa o metilcelulosa. El polímero de la cesión regulada más preferido es la HPMC.

60 Sustancias poliméricas hidrófilas tales como la carboximetilcelulosa sódica y/o la carboximetilcelulosa cálcica que actúan como agentes/polímeros que aumentan la viscosidad o componentes “que forman jaula”, son también componentes preferidos, por ejemplo, de la capa activa. La provisión en la capa activa de estos polímeros que aumentan la viscosidad , es preferida debido a que ayudan a reducir los efectos de “cesión de golpe de las dosis” observados ocasionalmente con sustancias activas solubles (por ejemplo, ropinirol) con lo que una minoría importante de la sustancia activa puede ser liberada desde la capa activa en la primera hora (es decir) después de la administración

## ES 2 307 608 T3

oral. Por tanto, se prefiere para esta finalidad que las sustancias polímeras hidrófilas de la capa activa comprendan carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o un derivado (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, un polímero carboxivinílico, una carragenina, un xantano, ácido algínico o un derivado (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, o alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina. La sustancia más preferida para esta finalidad es la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) (por ejemplo, sin reticular, por ejemplo de un peso molecular típico de 90.000-700.000). La presente invención comprende también el uso de otros polímeros equivalentes capaces de actuar como agentes que aumentan la viscosidad y/o de componentes que "forman jaula".

Es más preferido que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprendan los polímeros de cesión regulada preferidos antes citados y los polímeros que aumentan la viscosidad antes definidos, ambos. Por tanto se prefiere que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprendan:

(a) uno o más de las siguientes: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, etilcelulosa o metilcelulosa; y

(b) carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, un polímero carboxivinílico, una carragenina, un xantano, ácido algínico o un derivado (por ejemplo, alginato sódico o cálcico, o alginato de propilenglicol), etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina.

Por consiguiente, mientras que el polímero de cesión regulada (a) tal como la HPMC todavía se hincha y/o gelifica gradualmente en la primera hora o así después de la administración oral del comprimido, cuando puede ser menos eficaz para regular la cesión de sustancias activas solubles tales como el ropinirol, desde la capa activa, el polímero que aumenta la viscosidad (b) tal como la carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) reduce la cesión de la sustancia activa desde la capa activa. Sin unirse a teoría alguna, los intensificadores iónicos de la viscosidad tales como la NaCMC pudieran también interaccionar con los grupos hidroxipropilo de, por ejemplo, la HPMC para reforzar sinérgicamente la velocidad de hidratación y de hinchamiento de la HPMC que conduce a una mayor resistencia del gel.

Por tanto, las combinación más preferida es que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa incluyan (o sean) HPMC y carboximetilcelulosa sódica, en especial cuando la sustancia activa posee una solubilidad alta en agua (por ejemplo, desde 10 mg/L a 1000 g/L), tal como el ropinirol.

Preferiblemente, las sustancias poliméricas hidrófilas tienen un valor HLB de al menos 10 (véase A.Gennaro y J. Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 304 (1990) y W.C. Griffin, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, vol 1, Página 311, 1949, para valores HLB y su medida). Dichas sustancias poliméricas hidrófilas constituyen entre el 1% y el 75% del peso de la capa activa, pero preferiblemente están presentes en un porcentaje entre el 5% y el 65% y/o entre el 30 y el 75%, más preferiblemente 43-75% ó 43-67% ó 43-65%. La HPMC presente en la capa activa está presente preferiblemente en el 40-63%, aproximadamente, del peso de la capa activa. Los polímeros que aumentan la viscosidad anteriormente citados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, si están presentes, se encuentran presentes preferiblemente en hasta el 20% del peso de la capa activa, más preferiblemente (en especial para la NaCMC) 3-20%, 5-20%, 7-15%, ó, aproximadamente, el 10% del peso de la capa activa.

Para todos los polímeros citados están disponibles en el comercio diferentes tipos, caracterizados por diferentes propiedades químicas, físicas, de solubilidad y de gelificación. En particular, a este respecto, pueden usarse y con diferentes grados de sustitución, diversos tipos de hidroxipropilmelcelulosa con un peso molecular diferente (entre 1.000 y 4.000.000, de preferencia desde 2.000 a 4.000.000, todavía más preferiblemente entre 10.000 y 1.500.000 de peso molecular, aun más preferiblemente de peso molecular entre 20.000 y 500.00, y lo más preferible, de peso molecular 250.000 aproximadamente). Dichos tipos de hidroxipropilmelcelulosa poseen características diferenciadas siendo principalmente erosionables o capaces de ser gelificadas, dependiendo de la viscosidad y del grado de sustitución (D.S.) presente en la cadena polimérica. HPMCs gelificables (por ejemplo, los grados K de Methocel) son preferibles a HPMCs erosionables (por ejemplo, los grados H de Methocel). Los polietilenglicos y los polioxietilenos manifiestan idéntico comportamiento; en efecto, diferentes propiedades hidrófilas y de gelificación, corresponden a pesos moleculares diferentes.

El peso molecular de los polímeros y la viscosidad de los polímeros al 2% puede estar directamente relacionada ("METHOCEL™ in Aqueous Systems for Tablet Coating", página 12, publicado por The Dow Chemical Company - [www.dow.com](http://www.dow.com). METHOCEL™ es una marca comercial de The Dow Chemical Company) en que la viscosidad de un polímero se define como la viscosidad de una solución acuosa al 2%, a 20°C, medida como mPa.s. La viscosidad se mide en Pascal segundos (Unidades del SI) o en poises (unidades del sistema c.g.s.), donde 1 centipoise =  $10^{-3}$  Pa.s. Así, por ejemplo, el METHOCEL™ K100M posee un peso molecular aproximado de 246.000 y una viscosidad en solución al 2% correspondiente de 100.000 mPa.s (en base a una viscosidad media de 80.000 a 120.000 mPa.s.); el METHOCEL™ K4M tiene un peso molecular aproximado de 86.000 y una viscosidad correspondiente al 2% de 4.000 mPa.s; y el METHOCEL™ K100LV tiene un peso molecular aproximado de 27.000 y una viscosidad correspondiente en solución al 2% de 100 mPa.s. Por esta razón, los intervalos preferidos de pesos moleculares de las sustancias poliméricas, por ejemplo, los polímeros de hidroxipropilmelcelulosa, pueden definirse también en términos de viscosidad.

## ES 2 307 608 T3

Un intervalo de viscosidad preferido para los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa, según se ha definido anteriormente, puede estar en el entorno desde 50 a 150.000 mPa.s, adecuadamente 80.000 a 120.000 mPa.s (por ejemplo, el K100M, como en las capas activa y de barrera de los Ejemplos 13-21). Esto se aplica tanto a la capa activa (antes discutida) como a la capa o capas de barrera/soporte (que se discute más adelante).

En una realización alternativa, con objeto de obtener una velocidad de cesión más rápida, el intervalo de viscosidad de los polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa de la capa activa y/o de la capa o capas de barrera puede estar en el intervalo desde 50 a 25.000 mPa.s (incluyendo los Methocel K4M, K15M, K100LV). En esta realización, preferiblemente algunos o todos los polímeros de HPCM tienen una viscosidad en el intervalo desde 1000 a 25.000 mPa.s (incluyendo los Methocel K4M y K15M, pero no los K100LV o K100M). Más preferiblemente, los polímeros de HPMC que tienen una viscosidad en el intervalo desde 1000 a 25.000 mPa.s están presentes en la capa activa o en la capa de barrera en un porcentaje desde 5 a 50% del peso de la capa activa o de la capa de barrera. En particular, los Ejemplos 22 y 23 que figuran más adelante en esta memoria, tienen 10% y 40% en peso, respectivamente, de tal HPMC (K4M) en sus capas de barrera, lo que proporciona un perfil de cesión ligeramente más rápido *in vitro* que el aproximadamente 45% en peso de la HPMC K100M presente en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-21, por lo que *inter alia* la sustancia activa, por ejemplo ropinirol, emigra más rápidamente a través de las capas de barrera. Preferiblemente, la proporción de HPMCs de baja viscosidad que tienen una viscosidad desde 50 a <1000 mPa.s (incluyendo el Methocel K100LV) contenidas en las capas activa o de barrera es menor que el 30% en peso de tal capa - por ejemplo, el Ejemplo 22 tiene 20% en peso de tal HPMC (K100LV) así como 10% en peso del HPMC K4M en la capa de barrera. Hasta el 30% de HPMC de baja viscosidad en la capa activa o en las capas de barrera puede aumentar la absorción de agua y ayudar a la gelificación, aumentando la viscosidad de la matriz y disminuyendo la velocidad de cesión, pero no se prefieren cantidades mayores.

En una realización alternativa de la invención, se proporciona un comprimido, según se ha definido anteriormente, en el que la capa activa contiene un material polimérico con propiedades lentas de hinchamiento y/o gelificación y/o erosión y/o solubilidad.

Una característica fundamental de los comprimidos de la presente invención es que, para la formulación, la capa que contiene la sustancia activa y las capas de barrera, ambas, se utilizan sustancias lipófilas, por ejemplo grasas naturales (coco, soja, cacao) tal cual o total o parcialmente hidrogenadas, cera de abeja, cera de abeja polietoxilada, glicéridos mono-, bi- y tri-sustituidos, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo (tribehenato de glicerilo  $C_{69}H_{134}CO_6$ , por ejemplo, Compritol 888, en donde ácido behénico = ácido docosanoico =  $C_{21}H_{43}COOH$ ), palmitoestearato de dietilenglicol, estearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polietilenglicol, palmitoestearato de polioxietilenglicol, monopalmitoestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, behenato de mono- o di-glicerilo (monobehenato de glicerilo o dibehenato de glicerilo), alcoholes grasos asociados con alcoholes grasos polietoxilados, alcohol cetílico, ácido estearíco, ácidos grasos saturados o insaturados y sus derivados hidrogenados, aceite de ricino hidrogenado y sustancias lipófilas en general. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, las sustancias lipófilas están seleccionadas entre aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo.

Preferiblemente, las sustancias lipófilas tiene un valor HLB menor que 10, más preferiblemente, menor que 5.

Preferiblemente, las sustancias lipófilas constituyen entre el 1% y el 70% del peso de la capa activa pero preferiblemente se encuentran presentes en un porcentaje entre el 5% y el 55%, más preferiblemente, 5-35%.

La relación en peso entre el contenido de sustancias poliméricas hidrófilas y sustancias lipófilas en la capa que contiene la sustancia activa, está entre 10:1 y 0,5:1 (es decir, en el intervalo de 10:1 a 0,5:1), adecuadamente entre 10:1 y 1:1 (es decir, en el intervalo de 10:1 a 1:1), pero preferiblemente entre 7:1 y 1:1 (es decir, en el intervalo de 7:1 a 1:1).

Además de los polímeros hidrófilos y de las sustancias lipófilas que anteriormente se citan, pueden usarse en la formulación sustancias lipófilas y/o sustancias de naturaleza anfífila, en la que la parte hidrófila puede estar representada por moléculas de glicerina u otros polialcoholes o moléculas de polietilenglicol (PEG) de peso molecular entre 100 y 10.000, mientras que la parte lipófila está representada por ácidos grasos insaturados y/o saturados, en forma de aceite vegetal hidrogenado. La asociación de la parte hidrófila con la cadena lipídica se obtiene mediante reacciones de esterificación o alcoholisis parcial de aceites vegetales hidrogenados por moléculas de PEG o glicerina u otro poliol. De este modo, se obtienen compuestos caracterizados por un diferente grado de hidrofilicidad, que puede determinarse midiendo el Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB). Se encuentran disponibles triglicéridos con un valor HLB entre 1 y 2, diglicéridos con un HLB entre 2 y 3, monoglicéridos con un HLB entre 3 y 4, diésteres de PEG con un HLB entre 6 y 15, y monoésteres de PEG con un HLB entre 10 y 17. En la práctica, el aumento de los valores HLB aumenta la tendencia a la hidrofilicidad y, evidentemente, hace disminuir la tendencia lipófila. Los comprimidos según la presente invención pueden contener también, por tanto, sustancias poliméricas de naturaleza lipófila.

Finalmente, pueden emplearse adyuvantes normalmente utilizados en la técnica farmacéutica, por ejemplo, tipos de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de deslizamiento y no adherentes, por ejemplo, almidón, manitol, lactosa, sorbitol, xilitol, talco, ácido esteárico, benzoato sódico, estearato magnésico, sílice coloidal, maltodextrina, y otros excipientes conocidos por los expertos en este campo.

## ES 2 307 608 T3

Con objeto de favorecer la penetración de agua y/o de fluidos acuosos en la capa o el núcleo, se introducen diluyentes hidrófilos, por ejemplo, manitol, lactosa, almidones de orígenes diferentes, sorbitol o xilitol, o se llevan preferiblemente en la formulación sustancias con propiedades humectantes y/o aquellas que, en general, fomentan la penetración de agua en el sólido.

5 Además, pueden emplearse diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tampones, sustancias no adherentes, agentes de deslizamiento y sustancias plastificantes, así como también otras sustancias capaces de proporcionar a dicha capa la característica deseada como se ilustra del mejor modo en los ejemplos que se citan más adelante.

10 Dichos adyuvante están contenidos preferiblemente en un porcentaje entre 5% a 50%, de preferencia desde 10% a 40% ó 20 a 50%, ó 20 a 35% del peso de dicha capa activa. La relación en peso de la sustancia activa (i) al del componente adyuvante (iv) en la capa activa, puede estar en el intervalo desde 0,001:1 y 4:1, adecuadamente desde 0,003 :1 a 3:1.

15 Las sustancias poliméricas empleadas para la preparación de la capa de barrera en asociación con otros adyuvantes, son capaces de proporcionar una barrera (aplicada por compresión) que se muestra impermeable a la sustancia activa transportada en la capa subyacente durante un período de tiempo que depende estrictamente de su composición, que puede variar desde 1 hora hasta aproximadamente 20-24 horas o más. En tal caso, la cesión de la sustancia activa en los períodos establecidos (por ejemplo, durante la primera hora después de la administración oral/inmersión en líquidos acuosos) ocurre solamente desde la superficie del comprimido sin recubrir por la barrera. "Impermeabilidad" ha de ser interpretada consiguientemente. Preferiblemente, durante la primera hora después de la administración oral o inmersión en líquidos acuosos (por ejemplo, agua), la cesión de la sustancia activa ocurre sustancialmente solo desde la superficie del comprimido sin cubrir por la barrera.

20 25 Para ensayar la impermeabilidad de la capa de barrera para la liberación de la sustancia activa, pueden idearse diversos ensayos adecuados por las personas expertas en la técnica de la formulación farmacéutica de comprimidos. Sin embargo, uno de tales ensayos puede basarse en el revestimiento selectivo de las superficies libres de la capa activa con una sustancia adecuada, tal como una capa entérica (por ejemplo, "Eudragit"), o un material céreo (por ejemplo, cera de abeja) de modo que la cesión normal de la sustancia activa no tiene lugar a través de estas superficies.

30 Un ensayo de disolución *in vitro* puede llevarse a cabo luego en el que el fluido de disolución pueda ser sometido a toma de muestra en puntos de tiempo apropiados. De este modo, puede determinarse el punto de tiempo en el que la sustancia activa es cedida a través de la capa de barrera mediante la interacción de las sustancias que componen la capa de barrera con el medio acuoso (es decir, el punto de tiempo en el que los polímeros de la capa de barrera permiten la cesión). Alternativamente, las superficies libres de la capa o capas de barrera pueden revestirse selectivamente como 35 anteriormente, y llevarse a cabo un ensayo de disolución. El perfil de cesión que se obtiene correspondería al de un comprimido sin revestir hasta el punto de tiempo en que la sustancia activa fuera capaz de atravesar la capa de barrera y ser liberada desde el comprimido sin revestir.

40 Como se ha hecho notar anteriormente, la capa de barrera puede estar superpuesta sobre una o más superficies libres de la capa activa del comprimido. En general, la capa de barrera formará una capa para cubrir una o mas superficies laterales de la capa activa. En una realización preferida de la presente invención, se proporcionan comprimidos en los que se usa una o más capas de barrera para cubrir una o ambas superficies o bases de la capa activa. Tales disposiciones proporcionan, por consiguiente, un comprimido de dos capas o de tres capas.

45 Los materiales poliméricos hidrófilos, sintéticos o naturales, que pueden utilizarse en la formulación de la capa de barrera, pueden escogerse entre los enumerados para la preparación de la capa activa. Dichas sustancias poliméricas pueden estar presentes en un porcentaje de 5 a 90%, con respecto al peso total de dichas capas, pero, preferiblemente, están presentes entre el 25% y el 85%.

50 Dichas sustancias poliméricas utilizadas individualmente o mezcladas entre sí y mezcladas con las sustancias lipófilas, son capaces de conseguir la impermeabilidad en la cesión del principio activo que es llevado en la capa subyacente durante un intervalo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta aproximadamente 20-24 horas o más, dependiendo de la composición.

55 Para la preparación de la capa de barrera tales sustancias lipófilas pueden escogerse entre las enumeradas para la preparación de la capa activa. Dichas sustancias lipófilas pueden estar presentes en un porcentaje entre 5% y 70% con respecto al peso total de dicha capa, pero, preferiblemente, están presentes entre el 5% y el 55%.

60 La relación en peso de sustancias poliméricas hidrófobas que se hinchan y/o gelifican y/o se erosionan, con respecto a las sustancias lipófilas contenidas en la capa de barrera, puede estar en el intervalo de 1:1 y 7,5:1, adecuadamente desde 1,5:1 a 4:1, y, de preferencia, desde 2:1 a 3,5:1.

65 Dicha capa o capas de barrera, aplicadas por compresión, pueden tener un grosor entre 0,1 y 4,5 mm. La preparación de la matriz puede llevarse a cabo mediante la compresión de polvos o mezclas granulares, por ejemplo por mezcla seguida de compresión en seco o granulación en húmedo seguida de compresión, y preferiblemente trabajando entre 1000 y 5000 Kg/cm<sup>2</sup>.

## ES 2 307 608 T3

En general, la formación de comprimidos puede llevarse a cabo mediante *compresión directa*, es decir, comprimiendo una mezcla de polvos secos, pero esto con frecuencia puede tener consecuencias negativas sobre la calidad tales como segregación, mala fluencia, etc. Estas consecuencias pueden ser mejoradas mediante el uso de técnicas de granulación sobre la totalidad o parte de la mezcla constituyente.

5 La granulación es un proceso en el que partículas de polvo son aglomeradas juntas formando gránulos. Esto puede llevarse a cabo para:

- 10 1. mejorar las propiedades de fluencia de un mezcla de polvos,
2. evitar la segregación de los polvos constituyentes (mejora de la homogeneidad),
- 15 3. mejorar las características de compresión,
4. conseguir la densificación de mezclas de polvos, y/o
5. conseguir alterar el tamaño/de partícula/la forma/o las propiedades hidrófilas.

20 El comprimido de la invención puede prepararse mediante granulación en seco. La granulación en seco es granulación por compresión de polvos o bien por formación de barras o bien por compactación con rodillos. Es esencialmente un proceso de densificación.

25 La formación de barras es cuando se produce una pieza compacta cruda (barra) ajustada a un conjunto de peso/grosor para un diámetro dado de barra. Estas barras se hacen disminuir de tamaño después por tamizado o moliendo en un molino para producir gránulos del tamaño de partícula/intervalo de partícula que se requiere.

30 La compactación con rodillos o Chilsonating tiene lugar cuando una mezcla de polvos se hace pasar entre dos rodillos (que pueden ser lisos o estriados). La compactación de este material está regulada por la velocidad de alimentación a los rodillos y la fuerza hidráulica de los rodillos que impulsa a los rodillos para estar juntos. El cuerpo compacto que resulta (denominado cinta o tira) es reducido luego de tamaño o bien por paso a través de un tamiz o con un molino, dando lugar a gránulos del tamaño/intervalo de partícula requerido.

35 Cuando se usa granulación en seco, los adyuvantes con frecuencia difieren ligeramente en comparación con la granulación en húmedo. Por ejemplo, en lugar de lactosa monohidratada (utilizada frecuentemente en la granulación en húmedo), se usa preferiblemente lactosa secada por pulverización que contiene, preferiblemente, lactosa amorfa (por ejemplo, la lactosa Fast-Flo, Seppic París, Francia).

40 Sin embargo, el comprimido de la invención se prepara preferiblemente mediante granulación en húmedo. La granulación en húmedo es la técnica de granulación más extensamente utilizada, e implica la densificación y/o aglomeración de polvos mediante la incorporación de un fluido/medio de granulación a la mezcla de polvos. La granulación en húmedo puede ser de base acuosa o basarse en disolventes, por ejemplo basarse en disolventes orgánicos. La cizalla depende de la velocidad de las paletas/hojas del granulador a través del polvo. Diversos diseños de mezclador están disponibles, por ejemplo:

45 Alta Cizalla en Húmedo, (fuerzas de alta cizalla rotativas (Fielder)).

Baja Cizalla en Húmedo, (fuerzas de baja cizalla rotativas)(mezclador planetario))

50 Volteo con Baja Cizalla en Húmedo (pulverización en un mezclador con volteo con o sin barra intensificadora)

Extrusión (sólidos húmedos impulsados a través de un tamiz de clasificación)

55 Granuladores Rotatorios (Esferonización, disco de hilatura de Marumerización o paredes de un recipiente)

Granulación por pulverización en un lecho fluidizado, o

Granulación por pulverización en seco

60 Para la formulación de dicha capa de barrera, que puede aplicarse por compresión, los adyuvantes posibles, en particular los diluyentes, incluyen los tradicionalmente utilizados para la preparación de formas sólidas. Por ejemplo, pueden emplearse estearato magnésico, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polietilenglicoles y/o sílice coloidal.

65 Además, pueden utilizarse sustancias lubricantes, no adherentes y agentes de deslizamiento, así como otras sustancias capaces de dotar a dicha capa de las características deseadas, como se ilustra de mejor modo en los ejemplos que se indican más adelante. Otros componentes posibles incluyen sustancias capaces de comunicar color a la capa

## ES 2 307 608 T3

final del comprimido preparada y formulada en el comprimido multicapa, por ejemplo óxido de hierro (óxido de hierro amarillo).

Además, podría aplicarse un recubrimiento a dichos comprimidos terminados mediante un proceso de revestimiento y/o cualquier otro proceso bien conocido por los expertos en este campo. Un ejemplo de un revestimiento es el "OPADRY OY-S-28876 WHITE", El OPADRY OY-S-28876 WHITE consiste en 63% de HPMC 2910 6cP, 7% de PEG 400, y 30% de TiO<sub>2</sub>. Colorantes rojo/rosa (0,01-0,25%) y/o amarillo (0,1 a 1,5%) pueden añadirse también (óxidos de hierro), variando la HPMC entre 61-66%. Un revestimiento azul alternativo usa 31-32% de cada una de HPMC 29103cP y HPMC 2910 5cP, 8% de PEG 400 , 23-24% de TiO<sub>2</sub>, 1% de polisorbato, e indigotina, como colorante azul, al 4-5%.

También puede aplicarse a dicho comprimido terminado una capa de colorante o una película de un material polimérico gastro-resistente y enterosoluble, para permitir la activación del sistema solamente una vez que el comprimido haya alcanzado el tracto duodeno-intestinal. Sistemas farmacéuticos de este último tipo pueden ser utilizados para la consecución de comprimidos destinados específicamente para liberar el principio activo en la parte posterior del tracto intestinal, es decir, a nivel del colon. Con objeto de obtener resistencia gástrica, pueden usarse materiales polímericos tales como acetofaltalato de celulosa, acetopropionato de celulosa, trimelitato de celulosa, polímeros y copolímeros acrílicos y metacrílicos de pesos moleculares diferentes y con solubilidad que depende de valores diferentes del pH. Dichos materiales pueden ser aplicados a la forma farmacéutica terminada (capa activa y la capa o capas de barrera), mediante el proceso de revestimiento clásico, utilizando soluciones en disolventes orgánicos o dispersiones acuosas y por pulverización o nebulización en lecho fluidizado. Dichos materiales gastro-resistentes y enterosolubles pueden ser utilizados, asimismo, en asociación con polímeros retardadores.

Una realización innovadora está caracterizada porque es posible conseguir el sistema terapéutico pretendido utilizando las tecnologías de producción actualmente en uso, es decir, el sistema puede ser llevado inmediatamente a nivel industrial.

Una realización preferida de un comprimido de la presente invención comprende un comprimido según se ha descrito anteriormente en el que la capa activa consiste en los componentes (i) a (iv), en la que el agente activo está presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% del peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están presentes en un porcentaje en peso de 5% a 50% del peso de la capa activa, y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas respecto a las sustancias lipófilas, está en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

Alternativamente, la capa activa consiste esencialmente en los componentes (i) a (iv) en la que el agente activo está presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% del peso de la capa activa, las sustancias adyuvantes están presentes en un porcentaje en peso de 5% 50% del peso de la capa activa, y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas respecto a las sustancias lipófilas está en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

En ciertas realizaciones preferidas, la sustancia polimérica hidrófila puede comprender hidroxipropilmethylcelulosa de peso molecular 2.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica.

En realizaciones en las que la sustancia activa es ropinirol, el comprimido puede caracterizarse por comprender (i) ropinirol presente en un porcentaje en peso de 0,05% a 20% del peso de la capa activa, (ii) la sustancia polimérica hidrófila es hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica, (iii) la sustancia lipófila es el aceite de ricino hidrogenado o el behenato de glicerilo, y (iv) las sustancias adyuvantes están presentes en un porcentaje en peso de 5% a 50% del peso de la capa activa, en el que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas con respecto a las sustancias lipófilas está en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

La presente también se extiende también a métodos de tratamiento que comprenden un comprimido según se describe en esta memoria. Conforme a un segundo aspecto de la invención se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, cuyo método comprende la administración de un comprimido según se define aquí, a un paciente/humano necesitado del mismo. En una realización preferida la enfermedad tratada es la enfermedad de Parkinson donde la sustancia activa comprende o es ropinirol u otro agente terapéutico para el tratamiento de esta dolencia. Según tales métodos, en especial con el ropinirol, uno o más comprimidos multicapa pueden ser administrados una vez al día al ser humano necesitado de tal tratamiento, o un solo comprimido multicapa puede ser administrado una vez al día. Es de esperar que el comprimido de ropinirol de cesión regulada, de la presente invención, sea ventajoso en comparación con la formulación de ropinirol de cesión inmediata (IR) comercializado, debido a que debe permitir una concentración sistémica /C<sub>max</sub> más constante y/o inferior a lo largo de un período de 24 horas, evitándose la necesidad que ocurre con el comprimido de cesión inmediata (IR) de tomar ropinirol tres veces al día, debiendo evitarse algunos de los efectos secundarios que son posibles cuando se administra ropinirol IR. Véase especialmente la cesión ventajosa de aproximadamente 24 horas, *in vitro* indicada *inter alia* en los Ejemplos de ropinirol 13-18 que figuran más adelante en esta memoria; esto es casi lo óptimo para la enfermedad de Parkinson.

La invención proporciona también el uso de un comprimido según aquí se define, en el que la sustancia activa comprende o es ropinirol, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un ser humano. La invención proporciona también un comprimido tal para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

# ES 2 307 608 T3

Las características preferidas para el segundo y subsiguientes aspectos de la invención, son como para el primer aspecto, *mutatis mutandis*.

La invención será descrita adicionalmente ahora por medio de referencia a los Ejemplos y Figuras que siguen, que  
5 se proporcionan con fines de ilustración solamente y que no han de ser interpretados como limitaciones de la invención  
Se hace referencia a varias Figuras en las que:

La Figura 1 muestra una sección transversal a través de un comprimido de dos capas en el que la capa de barrera se indica mediante trazos y la capa que contiene la sustancia activa mediante puntos.

10 La Figura 2 muestra un corte transversal a través de un comprimido de tres capas que tiene capas de barrera superior e inferior y una capa activa central

15 La Figura 3 muestra un corte transversal a través de un comprimido de dos capas, en el que en el que la capa de barrera reviste una superficie lateral y el lado de la capa activa.

La Figura 4 muestra un corte transversal a través de un comprimido de dos capas en el que la capa de barrera está presente como un anillo anular en torno al núcleo activo.

20 La Figura 5 muestra un corte transversal a través de un comprimido de la Figura 4 en el que el núcleo activo consiste en dos capas activas diferentes.

La Figura 6 muestra un corte transversal a través de un comprimido de tres capas en el que la capa de barrera (3) está superpuesta a la capa activa (2), que a su vez está superpuesta a la capa activa (1).

25 La Figura 7 muestra un corte transversal a través de un comprimido de tres capas en el que la primera capa activa (5) está contenida dentro de la capa de barrera (6) y una segunda capa activa (4).

30 La Figura 8 muestra un corte transversal a través de un comprimido de tres capas en el que la capa de barrera (8) está presente interpuesta entre capas activas (9) y (7).

La Figura 9 muestra vistas en planta, alzado lateral y alzado final de una caplet de tres capas, en la que una capa de sustancia activa (11) está interpuesta entre capas de barrera (10, 12); una vista en corte transversal se muestra a través de la línea X-X..

35 La Figura 10 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de replica, a las dosis de 0,75 mg de ropinirol, medidas en forma de base libre, para investigar la influencia del revestimiento sobre los resultados de cesión, mostrados para el comprimido P00K39E indicados como “□”, el comprimido P00K40E indicado como “◊”, el comprimido P00K41E indicado como “Δ”, el comprimido C511 indicado como “■”, el comprimido C519 indicado como “◆” y el comprimido C529 indicado como “▲”. Los resultados están indicados como tanto por ciento de cesión del fármaco (%) frente al tiempo (horas).

40 La Figura 11 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de replica a las dosis de 6 mg de ropinirol, medidas en forma de base libre, para investigar la influencia del revestimiento sobre los resultados de cesión, mostrados para el comprimido P00K45E indicados como “□”, el comprimido P00K46E indicado como “◊”, el comprimido P00K47E indicado como “Δ”, el comprimido C530 indicado como “■”, el comprimido C531 indicado como “◆” y el comprimido C532 indicado como “▲”. Los resultados están indicados como tanto por ciento de fármaco liberado (%) frente al tiempo (horas).

45 La Figura 12 muestra perfiles de disolución de comparación, lotes de replica, a las dosis de 12 mg de ropinirol, medidas en forma de base libre, para investigar la influencia del revestimiento sobre los resultados de cesión, mostrados para el comprimido P00K42E indicados como “□”, el comprimido P00K43E indicado como “◊”, el comprimido P00K44E indicado como “Δ”, el comprimido C512 indicado como “■”, el comprimido C534 indicado como “◆” y el comprimido C535 indicado como “▲”. Los resultados están indicados como tanto por ciento de fármaco liberado (%) frente al tiempo (horas).

50 La Figura 13 muestra la influencia de la dosificación sobre el comprimido revestido, indicada como una comparación de los perfiles de disolución de ropinirol a las dosis de 0,75 mg, 6 mg y 12 mg, medidas como base libre (resultados de lotes de réplica). Los resultados se muestran como tanto por ciento (%) de fármaco liberado frente al tiempo (horas), en donde los comprimidos C511, C519 y C520 son ropinirol de 0,75 mg, indicado como “—”, los comprimidos C530, C531 y C532 son ropinirol de 6 mg, indicado como “---”, y donde los comprimidos C512, C534 y C535 son ropinirol de 12 mg indicado como “----”.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 1

*Sistemas que consiste en un comprimido bicapa único-de pindolol, 4,0 mg*

- 5 En el Ejemplo 1, la primera capa contiene 4 mg de pindolol (cesión lenta) y la segunda capa consiste en una capa de “barrera”.

1(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 4,0 mg de pindolol de cesión lenta*

Componente	Cantidad (mg)
Pindolol	4,0 mg
Manitol (C.Erba, Milán, I)	21,0 mg
Hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC)(Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	63,0 mg (48% en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (PVP) (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,6 mg (4,2%)
Esterato magnésico (C.Erba, Milán, I)	1,4 mg
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Woems, D)	1,4 mg
Total	131,4 mg

En total la capa activa contiene 52,2% en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y erosionables.

35 Se mezclan el pindolol, el manitol, la hidroxipropilmetylcelulosa y el behenato de glicerilo, y se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20%. Se hace pasar por un tamiz de 25 mallas, se seca en un secador de lecho fluidizado(Acromatix, mod. Strea) hasta alcanzar peso constante, y se hace pasar de nuevo por el mismo tamiz. Se añade el lubricante y la sílice y se mezcla en turbula durante 10 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 1(a)) con buenas propiedades de fluencia (deslizamiento) y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se describe más adelante.

40 1(b) *Preparación del granulado que constituye la segunda capa (capa de barrera)*

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetylcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK).	45,00 %
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	25,00%
Lactosa monohidratada	23,30%
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00%
Óxido de hierro amarillo, laca de aluminio FCF (Colorcon, Orpington, UK)	0,18%
Índigo-carmín, laca de aluminio al 20% (Colorcon, Orpington, UK)	0,12%
Esterato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,00%
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40%

## ES 2 307 608 T3

Se mezclan la hidroxipropilmetilcelulosa, el behenato de glicerilo y la lactosa, y se dispersan cuidadosamente los colorantes. Se humedece con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona. Se hace pasar por un tamiz de 25 mallas y se seca en estufa a 30°C durante 2 horas aproximadamente. Se hace pasar de nuevo por el tamiz de 25 mallas. Se seca hasta peso constante. Se añade la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y se mezcla en tómbula durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 1(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se describe más adelante.

### 1(c) Preparación de los sistemas bicapa (por compresión)

Los granulados obtenidos según se ha indicado y según modelos bien conocidos de todos los expertos en este campo, son cargados en las tolvas de alimentación de una máquina de comprimir rotatoria adecuada para producir comprimidos multicapa (por ejemplo, la Manesty Layer-Press, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 1(b) se carga en la primera, mientras que el granulado que se describe en la sección 1(a) se carga en la segunda de las tolvas de alimentación. La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 9 mm de diámetro.

La máquina se fija para producir sistemas bicapa que consisten en un peso inicial de 100 mg del granulado de la capa de barrera, y una segunda capa de 131,4 mg que contiene el principio activo (igual a 4,0 mg de pindolol). Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 231,4 mg, cada uno de los cuales contiene 4,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos que se refieren a la verificación de cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 1.

### Ejemplo 2

#### Sistemas que consisten en un comprimido bicapa sencillo - 8,0 mg de pindolol

En el Ejemplo 2, la primera capa (cesión lenta) contiene 8 mg de pindolol; la segunda capa consiste en una capa de "barrera".

Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), siendo la única alteración que se duplica la cantidad de principio activo que lleva. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, como se ha descrito en el Ejemplo 1 en la sección 1(b). Trabajando según se describe en la sección 1(c), se preparan comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 134,5 mg que contiene el principio activo (igual a 8,0 mg de pindolol). Por consiguiente se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 235,4 mg, cada uno de los cuales contiene 8,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 2.

### Ejemplo 3

#### Sistemas que consisten en un comprimido bicapa sencillo - 16 mg de pindolol

En el Ejemplo 3 el sistema de comprimidos bicapa es como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, pero que contienen 16,0 mg de pindolol.

Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), siendo la única alteración que lleva 16 mg de principio activo ; por consiguiente 143,4 mg de granulado contienen 16,0 mg de pindolol. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(b). Se trabaja según se describe en la sección 1(c) preparándose comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de granulado de barrera y una segunda capa de 143,4 mg que contiene el principio activo (igual a 16,0 mg de pindolol). Por tanto, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 243,4 mg cada uno de los cuales contiene 16,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos que hacen referencia a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 3.

### Ejemplo 4

#### Sistemas que consisten en un comprimido bicapa sencillo - 24 mg de pindolol

En el Ejemplo 4 el sistema de comprimidos bicapa es como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, pero que contienen 24,0 mg de pindolol.

Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), siendo la única alteración que lleva 24 mg de principio activo ; por consiguiente 151,4 mg de granulado contienen 24,0 mg de pindolol. La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección

## ES 2 307 608 T3

1(b). Se trabaja según se describe en la sección 1(c) preparándose comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de granulado de barrera y una segunda capa de 151,4 mg que contiene el principio activo (igual a 24,0 mg de pindolol). Por tanto, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 251,4 mg cada uno de los cuales contiene 24,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos que hacen referencia a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 4.

### Ejemplo 5

#### 10 *Sistemas que consisten en un comprimido bicapa sencillo -32,0 mg de pindolol*

En el Ejemplo 5 el comprimido bicapa es como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, pero que contiene 32,0 mg de pindolol.

15 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(a), siendo la única alteración que lleva 32,0 mg de principio activo ; por consiguiente 159,4 mg de granulado contienen 32,0 mg de pindolol y 43% en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) totales, gelificables, hinchables y erosionables, ó 40% en peso (más exactamente 39,5% en peso) de HPMC.

20 La segunda capa (barrera) se mantiene idéntica tanto cualitativa como cuantitativamente, según se ha descrito en el Ejemplo 1, sección 1(b). Se trabaja según se describe en la sección 1(c) preparándose comprimidos bicapa que consisten en una cantidad inicial de 100 mg de granulado de barrera y una segunda capa de 159,4 mg que contiene el principio activo (igual a 32,0 mg de pindolol). Por tanto, se obtienen comprimidos bicapa con un peso medio de 259,4 mg cada uno de los cuales contiene 32,0 mg de principio activo. La Tabla 1 contiene los datos que hacen referencia a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 5.

#### *Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 1 a 5*

30 Para verificar las características de cesión del principio activo desde las tabletas bicapa, indicadas en los Ejemplos 1 a 5, se utiliza el equipo 2, con paletas, de la USP XXIII, trabajando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0,1M, a 37°C.

35 La cesión del principio activo se sigue mediante HPLC con lectura a 227 nm, utilizando un sistema automático de toma de muestra y de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 1.

TABLA 1

TIEMPO (horas)	Tanto por ciento cedido				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
1	22,2	19,4	22,4	23,3	23,8
2	34,0	32,2	33,2	34,2	34,5
4	50,2	48,7	49,7	52,2	51,7
6	63,5	61,5	63,0	64,1	64,0
8	72,7	72,1	73,4	74,9	74,2
10	82,8	81,6	81,9	83,5	82,9
12	88,7	87,4	88,2	90,7	89,8
16	96,3	95,0	95,9	96,6	97,1
20	100,3	99,2	98,9	100,8	100,1

65 Es posible apuntar que la cesión del fármaco desde los sistemas preparados es retardada y que la cesión de la totalidad del fármaco tarda, aproximadamente, 20 horas. Además, está claro que la cinética de cesión no se modifica sustancialmente en ningún nivel de contenido de sustancia activa de los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 6

*Sistemas que consisten en un comprimido tricapa - 4 mg de molsidomina*

- 5 En el Ejemplo 6, se prepara un comprimido tricapa en el que la primera capa consiste en 80 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 4 mg de molsidomina y la tercera capa consiste en 100 mg de una “capa de barrera”.

- 10 6(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 4,0 mg de molsidomina de cesión lenta*

Componente	Cantidad (mg)
Molsidomina	4,00 mg
Manitol (C.Erba, Milán I)	5,00 mg
Hidroxipropilmelcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, UK)	60,00 mg (63% en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St.Priest;F)	20,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	3,70 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,63 mg
Total	95,33 mg

35 En total, la capa activa contiene 66,8% en peso (es decir, 67% en peso) de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y erosionables.

40 Se mezclan la molsidomina, el manitol, la hidroxipropilmelcelulosa y el behenato de glicerilo, se humedece con una solución al 20% de polivinilpirrolidona. Se hace pasar a través de un tamiz de 25 mallas, se seca en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, mod. Strea) hasta peso constante y se hace pasar otra vez por el mismo tamiz. Se añade la sílice y se mezcla en un mezclador cúbico durante 45 minutos, después se añade el estearato magnésico y se mezcla otros 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 6(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se indica más adelante.

- 45 (6b) *Preparación del granulado que constituye las capas de barrera*

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmelcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	39,88%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	13,50%
Lactosa monohidratada	39,88%
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00%
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Köln; D)	0,24%
Estearato magnésico (calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,00%
Sílice coloidal (Syloid 244, GraceGmbH, Worms, D)	0,50%
Total	100%

## ES 2 307 608 T3

Se mezclan la hidroxipropilmethylcelulosa, el behenato de glicerilo y la lactosa; se dispersa cuidadosamente el colorante. Se humedece con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona. Se hace pasar por un tamiz de 25 mallas y se seca en estufa a 30°C durante 2 horas aproximadamente. Se hace pasar de nuevo por el tamiz de 25 mallas..  
5 Se seca hasta peso constante. Se añaden la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y se mezcla en túnica durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 6(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión como se describe seguidamente.

### 6(c): Preparación de los sistemas tricapa (por compresión)

10 Los granulados, obtenidos como se ha indicado anteriormente y según modelos bien conocidos por los expertos en este campo, se cargan en las tolvas de alimentación de una máquina de comprimir rotatoria adecuada para producir comprimidos tricapa (por ejemplo, la Manesty Layer-Press LP 39, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 6(b) se carga en la primera y en la tercera de las tolvas, mientras que granulado que se describe en la 15 sección 6(a) se carga en la segunda tolva. La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 8 mm de diámetro.

20 La máquina se fija para producir comprimidos tricapa que consisten en una capa de barrera inicial de 80,0 mg de granulado, una segunda capa de 95,33 mg que contiene el principio activo (igual a 4,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 275,33 mg, cada uno de los cuales contiene 4,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 6.

### 25 Ejemplo 7

#### *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 8 mg de molsidomina*

30 En el Ejemplo 7, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (cesión lenta) contiene 8 mg de molsidomina y la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

35 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 6, sección 6(a), siendo la única alteración que se duplica la cantidad de principio activo que lleva; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa. Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al que se describe en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 8 mm de diámetro.

40 La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una cantidad inicial de 80,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 99,31 mg que contiene el principio activo (igual a 8,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 279,33 mg, cada uno de los cuales contienen 8,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos referidos a la verificación de cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 7.

### 45 Ejemplo 8

#### *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 16 mg de melsidomina*

50 En el Ejemplo 8, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (cesión lenta) contiene 16 mg de melsidomina y la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

55 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 6, sección 6(a), siendo la única alteración que se duplica la cantidad de principio activo que lleva; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al que se describe en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 8 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una cantidad inicial de 80,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 107,33 mg que contiene el principio activo (igual a 16,0 mg de molsidomina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 287,33 mg, cada uno de los cuales contiene 16,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos referidos a la verificación de cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 8.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 9

### *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 20 mg de molsidomina*

5 En el Ejemplo 9, la primera capa consiste en 80 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 20 mg de molsidomina y la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”.

10 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 6, sección 6(a), siendo la única alteración que se duplica la cantidad de principio activo que lleva; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

15 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al que se describe en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 8 mm de diámetro.

20 15 La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una cantidad inicial de 80,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 111,33 mg que contiene el principio activo (igual a 20,0 mg de molsidomina), y 57,2% en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables, y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 291,33 mg, cada uno de los cuales contiene 20,0 mg de principio activo. La Tabla 2 contiene los datos que se refieren a la verificación de cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 9.

### *Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 6 a 9*

25 20 Para determinar las características de cesión del principio activo procedente de los comprimidos tricapa, indicados en los Ejemplos 6 a 9, se utiliza el equipo 2, paletas, (USP XXIII), trabajando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 900 mL de agua destilada, a 37°C. La cesión del principio activo se sigue mediante espectrofotometría UV a 311 nm utilizando un sistema automático de toma de muestra y de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo están indicados en la Tabla 2.

30

TABLA 2

35 TIEMPO (horas)	Tanto por ciento liberado			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
40 1	12,3	11,4	11,9	12,6
45 2	19,6	20,7	18,8	21,2
50 4	32,7	33,8	31,5	33,0
55 6	41,5	43,0	42,5	43,1
60 8	52,8	54,2	53,0	54,5
10	64,0	66,5	65,3	63,6
12	74,7	76,4	75,2	77,0
16	88,4	89,6	86,8	89,8
20	96,5	98,0	95,9	96,6
24	100,3	102,3	99,4	101,8

65 Es posible apuntar que la cesión del fármaco desde los sistemas preparados está lentificada y la liberación del fármaco total tarda 20 horas, aproximadamente. Además, esta claro que la cinética de cesión no se modifica sustancialmente en cualquiera de los niveles de contenido de sustancia activa de los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 10

*Sistemas que consisten en un comprimido sencillo tricapa - 0,1 mg de moxonidina*

- 5 En el Ejemplo 10, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 0,1 mg de moxonidina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de “barrera”.

- 10(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 0,1 mg de moxonidina de cesión lenta*

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0,10 mg
Lactosa monohidratada	29,90 mg
Hidroxipropilmelcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg (52% en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St.Priest; F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdome® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

En total, la capa activa contiene 56,7% en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables.

Se mezclan la lactosa, la hidroxipropilmelcelulosa y el behenato de glicerilo, y se humedece con una solución al 2% de polivinilpirrolidona. Se pasa por un tamiz de 25 mallas, se seca en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, Strea) hasta peso constante, y se pasa otra vez por el mismo tamiz. Se añade la sílice, se mezcla en un mezclador cúbico durante 45 minutos y luego se añade el estearato magnésico y se mezcla otros 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 10(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se describe más adelante.

- 10(b) *Preparación del granulado que constituye las capas de barrera*

Se utiliza la composición y el granulado que se describe en el Ejemplo 6(b).

Componente	Cantidad
Hidroxipropilmelcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, UK)	39,88%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	13,50%
Lactosa monohidratada	39,88%
Polivinilpirrolidona (Plasdome®K29-32, I.S.P.)	5,00%
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10 –BASF Köln; D)	0,24%
Estearato magnésico (calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,00%
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,50%
Total	100,00%

## ES 2 307 608 T3

Se mezclan la hidroxipropilmethylcelulosa, el behenato de glicerilo y la lactosa y se dispersa cuidadosamente el colorante. Se humedece con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona. Se pasa por un tamiz de 25 mallas y se seca en estufa a 30°C durante 2 horas aproximadamente. Se pasa de nuevo por el tamiz de 25 mallas. Se seca hasta peso constante. Se añade la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y se mezcla en túnica durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 10(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se describe seguidamente.

### 10(c) Preparación de los sistemas tricapa (por compresión)

Los granulados obtenidos según se ha indicado y según modelos bien conocidos de los expertos en este campo, se cargan en las tolvas de una máquina de comprimir rotatoria, adecuada para producir comprimidos tricapa, (por ejemplo, la Manesty Layer-Press LP 39, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 10(b) se carga en la primera y la tercera tolvas, mientras que el granulado descrito en la sección 10(a) se carga en la segunda tolva. La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 9 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistema tricapa consistentes en una barrera inicial de 100,00 mg de granulado, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,10 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, conteniendo cada uno 0,1 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 10.

### Ejemplo 11

#### 25 Sistemas que consisten en un comprimido sencillo tricapa - 0,30 mg de moxonidina

En el Ejemplo 11, la primera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (cesión lenta) de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,30 mg de moxonidina); la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de "barrera".

#### 30 11(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 0,3 mg de moxonidina de cesión lenta

35 Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	0,30 mg
Lactosa monohidratada	29,70 mg
Hidroxipropilmethylcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St.Priest;F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Esterato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

55 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 10, sección 10(a), siendo la única alteración que es triple la cantidad de principio activo que lleva; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

60 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 9,0 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una barrera inicial de 100,0 mg de granulado de barrera, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 0,3 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, cada uno de los cuales contiene 0,3 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 11.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 12

*Sistemas que consisten en un comprimido sencillo tricapa - 1,2 mg de moxonidina*

- 5 En el Ejemplo 12, la primera capa consiste en 100 mg de un granulado de barrera, la segunda capa (cesión lenta) contiene 1,2 mg de moxonidina; la tercera capa consiste en 100 mg de una capa de barrera.

- 10 12(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa que contiene 1,2 mg de moxonidina, de cesión lenta*

Componente	Cantidad (mg)
Moxonidina	1,20 mg
Lactosa monohidratada	28,80 mg
Hidroxipropilmetylcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	50,00 mg (52% en peso)
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St.Priest,F)	10,00 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00 mg
Estearato magnésico (calidad USP, C. Erba, Milán, I)	1,00 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	1,00 mg
Total	97,00 mg

- 35 En total, la capa activa contiene 56,7% en peso de polímeros hidrófilos (PVP+HPMC) gelificables, hinchables y/o erosionables.

40 Se prepara un granulado según se ha descrito en el Ejemplo 11, sección 11(a), siendo la única alteración que se cuadriplica la cantidad de principio activo que lleva; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

45 Para la primera y la tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6, sección 6(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones cóncavos, circulares, de 9,0 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tri-capa que consisten en una barrera inicial de 100,0 mg de granulado, una segunda capa de 97,00 mg que contiene el principio activo (igual a 1,20 mg de moxonidina) y una tercera capa de 100,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito anteriormente, se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 297,00 mg, cada uno de los cuales contiene 1,20 mg de principio activo. La Tabla 3 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 12.

## 50 *Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 10 a 12*

55 Para determinar las características de cesión del principio activo desde los comprimidos tricapa, indicados en los Ejemplos 10-12, se utiliza el equipo 2, paletas, (USP XXIII), trabajando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 900 mL de agua destilada, a 37°C. La cesión del principio activo se sigue mediante HPLC y espectrofotometría UV a 230 nm utilizando un sistema automático de Hewlett-Packard con un detector de disposición de diodos. Los resultados de los experimentos llevados a cabo están indicados en la Tabla 3.

60

65

## ES 2 307 608 T3

TABLA 3

TIEMPO (horas)	Tanto por ciento liberado		
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
1	12,4	12,7	14,7
2	20,1	21,8	23,1
4	35,3	35,9	37,8
6	50,0	52,1	54,3
8	62,6	63,8	64,7
10	75,8	77,1	78,0
12	85,8	87,4	88,6
16	98,7	99,1	98,9
20	100,3	101,2	99,4

Es posible apuntar que la cesión del fármaco desde los sistemas preparados está lenticificada y la liberación del fármaco total tarda 20 horas, aproximadamente. Además, esta claro que la cinética de cesión no se modifica sustancialmente, incluso si el contenido de la sustancia activa de los comprimidos varía en 120%. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

## Ejemplo 13

*Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 0,75 mg de Ropinirol*

En el Ejemplo 13 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de "barrera", la segunda capa (cesión lenta) contiene 0,86 mg de Ropinirol.HCl, igual a 0,75 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de "barrera".

13(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de base de cesión lenta que contiene 0,86 mg de Ropinirol.HCl, igual a 0,75 mg de Ropinirol base*

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol.HCl igual a 0,75 mg de base	0,86 mg
Hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	61,50 mg (41% en peso)
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg (10% en peso)
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg (5% en peso)
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	47,74 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg (10% en peso)
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg (1% en peso)
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

## ES 2 307 608 T3

En total, la capa activa contiene 51% en peso de los polímeros hidrófilos (HPMC+NaCMC) gelificables, hinchables y/o erosionables, o 56% en peso si se incluye maltodextrina.

5 Se mezcla el ropinirol y una parte de la lactosa durante 20 minutos en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro-Fielder PMA). Se añaden la hidroxipropilmelcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, el aceite de ricino hidrogenado , la maltodextrina y el resto de la lactosa y se mezcla durante 10 minutos; se humedece con agua (aproximadamente el 30% del peso del producto utilizado). Se seca el granulado obtenido en un secador de lecho fluidizado (tipo Niro-Fielder TSG 2) hasta peso constante. Se hace pasar de nuevo por un granulador oscilante provisto de un tamiz de 0,800 mm de malla. Se añade la sílice y se mezcla en un mezclador cúbico durante 20 minutos. Después se 10 añade el estearato magnésico y se mezcla durante otros 10 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 13(a)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión según se describe más adelante.

15 13(b) *Preparación del granulado que constituye las capas de barrera*

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilmelcelulosa (Methocel® K 100 M, Colorcon Orpington, UK)	44,76% (ó 44,75%)
Manitol (C. Erba)	23,60%
Behenato de glicerilo (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)	25,00%
Polivinilpirrolidona (PVP) (Plasdone® K29-32, I.S.P.)	5,00%
Óxido de hierro amarillo FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Köln; D)	0,24% (ó 0,25%)
Esterato magnésico (calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,00%
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,40%
Total	100,00%

40 Se mezclan la hidroxipropilmelcelulosa, el behenato de glicerilo y el manitol y se dispersa cuidadosamente el colorante. Se humedece con una solución acuosa al 5% de polivinilpirrolidona. Se hace pasar por un tamiz de 25 mallas, se seca en a 30°C durante 2 horas aproximadamente. Se pasa de nuevo por el tamiz de 25 malles. Se seca hasta peso constante. Se añade la sílice coloidal y el estearato magnésico al granulado obtenido y se mezcla en turbula 45 durante 15 minutos. De este modo se obtiene un granulado (granulado 13(b)) con buenas propiedades de deslizamiento y de compactación. El granulado se somete a la fase de compresión que se describe seguidamente.

13(c) *Preparación de los sistemas tricapa (por compresión)*

50 Los granulados obtenidos según se ha indicado anteriormente y según modelos bien conocidos por los expertos en este campo, se cargan en las tolvas de una máquina de comprimir rotatoria, adecuada para producir comprimidos tricapa (por ejemplo, la Manesty Layer Press LP 39, Liverpool, UK). En particular, el granulado descrito en la sección 13(b) se carga en la primera y la tercera tolvas, mientras que el granulado descrito en la sección 13(a) se carga en la segunda tolva. La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, ligeramente cóncavos, de 9 mm de diámetro.

60 La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera inicial de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (0,86 mg de Ropinirol.HCl, igual a 0,75 mg de base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 0,86 mg de Ropinirol.HCl, equivalente a 0,75 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 13.

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 13A

### *Variación del Ejemplo 13*

- 5 En una realización alternativa al Ejemplo 13, la preparación del granulado para la capa activa 13(a) se efectúa del modo siguiente:

10 Se mezclan la HPMC, el ropinirol, la lactosa, la Na CMC, el aceite de ricino hidrogenado y la maltodextrina durante 6 minutos en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro Fielder PMA). Se humedece con agua (aproximadamente el 30% del peso de los productos utilizados). El granulado obtenido se seca en un secador de lecho fluidizado (tipo Niro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua está entre 1 y 4,5%. Se hace pasar a través de tamiz de 1,57 mm de malla en un molino cónico. Se añade la sílice, se mezcla en un mezclador cúbico durante 20 minutos y luego se añade el estearato magnésico y se mezcla durante otros 2 minutos.

- 15 En esta realización alternativa la preparación del granulado para la capa de barrera 13(b) se lleva a cabo del modo siguiente:

20 Se mezclan el manitol, el colorante, el behenato de glicerilo, la HPMC y la PVP, durante 6 minutos, en un mezclador-granulador adecuado (tipo Niro Fielder PMA). Se humedece con agua (aproximadamente el 25% del peso de los productos utilizados). El granulado obtenido se seca en un secador de lecho fluidizado (tipo Niro Fielder TSG 2) hasta que el contenido de agua está entre 1,1 y 2,7%. Se hace pasar a través de un tamiz de 1,57 mm de malla en un molino de conos. Se añade la sílice, se mezcla en un mezclador cúbico durante 20 minutos y luego se añade el estearato magnésico y se mezcla otros 2 minutos.

- 25 En otras realizaciones alternativas también pueden emplearse los procedimientos alternativos anteriores, *mutatis mutandis*, con los ingredientes/formulaciones de cualquiera de los Ejemplos 14 a 23 que figuran más adelante en esta memoria

## 30 Ejemplo 14

### *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 1,00 mg de Ropinirol*

- 35 En el Ejemplo 14 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 1,14 mg de Ropinirol.HCl, igual a 1,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”.

- 40 Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, sección 13(a), siendo la única alteración el aumento de la cantidad de principio activo que lleva y la disminución del contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

### *14(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de cesión lenta que contiene 1,14 mg de Ropinirol.HCl, igual a 1,00 mg de Ropinirol base*

45

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol.HCl igual a 1,00 mg de base	1,14 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	47,46 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Esterato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

- 65 Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, ligeramente cóncavos, de 9 mm de diámetro.

## ES 2 307 608 T3

La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (1,14 mg de Ropinirol.HCl, igual a 1,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 1,14 mg de Ropinirol.HCl, equivalente a 1,00 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 14.

### Ejemplo 15

#### 10 *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 3,00 mg de Ropinirol*

En el Ejemplo 15 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 3,42 mg de Ropinirol.HCl, igual a 3,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”.

15 Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, sección 13(a), siendo la única alteración el aumento de la cantidad de principio activo que lleva y la disminución del contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

20 *15(a) Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de cesión lenta que contiene 3,42 mg de Ropinirol.HCl, igual a 3,00 mg de Ropinirol base*

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol.HCl igual a 3,00 mg de base	3,42 mg
Hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	45,18 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Estearato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

45 Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, ligeramente cóncavos, de 9 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (3,42 mg de Ropinirol.HCl, igual a 3,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 3,42 mg de Ropinirol.HCl, igual a 3,00 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 15.

### Ejemplo 16

#### 55 *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 6,00 mg de Ropinirol*

En el Ejemplo 16 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 6,84 mg de Ropinirol.HCl, igual a 6,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”.

60 Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, sección 13(a), siendo la única alteración el aumento de la cantidad de principio activo que lleva y la disminución del contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

# ES 2 307 608 T3

16(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de cesión lenta que contiene 6,84 mg de Ropinirol.HCl, igual a 6,00 mg de Ropinirol base*

5	Componente	Cantidad (mg)
10	Ropinirol.HCl igual a 6,00 mg de base	6,84 mg
15	Hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	61,50 mg
20	Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
	Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
	Lactosa (C.Erba, Milán, I)	41,76 mg
	Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
	Esterato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
	Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
	Total	150,0 mg

Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, ligeramente cóncavos, de 9 mm de diámetro.

La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (6,84 mg de Ropinirol.HCl, igual a 6,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 6,84 mg de Ropinirol.HCl, igual a 6,00 mg de base. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 16.

## 35 Ejemplo 17

*Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 9,00 mg de Ropinirol*

En el Ejemplo 17 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 10,26 mg de Ropinirol.HCl, igual a 9,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”.

Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, sección 13(a), siendo la única alteración el aumento de la cantidad de principio activo que lleva y la disminución del contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

17(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de cesión lenta que contiene 10,26 mg de Ropinirol.HCl, igual a 9,00 mg de Ropinirol base*

50	Componente	Cantidad (mg)
55	Ropinirol.HCl igual a 9,00 mg de base	10,26 mg
60	Hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK.)	61,50 mg
65	Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
	Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
	Lactosa (C.Erba, Milán, I)	38,34 mg
	Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
	Esterato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
	Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
	Total	150,0 mg

## ES 2 307 608 T3

Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, cóncavos, de 8 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (10,26 mg de Ropinirol.HCl, igual a 9,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 9,00 mg de principio activo. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 17.

### 10 Ejemplo 18

#### *Sistemas que consisten en un comprimido tricapa sencillo - 12,00 mg de Ropinirol*

15 En el Ejemplo 18 la primera capa consiste en 130 mg de una capa de “barrera”, la segunda capa (cesión lenta) contiene 13,68 mg de Ropinirol.HCl, igual a 12,00 mg de Ropinirol base; la tercera capa consiste en 120 mg de una capa de “barrera”.

20 Se prepara un granulado como se ha descrito en el Ejemplo 13, sección 13(a), siendo la única alteración el aumento de la cantidad de principio activo que lleva y la disminución del contenido de lactosa en la misma cantidad; tal granulado constituye la segunda capa del comprimido tricapa.

25 18(a) *Preparación del granulado utilizado para preparar la capa de cesión lenta que contiene 13,68 mg de Ropinirol.HCl, igual a 12,00 mg de Ropinirol base*

Componente	Cantidad (mg)
Ropinirol.HCl igual a 12,00 mg de base	13,68 mg
Hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK)	61,50 mg
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)(Blanose 9 M31XF)	15,00 mg
Maltodextrina, NF (Lycatab DSH)	7,50 mg
Lactosa (C. Erba, Milán, I)	34,92 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR-Henkel, D)	15,00 mg
Esterato magnésico (C. Erba, Milán, I)	1,50 mg
Sílice coloidal (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,90 mg
Total	150,0 mg

45 Para la primera y tercera capas (barrera) se emplea un granulado cualitativa y cuantitativamente idéntico al descrito en el Ejemplo 13, sección 13(b). La máquina de comprimir se equipa con punzones circulares, cóncavos, de 8 mm de diámetro. La máquina se fija para producir sistemas tricapa que consisten en una capa de barrera inicial de 130,0 mg de granulado, una segunda capa de 150 mg que contiene el principio activo (igual a 12,00 mg de Ropinirol base) y una tercera capa de 120,0 mg de granulado de barrera. Trabajando como se ha descrito se obtienen comprimidos tricapa con un peso medio de 400,00 mg cada uno de los cuales contiene 12,00 mg del principio activo. La Tabla 4 contiene los datos que se refieren a la verificación de la cesión del principio activo desde los comprimidos del Ejemplo 18.

### 55 *Ensayo de disolución de los comprimidos preparados en los Ejemplos 13 a 18*

Para evaluar las características de cesión del principio activo desde los comprimidos tricapa citados en los Ejemplos 13-18, se utilizó el equipo 2, paletas, (USP XXIII), trabajando a 100 r.p.m. y utilizando como fluido de disolución 500 ml de solución tampón acuosa de citrato (pH 4,0), a 37°C. La cesión del principio activo es seguida por HPLC y valoración a 250 nm utilizando un sistema automático de toma de muestra y de lectura. Los resultados de los experimentos llevados a cabo se indican en la Tabla 4.

## ES 2 307 608 T3

TABLA 4

TIEMPO (Horas)	Porcentaje cedido de Comprimidos de los Ejemplos 13 a 18 (Ej. 13 a E. 18)					
	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
1	7,3	8,6	7,8	7,5	8,8	9,4
2	12,1	12,6	12,0	13,4	13,5	14,0
4	18,9	21,0	19,5	20,7	22,1	23,9
6	26,0	28,5	27,9	28,5	29,8	33,1
9	38,3	39,7	39,2	40,3	41,2	44,9
12	49,6	51,4	50,7	51,0	52,6	56,7
16	67,8	66,9	64,5	66,3	66,4	70,0
20	82,0	81,3	78,4	79,5	80,3	80,1
24	90,4	91,3	88,9	89,1	88,7	91,2

Es posible apuntar que la cesión del fármaco desde los sistemas preparados está lenticificada y la cesión de la mayor parte del fármaco tarda 24 horas aproximadamente.

Además, está claro que la cinética de cesión no se modifica sustancialmente en cualquier contenido de sustancia activa de los comprimidos. Tal comportamiento está de acuerdo con la presente invención.

## Ejemplo 19

*Preparación de fórmula de comprimidos redondos de Ropinirol*

Se prepararon del modo que sigue, formulaciones de comprimidos de Ropinirol en forma de comprimidos redondos. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3). HPMC es una abreviatura de hidroxipropilmetcelulosa.

*Capa de Soporte (1)*

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	58,18
Manitol	Carga, Diluyente	30,68
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	32,50
Polivinilpirrolidona(Povidona)	Aglutinante	6,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,30
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,52
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,33
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		130,00

# ES 2 307 608 T3

## *Capa Activa (2)*

Descripción en términos de tres formulaciones de distintas potencias de los comprimidos de ropinirol a 0,75 mg, 1 mg ó 3 mg de ropinirol por comprimido, medidos como base efectiva presente.

5

Componente	Papel	Cantidad, mg/comprimido		
		0,75 mg	1 mg	3 mg
Ropinirol.HCl	Sustancia activa	0,855	1,14	3,42
Lactosa monohidratada	Carga, diluyente	47,745	47,46	45,18
HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50 (41% p)	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00
Esterato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	b	b	b
Total		150,00	150,00	150,00

## *Capa de Soporte (3)*

Componente	Papel	Cantidad mg/comprimido
HPMC tipo 2208/K 100M	Polímero hidrófilo de la matriz	53,70
Manitol	Carga, Diluyente	28,32
Behenato de glicerilo	Componente hidrófobo	30,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00
Esterato magnésico	Lubricante	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,48
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	b
Total		120,00

65

El agua purificada incluida como líquido de granulación no queda en el producto terminado, como indica el signo de referencia "b".

# ES 2 307 608 T3

Ejemplo 20

*Preparación de fórmula de “Caplet” de Ropinirol*

- 5 Las formulaciones de comprimidos de ropinirol en forma de caplet fueron preparadas del modo siguiente. El comprimido comprendía un soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3), según indica la Figura 9 (en la que los números de referencia 10, 12 representan las capa de barrera y el número 11 la capa activa). HPMC es una abreviatura de hidroxipropilmelcelulosa. Se describe en términos de formulaciones de cuatro potencias de los comprimidos de ropinirol a 1 mg, 3 mg, 6 mg ó 12 mg de ropinirol por 10 comprimido medido como base efectiva presente.

*Capa de soporte (1)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	76,07	76,07	76,07	76,07
Manitol	Carga, Diluyente	40,12	40,12	40,12	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	42,50	42,50	42,50	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50	8,50	8,50	8,50
Estearato magnésico	Lubricante	1,70	1,70	1,70	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,68	0,68	0,68	0,68
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,43	0,43	0,43	0,43
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		170,00	170,00	170,00	170,00

*Capa Activa (2)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol. HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidratada	Carga, Diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz (41% p)	61,50	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

# ES 2 307 608 T3

## *Capa de soporte (3)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	62,65	62,65	62,65	62,65
Manitol	Carga, Diluyente	33,04	33,04	33,04	33,04
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	35,00	35,00	35,00	35,00
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00	7,00	7,00	7,00
Estearato magnésico	Lubricante	1,40	1,40	1,40	1,40
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,56	0,56	0,56	0,56
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,35	0,35	0,35	0,35
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c
Total		140,00	140,00	140,00	140,00

## *Revestimiento de película*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
OPADRY OY S-28876 WHITE	Agente de revestimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido del revestimiento	c	c	c	c
Peso total del comprimido (capas 1,2,3 y revestimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado como indica el signo de referencia "c". El OPADRY OY-S-28876 WHITE consiste en 63% de HPMC 2910 6cP, 7% de PEG 400 y 30% de TiO<sub>2</sub>. Colorantes rojo/rosa (0,01-0,25%) y/o amarillo (0,1 a 1,5%) pueden añadirse también (óxidos de hierro), variando la HPMC entre 61-66%. Un revestimiento azul alternativo usa 31-32% de cada una de HPMC 2910 3cP y HPMC 2910 5 cP, 8% de PEG 400, 23-24% de TiO<sub>2</sub>, 1% de polisorbato, e indigotina como colorante azul, al 4-5%.

## *Ejemplo 21*

### *Preparación de Fórmula de Caplets de Ropinirol*

Se prepararon del modo que sigue formulaciones de comprimidos de ropinirol en forma de "caplet". El comprimido comprendía una soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de soporte (3), como en el Ejemplo 20. Se describe en términos de formulaciones de ropinirol de cinco potencias de los comprimidos a 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg de ropinirol por comprimido, medido como base efectiva presente. Este ejemplo es el mismo que el del Ejemplo 20 pero está ausente el óxido de hierro amarillo de las capas de soporte o barrera.

ES 2 307 608 T3

*Capa de soporte (1)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)
		1, 3 ó 6 mg
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	76,50
Manitol	Carga, Diluyente	40,12
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	42,50
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	8,50
Esterato magnésico	Lubricante	1,70
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,68
Agua purificada	Líquido de granulación	d
Total		170,00

*Capa activa (2)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)				
		1 mg	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
Ropinirol. HCl	Sustancia activa	1,14	3,42	6,84	10,26	13,68
Lactosa monohidratada	Carga, Diluyente	47,46	45,18	41,76	38,34	34,92
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50 (41% p)	61,50	61,50	61,50	61,50
Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Maltodextrina	Aglutinante	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Esterato magnésico	Lubricante	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c	c	c	
Total		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

55

60

65

# ES 2 307 608 T3

## *Capa de soporte (3)*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)	
		1, 3 ó 6 mg	
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	Polímero hidrófilo de la matriz	63,00	
Manitol	Carga, Diluyente	33,04	
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	35,00	
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	7,00	
Esteártano magnésico	Lubricante	1,40	
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,56	
Agua purificada	Líquido de granulación	d	
Total		140,00	

## *Revestimiento de película*

Componente	Papel	Cantidad de ropinirol (mg/comprimido)			
		1 mg	3 mg	6 ó 9 mg	12 mg
OPADRY OY S-28876 WHITE	Agente de revestimiento	13,80	13,80	13,80	13,80
Agua purificada	Líquido del revestimiento	d	d	d	d
Peso total del comprimido (capas 1,2,3 y revestimiento)		473,80	473,80	473,80	473,80

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado como indica el signo de referencia "d".

## Ejemplos 22 y 23

### *Preparación de fórmula de Caplets de Ropinirol*

Se prepararon del modo que sigue formulaciones de comprimidos de ropinirol en forma de caplet. El comprimido comprendía una soporte superior o capa de barrera (1), una capa activa (2) y un soporte inferior o capa de barrera (3), como en los Ejemplos 20 y 21. Las formulaciones de los Ejemplos 22 y 23 se describen como una formulación de ropinirol de los comprimidos con una sola potencia, 0,75 mg de ropinirol por comprimido medido como base efectiva presente (0,855 mg medido como la sal HCl). Como puede apreciarse, los Ejemplos 22 y 23 llevan consigo capas activas idénticas a la capa activa del ropinirol de 0,75 mg del Ejemplo 19, pero diferentes capas de barrera a las del Ejemplo 19, con cantidades y calidades de HPMC diferentes en las capas de barrera, reemplazo del manitol por lactosa, y cantidades menores de behenato de glicerilo. Como puede apreciarse, los Ejemplos 22 y 23 tienen 10% y 40% en peso, respectivamente, de HPMC K4M en sus capas de barrera lo que da un perfil de cesión *in vitro* ligeramente más rápida que el 45% en peso, aproximadamente, de HPMC K100M presente en las capas de barrera de los Ejemplos 13-18 y 19-21, porque *inter alia* el ropinirol emigra más deprisa a través de las capas de barrera. El Ejemplo 22 tiene 20% en peso de HPMC K100LV así como 10% en peso de HPMC K4M en la capa de barrera - la viscosidad baja de la HPMC (LV) de la capa de barrera puede aumentar la absorción de agua y ayudar a la gelificación, aumentando la viscosidad de la matriz y haciendo disminuir la velocidad de cesión.

ES 2 307 608 T3

*Capa de soporte (1) para los Ejemplos 22 y 23*

5	Componente	Papel	Cantidad (mg/comprimido)	
			Ejemplo 22	Ejemplo 23
10	HPMC K4M	Polímero hidrófilo de la matriz	13,00	51,84
15	HPMC K100LV	polímero hidrófilo de la matriz	26,00	
20	Lactosa monohidratada		64,68	51,84
25	Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	17,56	17,55
30	Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,50	6,50
35	Estearato magnésico	Lubricante	1,30	1,30
40	Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,64	0,63
45	Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,32	0,32
50	Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
55	Total		130,00	130,00

*Capa activa (2) para los Ejemplos 22 y 23*

Se describe en términos de formulación de comprimidos de ropinirol de potencia 0,75 mg de ropinirol por comprimido, medido como base efectiva presente.

45	Componente	Papel	Cantidad de ropinirol
			(mg/ comprimido)
			0,75 mg
50	Ropinirol.HCl	Sustancia activa	0,855
55	Lactosa monohidratada	Carga, diluyente	47,745
60	HPMC tipo 2208/K 100M (100.000 cps)	Polímero hidrófobo de la matriz	61,50
65	Carboximetilcelulosa sódica	Agente regulador de la viscosidad	15,00
	Maltodextrina	Aglutinante	7,50
	Aceite de ricino hidrogenado	Compuesto hidrófobo	15,00
	Estearato magnésico	Lubricante	1,50
	Dióxido de silicio coloidal	Agente de deslizamiento	0,90
	Agua purificada	Líquido de granulación	c
	Total		150,00

# ES 2 307 608 T3

## *Capa de soporte (3) para los Ejemplos 22 y 23*

Componente	Papel	Cantidad (mg/comprimido)	
		Ejemplo 22	Ejemplo 23
HPMC K4M	Polímero hidrófilo de la matriz	12,00	47,86
HPMC K100LV	polímero hidrófilo de la matriz	24,00	
Lactosa monohidratada		59,70	47,86
Behenato de glicerilo	Compuesto hidrófobo	16,20	16,20
Polivinilpirrolidona (Povidona)	Aglutinante	6,00	6,00
Esterato magnésico	Lubricante	1,20	1,20
Dióxido de silicio coloidal	Agente deslizamiento	0,60	0,60
Óxido de hierro amarillo	Agente colorante	0,30	0,30
Agua purificada	Líquido de granulación	c	c
<b>Total</b>		<b>120,00</b>	<b>120,00</b>

El agua purificada incluida como líquido de granulación o líquido del revestimiento no queda en el producto terminado, como indica el signo de referencia "c".

Nota: En todos los ejemplos de ropinirol 13-18 y 19-23, pueden administrarse dosis superiores de hasta 24 mg de ropinirol por día, por ejemplo 2 comprimidos de 12 mg. Otras dosis, por ejemplo, 4 mg por día, pueden administrarse usando 1 comprimido de 1 mg y 1 comprimidos de 3 mg, por día. Asimismo, en cualquiera de los Ejemplos 13-23, pueden usarse en la capa activa diferentes dosis de ropinirol, por ejemplo 0,25 mg, 0,5 mg y 2 mg, variando la cantidad de lactosa al tiempo que se mantiene constante el peso total de la capa activa.

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

# ES 2 307 608 T3

## Ejemplo 24

### *Estudios adicionales sobre la preparación de caplets y perfiles de disolución del fármaco*

- 5 Los estudios adicionales que siguen sobre la preparación de caplets se presentan para mostrar perfiles de disolución del fármaco para caplets de ropinirol que contienen 0,75 mg, 6 mg ó 12 mg de ropinirol, medidos como base efectiva presente.

10	Formulación de caplet de CR de Ropinirol.HCl, detallada por capa, mg/comprimido		
15	<b>Ingredientes</b>		
20	<i>Capa 1, capa de soporte D14-4 Amarillo</i>		
25	HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	76,075	
30	Manitol	40,120	
35	Behenato de glicerilo	42,500	
40	Povidona	8,500	
45	Óxido de hierro amarillo	0,425	
50	Estearato magnésico vegetal	1,700	
	Dióxido de silicio coloidal	0,680	
	Agua purificada	a	
	Total	170,000	
	<i>Capa 2, capa activa</i>	0,75 mg	6 mg
	<b>Ingredientes</b>		
	Ropinirol. HCl	0,855	6,840
	Lactosa monohidratada	47,745	41,760
	HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	61,500	61,500
	Carboximetilcelulosa sódica	15,000	15,000
	Maltodextrina	7,500	7,500
	Aceite de ricino hidrogenado	15,000	15,000
	Estearato magnésico vegetal	1,500	1,500
	Dióxido de silicio coloidal	0,900	0,900
	Agua purificada	a	a
	Total, capa 2	150,000	150,000

50

55

60

65

<i>Capa 3, capa de soporte D14-4 amarillo</i>	
<i>Ingredientes</i>	
HPMC tipo 2208 (100.000 cps)	62,650
Manitol	33,040
Behenato de glicerilo	35,000
Povidona	7,000
Óxido de hierro amarillo	0,350
Estearato magnésico vegetal	1,400
Dióxido de silicio coloidal	0,560
Agua purificada	a
Total	140,000
<i>Revestimiento de película</i>	
OPADRY OY-S-28876 WHITE	13,800
Agua purificada	a
Total, comprimido	473,800

**Notas:**

a = No queda en el producto final

0,855 mg de Ropinirol.HCl corresponden a 0,75 mg de Ropinirol Base

6,840 mg de Ropinirol.HCl corresponden a 6,00 mg de Ropinirol Base

13,680 mg de Ropinirol.HCl corresponden a 12,00 mg de Ropinirol Base

Los perfiles de cesión del fármaco fueron medidos utilizando técnicas estándar. Los resultados fueron los siguientes (resultados presentados en términos de tanto por ciento de fármaco cedido en intervalos de tiempo dados, en horas).

Resultados analíticos						
Dosificación, mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
Lote no.	C511	C519	C529	C530	C531	C532
Comprimido	P00K41E	P00K40E	P00K39E	P00K45E	P00K46E	P00K47E
Peso/comprimido,mg	471,95	472,32	472,08	474,08	471,50	473,37
RSD peso comprimido, %	0,78	1,44	0,65	0,98	1,10	1,08

ES 2 307 608 T3

Resultados analíticos						
Dosificación, mg	0,75	0,75	0,75	6	6	6
<i>Tiempo, horas</i>						
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	8,96	6,88	7,43	8,67	8,20	8,71
2,00	12,42	11,45	11,69	13,47	13,17	13,48
4,00	19,99	19,93	19,59	22,03	22,01	21,55
6,00	27,45	27,62	27,43	30,21	29,65	30,17
9,00	38,24	38,60	38,34	41,68	41,46	41,81
12,00	49,78	49,58	50,00	52,07	52,36	52,33
16,00	64,53	64,48	65,47	66,17	66,41	66,26
20,00	77,17	76,98	78,68	78,01	78,34	78,72
24,00	85,79	86,17	88,18	87,09	87,69	88,19
30,00	92,40	93,57	95,40	95,26	94,81	95,41
36,00	94,37	96,00	97,19	97,96	97,17	97,58

Resultados analíticos			
Dosificación, mg	12	12	12
Lote no.	C512	C534	C535
Comprimido	P00K42E	P00K43E	P00K44E
Peso/comprimido, mg	470,39	473,62	474,78
RSD peso comprimido, %	0,93	1,28	1,02
<i>Tiempo, horas</i>			
0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	9,45	10,10	9,73
2,00	14,87	15,53	15,23
4,00	24,37	24,87	24,55
6,00	33,38	33,74	33,33
9,00	45,56	46,22	45,81
12,00	56,81	57,40	56,71
16,00	69,54	70,90	69,52
20,00	80,95	81,64	79,95
24,00	89,07	89,76	88,12
30,00	95,76	96,63	94,60
36,00	97,80	99,38	97,26

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido multicapa de cesión regulada que consiste en

- (a) una capa activa que consiste en: (i) 0,050-20% en peso de ropinirol, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, (ii) sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o gelifican y/o erosionan por contacto con líquidos acuosos, (iii) sustancias lipófilas, y (iv) 5-50% en peso de sustancias adyuvantes, en la que la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas con respecto a las sustancias lipófilas contenidas en dicha capa activa, está en el intervalo de 7:1 a 1:1; y
- (b) una o más capas de barrera que limitan la superficie de cesión de la capa activa, cuyas capas de barrera contienen una o más de: sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o gelifican y/o erosionan por contacto con líquidos acuosos, sustancias lipófilas y sustancias adyuvantes, cuyo comprimido está, opcionalmente, revestido.

2. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 1, en el que la sustancia activa es hidrocloruro de ropinirol.

3. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que dichas sustancias poliméricas hidrófilas (ii) están contenidas en un porcentaje entre 30% y 75% del peso de la capa activa.

4. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichas sustancias lipófilas (iii) están contenidas en un porcentaje entre 5% y 55% del peso de la capa activa.

5. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichas sustancias adyuvantes (iv) están contenidas en un porcentaje entre 10% a 40% del peso de la capa activa.

6. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas sustancias poliméricas hidrófilas comprenden un material farmacéuticamente aceptable biocompatible y/o biodegradable, que incluye polivinilpirrolidona sin reticular, hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 100.000 a 4.000.000, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilalmidón, un copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, hidroxipropilmelcelulosa de peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, un polietilenglicol de peso molecular entre 200 y 15.000, un polioxetileno con peso molecular de hasta 20.000.000, un polímero carboxivinílico, un poloxámero (copolímero de polioxetileno-polioxipropileno), un poli(alcohol vinílico) un glucano, una carragenina, un escleroglucano, un manano, un galactomanano, gelanos, xantanos, ácido algínico y/o uno de sus derivados, poliaminoácidos, un copolímero de un éter metil-vinílico/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y/o uno de sus derivados, etilcelulosa, metilcelulosa, almidón, un derivado de almidón, alfa, beta o gamma ciclodextrina y/o un derivado dextrina.

7. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 6, en el que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprenden:

- (a) una o más de las siguientes: hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 100.000 y 4.000.000, hidroxipilmelcelulosa (HPMC) con un peso molecular entre 2.000 y 4.000.000, etilcelulosa o metilcelulosa; y
- (b) carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa o derivados, hidroxipropilcelulosa con un peso molecular desde 100.000 a 4.000.000, un polímero carboxivinílico, una carragenina, un xantano, ácido algínico o uno de sus derivados, etilcelulosa, metilcelulosa, dextrina y/o maltodextrina.

8. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 7, en el que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa incluyen hidroxipropilmelcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

9. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprenden hidroxipropilmelcelulosa que tiene un peso molecular en el intervalo de 20.000 y 500.000 o una viscosidad al 2% en el intervalo de 80.000 a 120.000 mPa.s.

10. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 9, en el que las sustancias poliméricas hidrófilas de la capa activa comprenden hidroxipropilmelcelulosa que tiene un peso molecular de 250.000 aproximadamente.

11. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que la hidroxipropilmelcelulosa de la capa activa es una hidroxipropilmelcelulosa gelificable.

12. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas sustancias lipófilas incluyen una grasa natural tal cual o total o parcialmente hidrogenada, cera de abeja, un glicérido mono-, bi- o tri-sustituido, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de dietilenglicol, un estearato de polietilenglicol, un palmitoestearato de polioxetilenglicol, monopalmitoestearato de

## ES 2 307 608 T3

glicerilo, palmitato de cetilo, palmitoestearato de polietilenglicol, behenato de mono- o di-glicerilo, un alcohol graso asociado con un alcohol graso polietoxilado, alcohol cetílico, ácido esteárico, un ácido graso saturado o insaturado o uno de sus derivados hidrogenados, y/o aceite de ricino hidrogenado.

5        13. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 12, en el que la sustancia lipófila presente en la capa activa está seleccionada entre aceite de ricino hidrogenado y behenato de glicerilo.

10      14. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia activa es ropinirol con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, contenido en un porcentaje de 0,05% a 20% del peso de la capa activa, (ii) la sustancia polimérica hidrófila comprende hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o carboximetilcelulosa cálcica, (iii) la sustancia lipófila comprende aceite de ricino hidrogenado o behenato de glicerilo, y (iv) las sustancias adyuvantes están contenidas en un porcentaje de 5% a 50% del peso de la capa activa, y la relación en peso de las sustancias poliméricas hidrófilas con respecto a las sustancias lipófilas contenidas en la capa activa, está en el intervalo entre 7:1 a 1:1.

15      15. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación en peso de sustancias poliméricas hidrófilas que se hinchan y/o gelifican y/o se erosionan, con respecto a sustancias lipófilas contenidas en la capa de barrera, está en el intervalo de 1:1 a 7,5:1.

20      16. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de ropinirol presente, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, es hasta 12,0 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente.

25      17. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 16, en el que la cantidad de ropinirol presente, con inclusión de sus sales farmacéuticamente aceptables, es desde 0,75 mg a 12 mg, medida como la cantidad de ropinirol base presente.

30      18. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha una o más capas de barrera están aplicadas a una o ambas superficies (bases) de la capa activa.

35      19. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 18, en el que una capa de barrera está aplicada a ambas superficies (bases) de la capa activa.

40      20. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cesión de ropinirol durante la primera hora después de administración oral o inmersión en líquidos acuosos, ocurre sustancialmente solo desde la superficie del comprimido sin revestir por la una o más capas de barrera.

45      21. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 1, que consiste en una capa activa y dos capas de barrera, estando aplicada una capa de barrera a cada superficie (base) de la capa activa, en el que la capa activa pesa aproximadamente 150 mg y consiste esencialmente en hasta 12 mg de ropinirol.HCl (medido como la cantidad de ropinirol base presente), 41% de HPMC tipo 2208 (100.000 cps), 10% de carboximetilcelulosa sódica, 5% de maltodextrina, 10% de aceite de ricino hidrogenado, 1% de estearato magnésico, 0,6% de dióxido de silicio coloidal, y lactosa monohidratada, cantidad suficiente, y en el que las capas de barrera pesan entre 120-170 mg, consistiendo esencialmente las capas de barrera en 23,6% de manitol, 25% de behenato de glicerilo, 5% de polivinilpirrolidona, 1% de estearato magnésico, 0,4% de dióxido de silicio coloidal, HPMC tipo 2208 (100.000 cps) y, opcionalmente, un agente colorante, cantidad suficiente, en el que dicho comprimido de cesión regulada es revestido, opcionalmente, con una película con aproximadamente 13,80 mg de un agente de revestimiento.

50      22. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 21, en el que la capa activa pesa 150 mg y consiste en hasta 12 mg de ropinirol.HCl (medido como la cantidad de ropinirol base presente), 41% de HPMC tipo 2208 (100.000 cps), 10% de carboximetilcelulosa sódica, 5% de maltodextrina, 10% de aceite de ricino hidrogenado, 1% de estearato magnésico, 0,6% de dióxido de silicio coloidal, y lactosa monohidratada, cantidad suficiente, y en el que las capas de barrera pesan entre 120-170 mg, consistiendo las capas de barrera en 23,6% de manitol, 25% de behenato de glicerilo, 5% de polivinilpirrolidona, 1% de estearato magnésico, 0,4% de dióxido de silicio coloidal, HPMC tipo 2208 (100.000 cps) y, opcionalmente, un agente colorante en una cantidad suficiente, en el que dicho comprimido de cesión regulada es revestido, opcionalmente, con una película con aproximadamente 13,80 mg de un agente de revestimiento.

55      23. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 21 ó la reivindicación 22, en el que una capa de barrera pesa aproximadamente 170 mg y la otra capa de barrera pesa aproximadamente 140 mg.

60      24. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 23, en el que una capa de barrera pesa 170 mg y la otra capa de barrera pesa 140 mg.

65      25. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 23 ó la reivindicación 24, en el que dicho comprimido está revestido con una película con 13,80 mg de un agente de revestimiento.

## ES 2 307 608 T3

26. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 21 ó la reivindicación 22, en el que una capa de barrera pesa aproximadamente 130 mg y la otra capa de barrera pesa aproximadamente 120 mg.

5 27. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 26, en el que una capa de barrera pesa 130 mg y la otra capa de barrera pesa 120 mg.

28. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 26 ó la reivindicación 27, en el que dicho comprimido está sin revestir.

10 29. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, en el que dichas capas de barrera contienen un agente colorante.

30. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según la reivindicación 29, en el que dicho agente colorante es óxido de hierro amarillo.

15 31. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 30, en el que la cantidad de ropinirol.HCl de la capa activa es 0,75-12 mg, medida como la cantidad de ropinirol base libre presente.

20 32. Un comprimido multicapa de cesión regulada, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la preparación del comprimido se lleva a cabo mediante compresión de la mezcla de polvos o de la mezcla granular y trabajando entre 1000 y 5000 Kg/cm<sup>2</sup>.

33. El uso de ropinirol para la fabricación de un comprimido multicapa de cesión regulada, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

25 34. El uso según la reivindicación 33, en el que se administra una vez al día a un ser humano necesitado de tal tratamiento, un solo comprimido multicapa de cesión regulada.

30

35

40

45

50

55

60

65

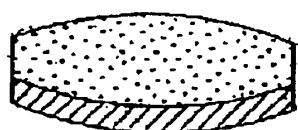


FIG. 1

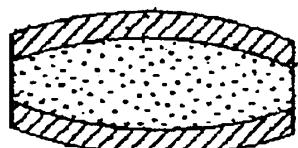


FIG. 2

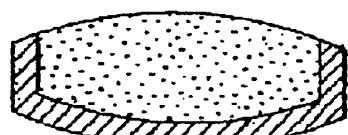


FIG. 3

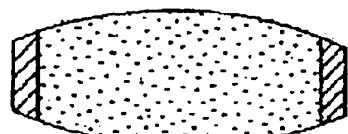


FIG. 4

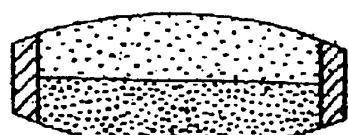


FIG. 5

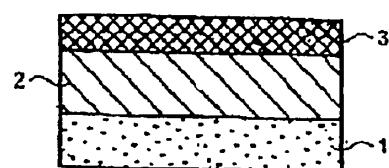


FIG. 6

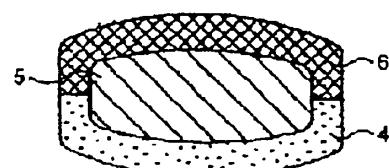


FIG. 7

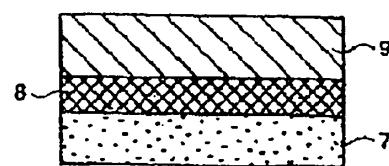


FIG. 8

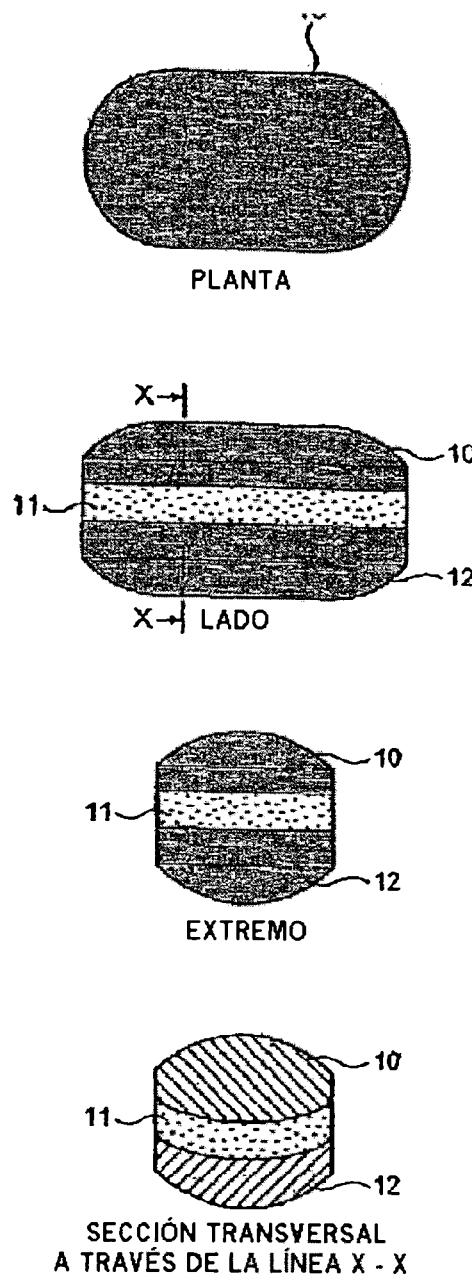


FIG. 9

# ES 2 307 608 T3

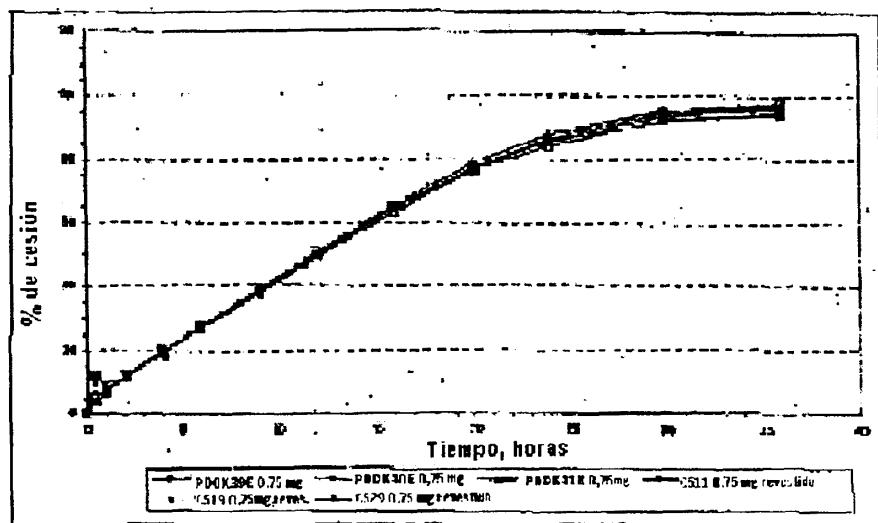


FIGURA 10: Comparación de perfiles de disolución, lótes de réplica, dosis 0,75 mg

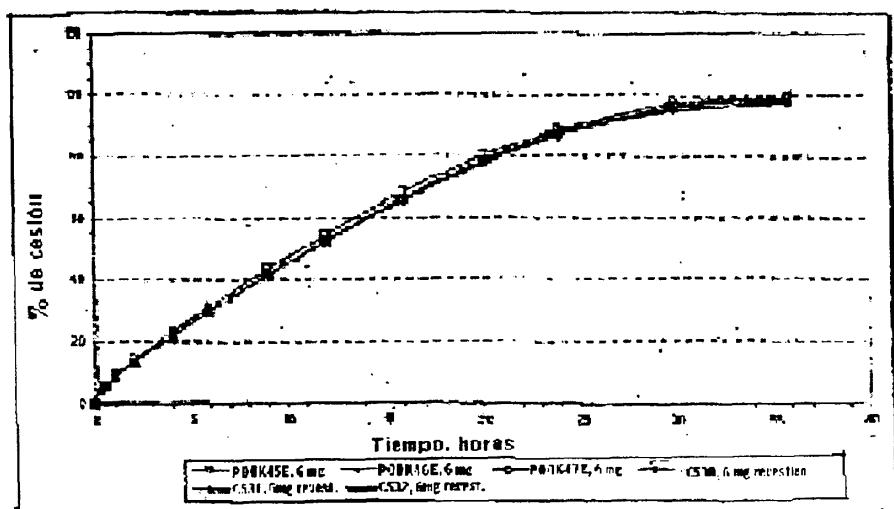


FIGURA 11: Comparación de perfiles de disolución, lótes de réplica, dosis 6 mg

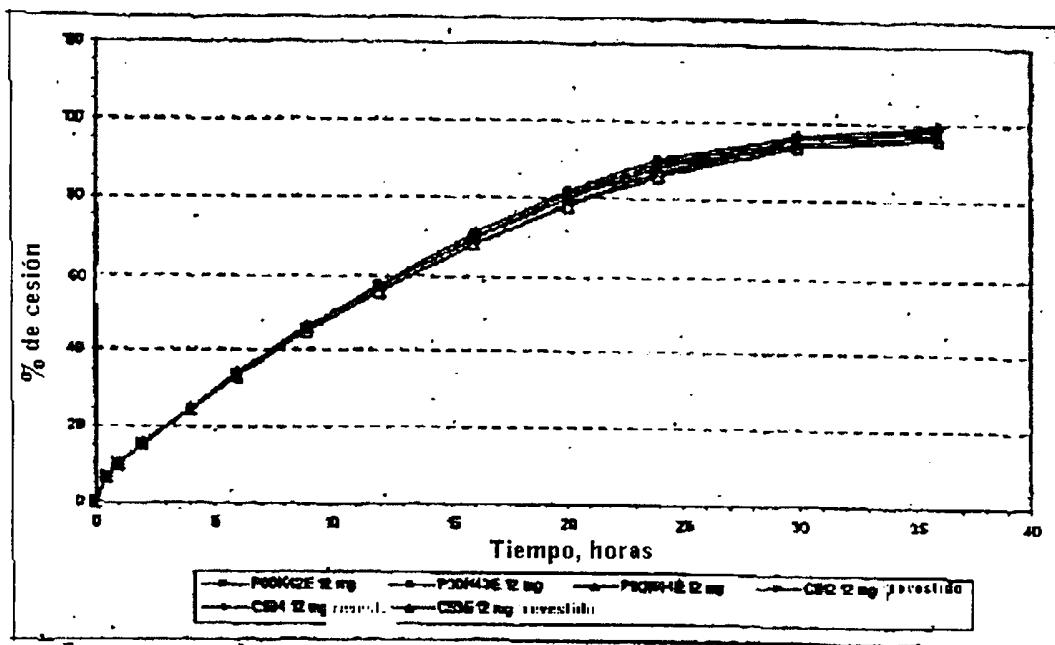


FIGURA 12: Comparación de perfiles de disolución, lotes de réplica, dosis 12 mg

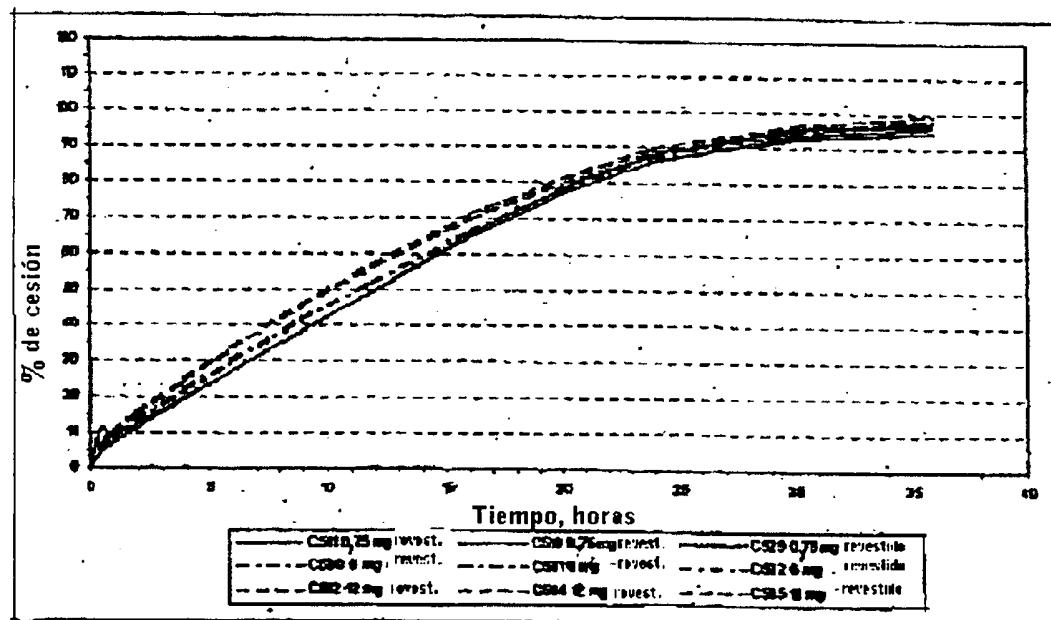


FIGURA 13:Comparación de perfiles de disolución, lotes de réplica, todas las dosis