



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 284**

51 Int. Cl.:
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778240 .9**
96 Fecha de presentación : **15.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1931316**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación controlada para fármacos lábiles en medio ácido.**

30 Prioridad: **15.08.2005 EP 05107472**
15.08.2005 US 708692 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

73 Titular/es: **Solvay Pharmaceuticals GmbH**
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover, DE

72 Inventor/es: **Shlieout, George;**
Koelln, Claus-Jurgen;
Sczesny, Frithjof;
Onken, Jens y
Koerner, Andreas

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 341 284 T3

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

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada para fármacos lábiles en medio ácido.

5 Se describe aquí una composición farmacéutica en una forma de dosificación oral y métodos para fabricar y usar la misma. Más específicamente, se describen aquí composiciones farmacéuticas para ingredientes farmacéuticos activos lábiles en medio ácido en una forma de dosificación oral con revestimiento entérico en la que la forma de dosificación está sustancialmente libre tanto de plastificantes de éster de ácido ftálico monomérico como de aceites sintéticos.

10 Se sabe que numerosos ingredientes farmacéuticos activos (IFA) o fármacos son incompatibles con el medio ácido presente en los estómagos de mamífero, tal como un ser humano. Debido a esta incompatibilidad, puede ser ventajoso proteger estos compuestos lábiles en medio ácido hasta el instante en el que llegan a un punto en el tracto gastrointestinal (GI) que tiene un pH que es más compatible con el IFA particular. Son a menudo deseables composiciones farmacéuticas de liberación controlada o retrasada para fármacos lábiles en medio ácido, en particular para fármacos lábiles en medio ácido que necesitan ser suministrados al intestino superior de un mamífero y en los que se debe evitar la exposición del IFA lábil en medio ácido al medio gástrico ácido.

15 Uno de tales IFA lábil en medio ácido o fármaco lábil en medio ácido que se suministra ventajosamente en el duodeno humano es pancreatina. La pancreatina es una sustancia que se deriva de glándulas pancreáticas de mamífero y comprende diferentes enzimas digestivas tales como lipasas, amilasas y proteasas. La pancreatina se ha usado para tratar la insuficiencia exocrina pancreática (IEP) que está a menudo asociada a la fibrosis quística, pancreatitis crónica, post-pancreatetomía, post-cirugía de bypass gastrointestinal (por ejemplo, gastroenterostomía de Billroth II) y obstrucción del conducto por neoplasma (por ejemplo, del páncreas o del conducto biliar común). Las microesferas de pancreatina son el tratamiento de elección para enfermedades o trastornos causados por la deficiencia de enzimas digestivas en mamíferos tales como seres humanos. Esto es debido al hecho de que los productos de microesferas de pancreatina de alto rendimiento como Creon™ proporcionan una carga terapéuticamente efectiva de enzimas activas proporcionando al mismo tiempo microesferas apropiadamente dimensionadas capaces de llegar a la localización óptima en el tracto digestivo en la que se necesitará la actividad de la enzima digestiva, en particular el intestino superior.

20 Recientemente, las autoridades sanitarias han iniciado una re-evaluación de la compatibilidad de ciertos excipientes farmacéuticos que se habían usado previamente en la formulación de productos que contienen pancreatina. Como resultado, algunas autoridades sanitarias han proporcionado consejos con respecto al uso de excipientes farmacéuticos específicos (véase, por ejemplo, US Code of Federal regulations, 21 CFR 201.302), tales como aceite mineral y ftalato de dibutilo (véase, por ejemplo, directiva 2003/36/EC del Parlamento Europeo y el Consejo de 26 de mayo de 2003 que modifica la 25th time Council Directive 76/769/EEC). Consecuentemente, se recomienda ahora que no se proporcione indiscriminadamente aceite mineral a mujeres embarazadas o niños. Similarmente, las autoridades sanitarias hoy recomiendan restringir el uso de ftalato de dibutilo. Por lo tanto, es necesario proporcionar a los pacientes formulaciones de productos farmacéuticos que serían responsables del actual consejo de las autoridades sanitarias.

25 Algunas preparaciones farmacéuticas de liberación controlada y/o métodos para prepararlas se describen en los documentos EP 0063014 o US 5.725.880.

30 Se describen preparaciones farmacéuticas que pueden comprender pancreatina y un revestimiento entérico en los documentos DE 19907764; EP 0021129 (US 4.280.971); EP 0035780; EP 0583726 (US 5.378.462); US 5.225.202; US 5.750.148; US 6.224.910; US 2002/0146451 y WO 02/40045.

35 La patente de EE.UU. No. 4.786.505 describe preparaciones farmacéuticas para uso oral

40 La solicitud de patente publicada US 2004/0213847 describe composiciones farmacéuticas de liberación retrasada que contienen inhibidores de la bomba de protones.

45 La solicitud de patente publicada US 2002/061302 describe el uso de mezclas de enzimas fisiológicamente aceptables para el tratamiento de diabetes.

50 Por consiguiente, una realización descrita aquí es una forma de dosificación oral con revestimiento entérico que contiene un IFA lábil en medio ácido en la que la forma de dosificación está sustancialmente libre de plastificantes de éster de ácido ftálico monomérico y aceites sintéticos.

55 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que una composición farmacéutica de liberación controlada para fármacos lábiles en medio ácido, tal como pancreatina, en el intestino superior se puede conseguir proporcionando una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido en la que el revestimiento entérico comprende por lo menos un plastificante y por lo menos un agente de formación de película como se describe con más detalle a continuación. El nuevo revestimiento entérico como se describe aquí está sustancialmente libre tanto de plastificantes de éster de ácido ftálico monomérico, tales como ftalato de dibutilo, como de aceites sintéticos, tales como parafinas o aceites minerales, proporcionando al mismo tiempo el desprendimiento buscado y estabilidad de almacenamiento. El revestimiento entérico como se describe aquí proporciona adicionalmente propiedades beneficiosas que son comparables a las respectivas propiedades de las composiciones farmacéuticas que contienen ftalato de dibutilo y aceite sintético en la formulación.

ES 2 341 284 T3

Se proporciona aquí por lo tanto un revestimiento entérico que comprende

- a) por lo menos un agente de formación de película;
- b) un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor de 3% en peso con relación al por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación en peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1; y
- c) opcionalmente por lo menos un agente antiadherencia.

El revestimiento entérico se puede aplicar a formas de dosificación oral de fármacos lábiles en medio ácido, tales como pancreatina, que necesitan ser suministradas al tracto GI en una localización que tiene un pH más alto que el estómago. Aplicando el revestimiento entérico como se describió aquí a formas de dosificación oral de fármacos lábiles en medio ácido, se pueden producir composiciones farmacéuticas de liberación controlada (CFLC) de los fármacos lábiles en medio ácido.

El(los) agente(s) de formación de película, plastificante(s) y agente(s) antiadherencia (cuando están presentes) tal como se usan para preparar el revestimiento entérico se denominan comúnmente de aquí en adelante “constituyentes de revestimiento no disolventes”.

Agentes de formación de película apropiados incluyen agar, polímeros CarbopolTM (carbómero) (es decir, polímeros basados en ácido acrílico, reticulados, de alto peso molecular), carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carrageno, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimeliato de celulosa, quitina, extracto de proteína de maíz, etilcelulosa, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido acrílico-metacrilato de etilo, metilcelulosa, pectina, poli(acetato ftalato de vinilo), poli(alcohol vinílico), goma laca, alginato de sodio, acetato ftalato de almidón y/o copolímero de estireno/ácido maleico o mezclas de dichos polímeros de formación de película. El acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa y/o copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etilo son los agentes de formación de película preferidos. El más preferido es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo HP 55 o HPMCP HP-50. Los aceites sintéticos no se deben considerar agentes de formación de película preferidos. La lista precedente de agentes de formación de película no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también otros agentes de formación de película o combinaciones de agentes de formación de película.

El(los) plastificante(s) puede(n) estar presente(s) generalmente en una cantidad mayor de 1,5%, y típicamente en una cantidad entre 2% y 20% en peso, con relación al agente de formación de película. El plastificante puede contener alcoholes monohidroxilados lineales saturados que tienen de 12 a 30 átomos de carbono. Más específicamente, plastificantes aceptables incluyen alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol miristílico, alcohol pentadecílico, alcohol cetílico, alcohol heptadecílico, alcohol estearílico, alcohol nonadecílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol carnaubílico, alcohol cerílico, alcohol corianílico, alcohol melisílico, citrato de acetilbutilo, sebacato de dibutilo, ésteres de ácido graso y glicerol, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, ácidos grasos de sorbitan, triacetina, citrato de trietilo y mezclas de dichos plastificantes. Aceites sintéticos y ésteres de ácido ftálico monoméricos no se deben considerar plastificantes apropiados.

En una realización preferida el plastificante comprende alcohol cetílico y citrato de trietilo que están presentes colectivamente en una cantidad mayor de 3%, típicamente en una cantidad de 4% a 20%, en particular entre 6% y 15%, más particularmente entre 7% y 10% en peso con relación al agente de formación de película. La relación de peso a peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo en dicha mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo puede ser de 0,05:1 a 1:1, por ejemplo 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1 ó 0,9:1. En particular, la relación de alcohol cetílico a citrato de trietilo en dicha mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo puede ser de 0,25:1 a 0,5:1, preferentemente de 0,3:1 a 0,45:1, más preferentemente de 0,35:1 a 0,4:1, e incluso más preferentemente de 0,38:1 a 0,4:1 (peso/peso).

El revestimiento entérico comprende opcionalmente un agente antiadherencia. Los agentes antiadherencia apropiados incluyen dimeticona y aceite de ricino. La dimeticona, en particular la dimeticona 1000, es el agente antiadherencia preferido. La cantidad de agente antiadherencia (si está presente) en el revestimiento entérico está entre 1,5% y 3% en peso con relación al agente de formación de película. Los aceites sintéticos no se deben considerar agentes antiadherencia preferidos. La lista precedente de agentes antiadherencia no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían también usar muchos otros agentes antiadherencia o combinaciones de agentes antiadherencia.

En una realización el revestimiento entérico comprende entre 20% y 30% en peso, más preferentemente entre 22% y 26% en peso, aún más preferentemente entre 22,5% y 25% en peso de la composición total de la forma de dosificación oral con revestimiento entérico o CFDC.

La frase “sustancialmente libre de aceites sintéticos” quiere decir que los procedimientos de fabricación descritos aquí y usados para fabricar el revestimiento entérico o las formas de dosificación oral con revestimiento entérico de

ES 2 341 284 T3

fármacos lábiles en medio ácido cuando sean aplicables no utilizan uno o más aceites sintéticos como excipiente aunque pueden estar presentes aceites sintéticos como contaminantes en trazas farmacéuticamente aceptables en el IFA, agente(s) aglomerante(s), constituyentes de revestimiento entérico, disolventes orgánicos y/o excipientes que se usan para fabricar el revestimiento entérico y/o las formas de dosificación oral con revestimiento entérico de fármacos lábiles en medio ácido descritas aquí.

La frase “sustancialmente libre de ésteres de ácido ftálico monoméricos” quiere decir que los procedimientos de fabricación descritos aquí y usados para fabricar el revestimiento entérico o las formas de dosificación oral con revestimiento entérico de fármacos lábiles en medio ácido cuando son aplicables no utilizan uno o más ésteres de ácido ftálico monoméricos (por ejemplo, ftalato de dibutilo) como excipiente, aunque pueden estar presentes ésteres de ácido ftálico monoméricos como contaminantes en trazas farmacéuticamente aceptables en el IFA, agente(s) aglomerante(s), constituyentes de revestimiento entérico, disolventes orgánicos y/o excipientes que se usan para fabricar el revestimiento entérico y/o las formas de dosificación oral con revestimiento entérico de fármacos lábiles en medio ácido descritas aquí.

Ejemplos de fármacos lábiles en medio ácido apropiados que pueden estar presentes en una forma de dosificación oral que se va a revestir con el revestimiento entérico como se describe aquí son por ejemplo, (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenilo)-2-ciclopenten-1-il]-N-hidroxiurea, amilasa, aureomicina, bacitracina, betacaroteno, cefalosporinas, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, deramciclano, didanosina, glicosidos digitales, dihidroestreptomocina, eritromicina, etopósido, famotidina, hormonas (en particular estrógenos, insulina, adrenalina y heparina), lipasa, milamelina, novobiocina, pancreatina, sales de penicilina, polimixina, pravastatina, progabida, proteasa, quina-prilo, [4-(R)-carbamoil-1-(S)-3-fluorobencil-2-(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; [1-bencil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoil-butil]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, ranitidina, estreptomocina, subtilina, sulfanilamida o inhibidores de la bomba de protones lábiles en medio ácido como esomeprazol, lansoprazol, minoprazol, omeprazol, pantoprazol o rabeprazol. La amilasa, lipasa y proteasa se pueden revestir conjunta o separadamente. Son preferidas las amilasas, lipasas y proteasas que son apropiadas como suplemento enzimático digestivo o sustituto enzimático digestivo en mamíferos, particularmente seres humanos. La amilasa, lipasa y/o proteasa se puede derivar de fuentes microbianas o animales, en particular de mamíferos. La pancreatina es el fármaco lábil en medio ácido preferido. La lista precedente de fármacos lábiles en medio ácido no se pretende que sea exhaustiva, sino meramente ilustrativa ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros fármacos lábiles en medio ácido o combinaciones de fármacos lábiles en medio ácido.

La pancreatina es una mezcla de diferentes ingredientes endógenos fisiológicamente activos que se deriva de glándulas pancreáticas de mamíferos y comprende como principales constituyentes diferentes enzimas digestivas como lipasas, amilasas y proteasas. La lipasa pancreática de mamífero se usa típicamente como suplemento enzimático digestivo o sustituto para el tratamiento de PEI, pero las proteasas y amilasas pancreáticas también contribuyen al valor terapéutico de la pancreatina. La pancreatina para uso farmacéutico es típicamente de origen bovino o porcino. Es preferida la pancreatina porcina.

La forma de dosificación oral que contiene el fármaco lábil en medio ácido o IFA puede estar en la forma de, por ejemplo, cápsulas, gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, microcomprimidos, nódulos, píldoras, polvos y/o comprimidos. Para los propósitos de esta invención, el prefijo “micro” se usa para describir una forma de dosificación oral si el diámetro de la forma de dosificación oral o todas sus dimensiones (longitud, altura, anchura) es igual o menor de 5 mm.

Los gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, nódulos, píldoras o polvos con revestimiento entérico, si se desea se pueden introducir en cápsulas o saquitos o se pueden comprimir para formar microcomprimidos o comprimidos. Igualmente, los gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, nódulos, píldoras o polvos sin revestir se pueden comprimir primero para formar microcomprimidos o comprimidos que se pueden revestir a continuación con el revestimiento entérico como el proporcionado según la invención. Los microcomprimidos o comprimidos se pueden introducir igualmente en cápsulas.

Los gránulos son aglomerados asimétricos de partículas de polvo cementadas conjuntamente y que no tienen forma geométrica regular. La superficie del gránulo puede ser esférica, de forma de bastón o cilíndrica y a menudo es irregular y con surcos. Los gránulos se producen preferentemente por granulación en masa fundida húmeda. Los granulados se definen usualmente que son aglomerados de gránulos sedimentados. Los comprimidos se fabrican usualmente a partir de polvo o de gránulos.

Se pueden producir nódulos o micronódulos explotando las propiedades termoplásticas de los excipientes en un mezclador de alta cizalladura (peletización de masas fundidas) o por otros métodos tales como extrusión (por ejemplo, extrusión de masas fundidas o extrusión húmeda) y esferonización. Los micronódulos y las microesferas se pueden producir en particular por extrusión y esferonización. Los nódulos, micronódulos y microesferas farmacéuticos son usualmente de una forma geométrica definida y tienen generalmente una superficie lisa. Los métodos específicos de producir micronódulos o microesferas se describen aquí. Los nódulos, microesferas y micronódulos son las formas de dosificación oral preferida descritas aquí. Las más preferidas son las microesferas y los micronódulos en los que la pancreatina es el fármaco lábil en medio ácido. Los micronódulos de pancreatina sin un revestimiento entérico se denominan a veces “núcleos de micropelet de pancreatina”.

ES 2 341 284 T3

En una realización preferida, la forma de dosificación oral es un micropelet de pancreatina o microesfera de pancreatina que comprende de 10% a 95% en peso de pancreatina, de 5% a 90% en peso de por lo menos un agente aglomerante farmacéuticamente aceptable y de 0% a 10% en peso de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, los micronódulos de pancreatina se pueden producir por el procedimiento descrito a continuación que comprende de 70% a 90% en peso de pancreatina, de 10% a 30% en peso de por lo menos un agente aglomerante farmacéuticamente aceptable y de 0% a 5% en peso de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, se pueden producir micronódulos de pancreatina que comprenden de 70% a 90% en peso de pancreatina, y de 10% a 30% en peso de por lo menos un agente aglomerante farmacéuticamente aceptable, sumando los constituyentes hasta el 100% en peso en cada caso. En una realización el micronódulo de pancreatina o la microesfera de pancreatina es aproximadamente esférica y tiene un diámetro entre 0,5 mm y 2,0 mm (incluidos los límites del intervalo).

Ejemplos de agentes aglomerantes farmacéuticamente aceptables incluyen polietilenglicol 1500, polietilenglicol 2000, polietilenglicol 3000, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 8000, polietilenglicol 10000, hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y mezclas de dichos polímeros orgánicos. La lista precedente de agentes aglomerantes farmacéuticamente aceptables no se pretende que sea exhaustiva, sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar muchos otros agentes aglomerantes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de agentes aglomerantes. El polietilenglicol 4000 es el agente aglomerante farmacéuticamente aceptable preferido.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen agentes deslizantes como estearato de magnesio o estearato de calcio, ácido esteárico, talco y/o almidón; cargas como fosfato de calcio, almidón de maíz, dextranos, dextrina, dióxido de silicio hidratado, celulosa microcristalina, caolín, lactosa, manitol, polivinilpirrolidona, carbonato de calcio precipitado, sorbitol y/o talco; agentes desintegrantes como Aerosil™ (ácido silícico), ácido algínico, amilosa, alginato de calcio, carbonato de calcio, gelatina de formaldehído, carbonato péptico, almidón de sago, bicarbonato de sodio y/o almidón; y/o humedecedores como glicerol y/o almidón. La lista precedente de excipientes farmacéuticamente aceptables no se pretende que sea exhaustiva, sino meramente ilustrativa ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros excipientes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de excipientes. Para los propósitos de la presente descripción, los aceites sintéticos y los ésteres de ácido ftálico monoméricos no se deben considerar excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, los micronódulos de pancreatina o microesferas de pancreatina no contienen excipientes farmacéuticamente aceptables, pero pueden contener opcionalmente una mayor cantidad de pancreatina.

En una realización, los micronódulos de pancreatina se pueden preparar por un procedimiento de fabricación que comprende las etapas de:

- (a) preparar una mezcla extruible que comprende:
 - i de 10% a 95% de pancreatina;
 - ii de 5% a 90% de por lo menos un agente aglomerante farmacéuticamente aceptable;
 - iii de 0% a 10% de por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 - iv uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima en una cantidad suficiente para formar una mezcla extruible;

en la que los porcentajes de los componentes son de peso a peso de micronódulos de pancreatina y los constituyentes i), ii) e iii) (si están presentes) suman hasta el 100% en peso;

- (b) crear micronódulos de pancreatina de una mezcla extruible;
- (c) formar los micronódulos de pancreatina de forma aproximadamente esférica o aproximadamente elipsoidal en presencia de disolvente orgánico inocuo para la enzima; y
- (d) retirar el uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima de los micronódulos de pancreatina, de tal modo que los micronódulos de pancreatina están sustancialmente libres de el uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima.

Son preferidas las variaciones del procedimiento en las que los micronódulos están sustancialmente libres de aceites sintéticos.

Adicionalmente, son preferidas las variaciones del procedimiento en las que los excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad de 0%.

ES 2 341 284 T3

Las cantidades de pancreatina, agente(s) aglomerante(s) farmacéuticamente aceptable(s), excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), y/o disolvente orgánico inocuo para la enzima se pueden variar por los expertos en la técnica para llegar a los micropellets de pancreatina que tienen la composición preferida y las características que se indican aquí.

Los disolventes orgánicos inocuos para la enzima facilitan la mezcla y otros procedimientos del proceso y pueden ser retirados después, por ejemplo, por secado. Típicamente, después de la retirada de los disolventes inocuos para la enzima, queda en los micronódulos de pancreatina una cierta cantidad de disolvente. El disolvente restante en los micronódulos puede comprender disolventes orgánicos inocuos para la enzima, agua, o una mezcla de disolventes orgánicos inocuos para la enzima y agua. Si está presente agua como disolvente, esta típicamente habrá estado presente en la pancreatina que se usó como material de partida. La cantidad de disolvente presente en los micronódulos de pancreatina después de la retirada de los disolventes orgánicos inocuos para la enzima es típicamente menor del 5% y normalmente menos del 3% en peso del micronódulo de pancreatina.

Ejemplos de disolventes orgánicos inocuos para la enzima son acetona, cloroformo, diclorometano o alcoholes de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, particularmente metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-butanol, terc-butanol o mezclas de dichos disolventes. El 2-propanol es el disolvente orgánico inocuo para la enzima preferido. Para los propósitos de la presente descripción, los aceites sintéticos no se van a considerar disolventes orgánicos inocuos para la enzima apropiados. El disolvente orgánico inocuo para la enzima se usa típicamente en una cantidad de 15% a 35% en peso, preferentemente de 20% a 30% en peso con relación a la cantidad de pancreatina usada. La lista precedente de disolventes orgánicos inocuos para la enzima apropiados no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros disolventes orgánicos inocuos para la enzima o combinaciones de disolventes. Las cantidades de pancreatina, agente(s) aglomerante(s) farmacéuticamente aceptable(s), excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) y/o disolvente orgánico inocuo para la enzima se pueden variar por los expertos en la técnica para llegar a núcleos de micronódulo de pancreatina que tienen la composición preferida como se indica aquí.

La expresión “sustancialmente libre de disolventes orgánicos inocuos para la enzima” quiere decir que la cantidad de disolventes orgánicos inocuos para la enzima presentes en la forma de dosificación oral sería menor de 5% en peso.

La retirada del uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima de la forma de dosificación oral quiere decir que la forma de dosificación oral se somete a condiciones por las que se vuelve sustancialmente libre de disolventes orgánicos inocuos para la enzima. La retirada de los disolventes orgánicos inocuos para la enzima puede ser por cualquier método conocido por los de experiencia media en la técnica. El método preferido es por secado. El secado se puede realizar, por ejemplo, a una temperatura de 25°C a 75°C, preferentemente de 30°C a 55°C. Adicionalmente, la retirada del uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima daría también típicamente como resultado la forma de dosificación oral que contiene una cantidad de agua que es menor del 5% y típicamente menor del 3% en peso.

En una realización preferida del procedimiento descrito para la fabricación de micronódulos de pancreatina los núcleos de micronódulo de pancreatina se crean en la etapa (b) del procedimiento por extrusión. Notablemente, se obtiene una mezcla extruible incluso cuando la mezcla está sustancialmente libre de aceites sintéticos. En la etapa (b) del procedimiento, si la creación de los núcleos de micronódulo de la mezcla extruible se consigue por medio de extrusión, entonces la temperatura preferentemente no excede de 70°C durante la extrusión, más preferentemente la temperatura no excede de 50°C. Además, en el caso de extrusión, se usan preferentemente boquillas perforadas que tienen un diámetro de agujero de 0,5 a 2,0 mm, preferentemente de 0,7 a 1,5 mm, y más preferentemente 0,8 mm. Preferentemente, el micronódulo de pancreatina o microesfera de pancreatina tiene un diámetro de 0,5 a 2,0 mm, en particular de 0,7 a 1,5 mm, por ejemplo, 0,8 mm. Si la mezcla extruible se extruye, entonces los fragmentos de materia extrudida se llevan a una longitud apropiada para la etapa de formación. Esto se puede hacer, por ejemplo, por medio de un dispositivo de corte dispuesto aguas abajo de la prensa de extrusión de una manera conocida por una persona de experiencia media en la técnica. La formación en la etapa (c) del procedimiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un aparato de redondeo usual. En el aparato de redondeo, a los fragmentos de materia extrudida se les da a continuación una forma aproximadamente esférica o aproximadamente elipsoidal en presencia de disolvente orgánico inocuo para la enzima adicional que puede ser igual o diferente que el disolvente orgánico inocuo para la enzima usada en la etapa (a) del procedimiento.

Cuando se prepara sustancialmente libre de aceites sintéticos, el procesado de los fragmentos de materia extrudida en el aparato de redondeo se mejora con relación a otros procedimientos conocidos que usan aceites sintéticos. Por ejemplo, se necesita añadir una menor cantidad de disolvente orgánico inocuo para la enzima cuando se forman micronódulos de pancreatina de una forma aproximadamente esférica o aproximadamente elipsoidal y pocos de los fragmentos de materia extrudida se pegan a partes del aparato de redondeo cuando se practica el procedimiento con un extrusor y aparato de redondeo.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para producir una CFDC que es una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido que comprende las etapas de:

- a. proporcionar una forma de dosificación oral de un fármaco lábil en medio ácido;

ES 2 341 284 T3

- b. proporcionar una disolución de revestimiento entérico que comprende
- i. por lo menos un agente de formación de película;
 - 5 ii. un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor de 3% en peso con relación al por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación en peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1;
 - 10 iii. opcionalmente, por lo menos un agente antiadherencia; y
 - iv. uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima;
- c. revestir la forma de dosificación oral con la disolución de revestimiento entérico en la que la temperatura del producto de la forma de dosificación oral durante el revestimiento se mantiene a una temperatura apropiada para aplicar la disolución de revestimiento entérico;
- 15 d. secar la forma de dosificación oral revestida.

20 En el procedimiento precedente para producir una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido, la(s) forma(s) de dosificación oral, el(los) agente(s) de formación de película, el(los) plastificante(s), el(los) agente(s) antiadherencia y los disolventes orgánicos inocuos para la enzima generalmente tienen los significados que se expone anteriormente.

25 La etapa b.) de procedimiento se puede realizar a una temperatura entre 15°C y 60°C. Se prefiere realizar la etapa b.) del procedimiento a temperatura ambiente (es decir, temperatura ambiente, aproximadamente entre 20°C y 30°C). Ejemplos de disolventes orgánicos inocuos para la enzima apropiados incluyen acetona, 2-butanol, terc-butanol, cloroformo, diclorometano, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol y mezclas de dichos disolventes. Son preferidos acetona, etanol y 2-propanol o sus mezclas como disolventes orgánicos inocuos para la enzima. La acetona es el más preferido. La lista precedente de disolventes orgánicos inocuos para la enzima en la etapa b.) del procedimiento no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros disolventes orgánicos inocuos para la enzima o combinaciones de disolventes.

35 El disolvente orgánico inocuo para la enzima se usa típicamente en una cantidad entre 6 y 10 veces, preferentemente entre 7 y 8 veces, el peso de los constituyentes de revestimiento no disolventes usados para preparar los micronódulos de pancreatina. Por ejemplo, si los constituyentes de revestimiento no disolventes suman hasta un total de 1,5 g, entonces se pueden usar de 9 g a 15 g de disolvente orgánico inocuo para la enzima en la etapa a.) del procedimiento.

40 El revestimiento entérico opcionalmente comprende un agente antiadherencia. Agentes antiadherencia apropiados incluyen dimeticona y aceite de ricino. Dimeticona, en particular dimeticona 1000, es el agente antiadherencia preferido. El agente antiadherencia está usualmente presente en el revestimiento entérico en una cantidad entre 1,5% y 3% en peso con relación al agente de formación de película (incluidos los límites del intervalo). Los aceites sintéticos no se deben considerar agentes antiadherencia preferidos. La lista precedente de agentes antiadherencia no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros agentes antiadherencia o combinaciones de agentes antiadherencia.

50 Debido al procedimiento para producir CFLCs, es decir, el procedimiento de revestimiento como se describe aquí, pueden estar aún presentes en la forma final de dosificación oral con revestimiento entérico cantidades residuales farmacéuticamente aceptables del(de los) disolvente(s) orgánico(s) inocuo(s) para la enzima en la disolución de revestimiento entérico. Se entiende que las CFLCs que comprenden cantidades residuales farmacéuticamente aceptables de disolvente(s) orgánico(s) inocuo(s) para la enzima están dentro del alcance de la presente invención.

55 En la etapa c.) del procedimiento la temperatura del producto de la forma de dosificación oral, en una realización, se mantiene usualmente entre 30°C y 60°C mientras se reviste, preferentemente entre 32°C y 55°C, más preferido entre 35°C y 50°C, lo más preferentemente entre 37°C y 49°C (incluidos todos los límites del intervalo). En la etapa c.) del procedimiento, cuando se usa alcohol cetílico o una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, la temperatura del producto de la forma de dosificación oral se mantiene preferentemente entre 40°C y 46°C (incluidos los límites del intervalo). Mantener la temperatura del producto de la forma de dosificación oral dentro de los intervalos de temperatura preferidos mientras se reviste da como resultado propiedades mejoradas de resistencia al ácido gástrico de la CFLC, en particular cuando el revestimiento entérico comprende alcohol cetílico y citrato de trietilo como plastificantes. El revestimiento en la etapa c.) del procedimiento se puede conseguir por cualquier procedimiento o método conocido por una persona de experiencia media en la técnica. Se prefiere el revestimiento por pulverización. Si el revestimiento en la etapa c.) del procedimiento se realiza por revestimiento por pulverización, la tasa de pulverización puede ser entre 97 kg/h y 115 kg/h. Usualmente, la etapa c.) del procedimiento se realiza de un modo que el revestimiento comprende entre 20% y 30% en peso, preferentemente entre 22% y 26% en peso y más preferentemente entre 22,5% y 25% en peso de la composición total de la forma de dosificación oral con revestimiento entérico o CFLC. Los parámetros exactos que se van a aplicar en la etapa c.) del procedimiento para conseguir el deseado revestimiento

ES 2 341 284 T3

entérico dependerán de la técnica de revestimiento usada. La persona experta en la técnica entiende como conseguir películas de revestimiento de un grosor deseado cuando se usan diferentes técnicas de revestimiento.

5 El secado de la forma de dosificación oral con revestimiento entérico del fármaco lábil en medio ácido en la etapa d.) del procedimiento se realiza usualmente entre 30°C y 90°C, preferentemente entre 35°C y 50°C, y durante un periodo de entre 1 hora y 60 horas, preferentemente durante un periodo de entre 6 horas y 36 horas.

10 En una realización del procedimiento para producir una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido, el fármaco lábil en medio ácido es pancreatina. Se describe aquí un procedimiento para la fabricación de micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico, que comprende las etapas de:

- aa. proporcionar micronódulos de pancreatina sin revestir;
- bb. proporcionar una disolución de revestimiento entérico que comprende;
 - 15 i. por lo menos un agente de formación de película;
 - iii. un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor de 3% en peso con relación al por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación en peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1;
 - 20 iii. opcionalmente, por lo menos un agente antiadherencia, y
 - iv. uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima;
- 25 cc. revestir los micronódulos de pancreatina sin revestir con la disolución de revestimiento entérico en la que la temperatura de los micronódulos de pancreatina durante el revestimiento se mantiene a una temperatura apropiada para aplicar la disolución de revestimiento entérico; y
- 30 dd. secar los micronódulos de pancreatina revestidos.

35 En el procedimiento precedente para producir micronódulos de pancreatina, el(los) agente(s) de formación de película, el(los) plastificante(s), el(los) agente(s) antiadherente(s) y los disolventes orgánicos inocuos para la enzima generalmente tienen los significados que se expusieron previamente. Preferentemente, los micronódulos pancreáticos sin revestir que se proporcionan en la etapa aa.) del procedimiento y que están sustancialmente libres de aceites sintéticos se producen según el procedimiento para la fabricación de micronódulos de pancreatina como se describe anteriormente.

40 Debido al procedimiento para producir micronódulos de pancreatina, es decir, el procedimiento de revestimiento como se describe aquí, pueden estar aún presentes en el micronódulo de pancreatina después de secar cantidades residuales farmacéuticamente aceptables del(de los) disolvente(s) orgánico(s) inocuo(s) para la enzima presente(s) en la disolución de revestimiento entérico. Se entiende que los micronódulos de pancreatina que comprenden cantidades residuales farmacéuticamente aceptables de disolvente(s) orgánico(s) inocuo(s) para la enzima están dentro del alcance de la presente invención.

45 La etapa bb.) del procedimiento se puede realizar a una temperatura entre 15°C y 60°C. Es preferido realizar la etapa bb.) del procedimiento a temperatura ambiente (es decir, temperatura ambiente, aproximadamente entre 20°C y 30°C). Ejemplos de disolventes orgánicos inocuos para la enzima apropiados incluyen acetona, 2-butanol, terc-butanol, cloroformo, diclorometano, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol y mezclas de dichos disolventes. La acetona, etanol y 2-propanol o sus mezclas son preferidos como disolventes orgánicos inocuos para la enzima. La acetona es el más preferido. La lista precedente de disolventes orgánicos inocuos para la enzima en la etapa bb.) del procedimiento no se pretende que sea exhaustiva sino meramente ilustrativa, ya que una persona de experiencia media en la técnica entendería que se podrían usar también muchos otros disolventes orgánicos inocuos para la enzima o combinaciones de disolventes.

55 El disolvente orgánico inocuo para la enzima se usa típicamente en una cantidad entre 6 y 10 veces, preferentemente entre 7 y 8 veces, el peso de los constituyentes de revestimiento no disolventes usados para preparar los micronódulos de pancreatina. Por ejemplo, si los constituyentes de revestimiento no disolventes suman hasta un peso total de 1,5 g, entonces se pueden usar en la etapa bb) del procedimiento de 9 g a 15 g de disolvente orgánico inocuo para la enzima.

60 En la etapa cc.) del procedimiento la temperatura del producto del micronódulo de pancreatina, en una realización, se mantiene típicamente entre 30°C y 60°C mientras se reviste, preferentemente entre 32°C y 55°C, más preferido entre 35°C y 50°C, lo más preferentemente entre 37°C y 49°C. En la etapa cc.) del procedimiento, cuando se usa el alcohol cetílico o una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo la temperatura del núcleo del micronódulo de pancreatina se mantiene entre 40°C y 46°C (incluidos los límites del intervalo). Mantener la temperatura de los núcleos del micronódulo de pancreatina dentro de los intervalos de temperatura preferidos mientras se reviste da como resultado propiedades mejoradas de resistencia al ácido gástrico de los micronódulos de pancreatina, en particular cuando el

ES 2 341 284 T3

revestimiento entérico comprende alcohol cetílico y citrato de trietilo como plastificantes. El revestimiento en la etapa cc.) de procedimiento se puede conseguir por cualquier procedimiento o método conocido por una persona de experiencia media en la técnica. Se prefiere el revestimiento por pulverización. Usualmente, la etapa cc.) del procedimiento se realiza de un modo que el revestimiento entérico comprende entre 20% y 30% en peso, preferentemente entre 22% y 26% en peso y más preferentemente entre 22,5% y 25% en peso de la composición total del micronódulo de pancreatina. Los parámetros exactos que se van a aplicar en la etapa cc.) del procedimiento para conseguir el revestimiento entérico deseado dependerán de la técnica de revestimiento usada. La persona experta en la técnica entiende como conseguir películas de revestimiento de un grosor deseado cuando se usan diferentes técnicas de revestimiento.

10 El secado de los micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico en la etapa dd.) del procedimiento se realiza usualmente entre 30°C y 75°C, preferentemente entre 30°C y 55°C, más preferentemente entre 35°C y 50°C, y durante un periodo de entre 6 horas y 60 horas, preferentemente durante un periodo de entre 10 horas y 36 horas.

15 La invención proporciona adicionalmente una CFLC que es una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido, en particular de pancreatina, que es obtenible por el procedimiento o sus variantes descritas aquí. Si la CFLC es un micronódulo de pancreatina o microesfera de pancreatina, el diámetro preferido es de 0,6 a 2,1 mm, más preferido entre 0,7 mm y 1,6 mm.

20 En una realización, se describen CFLCs orales en las que la pancreatina es el fármaco lábil en medio ácido para el suministro a un área del tracto GI que tiene un pH mayor que el pH del estómago, específicamente al intestino delgado, usualmente al duodeno, de mamíferos tales como seres humanos. Las CFLCs orales que comprenden pancreatina son particularmente apropiadas para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos digestivos de diferentes orígenes tales como mala digestión y/o para la profilaxis y/o tratamiento de pancreatitis, cistitis quística, diabetes de tipo I, diabetes del tipo II y/o otros estados que son el resultado de insuficiencia exocrina pancreática en mamíferos y seres humanos.

25 La mala digestión en mamíferos tales como seres humanos está usualmente basada en una deficiencia de enzimas digestivas, en particular en una deficiencia de lipasa endógena, pero también de proteasa y/o amilasa. La causa de tal deficiencia de enzimas digestivas es frecuentemente una hipofunción del páncreas (por ejemplo, insuficiencia pancreática, usualmente conocida como insuficiencia exocrina pancreática), el órgano que produce la mayor cantidad, y la más importante, de enzimas digestivas endógenas. Si la insuficiencia pancreática es patológica, puede ser congénita o adquirida. La insuficiencia pancreática crónica adquirida puede, por ejemplo, ser el resultado del alcoholismo. La insuficiencia pancreática congénita, por ejemplo, puede ser el resultado de una enfermedad tal como fibrosis quística. Las consecuencias de la deficiencia de enzimas digestivas pueden ser severos síntomas de baja nutrición y malnutrición, que pueden ir acompañados de susceptibilidad incrementada a enfermedades secundarias. En una realización específica, los micronódulos de pancreatina según la invención son por lo tanto particularmente apropiados para tratar la insuficiencia exocrina pancreática de cualquier origen.

30 En otra realización, se proporciona una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de pancreatina como se describe previamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados médicos tales como trastornos digestivos, insuficiencia exocrina pancreática, pancreatitis, cistitis quística, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

35 En otra realización más, se proporciona un método para el tratamiento de un estado médico tal como trastornos digestivos, insuficiencia exocrina pancreática, pancreatitis, cistitis quística, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de pancreatina a una persona que necesite tal tratamiento.

40 El revestimiento entérico tal como se describe aquí se aplicará usualmente a formas de dosificación oral seleccionadas de gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, microcomprimidos, nódulos, píldoras, polvos y/o comprimidos y dichas formas de dosificación oral revestidas se pueden incorporar a continuación dentro de cápsulas sin revestir. Sin embargo, en una realización alternativa, la invención comprende también cápsulas con revestimiento entérico que contienen formas de dosificación oral revestidas o, más comúnmente sin revestir seleccionadas de gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, microcomprimidos, nódulos, píldoras, polvos y/o comprimidos.

45 Las formas de dosificación oral revestidas del fármaco lábil en medio ácido seleccionadas de gránulos, granulados, micronódulos, microesferas, microcomprimidos, nódulos, píldoras, polvos y/o comprimidos o las cápsulas se pueden incorporar adicionalmente dentro de por lo menos un envase externo, por ejemplo seleccionado de ampollas o botellas. En realizaciones de la invención, se proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Asociados a tales recipientes puede haber varios materiales escritos tales como instrucciones para el uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso, o venta para la administración veterinaria o a seres humanos.

50 Las CFLCs como se describen aquí están sustancialmente libres tanto de plastificantes de éster de ácido ftálico monomérico tales como de ftalato de dibutilo y aceites sintéticos tales como parafinas o aceites minerales proporcionando el rendimiento deseado con respecto al desprendimiento y estabilidad de almacenamiento previstos. Adicionalmente, las CFLCs presentemente descritas, en particular en sus realizaciones preferidas, poseen superior resistencia al ácido gástrico y propiedades protectoras, por ejemplo superiores propiedades protectoras y de resistencia en un medio ácido,

ES 2 341 284 T3

específicamente a pH 1 y/o pH 5. El revestimiento entérico como el propuesto para las CFLCs presentemente descritas proporciona aún más propiedades beneficiosas como perfiles de disolución. Las CFLCs como se describen aquí en las que el plastificante comprende alcohol cetílico y citrato de trietilo (composiciones de CA/TEC) son preferidas en este aspecto. Adicionalmente, las composiciones de CA/TEC en general conservan un contenido de lipasa más alto cuando la pancreatina es el fármaco lábil en medio ácido y poseen usualmente un contenido más bajo de agua comparado con las CFLCs cuando se usan otros plastificantes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se pretende que sean ilustrativos y no que limiten la presente descripción. Otras modificaciones y adaptaciones apropiadas son de la variedad normalmente encontrada por los expertos en la técnica y están totalmente dentro del espíritu y alcance de la presente descripción.

A. Preparación de una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido

1. Preparación de micronódulos de pancreatina sin revestir

Se mezclaron 15,9 kg de pancreatina con 3,975 kg de polietilenglicol 4000 en un mezclador de alta cizalladura comercialmente disponible y se humedecieron completamente con 3,975 kg de 2-propanol. La mezcla resultante se extruyó por medio de una prensa de extrusión comercialmente disponible que estaba equipada con una boquilla agujereada que tiene agujeros de diámetro interno de 0,8 mm y un dispositivo de corte dispuesto aguas abajo. La temperatura era menor de 50°C mientras se presionaba. La masa extruída se cortó en fragmentos de materia extruída de aproximadamente 5 mm de longitud por medio del dispositivo de corte.

Los 14,64 kg resultantes de los fragmentos de materia extruída se transfirieron en cuatro porciones de tamaño aproximadamente igual a un aparato de redondeo comercialmente disponible y se redondearon para dar micronódulos de forma aproximadamente elíptica o aproximadamente esférica. Se añadieron unos 135 g adicionales de 2-propanol mientras se redondeaba.

Después de secar en un secador a vacío continuo comercialmente disponible (tipo Votsch) a una temperatura en el intervalo de entre 35°C y 50°C durante 12 horas, los micronódulos de pancreatina se clasificaron, primero con un tamiz de 3,15 mm (tamizado de grano retenido > 3,15 mm) y a continuación con un tamiz de 0,7 mm (tamizado de grano que pasa < 0,7 mm) y después con un tamiz de 1,25 mm (tamizado de grano retenido > 1,25) para dar 11,98 kg de micronódulos de pancreatina (sin revestir) que tienen un contenido de pancreatina de 80% y una densidad másica de 0,67 g/ml.

2. Revestimiento entérico de micronódulos de pancreatina

Se preparó una disolución de revestimiento añadiendo 1623,2 g de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP 55), 90,2 g de citrato de trietilo, 34,3 g de alcohol cetílico y 38,9 g de dimeticona 1000 a 14030 g de acetona a temperatura ambiente mientras se agita.

5025 g de micronódulos de pancreatina sin revestir (preparados análogamente al procedimiento que se describe aquí) se alimentaron a un revestidor de lecho fluidizado comercialmente disponible y se revistieron por pulverización a una tasa de pulverización de 97-101 kg/h y una presión de aire de 1,7 bar con la disolución de revestimiento que se preparó anteriormente hasta que se llegó al deseado grosor de la película. La temperatura del producto de los micronódulos de pancreatina se controló con un sensor de temperatura apropiado y se mantuvo en el intervalo entre 37°C y 43°C (incluidos los límites del intervalo) durante el revestimiento. Los micronódulos de pancreatina resultantes se secaron a continuación en un secador a vacío comercialmente disponible (tipo Votsch) a una temperatura en el intervalo entre 35°C y 50°C durante 12 horas. Los micronódulos de pancreatina secos se clasificaron a continuación, primero con un tamiz de 0,7 mm (tamizado de grano que pasa > 0,7 mm) y a continuación con un tamiz de 1,6 mm (tamizado de grano retenido > 1,6 mm) para dar 6532 g de micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico que tienen un contenido de pancreatina del 60%. La densidad másica de los micronódulos de pancreatina era 0,69 g/ml.

Se prepararon micronódulos de pancreatina adicionales según el procedimiento descrito anteriormente y se aplicaron diferentes revestimientos de una manera similar al procedimiento de revestimiento expuesto anteriormente para dar CFLCs adicionales. Las composiciones de las CFLCs adicionales y otras composiciones se exponen en la Tabla 1 junto con ciertos parámetros de proceso de sus procedimientos de revestimiento respectivos. La composición G se puede producir según los procedimientos como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.378.462. La composición comparativa H se preparó según un procedimiento que incluye ftalato de dibutilo usado como plastificante en el revestimiento. Todos los lotes se han producido a escala de laboratorio a menos que se advierta de otro modo.

ES 2 341 284 T3

TABLA 1

Composiciones que contienen pancreatina

		Composición						
Ingredientes mg/cápsula		A	B	C	D	1	2	
5 10	Núcleos de micronódulo	Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
		PEG 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
15	Revestimiento entérico (película)	HP 55	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60
		Dimeticona	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
		TEC	0	0	3,0	4,10	5,00	0
		CA	0	0,40	0	0	0	1,00
		Suma	237,40	237,75	240,35	241,45	242,4	238,35
20	Parámetros del procedimiento	Temp. nódulo mientras se reviste	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C
		Composición						
Ingredientes mg/cápsula		3	4	5	6*	7	8	
25 30	Núcleos de micronódulo	Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
		PEG 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
35	Revestimiento entérico (película)	HP 55	52,60	48,60	48,60	52,25	52,25	52,25
		Dimeticona	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
		TEC	0	3,60	3,00	2,90	2,90	2,90
		CA	1,15	0,40	1,00	1,10	1,10	1,10
		Suma	242,50	241,35	241,35	245,00	245,00	245,00
40	Parámetros del procedimiento	Temp. nódulo mientras se reviste	40°C	40°C	40°C	40°C	30°C	35°C
		Composición						
Ingredientes mg/cápsula		9	10	11	12	13	14	
45	Micronódulo	Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
		PEG 4000	37,0	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
50	Revestimiento entérico (película)	HP 55	56,34	56,34	56,34	52,25	52,25	56,34
		Dimeticona	1,35	1,35	1,35	1,25	1,25	1,35
		TEC	3,13	3,13	3,13	2,90	2,90	3,13
		CA	1,19	1,19	1,19	1,10	1,10	1,19
		Suma	249,51	249,51	249,51	245,00	245,00	249,51
55	Parámetros de procedimiento	Temp. nódulo mientras se reviste	37°C	40°C	43°C	49°C	40°C	46°C

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 341 284 T3

TABLA 1 (continuación)

Ingredientes mg/cápsula		Composición				
		15	E	F	G	H
Núcleos de micronó- dulo	Pancreatina	128,06	150,00	150,00	150,00	150,00
	PEG 4000	32,01	37,50	37,50	37,50	37,50
	Aceite mineral ligero	0	0	0	3,75	0
Revesti- miento entérico (película)	HP 55	48,10	48,60	48,60	48,60	48,60
	Dimeticona	1,15	1,25	1,25	1,25	1,25
	TEC	2,67	1,00	2,00	0	0
	CA	1,01	0	0	0	0
	DBP	0	0	0	4,10	4,10
	Aceite mineral ligero	0	0	0	3,30	0
	Suma	213,00	238,35	239,35	248,50	241,50
Parámetros del procedimiento	Temp. nódulo mientras se reviste	n.a.	40 °C	40°C	40°C	40 °C

PEG = polietilenglicol; TEC = citrato de trietilo; CA = alcohol cetílico; HP 55 = ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; temp. = temperatura, DBP = ftalato de dibutilo; * = a escala de producción, n.a. = datos no disponibles

La composición G es una composición farmacéutica de alta calidad actualmente disponible que comprende pancreatina y aceite mineral ligero.

Las composiciones No. 5, 6, 10, 13, 14 y 15 son ejemplos preferidos de composiciones que contienen CA/TEC como plastificante.

La composición No. 3 es un ejemplo de una composición preferida que comprende alcohol cetílico como único plastificante.

B. Determinación de la resistencia al ácido gástrico de micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico a pH 1 y pH 5

La resistencia al jugo gástrico (pH 1) de los diferentes micronódulos de pancreatina de la Tabla 1 se determinó sumergiendo los micronódulos de pancrelipasa durante 2 horas en 0,1 mol/l de ácido clorhídrico en un medidor de desintegración según la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). A continuación se separó de la disolución la porción sin disolver de los nódulos y se determinó su actividad de la lipasa residual según el ensayo de la lipasa de la Ph. Eur./The International Pharmaceutical Federation (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. Los resultados de estos ensayos de la resistencia gástrica del revestimiento entérico se presentan en la Tabla 2 ("estabilidad a pH 1").

Adicionalmente, se realizó un ensayo similar a pH 5 usando las mismas condiciones que se describieron anteriormente, con la excepción de que se usó como disolvente un tampón de fosfato de pH 5,0 (2,0 g de cloruro de sodio y 9,2 g de dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato por litro, ajustado a pH 5,0) en lugar de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. Los resultados de estos ensayos de resistencia gástrica se presentan también a continuación en la Tabla 2 ("estabilidad a pH 5").

Las resistencias al ácido gástrico de las composiciones de la Tabla 1 (véase anteriormente) se dan cada una en la Tabla 2 en forma de porcentajes de actividad lipolítica residual después de la incubación en relación con la actividad lipolítica real de las muestras ensayadas previamente a la incubación (resistencia relativa al ácido gástrico). La actividad lipolítica se determina según el ensayo de la lipasa descrito en la monografía de la USP "pancrelipase delayed-release capsules". En principio, se puede usar cualquier muestra de pancreatina caracterizada y estandarizada como

ES 2 341 284 T3

estándar de referencia de lipasa. Por ejemplo, se puede obtener un estándar de actividad lipolítica predeterminada de la "International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands. Para los propósitos de la presente invención, se usó un estándar pancreático interno que está disponible a petición de Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover, Alemania.

TABLA 2

Resistencias relativas al ácido gástrico (estabilidades) de las composiciones de la Tabla 1 a pH 1 y pH 5

Composición	Estabilidad a pH 5 [%]	Estabilidad a pH 1 [%]
A	15,3	15,9
B	63,2	53,8
C	71,6	84,2
D	52,0	93,6
1	87,0	96,0
2	76,4	92,6
3	92,1	94,5
4	85,3	93,7
5	92,0	93,0
6	94,9	99,4
7	67,4	89,8
8	80,5	95,2
9	83,8	90,8
10	97,9	99,6
11	89,0	93,5
12	83,7	94,8
13	100,2	102,7
14	93,6	98,7
E	48,6	65,0
F	36,5	75,0
G	98,6	100,6

Las CRPCs preferidas tienen una resistencia al ácido gástrico (estabilidad) a pH 1 de por lo menos 75%, en particular de por lo menos 85%, preferentemente de por lo menos 90%, más preferidas de por lo menos 95%, con relación a un estándar de actividad lipolítica de pancreatina predeterminado.

Otras CFLCs preferidas como se describe aquí tienen una resistencia al ácido gástrico a pH 5 de por lo menos 75%, en particular de por lo menos 85%, preferentemente de por lo menos 90%, más preferida de por lo menos 95%, con relación a un estándar de actividad lipolítica de pancreatina predeterminado.

Las CFLCs que son las más preferidas tienen una resistencia al ácido gástrico a pH 1 de por lo menos 90% y una resistencia al ácido gástrico adicional a pH 5 de por lo menos 90%, con relación a un estándar de actividad lipolítica de pancreatina predeterminado.

C. Determinación del perfil de disolución de micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico

El perfil de disolución de diferentes composiciones de la Tabla 1 (véase anteriormente) se determinó según un procedimiento de ensayo como el descrito en la monografía de la United States Pharmacopoeia (USP) "pancrelipase delayed-release capsules" con fase de resistencia gástrica incrementada que se incorpora aquí como referencia.

La determinación de la resistencia al fluido gástrico se realizó usando jugo gástrico sin enzimas según las condiciones estandarizadas por la USP (37°C, 100 rpm) durante 2 horas en el aparato de disolución (basket apparatus USP). A continuación, la porción sin disolver de los micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico se separó de la disolución y se transfirió al aparato de paletas según la USP, lleno de disolución tampón de fosfato a pH 6,0 para determinar la disolución de las enzimas. Los micronódulos de pancreatina con revestimiento entérico se agitaron en

ES 2 341 284 T3

un medidor de disolución en condiciones estandarizadas durante usualmente 90 minutos (véase los puntos de tiempo exactos en la Tabla 3 a continuación) a 37°C y 50 rpm.

Se determinó la actividad de la lipasa de los puntos de tiempo seleccionados (véase Tabla 3) según el ensayo de la lipasa descrito en la monografía de la USP “pancrelipase delayed-release capsules”.

Adicionalmente, se realizó un ensayo similar al descrito anteriormente con un “tampon de McIlvain” (pH 6,0; para la preparación mezclar la disolución A: 7,098 g de Na₂HPO₄ anhidro y 4 g de sales biliares en 100 ml de agua con disolución B: 5,25 g de C₆H₈O₇·H₂O y 4 g de sales biliares en 100 ml de agua) en lugar de un tampón de fosfato según la USP. Todas las otras condiciones permanecieron como se describe anteriormente para el tampón de fosfato conforme a la USP.

Los resultados de los ensayos de perfil de disolución se presentan a continuación como “% de actividad de lipasa residual de la actividad real de lipasa” para la serie de ensayos realizados con el tampón de fosfato conforme a la USP (véase Tabla 3a) y para la serie de ensayos realizados con el tampón de McIlvain (véase Tabla 3b).

TABLA 3A

Perfiles de disolución de los micropellets de pancreatina con revestimiento entérico en tampón de fosfato

Puntos de tiempo [min]	% de actividad de lipasa de actividad real inicial para cada composición No.						
	G	2	3	4	5	13	14
5	0,0	--	3,0	--	0,0	4,6	n,a,
10	0,0	--	4,9	--	6,2	4,6	15,37
15	11,9	--	16,4	--	37,8	17,6	34,38
20	48,0	--	39,3	--	63,5	40,8	n,a,
25	62,3	--	59,0	--	72,4	59,8	n,a,
30	73,5	--	67,8	--	80,0	66,2	73,86
45	77,1	--	80,5	--	84,0	76,6	84,45
60	79,9	--	77,8	--	84,2	81,9	81,25
75	78,4	--	77,1	--	78,9	79,8	80,40
90	78,2	--	72,3	--	77,2	77,4	n.a.

n.a: datos no disponibles

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 341 284 T3

TABLA 3B

Perfiles de disolución del micronódulo de pancreatina con revestimiento entérico en tampón McIlvain

Puntos de tiempo [min]	% de actividad de lipasa de la actividad real inicial para cada composición No.					
	G	2	3	4	5	13
5	0,0	1,0	0,5	0,4	0,0	0,7
10	0,5	8,8	1,7	7,7	4,5	1,2
15	6,3	39,6	9,8	39,1	30,2	8,1
20	23,6	60,5	24,3	62,7	65,6	24,6
25	47,2	68,7	40,6	79,6	79,3	43,1
30	66,3	75,2	58,3	84,7	85,2	58,9
45	88,1	76,9	75,4	86,3	87,5	83,7
60	91,0	74,0	80,9	84,5	85,4	87,1
75	88,4	73,9	81,4	80,2	--	87,1
90	-	71,2	80,6	--	--	85,4
105	-	--	77,7	--	--	--

Para los resultados del ensayo de perfil de disolución como se proporcionan en las tablas 3a y 3b, se realizó una comparación de las composiciones no. 2, 3, 4, 5 y 13 en cada caso con la composición de referencia "G". Dicha comparación estaba basada en la "Guidance for Industry", SUPAC-MR, Modified Release Solid Oral Dosage Forms (Septiembre 1997) calculando el factor de similaridad (f2). Los dos límites de aceptación para determinar la similaridad de dos curvas comparadas fueron (i) un factor (f2)>50 y (ii) la desviación media en cualquier punto de muestra de disolución no debe ser mayor del 15%.

Cuando se aplican los límites de aceptación anteriormente citados para determinar la similaridad se encontró que no se podía considerar que los perfiles de disolución de las CFLCs de micronódulo de pancreatina no. 2, 4 y 5 (véase Tabla 1) eran similares al perfil de disolución del micronódulo de pancreatina de referencia "G" (véase Tabla 1). Sin embargo, cuando se aplican los límites de aceptación anteriormente citados para determinar la similaridad se encontró que se podía considerar que los perfiles de disolución de las CFLCs de micronódulo de pancreatina no. 3 y 13 (véase Tabla 1) son similares al perfil de disolución del micronódulo de pancreatina de referencia "G" (véase Tabla 1).

D. Estudios de estabilidad de almacenamiento para CFLCs de micronódulo de pancreatina con revestimiento entérico

Para determinar la estabilidad de almacenamiento de diferentes micronódulos de pancreatina de la Tabla 1 (véase anteriormente), se llenaron cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 con aproximadamente 497 mg de micronódulos de pancreatina (véase Tabla 1) y se envasaron en botellas de HDPE de 30 ml para realizar la siguiente serie de ensayos.

Los micronódulos de pancreatina envasados se almacenaron a continuación durante 5 meses en condiciones normales o en dos condiciones de almacenamiento agravado diferentes (véase a continuación para detalles) y se determinó la actividad residual de la lipasa en cada caso análogamente a las instrucciones de Ph. Eur. Los resultados de estos ensayos de estabilidad de almacenamiento de las CFLCs después de periodos de almacenamiento de 5 meses se presentan a continuación en las tablas 4a y 4b, respectivamente ("Lipasa").

Se determinó también la resistencia al jugo gástrico (pH 1) de diferentes micronódulos de pancreatina de la Tabla 1 después de un periodo total de almacenamiento de 5 meses sumergiendo nódulos de desprendimiento retrasado de pancrelipasa durante 2 horas en 0,1 mol/l de ácido clorhídrico en un medidor de desintegración según el Ph. Eur. (Sección 2.9.1. "desintegración"). A continuación se separó la porción sin disolver de los nódulos de la disolución y se determinó su actividad de lipasa residual según el ensayo de lipasa de Ph. Eur. (monografía "pancreas powder"). Los resultados de estos ensayos de resistencia gástrica del revestimiento entérico después de periodos de almacenamiento de 5 meses en condiciones normales o de dos condiciones de almacenamiento agravado diferentes se presentan en las tablas 4a y 4b, respectivamente ("resistencia gástrica a pH 1").

ES 2 341 284 T3

Adicionalmente, se realizó un ensayo similar a pH 5 usando las mismas condiciones que se describen en el párrafo previo, con la excepción de que se usó un tampón de fosfato de pH 5,0 (2,0 g de cloruro de sodio y 9,2 g de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato por litro, ajustado a pH 5,0) como disolvente en lugar de 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. Los resultados de estos ensayos para la resistencia gástrica del revestimiento entérico después de periodos de almacenamiento de 5 meses se presentan a continuación en las tablas 4a y 4b, respectivamente (“resistencia gástrica a pH 5”).

TABLA 4a

Resultados de estabilidad para composiciones seleccionadas de la Tabla 1 a 30°C y 60% de humedad relativa (condiciones de almacenamiento ligeramente agravadas)

Condiciones	CFLC No.	% de actividad de lipasa de la actividad inicial	
		Meses	
		0	5
Lipasa (actividad inicial)	G	100	92
	3	100	88
	13	100	94
Resistencia gástrica a pH 1 (actividad real)	G	101	91
	3	95	95
	13	103	99
Resistencia gástrica a pH 5 (actividad real)	G	99	92
	3	92	86
	13	100	95

TABLA 4B

Resultados de estabilidad para composiciones seleccionadas de la Tabla 1 a 40° y 75% de humedad relativa (condiciones de almacenamiento agravadas)

Condiciones	CFLC No.	% de actividad de lipasa de la actividad inicial					
		Meses					
		0	1	2	3	4	5
Lipasa (actividad inicial)	G	100	90	80	77	69	64
	3	100	87	79	69	64	61
	13	100	97	87	81	73	67
Resistencia gástrica a pH 1 (actividad real)	G	101	96	101	94	96	96
	3	95	94	94	96	87	86
	13	103	95	97	97	96	89
Resistencia gástrica a pH 5 (actividad real)	G	99	92	95	76	87	40
	3	92	86	78	63	51	22
	13	100	90	83	73	43	15

ES 2 341 284 T3

De los datos presentados en las tablas 4a y 4b se puede concluir que las composiciones ensayadas Nos. G, 3 y 13 (véase Tabla 1) son de estabilidad de almacenamiento satisfactoria en condiciones de almacenamiento normales y ligeramente agravadas durante un periodo de almacenamiento de 5 meses. El contenido de lipasa de la composición No. 13, aunque similar a las dos composiciones comparativas, se conservó mejor en los periodos de 5 meses observados en condiciones de almacenamiento ligeramente agravadas y agravadas.

En condiciones de almacenamiento ligeramente agravadas que son las más relevantes en la práctica, la composición No. 13 rindió la que mejor con respecto a resistencia gástrica a pH 1 y pH 5 durante los periodos de 5 meses observados.

Cuando en la presente descripción los valores numéricos se dan en forma de intervalos, se pretende que generalmente estén incluidos los límites del intervalo respectivo y que sean parte de los intervalos dados a menos que expresamente se diga de otro modo.

El uso de los términos “un/una” y “uno/una” y “el/la” y referencias similares en el contexto de esta descripción (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe considerar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique aquí de otro modo o que sea claramente contradicho por el contexto. Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden apropiado a menos que se indique aquí de otro modo o sea de otro modo contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera de todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, tal como, preferido, preferentemente) proporcionado aquí se pretende meramente para ilustrar adicionalmente el contenido de la descripción y no supone ninguna limitación del alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva se debe considerar que indica como esencial ningún elemento no reivindicado para la práctica de la invención.

Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objetivo citadas en las reivindicaciones adjuntas aquí como permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus variaciones posibles está incluida en la invención a menos que se indique de otro modo aquí o sea de otro modo contradicha por el contexto.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un revestimiento entérico que comprende

- 5 a) por lo menos un agente de formación de película seleccionado del grupo que consiste en agar, polímeros carbopolTM, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carrageno, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimeliato de celulosa, quitina, extracto de proteína de maíz, etilcelulosa, goma arábica, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etilo, metilcelulosa, pectina, poli(acetato ftalato de vinilo), poli(alcohol vinílico), goma laca, alginato de sodio, acetato ftalato de almidón, copolímero de estireno/ácido maleico y mezclas de dichos agentes de formación de película;
- 10 b) un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor que 3% en peso con relación al de por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación peso a peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1; y
- 15 c) opcionalmente por lo menos un agente antiadherencia.

2. Revestimiento entérico según la reivindicación 1, que comprende un agente antiadherencia que está presente en una cantidad de 1,5 a 3% en peso con relación al agente de formación de película.

25 3. Revestimiento entérico según la reivindicación 2, en el que el agente antiadherencia es dimeticona.

4. Revestimiento entérico según la reivindicación 1, en el que el plastificante está constituido por alcohol cetílico y citrato de trietilo que están colectivamente presentes en una cantidad de 4% a 20% en peso con relación al agente de formación de película.

30 5. Revestimiento entérico según la reivindicación 1, en el que el agente de formación de película es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

35 6. Una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende una forma de dosificación oral de un fármaco lábil en medio ácido y un revestimiento entérico según la reivindicación 1.

40 7. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, en la que el fármaco lábil en medio ácido se selecciona del grupo que consiste en (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea, amilasa, aureomicina, bacitracina, betacaroteno, cefalosporinas, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, deramciclano, didanosina, glicosidos digitales, dihidroestreptomocina, eritromicina, etopósido, famotidina, hormonas (en particular estrógenos, insulina, adrenalina y heparina), milamelina, lipasa, novobiocina, pancreatina, sales de penicilina, polimixina, pravastatina, progabida, proteasa, quinapril, [4-(R)-carbamoil-1-(S-3-fluorobencil-2-(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico; [1-bencil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxi-ciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxycarbamoil-butyl]amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, ranitidina, estreptomocina, subtilina, sulfanilamida e inhibidores de la bomba de protones lábiles en medio ácido como esomeprazol, lansoprazol, minoprazol, omeprazol, pantoprazol o rabeprazol.

45 8. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, en la que el fármaco lábil en medio ácido es pancreatina.

50 9. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, en la que la forma de dosificación oral se selecciona del grupo que consiste en gránulos, granulados, microcomprimidos, micronódulos, microesferas, nódulos, píldoras, polvos y comprimidos.

55 10. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación oral es micronódulos o microesferas.

60 11. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 9 o la reivindicación 19, siendo incorporada adicionalmente la composición farmacéutica en por lo menos un envase externo seleccionado de cápsulas, bolsitas, ampollas o botellas.

65 12. Composición farmacéutica de liberación controlada según la reivindicación 6, en la que el revestimiento entérico es entre 20% y 30% en peso de la composición total de la composición farmacéutica de liberación controlada.

13. Un procedimiento para producir una composición farmacéutica de liberación controlada, comprendiendo el procedimiento las etapas de

ES 2 341 284 T3

- a. proporcionar una forma de dosificación oral de un fármaco lábil en medio ácido;
- b. proporcionar una disolución de revestimiento entérico que comprende
- 5 i. por lo menos un agente de formación de película seleccionado del grupo que consiste en agar, polímeros carbopolTM, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carrageno, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimeliato de celulosa, quitina, extracto de proteína de maíz, etilcelulosa, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etilo, metilcelulosa, pectina, poli(acetato ftalato de vinilo), poli (alcohol vinílico), goma laca, alginato de sodio, acetato ftalato de almidón, copolímero de estireno/ácido maleico y mezclas de dichos agentes de formación de película;
- 10
- 15 ii. un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor que 3% en peso con relación al de por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación peso a peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1;
- 20 iii. opcionalmente, por lo menos un agente antiadherencia; y
- iv. uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima;
- c. revestir la forma de dosificación oral con la disolución de revestimiento entérico, en la que la temperatura del producto de la forma de dosificación oral durante el revestimiento se mantiene a una temperatura apropiada para aplicar la disolución de revestimiento entérico; y
- 25
- d. secar la forma de dosificación oral revestida.
- 30 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el fármaco lábil en medio ácido es pancreatina.
15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el agente de formación de película es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 35 16. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la forma de dosificación oral del fármaco lábil en medio ácido se selecciona del grupo que consiste en gránulos, granulados, microcomprimidos, micronódulos, microesferas, nódulos, píldoras, polvos y comprimidos.
- 40 17. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la forma de dosificación oral de pancreatina es micronódulos o microesferas.
18. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que en la etapa c.) del procedimiento la temperatura de la forma de dosificación oral se mantiene entre 30°C y 60°C mientras se reviste.
- 45 19. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que en la etapa c.) del procedimiento la temperatura de la forma de dosificación oral se mantiene entre 32°C y 55°C mientras se reviste.
20. Una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de un fármaco lábil en medio ácido, obtenible por un procedimiento según la reivindicación 13.
- 50 21. Forma de dosificación oral con revestimiento entérico según la reivindicación 20, en la que el fármaco lábil en medio ácido es pancreatina.
22. Un uso de una forma de dosificación oral con revestimiento entérico de pancreatina como se define en la reivindicación 20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos digestivos, insuficiencia exocrina pancreática, pancreatitis, fibrosis quística, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.
- 55 23. Una disolución de revestimiento, que comprende
- 60 i. por lo menos un agente de formación de película seleccionado del grupo que consiste en agar, polímeros carbopolTM, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carrageno, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimeliato de celulosa, quitina, extracto de proteína de maíz, etilcelulosa, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etilo, metilcelulosa, pectina, poli(acetato ftalato de vinilo), poli(alcohol vinílico), goma laca, alginato de sodio, acetato ftalato de almidón, copolímero de estireno/ácido maleico y mezclas de dichos agentes de formación de película;
- 65

ES 2 341 284 T3

ii. un plastificante que es una mezcla de alcohol cetílico y citrato de trietilo, que están colectivamente presentes en una cantidad mayor que 3% en peso con relación al de por lo menos un agente de formación de película, y en donde la relación peso a peso de alcohol cetílico a citrato de trietilo es de 0,05:1 a 1:1;

5 iii. opcionalmente, por lo menos un agente antiadherencia; y

iv. uno o más disolventes orgánicos inocuos para la enzima.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65