



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 209**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05758133 .2**

86 Fecha de presentación : **08.07.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1771157**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **Forma medicamentosa de partículas múltiples para sustancias activas poco solubles, así como un procedimiento para la producción de la forma medicamentosa.**

30 Prioridad: **27.07.2004 DE 10 2004 036 437**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Evonik Röhm GmbH**
Kirschenallee
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Lizio, Rosario;**
Petereit, Hans-Ulrich;
Langguth, Peter y
Knöll, Marcus

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 302 209 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

Forma medicamentosa de partículas múltiples para sustancias activas poco solubles, así como un procedimiento para la producción de la forma medicamentosa.

5 El invento se refiere a una forma medicamentosa de partículas múltiples, para sustancias activas poco solubles, que no son ningún péptido ni ninguna proteína ni tampoco sus derivados o conjugados, así como a un procedimiento para la producción de la forma medicamentosa.

10 Estado de la técnica

15 El documento de solicitud de patente internacional WO 02/03955 describe unas formas medicamentosas bioadhesivas, formuladas como microesferas, destinadas a la administración de sustancias activas por vía sublingual. Las microesferas tienen un diámetro medio menor que 50 μm y contienen la sustancia activa en una forma no cristalina dentro de una micromatriz, que está embebida en un polímero bioadhesivo. El polímero bioadhesivo puede ser, entre otros, una celulosa, un quitosán o un copolímero acrílico.

20 El documento WO 02/051390 describe unas formulaciones con una matriz lipófila y una alta proporción (> 70%) de monoglicéridos, que permiten una liberación más eficiente de la sustancia activa.

25 El documento WO 02/64148 describe unas formulaciones que contienen un mucopolisacárido, y un procedimiento para su preparación. En este caso, un mucopolisacárido, p.ej. heparina, se formula en común con un agente reforzador de la adsorción, p.ej. un quitosán, y a continuación es provisto de un revestimiento soluble en los jugos intestinales, de manera tal que la sustancia activa puede ser puesta en libertad en los segmentos centrales o inferiores del intestino delgado. Como revestimiento solubles en los jugos intestinales entran en consideración p.ej. copolímeros acrílicos aniónicos del tipo EUDRAGIT[®]L, S, L100-55. Las formulaciones pueden comprender cápsulas, tabletas y granulados.

30 El documento WO 02/43767 describe unas composiciones farmacéuticas orales para sustancias activas peptídicas fisiológicamente activas, que contienen la sustancia activa, que está acoplada con un transmisor de la membrana celular, con un agente que disminuye el valor del pH y/o con un inhibidor de proteasas, así como con un vehículo de transporte estable frente a los ácidos, el cual protege a la composición farmacéutica en el camino a través del estómago del paciente e impide un contacto con las proteasas que están presentes en el estómago. En el caso del vehículo de transporte se puede tratar de cápsulas, que están recubiertas con revestimientos resistentes a los ácidos a base de EUDRAGIT[®] L30 D-55.

35 El documento WO 03/007913 describe unas formas medicamentosas de partículas múltiples, que contienen la sustancia activa en forma de un gran número de los denominados parches (en inglés "patches"). Un parche es un objeto a modo de disco a base de un material biocompatible con un diámetro de 500 μm a 5 mm y con una altura de 100 a 1.000 μm . El parche se compone de dos capas o respectivamente lados, un lado solamente poco permeable para el agua o líquidos corporales, p.ej. a base de etilcelulosa, y un segundo lado, que contiene la sustancia activa, p.ej. un péptido o una proteína, que se puede presentar en mezcla con un polímero mucoadhesivo, p.ej. un quitosán, una CMC, un poli(ácido acrílico) o una pectina. Los parches se pueden comprimir para dar una tableta o también se pueden cargar y llenar en una cápsula, que está provista adicionalmente de un revestimiento soluble en el jugo intestinal. Las formulaciones de la sustancia activa se pueden combinar también adicionalmente con unos denominados intensificadores (en inglés "enhancers"), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres, sustancias tensioactivas e inhibidores de proteasas. En el sitio de la acción p.ej. en un determinado segmento del intestino, se disuelve la cápsula y deja libres a los parches. Los parches puestos en libertad pueden adherirse con su lado mucoadhesivo a la mucosa intestinal y entregar allí la sustancia activa de una manera retardada y dirigida hacia la mucosa intestinal. El segundo lado, que es sólo poco permeable, del parche debe de ofrecer a la sustancia activa una cierta protección frente a la desactivación química o enzimática por el lado del lumen intestinal, e impedir también que la sustancia activa se escape hacia este lado.

55 El documento de patente europea EP 0514008 divulga una composición sólida que se compone de partículas de matriz con un intervalo de fusión de 30-120°C. Éstas partículas se componen de un agente acrecentador de la viscosidad (polímero de ácido acrílico), un poli(éster de ácido graso y glicerol) o un lípido, una sustancia activa (que no es ningún péptido ni ninguna proteína) y un revestimiento. Tales composiciones se adhieren a la mucosa del tracto digestivo y dejan en libertad a la sustancia activa durante un prolongado período de tiempo.

60 Misión y solución

65 El documento WO 03/007913 ofrece una solución apreciable y que se ha de reconocer para la puesta a disposición de formas medicamentosas orales, en particular para sustancias activas, que son puestas en libertad en el lumen intestinal y que allí han de desarrollar su efecto. Una desventaja de esta solución consiste, entre otras cosas, en una estructuración costosa y en la producción de las estructuras de parches de dos capas. Aparece en particular como desventajosa, no obstante, la puesta a disposición de la forma medicamentosa como una cápsula con un revestimiento soluble en los jugos intestinales, resistente frente al jugo gástrico. En el caso de un tamaño manifiestamente por encima de 2,5 mm resulta en este caso una reproducibilidad terapéutica insuficiente. El tiempo de paso de la cápsula a través

ES 2 302 209 T3

del estómago puede variar en gran manera; en cualquier caso, se ha de contar con una iniciación retardada del efecto. Además, la cápsula se puede disolver por su parte de manera rápida o lenta, ya después de una disolución parcial del revestimiento. Los dos principios, el revestimiento y la cápsula, se solapan aquí de una manera desfavorable, de tal manera que se ha de contar en total con una liberación incontrolada del parche. La cápsula puede permanecer intacta en un estado, en el que ella es por lo menos ya parcialmente accesible a los jugos intestinales, según sea el contenido actual del intestino o la peristáltica del intestino, o ella también puede ser ampliamente destruida por medios mecánicos. Por una parte, se puede llegar a una liberación repentina de grandes cantidades de parches o, por otra parte, también a una liberación retardada indeseablemente, según sean la descomposición o la carga mecánica de la estructura de cápsula revestida originalmente. Una entrega de la sustancia activa que se pueda controlar mejor en total, sería, por tanto, deseable.

Un problema especial se establece en el caso de las sustancias activas poco solubles en el sentido de la DAB (Farmacopea Alemana) 10. En el sentido del presente invento, son éstas unas sustancias activas que tienen una solubilidad en agua, de acuerdo con la DAB 10, de por lo menos 30 partes en volumen de agua por una parte en peso de la sustancia activa. El presente invento excluye expresamente a las sustancias activas que son péptidos o proteínas, incluyendo a sus derivados o conjugados, puesto que estos compuestos son objeto de un invento adicional. Unas sustancias activas poco solubles en agua o todavía peor solubles en agua plantean problemas al formular la forma medicamentosa, pero sobre todo estas sustancias activas tienen una mala biodisponibilidad. Por este motivo, muchas de tales sustancias activas se desarrollan ulteriormente sólo como formulaciones parenterales, p.ej. como implantes o inyecciones, con una manifiesta desventaja para la compliancia (capacidad de distensión) del paciente o, a pesar del demostrado efecto farmacológico, no se desarrollan ulteriormente como una formulación madura para la comercialización. Cuando se desarrolla una forma de administración por vía oral de estas sustancias activas con formulaciones galénicas conocidas, unas grandes partes de las sustancias activas contenidas en la forma medicamentosa no pueden ser absorbidas por el cuerpo. La biodisponibilidad remanente depende en gran manera de las circunstancias del caso individual, p.ej. de las condiciones del entorno y presumiblemente también del propio organismo que la recibe, y por lo tanto puede estar sujeta a grandes fluctuaciones. Por lo tanto, no es posible en muchos casos una aplicación terapéuticamente segura. Existe por consiguiente una necesidad de formas medicamentosas, con las que se puedan administrar mejor unas sustancias poco solubles.

Como una de las misiones del invento se consideró el hecho de poner a disposición una forma medicamentosa, que sea apropiada para la liberación deliberada y efectiva de sustancias activas poco solubles, excluyéndose los péptidos o las proteínas, y asimismo sus derivados o conjugados. La forma medicamentosa debe ofrecer una alta seguridad de dosificación y, después de un rápido paso por el estómago, se debe distribuir bien en el lumen intestinal. La sustancia activa contenida debe en este caso ser protegida ampliamente frente a una desactivación física, química o enzimática y debe poderse liberar en el sitio definido donde desarrolla su acción, de tal manera que se pueda absorber por parte del cuerpo una alta proporción de la sustancia activa. El sitio de la liberación debe poder ser ajustado de manera variable y confiable dependiendo de la finalidad terapéutica.

El problema planteado por esta misión se resuelve por medio de

una forma medicamentosa oral, de partículas múltiples, en forma de un receptáculo, que se descompone en el intervalo de valores del pH del estómago, el cual contiene un gran número de gránulos, partículas, granulados o aglomerados, con un diámetro medio comprendido en el intervalo de 50 a 2.500 μm , que están constituidos/as a base de

- a) una capa de matriz interna, que contiene una sustancia activa, que no es ningún péptido ni ninguna proteína, ni tampoco sus derivados o conjugados, una matriz lipófila, que tiene un punto de fusión situado por encima de 37°C, y un polímero que tiene un efecto mucoadhesivo,
- b) un revestimiento externo convertido en una película, que se compone en lo esencial de un polímero o copolímero aniónico, que opcionalmente puede estar formulado con sustancias coadyuvantes usuales farmacéuticamente,

caracterizado porque

la sustancia activa tiene una solubilidad en agua, de acuerdo con la DAB 10, de por lo menos 30 partes en volumen de agua por una parte en peso de la sustancia activa, y está embebida en la matriz lipófila, y la matriz lipófila que contiene la sustancia activa está embebida en una matriz a base del polímero con un efecto mucoadhesivo.

60 Realización del invento

El invento se refiere a una forma medicamentosa oral, de partículas múltiples, en forma de un receptáculo, en particular en forma de una tableta, de una minitableta, de gránulos cargados dentro de cápsulas, de bolsitas (conocidas como "sachets") o de zumos secos, el cual se disuelve en el intervalo de valores del pH del estómago, que contiene un gran número de gránulos, partículas, granulados (p.ej. también materiales extrudidos, precipitados concomitantes = coprecipitados) o aglomerados, con un diámetro medio en el intervalo de 50 a 2.500, de manera preferida de 100 a 1.000 μm , de manera especialmente preferida de 200 a 800 μm , que en lo esencial están constituidos a base de:

ES 2 302 209 T3

Una capa de matriz interna a), que contiene una sustancia activa que no es ningún péptido ni ninguna proteína ni tampoco sus derivados o conjugados, una matriz lipófila, que tiene un punto de fusión situado por encima de 37°C, y un polímero con un efecto mucoadhesivo. De manera opcional, o respectivamente por regla general, la capa de matriz interna puede contener en la matriz lipófila o, para la formulación del polímero con un efecto mucoadhesivo, otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales. Para un experto en la especialidad resultan conocidos tales agentes coadyuvantes de formulación.

Un revestimiento externo convertido en una película b), que se compone en lo esencial de un polímero o copolímero aniónico, que a su vez puede ser formulado opcionalmente con sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, p.ej. agentes de separación y/o plastificantes. La formulación incluye el hecho de que también pueden presentarse varios polímeros o copolímeros aniónicos en forma de una mezcla.

La sustancia activa tiene una solubilidad en agua, de acuerdo con la DAB 10, de por lo menos 30 partes en volumen de agua por una parte en peso de la sustancia activa, y está embebida en la matriz lipófila. La matriz lipófila, que contiene la sustancia activa, está embebida a su vez en una matriz a base del polímero con un efecto mucoadhesivo.

La forma medicamentosa de partículas múltiples está formulada de tal manera que los gránulos, las partículas, los granulados, inclusive los materiales extrudidos, los co-precipitados o los aglomerados, que están contenidos/as, son puestos en libertad en el intervalo de valores del pH del estómago. El receptáculo, que contiene los gránulos, las partículas, los granulados, inclusive los materiales extrudidos, los co-precipitados o los aglomerados, y que se disgrega en el intervalo de valores del pH del estómago, puede ser p.ej. una cápsula, una cápsula de gelatina, una tableta, p.ej. una tableta prensada, una formulación de zumo seco o una bolsita.

El revestimiento externo está ajustado mediante la elección del polímero o respectivamente copolímero aniónico o respectivamente de su formulación con sustancias coadyuvantes y de su espesor de capa, de tal manera que éste se disuelve, en los intervalos de pH de 4,0 a 8,0, de manera preferida de 5,5 a 7,8, de manera especialmente preferida de 5,8 a 7,5, en los intestinos en el transcurso a 10 a 60, de manera preferida de 20 a 40 min, de manera tal que la capa de matriz mucoadhesiva se deja en libertad, se puede fijar a la mucosa intestinal y allí puede llevar a la matriz lipófila, que contiene la sustancia activa, a contacto con el enterocito. Por consiguiente, la sustancia activa puede ser resorbida con o sin componentes de la matriz lipófila. La matriz lipófila se escoge de tal manera que la sustancia activa, y la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, se diferencian en su solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10 y en no más de +/- 50% y/o en su coeficiente de reparto de acuerdo con el anejo V a la RL 67/548/EWG, A.8, en no más de +/- 60%, y/o en su valor de HLB medido de acuerdo con Marszall en no más que +/- 80%.

El polímero o respectivamente copolímero con un efecto mucoadhesivo se escoge de tal manera que él, en un intervalo de +/- 0,5, preferiblemente +/- 0,3 unidades de pH referido al valor del pH, con el que comienza a disolverse el revestimiento externo, tiene un efecto mucoadhesivo de por lo menos $\eta_b = 150$ a 1.000, de manera preferida de 200 a 900 mPa·s, y una absorción de agua de 10 a 750, de manera preferida de 10 a 250, de manera especialmente preferida de 10 a 160% en 15 min, y la proporción de la sustancia activa de la capa de matriz es como máximo de 40, en particular de 0,001 a 15 o de 0,05 a 5% en peso del contenido en cuanto al polímero con un efecto mucoadhesivo.

La capa de matriz interna

La capa de matriz interna actúa como un soporte de la sustancia activa. Además, la capa de matriz interna tiene la función de disolver, o por lo menos fijar, a la sustancia activa en la matriz lipófila y en lo posible aumentar su biodisponibilidad. Mediante la matriz a base del polímero mucoadhesivo, que rodea a la matriz lipófila, algunos componentes de la capa interna pueden fijarse a la mucosa intestinal. La sustancia activa puede pasar desde allí al organismo. La capa de matriz interna tiene además la función de proteger a la sustancia activa frente a una desactivación física, química o enzimática.

La capa de matriz interna se compone de dos componentes de matriz:

- a) un componente de matriz lipófila, en el que la sustancia activa está disuelta, dispersa, emulsionada o simplemente mezclada, y
- b) un componente de matriz mucoadhesiva, en el que la matriz lipófila está embebida.

El componente de matriz lipófila interna actúa como un soporte de la sustancia activa. Además, la capa de matriz interna tiene la función de disolver, o por lo menos fijar, a la sustancia activa en la matriz lipófila, y en lo posible aumentar su biodisponibilidad. Adicionalmente, la capa de matriz interna tiene la función de proteger a la sustancia activa, mediante los lípidos contenidos y/o las sustancias anfífilas contenidas, contra la degradación física, química o enzimática, fomentar la penetración y la resorción a través del epitelio intestinal (enterocitos), de manera tal que aquella pueda llegar desde allí al organismo.

La capa de matriz o el núcleo adicional a base de polímeros mucoadhesivos, en los que está embebida la matriz lipófila, actúa como segundo soporte. Además, esta capa, o el núcleo, tiene la función de fijar a la matriz lipófila, mediante el polímero mucoadhesivo contenido, a la mucosa intestinal, de manera tal que ésta puede llegar desde allí, a través de la capa de mucosidad, junto a la superficie de los enterocitos y de esta manera puede permitir el

ES 2 302 209 T3

contacto directo de la matriz lipófila con los enterocitos. La capa de matriz o el núcleo mucoadhesiva/o tiene además la función de proteger a la matriz lipófila adicionalmente con respecto a una disociación/desactivación física, química o enzimática.

5 *Sustancias activas/formulaciones de sustancias activas*

Sustancias activas

Las sustancias activas empleadas en el sentido del invento están destinadas en particular a encontrar utilización
10 junto a o dentro del cuerpo humano o animal, con el fin de

1. curar, aliviar, prevenir o reconocer enfermedades, sufrimientos, daños corporales o trastornos enfermizos,

15 2. permitir reconocer la condición, el estado o las funciones del cuerpo o los estados anímicos.

3. reemplazar a las sustancias activas o los líquidos corporales que se hayan producido por el cuerpo humano o
animal.

20 4. defender, eliminar o volver inofensivos a agentes patógenos, parásitos o sustancias ajenas al cuerpo, o

5. influir sobre la condición, el estado o las funciones del cuerpo o los estados anímicos.

Las sustancias activas, que no son ningún péptido ni ninguna proteína ni tampoco sus derivados o conjugados, se
pueden emplear en forma de ácidos o bases libres. Como iones de signo contrario se pueden emplear por ejemplo los de
25 bases o ácidos, metales alcalino-térreos o aminas fisiológicamente compatibles, así como por ejemplo los de acetato,
adipato, ascorbato, alginato, benzoato, benceno-sulfonato, bromuro, carbonato, una carboximetilcelulosa (en forma
del ácido libre), citrato, cloruro, dibutil-fosfato, dihidrógeno-citrato, dioctil-fosfato, dihexadecil-fosfato, fumarato,
gluconato, glucuronato, glutamato, hidrógeno-carbonato, hidrógeno-tartrato, hidrocloreuro, hidrógeno-citrato, yoduro,
30 lactato, alfa-liponato, malato, maleato, malonato, pamoato, palmitato, fosfato, salicilato, estearato, succinato, sulfato,
tartrato, tanatos, oleato y octil-fosfato.

La proporción de sustancia activa de la matriz lipófila puede ser p.ej. como máximo 90, en particular de 1 a 60 o
de 5 a 50% en peso. El contenido de la matriz lipófila, que contiene la sustancia activa, en la capa de matriz interna a)
35 puede ser de manera preferida de 5 a 60, de manera especialmente preferida de 10 a 50% en peso.

Dependiendo de las propiedades físico-químicas de las sustancias activa, tales como p.ej. el coeficiente de reparto
de agua en aceite o el punto isoelectrico, etc, la capa interna a) puede contener adicionalmente un agente inhibidor de
la bomba de eflujo, p.ej. ketoconazol, o 12-hidroxi-estearato de polietileno-660 (Solutol® HS15).

40 La capa interna a) puede contener adicionalmente un agente fomentador de la penetración, en particular un agente
plastificante, tal como por ejemplo citrato de trietilo, acetil-citrato de trietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
polímeros tales como un Carbomer, un quitosán, un quitosán-cisteína, una carboximetil-celulosa de sodio, quitosán
trimetilado en N, policarbofil-cisteínas, ácidos grasos de cadena larga, sus ésteres (por ejemplo, mono- y diglicéridos)
45 y sus sales tales como ácido láurico, ácido laurino-sulfónico, ácido palmítico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido
oleico, acil-carnitinas, agentes formadores de quelatos tales como EDTA, salicilatos, ciclodextrina, poli(ácidos acríli-
cos), ácidos biliares tales como ácido cólico, colil-aurina, colil-sarcosina, ácido quenodesoxicólico y sus sales, tales
como colato de Na, glicocolato de Na, taurocolato de Na, taurodihidrofusidato de Na, glicohidrofusidato de Na, agen-
tes tensioactivos y emulsionantes tales como Polisorbato 80 (Tween 80), aceite de ricino polioxetilado (Cremophor
50 EL), un poli(oxietilen)-poli(oxipropilen)-glicol (Pluronic® F68), la toxina "Zonula Occludens Toxin" (ZOT) así como
vitaminas tales como vitamina E (tocoferol) o vitamina B12.

La capa interna a) puede contener adicionalmente agentes inhibidores de enzimas, p.ej. agentes inhibidores de
lipasas, inhibidores de esterasas, y/o inhibidores de glicolasas.

55 *Polímeros con un efecto mucoadhesivo*

La capa de matriz interna a) contiene además unos polímeros con un efecto mucoadhesivo, los cuales envuelven
o respectivamente embeben a la matriz lipófila que contiene la sustancia activa. Apropiados polímeros con un efecto
mucoadhesivo son en particular un quitosán (quitosán y sus derivados, quitosano), copolímeros de (met)acrilatos, que
60 se componen de 20 - 45% en peso de metacrilato de metilo y de 55 a 80% en peso de ácido metacrílico, celulosas, en
particular metil-celulosas, tales como una carboximetil-celulosa de Na (p.ej. Blanose® o Methocel®).

El polímero con un efecto mucoadhesivo se escoge de tal manera que en un intervalo de +/- 0,5, preferiblemente
de +/- 0,3 unidades de pH, referidas al valor del pH, con el que comienza a disolverse el revestimiento externo, tenga
65 una absorción de agua de 10 a 750, preferiblemente de 10 a 250, de manera especialmente preferida de 10 a 160%, en
15 min.

ES 2 302 209 T3

Medición de las propiedades mucoadhesivas

Un método de medición adecuado para la caracterización de las propiedades mucoadhesivas está contenido en la cita bibliográfica de Hassan y Gallo (1990) (véase Hassan E.E. y Gallo J. M. "A Simple Rheological Method for the *in Vitro* Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength" (Un método reológico simple para la evaluación de la fuerza de la unión bioadhesiva entre mucina y un polímero) *Pharma Res.* 7 (5), 491 (1990)). El método está basado en la suposición de que la viscosidad (η , la viscosidad dinámica o respectivamente el coeficiente de viscosidad) de una mezcla de polímeros con mucina es diferente de la suma de las viscosidades de los componentes individuales. Es válida la relación

$$\eta_{\text{mezcla de un polímero con mucina}} = \eta_{\text{mucina}} + \eta_{\text{polímero}} + \eta_b,$$

representando η_b la diferencia. Cuanto más alta sea η_b , tanto más altas serán las propiedades mucoadhesivas. Los componentes individuales se miden primero con un viscosímetro rotatorio para determinar su viscosidad. Se emplean una solución acuosa al 0,5% (p/p = peso/peso) del polímero mucoadhesivo y una solución al 15% de mucina procedente del estómago de un cerdo. Para la determinación de las propiedades mucoadhesivas y de η_b se miden la mucina y el polímero a solas y en su mezcla en las concentraciones indicadas.

El polímero con un efecto mucoadhesivo se escoge de tal manera que en un intervalo de +/- 0,5, preferiblemente de +/- 0,3 unidades de pH, referidas al valor del pH con el que comienza a disolverse el revestimiento externo, tenga un efecto mucoadhesivo, medido como viscosidad η_b , de 150 a 1.000, preferiblemente de 150 a 600 mPa·s.

Hidratación y absorción de agua

La hidratación de los polímeros está basada en la afinidad del respectivo polímero para absorber agua. Los polímeros se hinchan por esta absorción de agua. Este hecho se debe a un desequilibrio entre el potencial químico del agua en el polímero y el del agua en el medio circundante. El agua es absorbida, a causa de la presión osmótica del polímero, durante tanto tiempo hasta que se haya ajustado un equilibrio entre la fase interna y la fase externa. El polímero está hidratado entonces en un 100%. Para los polímeros con un bajo peso molecular medio se presenta entonces una solución. Para los polímeros con un peso molecular más alto o para polímeros reticulados resulta un gel. La absorción de agua hasta que se haya ajustado un equilibrio puede ser p.ej. hasta un múltiplo de 10 veces el peso propio, correspondientemente a un 1.000% del peso del polímero.

Medición de la absorción porcentual de agua

La medición de la absorción porcentual de agua es conocida para un experto en la especialidad. Un método adecuado se describe p.ej. en la obra *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie* (Manual de la tecnología farmacéutica)/Rudolf Voigt, Basilea: Verlag Chemie, 5ª edición totalmente revisada, 1984, página 151, 7.7.6 bajo "Capacidad de absorción". El método se sirve del denominado aparato de Enslin, en el que un filtro de succión de vidrio está unido con una pipeta graduada a través de una manguera. La pipeta está montada en posición horizontal exactamente de tal manera que esté a la misma altura que la frita (cuerpo sinterizado) de vidrio. Una absorción de agua de 100% se define en el caso presente como una absorción de agua de 1 ml de agua por 1 g de polímeros con un efecto mucoadhesivo en 15 min.

A través de la absorción de agua o respectivamente de la hidratación, comparativamente rápidas, y del alto grado de hidratación, en el momento en el que comienza a disolverse el revestimiento externo, se garantiza una rápida protección de la sustancia activa y una fijación inmediata a la mucosa intestinal. La fijación de la sustancia activa en la matriz mucoadhesiva ha de ser sólo pequeña, de tal manera que ésta pueda pasar inmediatamente desde la mucosa intestinal al organismo.

Regulación del valor del pH en la matriz, que contiene el polímero con un efecto mucoadhesivo

El efecto mucoadhesivo es dependiente del valor del pH en el caso de muchos polímeros mucoadhesivos. El valor del pH en la matriz puede ser regulado deliberadamente mediante la adición de un ácido, de una base o de un sistema tamponador. La matriz interna puede contener, por ejemplo, como polímero con un efecto mucoadhesivo un quitosán, que se emplea en común con un sistema tamponador de acetato. El tampón de acetato/acetato de Na, ajustado p.ej. a un pH de 5,0 hasta 5,5, se puede encontrar como sustancia adicional en la matriz, o es aplicado sobre un núcleo sobre el que se ha colocado la matriz. De esta manera se puede emplear el quitosán, incluyendo a sus derivados, también en combinación con revestimientos convertidos en unas películas, que comienzan a disolverse a unos valores más altos del pH, p.ej. a un pH de 6,0 hasta 8,0. A pesar del alto valor del pH del entorno, en el microentorno de la matriz se conserva el bajo valor del pH. De esta manera se pueden aprovechar las propiedades mucoadhesivas del polímero en un intervalo de pH, en el que en caso contrario éste no actuaría mucoadhesivamente o no lo haría en esta medida. Esto tiene la ventaja de que se puede conseguir una cierta protección frente a unas proteasas, cuyo valor óptimo del pH se sitúa en unos intervalos más altos del pH. El mismo principio se puede aplicar también de una manera inversa, en la que se aumenta el valor del pH de la matriz mediante la adición de una base y se combina con un revestimiento convertido en una película, que se disuelve a unos valores más bajos del pH.

ES 2 302 209 T3

Ejemplos acerca de la elección de polímeros mucoadhesivos adecuados

La elección de polímeros mucoadhesivos adecuados está basada en sus propiedades mucoadhesivas y en su capacidad de absorción de agua. Los polímeros han de tener, en el respectivo intervalo de pH, un efecto mucoadhesivo de por lo menos $\eta_b = 150$ hasta 1.000 mPa·s y una absorción de agua de 10 a 750% en 15 min. La siguiente tabla reproduce una lista dada a modo de ejemplo.

Un quitosán es adecuado p.ej. para la aplicación en un intervalo de pH del entorno de pH 5,5 (en el duodeno) o en otro intervalo de pH del entorno (en el íleon o colon), siempre y cuando que se haya ajustado el intervalo de valores de pH de la matriz, p.ej. con ayuda de un sistema tamponador, a un intervalo situado alrededor de un pH de 5,5.

El copolímero de (met)acrilato enumerado en la tabla es adecuado mejor para un intervalo de valores de pH en un pH de 7,2 que para un intervalo de valores de pH situado en alrededor de pH 5,5.

El alginato de Na es adecuado para el intervalo de valores de pH situado en alrededor de pH 5,5, pero no para el pH de 7,2.

La carboximetilcelulosa de Na y el poli(ácido acrílico) reticulado se adecuan en un amplio intervalo de valores del pH de desde 5,5 hasta 7,2.

Polímero mucoadhesivo	Efecto mucoadhesivo η_b [mPa·s] a un pH de 5,5	Efecto mucoadhesivo η_b [mPa·s] a un pH de 7,2	Absorción de H ₂ O [% en 13 min] a un pH de 5,5	Absorción de H ₂ O [% en 15 min] a un pH de 6,0	Absorción de H ₂ O [% en 15 min] a un pH de 7,2
Quitosán	220	0	140	320	320
Copolímero de (met)acrilato*	150	480	170	50	125
Alginato de Na	580	0	40	50	50
Carboximetil-celulosa de Na	300	250	55	50	50
Poli(ácido acrílico) reticulado	350	340	50	25	25

* = Copolímero de (met)acrilato a base de 30 % en peso de metacrilato de metilo y 70 % en peso de ácido metacrílico

El revestimiento externo a base de copolímeros aniónicos de (met)acrilatos

El revestimiento externo convertido en una película b) a base de polímeros o copolímeros aniónicos, sirve como revestimiento resistente frente a los jugos gástricos para la protección de la capa de matriz interna a) frente a los jugos gástricos. Además, el revestimiento externo funciona como protección de la sustancia activa frente a una posible desactivación física, química o incluso enzimática, hasta el momento en el que el revestimiento alcance un segmento del intestino (el duodeno, el yeyuno, el íleon o el colon), en el que comience a disolverse. El revestimiento externo sirve en este caso en particular para la denominada dirección al objetivo (en inglés "targeting") gastrointestinal, es decir para la puesta en libertad deliberada de la capa de matriz interna, junto a los segmentos del intestino determinados por el valor del pH que predomina allí. Para que no se llegue a un impedimento de la entrega de la capa de matriz interna a), el copolímero de (met)acrilato del revestimiento externo no ha de tener en lo posible ninguna interacción, o ha de tener solamente pequeñas interacciones, con la sustancia activa o con el polímero mucoadhesivo de la capa de matriz interna.

Polímeros o respectivamente copolímeros aniónicos adecuados son glicolato de celulosa (Duodcell[®]), acetato-ftalato de celulosa (CAP, Cellulosi acetas, PhEur (Farmacopea Europea), acetatos-ftalatos de celulosa, NF, Aquateric[®]), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP, HP50, HP55), acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS -LF, -MF, -HF), un poli(acetato de vinilo y un ftalato) (PVAP, Sureteric[®]), un copolímero de acetato de vinilo y vinil-pirrolidona (PVAc, Kollidon[®] VA64), un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat[®] VAC) y/o goma laca (Shellack). Los mencionados polímeros o respectivamente copolímeros se pueden formular en muchos casos de una manera enteramente satisfactoria, de forma tal que se pueda conseguir una disolución específica para el pH.

De manera especialmente preferida, el revestimiento externo convertido en una película se compone esencialmente de copolímeros de (met)acrilatos con un contenido de monómeros con grupos aniónicos de 5 a 60% en peso, que

ES 2 302 209 T3

pueden ser formulados opcionalmente con usuales sustancias coadyuvantes farmacéuticas, en particular con agentes plastificantes. En contraste con los polímeros mencionados al principio, los mencionados copolímeros aniónicos de (met)acrilatos dentro del marco del invento, ofrecen la posibilidad de llevar a cabo en muchos casos un ajuste específico para el pH, todavía más exacto y reproducible, del valor del pH para la disolución. También la manipulación y la aplicación se consideran por regla general como menos costosas.

El copolímero de (met)acrilato para el revestimiento externo se compone preferiblemente en 40 hasta 95, de manera más preferida en 45 hasta 90, en particular en 30% hasta en peso, de ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido acrílico o metacrílico, polimerizados por radicales, y puede contener de 5 a 60, preferiblemente de 8 a 40, en particular de 20 a 35% en peso de monómeros de (met)acrilatos con un grupo aniónico.

Por regla general, las proporciones citadas se suman para dar 100% en peso. Sin embargo, adicionalmente pueden estar contenidas unas pequeñas cantidades situadas en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5% en peso, de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, tales como p.ej. metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo, sin que esto conduzca a un perjuicio ni a una modificación de las propiedades esenciales.

Los ésteres alquílicos de C₁ a C₄ del ácido acrílico o metacrílico son en particular metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un monómero de (met)acrilato con un grupo aniónico puede ser p.ej. ácido acrílico, pero preferiblemente ácido metacrílico.

Además, son adecuados unos copolímeros aniónicos de (met)acrilatos a base de 40 a 60% en peso de ácido metacrílico y de 60 a 40% en peso de metacrilato de metilo o de 60 a 40% de acrilato de etilo (los tipos EUDRAGIT[®] L o EUDRAGIT[®] L100-55).

El EUDRAGIT[®] L es un copolímero a base de 50% en peso de metacrilato de metilo y de 50% en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT[®] L30D es una dispersión que contiene 30% en peso de EUDRAGIT[®] L. Este copolímero de (met)acrilato es especialmente adecuado para la disolución en unos intervalos de pH situados en alrededor de pH 6,0 hasta 6,5 (en el yeyuno).

El EUDRAGIT[®] L 100-55 es un copolímero a base de 50% en peso de acrilato de etilo y de 50% en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT[®] L 30-55 es una dispersión que contiene 30% en peso de EUDRAGIT[®] L100-55. Este copolímero de (met)acrilato es especialmente adecuado para la disolución en unos intervalos de pH situados en alrededor de pH de 5,5 hasta 6,0 (en el duodeno).

Asimismo se adecuan unos copolímeros aniónicos de (met)acrilatos a base de 20 a 40% en peso de ácido metacrílico y de 80 a 60% en peso de metacrilato de metilo (del tipo EUDRAGIT[®] S). Este copolímero de (met)acrilato es especialmente adecuado para la disolución en unos intervalos de pH situados en alrededor de pH de 6,5 hasta 7,0 (en el yeyuno o respectivamente el íleon).

Se adecuan especialmente bien unos copolímeros de (met)acrilatos que se componen de 10 a 30% en peso de metacrilato de metilo, de 50 a 70% en peso de acrilato de metilo y de 5 a 15% en peso de ácido metacrílico.

El EUDRAGIT[®] FS es un copolímero a base de 25% en peso de metacrilato de metilo, de 65% en peso de acrilato de metilo y de 10% en peso de ácido metacrílico. El EUDRAGIT[®] FS 30 D es una dispersión que contiene 30% en peso de EUDRAGIT[®] FS. Este copolímero de (met)acrilato es especialmente adecuado para la disolución en unos intervalos de pH situados alrededor de 7,0 hasta 7,8 (en el íleon o respectivamente el colon).

Además es adecuado un copolímero, que se compone

de 20 a 34% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

de 20 a 69% en peso de acrilato de metilo y

de 0 a 40% en peso de acrilato de etilo y/o eventualmente

de 0 a 10% en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero, según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3, ha de ser como máximo de 60°C. Este copolímero de (met)acrilato es adecuado en particular para la compresión de gránulos para formar tabletas a causa de sus buenas propiedades de alargamiento de rotura.

Además, es adecuado un copolímero a base

de 20 a 33% en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

de 5 a 30% en peso de acrilato de metilo y

ES 2 302 209 T3

de 20 a 40% en peso de acrilato de etilo y

desde más de 10 hasta 30% en peso de metacrilato de butilo y eventualmente

5 de 0 a 10% en peso de otros monómeros copolimerizables vinílicamente,

sumándose las proporciones de los monómeros para dar 100% en peso,

10 con la condición de que la temperatura de transición vítrea (en inglés “glass transition temperature”) del copolímero según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3, la temperatura del punto central T_{mg} (en inglés “midpoint temperature”), sea de 55 a 70°C. Los copolímeros de este tipo se adecuan especialmente para la compresión de gránulos para formar tabletas a causa de sus buenas propiedades mecánicas.

15 El copolímero antes mencionado se compone en particular de unidades polimerizadas por radicales

de 20 a 33, de manera preferida de 25 a 32, de manera especialmente preferida de 28 a 31% en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico, se prefiere el ácido metacrílico,

20 de 5 a 30, de manera preferida de 10 a 28, de manera especialmente preferida de 15 a 25% en peso de acrilato de metilo,

de 20 a 40, de manera preferida de 25 a 35, de manera especialmente preferida de 18 a 22% en peso de acrilato de etilo, así como

25 desde más de 10 hasta 30, de manera preferida de 15 a 25, de manera especialmente preferida de 18 a 22% en peso de metacrilato de butilo,

escogiéndose la composición de los monómeros de tal manera que la temperatura de transición vítrea del copolímero sea de 55 a 70°C, de manera preferida de 59 a 66, de manera especialmente preferida de 60 a 65°C.

30 Para el ajuste de unos especiales perfiles de liberación o respectivamente sitios de liberación, se pueden pasar a emplear también mezclas de los mencionados copolímeros.

35 Como temperatura de transición vítrea se entiende aquí en particular la temperatura de punto central T_{mg} según la norma ISO 11357-2, punto 3.3.3. La medición se efectúa sin la adición de ningún agente plastificante, con unos contenidos de monómeros residuales (REMO) de menos que 100 ppm, con un régimen de calentamiento de 10°C/min y bajo una atmósfera de nitrógeno.

40 El copolímero se compone preferiblemente de una manera desde esencial hasta exclusiva, en 90, 95 o 99 hasta 100% en peso, de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en las proporciones antes indicadas.

45 Sin embargo, de manera adicional, sin que esto tenga que conducir a un perjuicio de las propiedades esenciales, pueden estar contenidas unas pequeñas proporciones situadas en el intervalo de 0 a 10, p.ej. de 1 a 5% en peso, de otros monómeros copolimerizables vinílicamente, tales como p.ej. metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinil-pirrolidona, ácido vinil-malónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o sus derivados.

50 Los mencionados copolímeros se obtienen de una manera en sí conocida mediante una polimerización por radicales en sustancia, en solución, de perlas o en emulsión. Ellos, antes de su elaboración, tienen que ser llevados al intervalo conforme al invento de tamaños de partículas por medio de procesos adecuados de molienda, desecación o atomización.

55 Esto se puede efectuar mediante una sencilla rotura de cordones de granulados extrudidos y enfriados o mediante un desmoronamiento en caliente.

60 En particular, en el caso de una mezcladura con otros polvos o líquidos adicionales, el empleo de polvos puede ser ventajoso. Sistemas de aparatos adecuados para la producción de los polvos son habituales para un experto en la especialidad, p.ej. molinos de chorros de aire, molinos de púas o molinos de compartimientos. Eventualmente se pueden incluir unas correspondientes etapas de tamizado. Un molino adecuado para grandes cantidades industriales es, por ejemplo, un molino de chorros opuestos (Multi Nr. 4200), que se hace funcionar con una sobrepresión de aproximadamente 6 bar.

Preparación de los copolímeros

65 Los mencionados copolímeros de (met)acrilatos se pueden obtener mediante polimerización por radicales de los monómeros (véanse p.ej. los documentos EP 0.704.207 A2 y EP 0.704.208 A2). Los copolímeros se pueden preparar de una manera en sí conocida mediante polimerización en emulsión por radicales en fase acuosa, en presencia de agen-

tes emulsionantes preferiblemente aniónicos, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento de patente alemana DE-C 2.135.073.

La solución orgánica

Los mencionados copolímeros de (met)acrilato se pueden poner a disposición en forma de una solución orgánica, p.ej. en una concentración de 10 a 30% en peso. Como disolventes se pueden utilizar p.ej. acetona, isopropanol o etanol o mezclas de éstos, que pueden contener eventualmente unas proporciones de agua de hasta 10% en peso. Se prefieren, no obstante, las dispersiones acuosas.

Dispersiones

Los mencionados copolímeros de (met)acrilatos se pueden preparar y utilizar como polímeros en emulsión, de manera preferida en forma de una dispersión acuosa al 10 hasta 50 por ciento en peso, en particular al 20 hasta 40 por ciento en peso. Como forma comercial se prefiere un contenido de materiales sólidos de 30% en peso. Para la elaboración, se puede prescindir de una neutralización parcial de las unidades de ácido metacrílico, pero ésta es posible, no obstante, por ejemplo, en una extensión hasta de 5 o 10% en moles, cuando se debiera desear una estabilización o un espesamiento de la dispersión del agente de revestimiento. El valor de la media ponderada del tamaño de las partículas de látex es por regla general de 40 a 100 nm, preferiblemente de 50 a 70 nm, lo que garantiza una viscosidad favorable desde el punto de vista de la elaboración, situada por debajo de 1.000 mPa·s.

En el caso de unos grados de neutralización más altos, p.ej. de 10 a 50% en moles, o de una neutralización total, es posible transferir el copolímero a un estado disuelto.

A fin de preparar una solución del copolímero aniónico, por regla general es necesaria una neutralización parcial o total de los grupos de ácidos. El copolímero aniónico se puede introducir con agitación en agua p.ej. poco a poco hasta llegar a una concentración final de 1 a 40% en peso, y en este caso se puede neutralizar parcial o totalmente mediante una adición de una sustancia de carácter básico, tal como p.ej. NaOH, KOH, hidróxido de amonio o bases orgánicas tales como p.ej. trietanolamina. También es posible emplear un polvo del copolímero, al que al realizar su preparación ya se le había añadido una base, p.ej. NaOH, con la finalidad de obtener una neutralización (parcial), de tal manera que el polvo sea un polímero ya neutralizado (parcialmente). El valor del pH de la solución se sitúa, por regla general, por encima de 4, p.ej. en el intervalo de 4 hasta aproximadamente 7.

La dispersión se puede secar por atomización o liofilizar p.ej. también de una manera en sí conocida, y puede ser puesta a disposición en forma de un polvo redispersable (véase p.ej. el documento EP-A 0.262.326). Unos procedimientos alternativos son la liofilización o la coagulación y una expulsión del agua por exprimadura en una extrusora con una subsiguiente granulación (véase el documento EP-A 0.683.028).

Sorprendentemente, se ha encontrado que unas dispersiones de copolímeros a base de polvos secados por atomización o por congelación (liofilizados) y redispersados tienen una estabilidad aumentada frente a la cizalladura. Esto es ventajoso en particular en el caso de la aplicación por atomización. Esta ventaja se presenta de manera reforzada en particular cuando el copolímero contenido en la dispersión se presente en 2 a 10% en moles en una forma neutralizada parcialmente (referida a los grupos de ácidos que están contenidos en el copolímero). Para esta finalidad se prefiere la neutralización parcial mediante una adición de NaOH. De manera preferida, está contenido un agente emulsionante aniónico en una proporción de 0,1 a 2% en peso. Como emulsionante se prefiere especialmente el lauril-sulfato de sodio.

Espesores de capa

El espesor de capa del revestimiento externo se sitúa preferiblemente en el intervalo de 20 a 200, preferiblemente de 50 a 120 μm .

Efectos ventajosos del invento

La forma medicamentosa conforme al invento se adecua para la liberación deliberada y eficaz de sustancias activas poco o todavía peor solubles en agua. La forma medicamentosa tiene una alta seguridad de dosificación y se distribuye bien en el lumen intestinal. La sustancia activa poco o todavía peor soluble en agua, que está contenida, es protegida en este caso ampliamente frente a la desactivación física o proteolítica, y puede ser puesta en libertad en el sitio definido donde se desarrolla la acción, de tal manera que una alta proporción de la sustancia activa pueda ser absorbida por el cuerpo. La forma medicamentosa se contenta en este caso con menos cantidad de la sustancia activa, puesto que sólo se pierde poca cantidad de sustancia activa. El peligro de efectos secundarios es disminuido en total por medio de la entrega deliberada. El sitio donde se desarrolla la acción se puede ajustar variablemente según sea el objetivo terapéutico. Por consiguiente, el momento de la absorción de la sustancia activa se puede regular mejor. Puesto que se trata de una forma medicamentosa oral, ésta tiene una mejor aceptación en total por los pacientes (en inglés "patient compliance") en comparación con otras formas de aplicación. Un gran número de sustancias activas poco o todavía peor solubles en agua se hace accesible de esta manera por primera vez a la administración por vía peroral y tienen por consiguiente uno menores riesgos de aplicación, tal como en particular en el caso de aplicaciones por vía parenteral. También, los costes de la aplicación se pueden mantener pequeños, puesto que no es necesario ningún personal especializado para la aplicación.

ES 2 302 209 T3

Se puede conseguir una liberación acelerada con un aumento simultáneo de la biodisponibilidad a partir de unos sistemas de matriz, en los que la proporción del polímero con un efecto mucoadhesivo es 2 veces, preferiblemente de 10 a 200 veces más alta que la proporción de la sustancia activa.

5 *Matriz lipófila*

Un aspecto especial del invento se establece cuando la sustancia activa está embebida en una matriz lipófila, que tiene un punto de fusión (determinado según la calorimetría de barrido diferencial, del inglés Differential Scanning Calorimetry, DSC) por encima de 37°C, de manera preferida por encima de 40°C, de manera especialmente preferida por encima de 45°C, y una matriz lipófila con un contenido de la sustancia activa está embebida en la matriz constituida a base del polímero con un efecto mucoadhesivo. La formulación en la matriz lipófila tiene como meta mejorar la solubilidad o respectivamente la biodisponibilidad de la sustancia activa, de manera preferida de sustancias activas poco o difícilmente solubles (en el sentido de la DAB 10).

Por una matriz lipófila en el sentido del invento se entiende una sustancia o una mezclas de sustancias, en la o en las que la sustancia activa se puede disolver, suspender o emulsionar. La sustancia o las sustancias de la matriz lipófila son diferentes de las sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales y del polímero con un efecto mucoadhesivo. La sustancia o las sustancias de la matriz lipófila tienen preferiblemente un carácter hidrófobo o también anfífilo. Se podría designar a la matriz lipófila también como una matriz anfífila o como una matriz lipóide.

La matriz lipófila se puede componer de una sustancia individual, p.ej. de un lípido, o de una mezcla de sustancias, p.ej. de una mezcla de lípidos. En los casos de las mezclas, las propiedades descritas a continuación para las solubilidades en agua según la DAB 10, los coeficientes de reparto y/o los valores de HLB se calculan en cada caso a partir del valor medio aritmético a partir de las partes en peso y de los valores de las sustancias de la mezcla. Las sustancias empleadas no deben de ser tóxicas.

La sustancia activa y la sustancia o las sustancias, que forman la matriz lipófila, se diferencian preferiblemente en su solubilidad en agua según la DAB 10 y en no más que +/- 50%, preferiblemente en no más que +/- 25%, y/o en su coeficiente de reparto según el anejo V a la RL 67/548/EWG, A.8, en no más que +/- 60%, de manera preferida en no más que +/- 30%, y/o en su valor de HLB, siempre y cuando que se pueda asignar a las sustancias un valor de HLB, medido según Marszall, de no más que +/- 80%, preferiblemente de no más que +/- 40%. Cuanto más alta sea la coincidencia de la sustancia activa con la matriz lipófila en por lo menos una propiedad, preferiblemente en dos o en la totalidad de las tres propiedades citadas, tanto más son favorecidas la solubilidad y la biodisponibilidad de la sustancia activa en la forma medicamentosa.

35 *Solubilidad en agua*

La solubilidad en agua para la sustancia activa y para la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, se puede definir según la DAB 10 (Deutsches Arzneibuch (Farmacopea Alemana), 10ª edición con el 3^{er} suplemento de 1994, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart und Govi Verlag, Frankfurt a. M., 2º suplemento (1993), IV Allgemeine Vorschriften (Prescripciones generales IV), páginas 5 - 6, "Löslichkeit und Lösungsmittel [Solubilidad y disolventes]"; véase también la farmacopea europea Ph. Eur. 4.07, 2004). La definición de la solubilidad se efectúa a través del número de las partes en volumen del disolvente para 1 parte en peso de la sustancia, o respectivamente del medicamento. La definición "poco soluble" abarca unas sustancias, que requieren desde más que 30 hasta 100 partes en volumen de disolvente para 1 parte en peso de la sustancia, o respectivamente del medicamento, la definición "difícilmente soluble" abarca unas sustancias, que requieren desde más que 100 hasta 1.000 partes en volumen de disolvente para 1 parte en peso de la sustancia, o respectivamente del medicamento.

50 *Coefficientes de reparto*

Los coeficientes de reparto para la sustancia activa y la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, se pueden determinar de acuerdo con el anejo V a la RL 67/548/EWG, A.8 "Verteilungskoeffizient (Coeficiente de reparto)".

55 *Valor de HLB*

El valor de HLB es una magnitud introducida por Griffin en 1950 de la hidrofilia o respectivamente lipofilia de agentes tensioactivos no iónicos. Este se puede determinar experimentalmente por medio del método de valoración con fenol según Marszall; compárese la obra "Parfümerie, Kosmetik (Perfumería, cosmética)". Tomo 60, 1979, páginas 444 - 448; otras citas bibliográficas en Römpp, Chemie-Lexikon, 8ª edición de 1983, página 1.750. Véase adicionalmente p.ej. el documento de patente de los EE.UU. US 4.795.643 (de Seth)). Un valor de HLB (balance hidrófilo/lipófilo) sólo se puede determinar exactamente en el caso de sustancias no iónicas. En el caso de sustancias aniónicas, este valor se puede determinar por cálculos, pero estará situado prácticamente siempre por encima de 14 o ampliamente por encima de 14.

Los valores de HLB para la sustancia activa y la sustancia o las sustancias, que forman la matriz lipófila, se pueden determinar en la mayoría de los casos según Marszall, se pueden deducir a partir de tablas de obras de consulta o de libros de texto farmacéuticas/os o químicas/os, o se pueden determinar por cálculos en el caso de sustancias iónicas.

ES 2 302 209 T3

Sustancias activas en la matriz lipófila

La forma medicamentosa contiene preferentemente en la matriz lipófila una sustancia activa, que tiene una solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10, de por lo menos 30, en particular de por encima de 30 hasta 100 o desde por encima de 100 hasta 1.000 partes en volumen de agua para una parte en peso de una sustancia activa. La sustancia activa preferida es por consiguiente poco o incluso difícilmente soluble de acuerdo con la definición de la DAB 10.

La sustancia activa formulada en la matriz lipófila se puede seleccionar, p.ej. entre el conjunto de las clases II y IV del BCS (Bio-Pharmaceutical-Classification-System = Sistema de clasificación bio-farmacéutico de acuerdo con el Profesor Amidon). Las sustancias activas de las clases del BCS son conocidas para un experto en la especialidad. La sustancia activa formulada en la matriz lipófila puede ser escogida p.ej. entre el conjunto de los agentes anti-andrógenos, antidepresivos, antidiabéticos, antirreumáticos, glucocorticoides, citostáticos, agentes contra la migraña, neurolépticos, antibióticos, estrógenos, vitaminas, psicofármacos, inhibidores de la ACE, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de Ca, diuréticos, glicósidos cardíacos, antiépilépticos, agentes diuréticos/contra el glaucoma, agentes uricostáticos, bloqueadores de receptores H_2 y virustáticos.

La sustancia activa formulada en la matriz lipófila puede ser p.ej. bicalutamida, anastrozol, glimiprida, nilutamida, bromocriptina, ketotifeno, letrozol, naratriptan, ganciclovir, orlistato, mesoproszol, granistron, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, furosemida, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolamida, alopurinol, cimetidina, ranitidina o bien oxcarbazepina.

Matriz lipófila/polímeros con un efecto mucoadhesivo

En una forma de realización preferida, se toman en cuenta unas posibles interacciones de la matriz lipófila con el polímero con un efecto mucoadhesivo. A fin de impedir unas interacciones incontrolables, la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, y el polímero con un efecto mucoadhesivo, han de tener preferiblemente o bien las mismas propiedades iónicas, es decir que ambos han de tener, de manera coincidente, o bien por lo menos predominantemente un carácter catiónico, o coincidentemente aniónico. En el caso de que se escojan las sustancias con unas propiedades iónicas opuestas, el polímero con un efecto mucoadhesivo se ha de presentar preferiblemente en hasta por lo menos un 50, de manera especialmente preferida en hasta un 100%, en una forma neutralizada. La neutralización se puede efectuar mediante la adición de un ácido o de una base, de una manera conocida.

Sustancia o sustancias para la constitución de la matriz lipófila

Preferiblemente, la matriz lipófila se compone de 80 a 100, de manera preferida de 90 a 100, de manera especialmente preferida hasta de 100% en peso, de una sustancia o una mezcla de sustancias con un valor de HLB (promediado) de 0 a 15, preferiblemente de 2 a 10. La matriz lipófila puede contener de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 10% en peso de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular estabilizadores, agentes espesantes o adsorbentes. De manera especialmente preferida, no están contenidas sustancias coadyuvantes farmacológicamente usuales de ningún tipo.

La sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, puede(n) pertenecer p.ej. al conjunto de los aceites, de las grasas, de los mono-, di- o triglicéridos, de los ácidos grasos, de los alcoholes grasos, en particular un ácido graso de C_5 a C_{20} y/o un alcohol de C_5 a C_{20} , inclusive sus sales, derivados éteres, ésteres o amidas, fosfolípidos, lecitinas, agentes emulsionantes, lipoides, vitaminas solubles en lípidos o agentes tensioactivos.

La matriz lipófila puede contener p.ej. una de las siguientes formulaciones lipídicas: (Imwitor 308) monocaprilatos de glicerilo con una proporción de monoésteres de $> 80\%$, (Imwitor 312) monolauratos de glicerilo con una proporción de monoésteres de $> 90\%$, (Imwitor 491) monoestearatos de glicerol (de $C_{16} + C_{18}$) con una proporción de monoésteres de $> 90\%$, (Imwitor 900 P) monoestearato de glicerol con una proporción de monoésteres de 40 - 55% y con un contenido de C_{18} de 40 - 60%, (Imwitor 900 K) monoestearato de glicerol con una proporción de monoésteres de 40 - 55% y con un contenido de C_{18} de 60 - 80%, (Imwitor 742) glicéridos de C_8 y C_{10} de cadena intermedia con una proporción de monoésteres de 45 - 55%, (Imwitor 928) glicéridos parciales de ácidos grasos de C_{10} - C_{18} , saturados, de procedencia vegetal, con una porción principal de C_{12} , y con una proporción de monoésteres de 34 - 36%, glicéridos de C_8 y C_{10} , caprilato de Na o caprilato de Na.

La matriz lipófila puede contener p.ej. una de las siguientes formulaciones lipídicas:

La matriz lipófila se puede componer de un único componente o de una mezcla de grasas o lípidos, tales como mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos saturados e insaturados. En particular, ésteres con ácido esteárico de glicerol, ésteres con ácido palmítico de glicerol, ésteres con ácido mirfístico de glicerol, ésteres con ácido palmítico y ácido esteárico de glicerol, ésteres con ácido láurico de glicerol, ésteres, con ácido caprílico de glicerol, ésteres con ácido oleico de glicerol. Ejemplos de estos ésteres son Imwitor[®] -308, -312, -491, 742, -900, -928, -988, así como Gelucire[®] 44/14, -50/13, Geleol, Compritol E ATO, Dynasan 114, Softisan, Witpsol, Dynacet 212 y grasa de coco.

Ceras tales como, por ejemplo, cera de carnauba, cera de abejas, cera de lana y ésteres con ácido behénico de glicerol.

ES 2 302 209 T3

Aceites tales como, por ejemplo, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de nuez de coco, aceite de zanahoria, aceite de germen de trigo y aceite de nuez.

5 *Aceites neutros* tales como miristato, palmitato y estearato de isopropilo y triglicéridos de cadena intermedia (Miglyol®).

Alcoholes grasos tales como por ejemplo alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol mirístico y el formal de glicerol.

10 *Amidas de ácidos grasos* tales como por ejemplo amida de ácido esteárico, amida de ácido palmítico y amida de ácido láurico.

15 *Ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos de cadena corta y aromáticos*, tales como por ejemplo ftalato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, citrato de tributilo, acetil-citrato de tributilo y triacetato de glicerol.

20 *Ácidos carboxílicos alifáticos de cadena larga* tales como por ejemplo ácido esteárico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido caprílico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico. Así como por ejemplo sus sales de Na, Al y Mg.

25 *Ácidos carboxílicos alifáticos de cadena corta y de cadena intermedia* tales como por ejemplo ácido valeriano, ácido isovaleriano, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico y ácido cáprico. Así como por ejemplo sus sales de Na, Al y Mg.

30 *Emulsionantes del tipo W/O (del tipo de agua en aceite)* tales como por ejemplo colesterol, monoestearato de glicerol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de sorbitán (Span® 80), palmitato de sorbitán (Span® 40), laurato de sorbitán (Span® 20), estearato de sorbitán (Span® 60), trioleato de sorbitán (Span® 85), triestearato de sorbitán (Span® 65), sesquioleatos de sorbitán (Arlacel® 83), los estearatos de Ca, Al y Mg, triestearato de poli(oxietileno)-sorbitán (Tween® 65) y trioleato de poli(oxietileno)-sorbitán (Tween® 85).

35 *Emulsionantes del tipo O/W (del tipo de aceite en agua) no iónicos*, tales como, por ejemplo, estearato de Macrogol 400 (Chremophor® A), Macrogol-lauril-éter, monolaurato, monoestearato, monopalmitato, monooleato de poli(etilenglicol)-20-sorbitán, Macrogol-1500- trirricinooleato de glicerol, Macrogol-hidroxiestearato de glicerol (Cremophor® RH), Macrogol-1.000-monolaurato, -monoestearato, -monooleato de glicerol, monoestearato de sacarosa, Polisorbato 60 (Tween® 60), monoestearato de poli(oxietileno) (Myrj 49), Polisorbato 80 (Tween® 80), Polisorbato 40 (Tween® 40), Polisorbato 20 (Tween® 20), Poloxamer 407 (Lutrol® F 127), Poloxamer 188 (Lutrol® F68), ricinoleato de poli(oxietileno) (Cremophor® EL) y poli(oxietileno)-estearato de 5-estearilo.

40 *Emulsionantes del tipo O/W iónicos* tales como, por ejemplo, sulfato de cetilo y estearilo (Lanette® E), laurilsulfato de Na (Texapon® Z), glicocolato de Na y hederagenina.

45 *Emulsionantes anfífilos* tales como, por ejemplo, fosfolípidos, lecitinas, fosfatidilcolina de huevo (lecitina de huevo), fosfatidilcolina de soja (lecitina de soja), betaína, sulfobetainas y ceramidas (esfingomielina).

Vitaminas tales como, por ejemplo, retinol (vitamina A), colecalciferol (vitamina D), alfa-tocoferol y acetato de alfa-tocoferol (vitamina E) y sus derivados, y filoquinona (vitamina K).

50 *Galactolípidos* tales como, por ejemplo, monogalactosil-diacil-glicerol, digalactosil-diacil-glicerol y trigalactosil-diacil-glicerol,

55 *Aceites aromáticos* tales como, por ejemplo, aceite de anís, aceite de citronela, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de manzanilla, aceite de cardamomo, aceite de agujas de pino, aceite de comino, aceite de pino mugo, aceite de lavanda, aceite de hierbabuena, aceite de nuez moscada, aceite de clavel, aceite de menta, aceite de romero y aceite de salvia,

Terpenos tales como, por ejemplo, mentol, linalool, 1,4-cineol, piretrina, borneol, eudesmol, fitol, manool, azadiractina y nimbina,

60 que se pueden seleccionar como sustancias individuales o como una mezcla de ellas, específicamente para el ajuste de la solubilidad, del coeficiente de reparto (también conocido como coeficiente de distribución entre aceite y agua) o del valor de HLB, que se desean.

65 Preferiblemente, la sustancia activa es soluble en por lo menos un 10%, de manera especialmente preferida en por lo menos un 20%, en particular en por lo menos un 50%, en la matriz lipófila.

El contenido de la matriz lipófila que contiene la sustancia activa en la capa de matriz interna a) puede ser de manera preferida de 5 a 60, de manera especialmente preferida de 10 a 50% en peso.

ES 2 302 209 T3

De manera preferida, la matriz lipófila contiene en una proporción de por lo menos 50% en peso de monocaprilato de glicerol, hasta 10% en peso de colato de Na, hasta 10% en peso de succinato de tocoferol, de 1 a 5% en peso de un agente inhibidor de la bomba de eflujo en el caso de que la sustancia activa sea un substrato de la bomba de eflujo Pgp, p.ej. Solutol HS 15, un triglicérido, en particular un triestearato, sumándose los componentes para dar un 100%. Esta matriz lipófila se puede incorporar directamente dentro del polímero mucoadhesivo, o, emulsionada en agua, se puede incorporar en el polímero mucoadhesivo. En el último de los casos, la fase acuosa puede contener un ácido débil tal como p.ej. ácido cítrico.

Procedimiento

Producción de gránulos previos y de gránulos

La granulación puede efectuarse sobre esferas libres de sustancias activas (conocidas como nonpareils) o se pueden producir gránulos exentos de núcleos.

En primer lugar, la capa de matriz interna se produce con o sin núcleo. A esta capa redondeada, todavía no revestida, se le puede designar como gránulo previo.

Forma de realización sin núcleo neutro

En primer lugar, la sustancia activa es disuelta, dispersada o mezclada en la matriz lipófila. Para esto se pueden aplicar todos los conocidos procedimientos farmacéuticos. Luego, la matriz lipófila es emulsionada o bien dispersada o disuelta en un medio acuoso, según lo que permitan la lipofilia y las propiedades químico-físicas de la matriz.

Como medio acuoso pueden servir simplemente agua o formulaciones acuosas de ácidos, bases débiles y sales. Por ejemplo una solución al 15% de ácido acético.

La emulsión, dispersión o solución así resultante se usa como agente aglutinante para la transformación ulterior de los polímeros mucoadhesivos a la forma de gránulos.

Las sustancias constituyentes, ahora reunidas, de la capa de matriz interna a) se pueden redondear mediante procedimientos tales como aglomeración rotatoria, precipitación y extrusión, granulación o procedimientos de atomización, en particular procedimientos de atomización turbulenta por ultrasonidos, para dar unos gránulos todavía no revestidos (gránulos previos) con un tamaño definido, p.ej. de 50 a 1000 μm . Esto tiene la ventaja de que todo el volumen de los gránulos está a disposición para la carga de sustancia activa.

En el siguiente párrafo se explica la forma de realización con el ejemplo de la aglomeración con rotor en un aparato de capa turbulenta (p.ej. GPCG1 de Glatt) con un suplemento de rotor, se dispone previamente el polvo del polímero mucoadhesivo con un polvo de celulosa microcristalina (MCC). La proporción de MCC puede ser hasta de un 50% de la proporción total del polvo. Una corriente de aire así como el suplemento de rotor se ponen en marcha y se atomiza el agente aglutinante. Por consiguiente, la fase acuosa provocará el hinchamiento del polímero mucoadhesivo y el humedecimiento de la MCC, que es necesario para la formación de los gránulos previos mediante la fuerza centrífuga del suplemento de rotor. La proporción de MCC sirve también para la mejor conformabilidad de la masa y por lo tanto también para la regulación de las propiedades físicas de los gránulos previos resultantes (p.ej. la densidad, la resistencia a la abrasión, la forma, etc). Durante el proceso de formación, la porción lipófila del agente aglutinante se distribuye sobre las superficies de las partículas del polvo y permanece por consiguiente distribuida o respectivamente embebida homogéneamente en forma de micro-dominios en los gránulos.

Forma de realización con un núcleo neutro

En esta variante, la solución lipófila y/o anfífila de la sustancia activa se emulsiona, dispersa o disuelve en un medio acuoso, que ya contiene el polímero mucoadhesivo (como una dispersión o solución).

Esta emulsión, dispersión o solución se atomiza luego sobre un núcleo neutro mediante conocidos aparatos de capa turbulenta y se estructura como una capa.

Con el fin de garantizar una satisfactoria capacidad de atomización de la mezcla, en la mayor parte de los casos es necesario formular una mezcla con una baja viscosidad. Para esta finalidad, puede ser favorable emplear el polímero con un efecto mucoadhesivo en unas concentraciones comparativamente bajas, p.ej. de 1 hasta a lo sumo 10, de manera preferida de 2 a 5% en peso. Además, puede ser ventajosa la adición de un detergente, p.ej. un Tween, en unas concentraciones de 0,1 a 20, de manera preferida de 0,5 a 10% en peso, con el fin de disminuir la tensión superficial.

Junto a la sustancia activa, pueden estar contenidas otras sustancias coadyuvantes farmacéuticas:

Agentes aglutinantes, tales como una celulosa o sus derivados, una poli(vinil-pirrolidona) (PVP), un agente retenedor de la humedad, un agente promotor de la disgregación, agentes de deslizamiento o lubricantes, agentes disgregantes, (met)acrilatos, almidones y sus derivados, azúcares, agentes solubilizantes u otros.

ES 2 302 209 T3

Correspondientes procedimientos de aplicación son conocidos p.ej. a partir de la obra de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" [Formas medicamentosas revestidas] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, capítulo 7, páginas 165 - 196.

5 Otros detalles son conocidos además para un experto en la especialidad a partir de manuales y libros de texto. Véanse, p.ej.

- **Voigt, R.** (1984): *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie (Manual de la tecnología farmacéutica)*; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida -Basilea.

10

- **Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.**: *Pharmazeutische Technologie (Tecnología farmacéutica)*, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), en particular los capítulos 15 y 16, páginas 626 - 642.

15

- **Gennaro, A., R.** (compilador), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, páginas 1.567 - 1.573.

- **List, P. H.** (1982): *Arzneiformenlehre (Teoría de las formas medicamentosas)*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

20

Después de la producción de los núcleos internos de matriz (o respectivamente de los gránulos previos) éstos a su vez son provistos, de manera preferida por un procedimiento de atomización, del revestimiento externo, de manera tal que se obtienen gránulos acabados. La producción de los gránulos se efectúa mediante una aplicación por atomización a partir de una solución orgánica, o de manera preferida a partir de dispersiones acuosas. Para la realización es decisivo en este caso que resulten unos revestimientos uniformes, exentos de poros.

25

Revestimiento superior (en inglés topcoat)

30

Los gránulos pueden ser provistos adicionalmente de revestimientos pigmentados, los cuales, sin embargo, no deben de influir sobre el valor del pH para disolución. Son apropiados p.ej. unos revestimientos a base de una hidroxipropil-metilcelulosa pigmentada o de otros polímeros solubles en agua o que se descomponen rápidamente en agua.

Sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales

35

A las formulaciones conformes al invento se les pueden añadir, al realizar su preparación, sustancias coadyuvantes o respectivamente aditivas usuales. Fundamentalmente, todas las sustancias empleadas han de ser toxicológicamente inocuas y se deben de poder utilizar en particular en medicamentos sin riesgo para los pacientes.

40

Las cantidades empleadas y la utilización de las sustancias aditivas usuales en revestimientos para medicamentos o recubrimientos, son habituales para un experto en la especialidad. Las sustancias aditivas usuales pueden ser p.ej. agentes plastificantes, agentes de desmoldeo y separación, pigmentos, estabilizadores, agentes antioxidantes, agentes formadores de poros, promotores de la penetración, agentes de brillo, sustancias aromatizantes, detergentes, agentes lubricantes o agentes saboreantes. Ellas sirven como agentes coadyuvantes de la elaboración y deben de garantizar un procedimiento de producción seguro y reproducible, así como una buena estabilidad en almacenamiento a largo plazo, o ellas alcanzan en la forma medicamentosa unas ventajosas propiedades adicionales. Ellas son añadidas a las formulaciones poliméricas antes de la elaboración y pueden influir sobre la permeabilidad de los revestimientos, lo que se puede aprovechar eventualmente como un parámetro de control adicional.

50

• Agentes de separación

50

Los agentes de separación poseen, por regla general, unas propiedades lipófilas, y son añadidos generalmente a las suspensiones para atomización. Ellos impiden una aglomeración de los núcleos durante la formación de una película. Preferiblemente, se emplean talco, estearato de Mg o Ca, un ácido silícico molido, caolín, o agentes emulsionantes no iónicos con un valor de HLB comprendido entre 3 y 8. Las cantidades empleadas usuales para agentes de separación en los agentes de revestimiento y aglutinantes conformes al invento, se sitúan entre 0,5 y 100% en peso, referidas al copolímero.

55

• Pigmentos

60

Los pigmentos incompatibles con el agente de revestimiento son en particular aquellos pigmentos que, cuando son añadidos directamente a la dispersión del copolímero de (met)acrilato, p.ej. mediante una introducción con agitación, en unas proporciones de utilización usuales de p.ej. 20 a 400% en peso, referidas al peso en seco del copolímero de (met)acrilato, conducen a la desestabilización de la dispersión, a la coagulación, a fenómenos de desmezcladura o a unos efectos similarmente indeseados. Además, los pigmentos que se han de utilizar, naturalmente no son tóxicos y son adecuados para finalidades farmacéuticas. Véanse a este fin p.ej. también las citas: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel (Colorantes para alimentos)*, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, n° 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoff-verordnung AmFarbV del 25.08.1980.

65

ES 2 302 209 T3

Unos pigmentos incompatibles con los agentes de revestimiento pueden ser p.ej. pigmentos de óxido de aluminio. Unos pigmentos incompatibles son p.ej. naranja amarillento, laca de rojo de cochinilla, pigmentos coloreados sobre la base de óxido de aluminio o respectivamente colorantes azoicos, colorantes de ácidos sulfónicos, anaranjado amarillento S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), carmín índigo (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), amarillo de quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), azorrubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Red 2), verde de ácido brillante (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Los números E indicados de los pigmentos se refieren a una numeración de la UE (Unión Europea). Véanse acerca de esto también las obras "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel", Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaу 74, n° 4, página 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung Am-FarbV del 25.08.1980. Los números FD&C se refieren a la admisión en Food, Drugs und Cosmetics [Alimentos, fármacos y cosméticos] en la U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Administración de alimentos y fármacos de los EE.UU.] descrita en: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations [Código de reglamentaciones federales] - Título 21 Color Additive Regulations [Reglamentaciones de aditivos colorantes] Parte 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications [Lista de agentes colorantes certificados listados provisionalmente y especificaciones] (CFR 21 Parte 82).

• Agentes plastificantes

Otras sustancias aditivas pueden ser también agentes plastificantes. Las cantidades usuales se sitúan entre 0 y 50, preferiblemente entre 2 y 20, en particular entre 5 y 10% en peso.

Los agentes plastificantes pueden influir sobre las funcionalidad de la capa polimérica, según sean su tipo (lipófilos o hidrófilos) y la cantidad añadida. Los agentes plastificantes alcanzan mediante una interacción física con el polímero una disminución de la temperatura de transición vítrea y favorecen la formación de películas en dependencia de la cantidad añadida. Las sustancias adecuadas tienen, por regla general, un peso molecular comprendido entre 100 y 20.000 y contienen uno o varios grupos hidrófilos en la molécula, p.ej. grupos hidroxilo, éster o amino.

Ejemplos de agentes plastificantes adecuados son ésteres alquílicos de ácido cítrico, ésteres de glicerol, ésteres alquílicos de ácido ftálico, ésteres alquílicos de ácido sebáico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo y poli(etilenglicoles) de 200 hasta 12.000. Los agentes plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC) y acetyl-citrato de trietilo (ATEC). Además, se han de mencionar los ésteres, que por regla general son líquidos a la temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se utilizan de manera preferida los ésteres de los ácidos cítrico y sebáico.

La adición de los agentes plastificantes a la formulación se puede llevar a cabo de una manera conocida, directamente, en una solución acuosa, o después de un tratamiento previo térmico de la mezcla. También se pueden emplear mezclas de agentes plastificantes.

Producción de formas medicamentosas de partículas múltiples

Los gránulos revestidos, que tienen un contenido de la sustancia activa, se pueden tratar, por medio de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales y de una manera en sí conocida, para dar formas medicamentosas de partículas múltiples, en particular para dar tabletas, minitables, cápsulas, bolsitas o zumos secos, que contienen gránulos, las/los cuales se formulan de tal manera que los gránulos contenidos son puestos en libertad en el intervalo de valores del pH del estómago. La producción como una forma medicamentosa de partículas múltiples constituye una alta seguridad de dosificación y ofrece la ventaja de una buena distribución de los gránulos en el lumen intestinal. La forma medicamentosa de partículas múltiples conforme al invento puede contener adicionalmente también diferentes tipos de gránulos, con diferentes sustancias activas y/o con una estructura diferente de los gránulos.

Tabletas comprimidas

La producción de formas medicamentosas de partículas múltiples mediante compresión de un agente aglutinante farmacéuticamente usual con partículas que tienen un contenido de la sustancia activa, se ha descrito p.ej. en la cita de B. Beckert y colaboradores (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets (Compresión de gránulos revestidos entéricamente para dar tabletas disgregables", *International Journal of Pharmaceutics* 143, páginas 13 - 23, y en el documento WO 96/01624.

Los revestimientos en forma de películas sobre gránulos que tienen un contenido de la sustancia activa, se aplican usualmente en aparatos de lecho fluidizado. Ejemplos de recetas se mencionan en esta solicitud. Los agentes formadores de películas se mezclan usualmente con agentes plastificantes y agentes de separación, de acuerdo con un procedimiento adecuado. En este caso, los agentes formadores de películas se pueden presentar en forma de una solución o suspensión. Asimismo, las sustancias coadyuvantes para la formación de películas pueden estar disueltas o suspendidas. Se pueden utilizar agentes disolventes o dispersantes orgánicos o acuosos. Para la estabilización de la dispersión se pueden utilizar adicionalmente unos agentes estabilizadores (Ejemplo: Tween 80 u otros emulsionantes o respectivamente estabilizadores adecuados).

ES 2 302 209 T3

Ejemplos de agentes de separación son monoestearato de glicerol u otros apropiados derivados de ácidos grasos, derivados de ácidos silícico o talco. Ejemplos de agentes plastificantes son propilenglicol, ftalatos, poli(etilenglicoles), sebacatos o citratos, así como otras sustancias mencionadas en la bibliografía.

5 Entre la capa de copolímero, que contiene la sustancia activa y que es soluble en los intestinos, puede estar aplicada una capa separadora, que sirve para la separación de la sustancia activa y del material de revestimiento con el fin de impedir interacciones. Esta capa puede componerse de agentes formadores de películas inertes (p.ej. HPMC, HPC o copolímeros de ácido (met)acrílico) o p.ej. talco o de otra apropiada sustancia farmacéutica. Asimismo se pueden utilizar combinaciones a base de agentes formadores de películas y talco o sustancias similares. También es posible aplicar una capa separadora a base de dispersiones de copolímeros de (met)acrilatos, parcial o totalmente neutralizadas.

15 Entre la capa interna a) y la capa de revestimiento externo convertido en una película b) se puede aplicar una capa separadora. La capa separadora se puede componer también del mismo polímero mucoadhesivo, o de otro distinto como en la capa situada debajo. De esta manera se pueden contrarrestar unas interacciones o incompatibilidades eventuales de la sustancia activa o del polímero mucoadhesivo con la capa formadora de película a base del copolímero de (met)acrilato.

20 Las mezclas para la producción de tabletas a base de partículas revestidas se preparan mediante mezclado de los gránulos con agentes aglutinantes adecuados para la formación de tabletas, en caso necesario mediante la adición de sustancias promotoras de la disgregación y en caso necesario mediante la adición de agentes lubricantes. La mezcla-dura puede tener lugar en unas máquinas adecuadas. Son inapropiados los mezcladores que conducen a daños en las partículas revestidas, p.ej. mezcladores de reja de arado. A fin de conseguir unos períodos de tiempo de disgregación adecuadamente cortos, puede ser necesaria una secuencia especial al realizar la adición de las sustancias coadyuvantes a las partículas revestidas. Mediante una mezclado previa con las partículas revestidas con el agente lubricante o de desmoldeo (de separación desde el molde) estearato de magnesio se puede hidrofugar su superficie y se puede evitar, por consiguiente, un pegamiento.

30 Las mezclas adecuadas para la formación de tabletas contienen usualmente de 3 a 15% en peso de un agente coadyuvante de la disgregación, p.ej. Kollidon CL y p.ej. de 0,1 a 1% en peso de un agente lubricante y de desmoldeo tal como estearato de magnesio. La proporción del agente aglutinante se determina según sea la proporción deseada de partículas revestidas.

35 Unos agentes aglutinantes típicos son p.ej. Cellactose®, una celulosa microcristalina, fosfatos de calcio, Ludipress®, lactosa u otros adecuados azúcares, sulfatos de calcio o derivados de almidones. Se prefieren las sustancias que tienen una pequeña densidad aparente.

40 Típicos agentes coadyuvantes de la disgregación (agentes disgregantes) son derivados reticulados de almidones o celulosas, así como una poli(vinil-pirrolidona) reticulada. Asimismo se adecuan derivados de celulosas. Mediante elección de un agente aglutinante adecuado se puede suprimir la utilización de agentes coadyuvantes de la disgregación.

45 Unos típicos agentes lubricantes y de desmoldeo son estearatos de magnesio u otras sales adecuadas de ácidos grasos o sustancias expuestas en la bibliografía para esta finalidad (p.ej. ácido láurico, estearato de calcio, talco, etc.) En el caso de la utilización de máquinas adecuadas (p.ej. prensas de tabletas con una lubricación externa) o de formulaciones adecuadas, se puede suprimir la utilización de un agente lubricante y de desmoldeo en la mezcla.

50 A la mezcla se le puede haber añadido eventualmente un agente coadyuvante para el mejoramiento de la fluidez (p.ej. derivados altamente dispersos de ácido silícico, talco, etc.).

55 La formación de tabletas se puede efectuar en usuales prensas de tabletas, prensas excéntricas o prensas excéntricas de tabletas o prensas de tabletas con cursor circular, con unas fuerzas de prensado situadas en el intervalo de 5 a 40 kN, preferiblemente de 10 - 20 kN. Las prensas de tabletas pueden estar equipadas con unos sistemas para la lubricación externa. Eventualmente se pueden emplear unos sistemas especiales para el llenado de matrices, que impiden el llenado de matrices por medio de paletas agitadoras.

Otras formas medicamentosas de partículas múltiples

60 Alternativamente a las tabletas o respectivamente minitables comprimidas, los gránulos revestidos, que tienen un contenido de la sustancia activa, se pueden elaborar para dar otras arbitrarias formas medicamentosas de partículas múltiples, que son administrables por vía oral. Los gránulos revestidos se pueden cargar y llenar p.ej. en cápsulas, p.ej. cápsulas de gelatina, o se pueden formular para dar bolsitas o zumos secos.

Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa de partículas múltiples

65 El invento se también a un procedimiento para la producción de una forma medicamentosa de partículas múltiples, con las etapas de:

ES 2 302 209 T3

- 5
- a) producción de la matriz lipófila que contiene una sustancia activa, mediante suspensión y/o disolución de la sustancia activa con la o las sustancia(s), que forma(n) la matriz lipófila, y eventualmente otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, mediante una intensa mezclado o fusión de las sustancias constituyentes,
- 10
- b) producción de gránulos previos (núcleos de gránulos) mediante aplicación por atomización del polímero mucoadhesivo en mezcla con la matriz lipófila que contiene la sustancia activa, sobre un núcleo, o mediante aglomeración rotatoria, precipitación o procedimientos de atomización sin ningún núcleo, pudiendo p.ej. el polímero mucoadhesivo ser dispuesto previamente como un polvo,
- 15
- c) producción de gránulos mediante aplicación por atomización de un revestimiento del polímero o copolímero aniónico, que puede contener opcionalmente unas adiciones de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular agentes plastificantes y agentes de separación, desde una dispersión o una solución orgánica sobre los gránulos previos de la etapa b),
- 20
- d) producción de una forma medicamentosa de partículas múltiples mediante llenado o incorporación de los gránulos de la etapa c) de manera en sí conocida, eventualmente mediante utilización de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular mediante una elaboración para dar tabletas, minitables, cápsulas, bolsitas o zumos secos, que contienen gránulos.

Procedimiento preferido

Preferiblemente, las etapas a) y b) del procedimiento se llevan a cabo de la siguiente manera:

- 25
- a) producción de la matriz interna mediante preparación de una emulsión, dispersión o solución de la sustancia activa con la o las sustancia(s) para la matriz lipófila, y eventualmente otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, mediante una intensa mezclado de las sustancias constituyentes en agua y preparación de una formulación del tipo de aceite en agua con un tamaño medio de partículas de no más que 60, preferiblemente de no más que 20 μm .
- 30
- b) producción de gránulos previos mediante aplicación por atomización de la formulación del tipo de aceite en agua procedente de la etapa a) sobre el polímero mucoadhesivo, que eventualmente puede contener unas adiciones de otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, presentándose las sustancias constituyentes en forma de un polvo micronizado (reducido a un tamaño de micrómetros), p.ej. con un tamaño medio de granos de 10 a 100 μm , mediante aglomeración rotatoria, extrusión o granulación.
- 35

Efectos ventajosos del invento

40 La forma medicamentosa conforme al invento es apropiada para la liberación deliberada y efectiva de sustancias activas poco solubles, estando excluidos los péptidos y las proteínas e inclusive sus derivados o conjugados. La forma medicamentosa tiene una alta seguridad de dosificación y se distribuye bien en el lumen intestinal. La sustancia activa contenida es protegida en este caso ampliamente contra una desactivación física, química o enzimática y se puede liberar en el sitio definido de su acción, de tal manera que se pueda absorber por el cuerpo una alta proporción de la sustancia activa. La forma medicamentosa se contenta por lo tanto con poca cantidad de sustancia, puesto que se

45 pierde solamente poca cantidad de sustancia activa. El peligro de efectos secundarios es disminuido en total por la entrega deliberada. El sitio donde se desarrolla la acción se puede ajustar de modo variable según sea la finalidad terapéutica. El momento de la absorción de la sustancia activa se puede regular por consiguiente mejor. Puesto que se trata de una forma medicamentosa oral, ésta tiene una aceptación mejor en total por los pacientes (en inglés "patient compliance") en comparación con otras formas de aplicación. Un gran número de sustancias activas poco solubles

50 es accesible por lo tanto por primera vez a la administración por vía peroral y tienen por consiguiente menos riesgos en su aplicación que en particular en el caso de aplicaciones parenterales. También se pueden mantener pequeños los costos de la aplicación, puesto que no se necesita para esta aplicación ningún personal especializado.

55 Se puede conseguir una liberación acelerada con un aumento simultáneo de la biodisponibilidad a partir de unos sistemas de matriz, en los que la proporción del polímero con un efecto mucoadhesivo en % en peso es de manera preferible 2 veces más alta, de manera especialmente preferida de 10 a 200 veces más alta que la proporción de sustancia activa.

Ejemplos

60 *Ejemplos acerca de formas de realización con una matriz lipófila que contiene la sustancia activa*

1° Ejemplo

65 (Zidovudina; solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10, por lo menos 50 partes de agua por 1 parte de sustancia activa; correspondiente a 20 g/l).

ES 2 302 209 T3

a) Preparación previa de la fase lipófila

15 150 g de Imwitor 312 (temperatura de fusión 55-60°C) se funden en un baño de agua a 65°C y se incorporan lentamente por agitación en la masa fundida 75 g de Poloxamer 407 (Lutrol F127, temperatura de fusión 50-55°C). El
5 baño de agua es enfriado hasta 52°C y se añaden mediando agitación 12,5 g de acetato de tocoferol y 5 g de glicocolato de Na. La temperatura del baño se puede disminuir por consiguiente en 5°C adicionales, sin que la grasa se solidifique de nuevo. La matriz lipófila resultante tiene por consiguiente una temperatura de fusión de 38-41°C y una solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10, calculada a partir de los componentes individuales, de por lo menos 40 partes de
10 agua por 1 parte de la matriz lipófila; que corresponde a 25 g/l). A esta solución se le añaden 500 g de zidovudina mediando agitación.

b) Preparación de una dispersión

15 1.500 ml de agua destilada se calientan primeramente a 45°C y se añaden 30 g de caprato de Na, como emulsionante (2%). Esta solución es ajustada luego, con adición de ácido cítrico, a un valor del pH de aproximadamente 7. En esta solución se dispersa luego mediando enérgica agitación la fase lipófila. El proceso de dispersión puede ser terminado, cuando ya no se puede reconocer después de un examen en microscopio ninguna partícula lipófila con un tamaño mayor que 50-60 µm.
20

c) Producción de núcleo mucoadhesivos

25 En un aparato GPCG1 con un elemento de inserción de rotor se añaden a ello y mezclan 700 g de polvo de alginato de Na, 285 g de una celulosa microcristalina y 15 g de ácido cítrico. La dispersión descrita en b) se atomiza como agente aglutinante en un proceso de aglomeración en rotor con una velocidad de atomización de aproximadamente 90 g/min.

30 El rotor se ajusta a 1.700-1.800 RPM (revoluciones por minuto), el aire de entrada se ajusta a 42 m³/hora y la temperatura se ajusta a 30°C.

En estas condiciones se pueden producir núcleos mucoadhesivos con un tamaño entre 250 y 600 µm con un rendimiento hasta de 80%.

35 Una dosificación terapéutica de 250 mg está contenida en 886 mg de núcleos de gránulos.

d) Producción de gránulos revestidos

40 Los núcleos de gránulos procedentes de c) se revisten mediante habituales procedimientos de capa turbulenta con EUDRAGIT® FS 30D*. La proporción aplicada del polímero es de 40% en peso, referida al peso del núcleo. La dispersión/suspensión para realizar el revestimiento se compone de:

45 EUDRAGIT® FS 30 D	44,65%
Citrato de trietilo	0,67%
Polisorbato 80	0,26%
Monoestearato de glicerol	0,67%
50 Agua	53,75%

Los gránulos obtenidos de esta manera se pueden prensar en una tableta con procedimientos y sustancias coadyuvantes farmacéuticas usuales, o se pueden cargar y rellenar dentro de cápsulas.

55 *= la EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión acuosa al 30% de EUDRAGIT® FS: un copolímero a base de 65% en peso de acrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de metilo y 10% en peso de ácido metacrílico.

2° Ejemplo

60 (Rosiglitazona, solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10 por lo menos 1.000 partes de agua por 1 parte de sustancia activa; que corresponde a 1 g/l).

65 a) Preparación previa de la fase lipófila

13 g de Imwitor 312 (temperatura de fusión 55-60°C) se funden con 4 g de Poloxamer 407 (Lutrol F127, temperatura de fusión 50-55°C) a 65°C en un baño de agua. A continuación se añaden mediando agitación 1 g de ácido

ES 2 302 209 T3

caprílico, 1 g de caprilato de Na y 1 g de acetato de tocoferol. La matriz lipófila resultante tiene por consiguiente una temperatura de fusión de 40-48°C y una solubilidad en agua de acuerdo con la DAB 10, calculada a partir de los componentes individuales, de por lo menos 700 partes de agua por 1 parte de la matriz lipófila; (que corresponden a 1,5 g/l). Después de haber enfriado la solución a 45°C se incorporan con agitación 2,9 g de rosiglitazona mediando agitación rápida en la fase lipófila y se enfría.

b) Preparación de una dispersión mucoadhesiva

20 g de un quitosán se dispersan en 1.000 g de agua y a continuación mediando una agitación muy rápida se añaden 20 g de ácido cítrico. En la solución viscosa transparente de color amarillento, que se ha obtenido, se añaden mediando rápida agitación 2 g de dodecanoato de Na y se sigue agitando durante 1 h.

c) Preparación de una suspensión para atomización

La dispersión obtenida a partir de a) se dispersa con el aparato Ultraturrax (a 20.000 rpm) con la dispersión de quitosán y citrato procedente de b) y mediando enfriamiento adicional con el baño de hielo se dispersa a 10°C por lo menos durante 10 min. El proceso de dispersamiento puede ser terminado cuando ya no se puede reconocer después de un examen en microscopio ninguna partícula lipófila mayor que 50-60 µm.

c) Producción de núcleos mucoadhesivos

La suspensión procedente de c) se aplica por atomización con el aparato GPCG1 (de Glatt) con una velocidad de atomización de 10 - 12 g/min/kg sobre 250 g de gránulos neutros de 400 - 600 µm con una temperatura del aire de entrada de 30°C. El aire de entrada se ajusta en este caso a 45 - 50 m³/h. El rendimiento está situado en este caso en un 90%. Una dosificación terapéutica de 8 mg está contenida en 179 mg de núcleos de gránulos.

d) Producción de gránulos revestidos

Los gránulos así obtenidos se revisten mediante habituales procedimientos de capa turbulenta con EUDRAGIT® L12.5. La proporción aplicada del polímero es de 40% en peso, referida al peso de los núcleos. La suspensión para efectuar el revestimiento se compone de:

EUDRAGIT® L12.5	53,3%
Citrato de trietilo	1,33%
Isopropanol	38,3%
Talco	2,0%
Agua	5,0%

Los gránulos obtenidos de esta manera se pueden prensar en una tableta con procedimientos y sustancias coadyuvantes farmacéuticas usuales o se pueden rellenar dentro de cápsulas.

3° Ejemplo

(Oxcarbazepina; solubilidad en agua según la DAB 10 por lo menos 10.000 partes de agua por 1 parte de sustancia activa; corresponde a 0,1 g/l)

a) Preparación previa de la fase lipófila

200 g de Imwitor 312 (temperatura de fusión 55 - 60°C) y 400 g de Dynasan 114 (temperatura de fusión 55 - 58°C) se funden a 65°C con 30 g de acetato de tocoferol y se añaden a un aparato granulador (de Bohle). A esto se añaden 20 g de caprilato de Na mediando agitación. La mezcla se enfría a 45°C y en ella se disuelven 940 g de oxcarbazepina. La resultante matriz lipófila tiene por consiguiente una temperatura de fusión de 39-46°C y una solubilidad en agua según la DAB 10, calculada a partir de los componentes individuales, de por lo menos 7.000 partes de agua por 1 parte de la matriz lipófila. La matriz lipófila es molida mediando enfriamiento hasta un tamaño de partículas por debajo de 50 µm.

b) Preparación de una solución tamponadora

1 g de citrato de Na y 1 g de ácido cítrico se disuelven en 500 g de agua. Mediando rápida agitación se añaden 0,5 g de colato de Na.

ES 2 302 209 T3

c) Granulación

La matriz lipófila molida, con un contenido de la sustancia activa, procedente de a) se mezcla en un aparato granulador con 1.500 g de Blanose 7LF. A continuación se granula con la solución acuosa tamponadora procedente de b), de manera tal que resultan unas partículas con un tamaño de 0,2 a 0,5 mm, que son redondeadas en un aparato esferonizador (Spheronizer). Los núcleos húmedos obtenidos se secan suavemente a 30 hasta 25°C en un aparato secador de capa turbulenta. Una dosificación terapéutica de 300 mg está contenida en 837 mg de núcleos de gránulos.

10 d) Producción de gránulos revestidos

Los núcleos procedentes de c), preparados de esta manera, se revisten mediante habituales procedimientos de capa turbulenta con EUDRAGIT® FS 30D. La proporción aplicada del polímero es de 40% en peso, referida al peso del núcleo. La dispersión/suspensión para realizar el revestimiento se compone de:

15	EUDRAGIT® FS 30 D	44,65%
	Citrato de trietilo	0,67%
	Polisorbato 80	0,26%
20	Monoestearato de glicerol	0,67%
	Agua	53,75%

Los gránulos obtenidos de esta manera se pueden prensar para dar una tableta con usuales procedimientos y sustancias coadyuvantes farmacéuticas o se pueden cargar y rellenar dentro de cápsulas.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 302 209 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Forma medicamentosa oral de partículas múltiples, en forma de un receptáculo que se disgrega en el intervalo de valores de pH del estómago, que contiene un gran número de gránulos, partículas, granulados o aglomerados con un diámetro medio situado en el intervalo de 50 a 2.500 μm , que están constituidos en lo esencial a base de

- 10 a) una capa de matriz interna que contiene una sustancia activa, que no es ningún péptido ni ninguna proteína ni tampoco sus derivados o conjugados, una matriz lipófila, que tiene un punto de fusión situado por encima de 37°C, y un polímero con un efecto mucoadhesivo,
- 15 b) un revestimiento externo convertido en una película, que se compone en lo esencial de un polímero o copolímero aniónico que opcionalmente puede estar formulado con sustancias coadyuvantes usuales farmacéuticamente,

20 **caracterizado** porque la sustancia activa tiene una solubilidad en agua, de acuerdo con la DAB 10, de por lo menos 30 partes en volumen de agua por una parte en peso de la sustancia activa, y está embebida en la matriz lipófila, y la matriz lipófila que contiene la sustancia activa está embebida en una matriz a base del polímero con efecto mucoadhesivo, que contiene un quitosán y se ajusta a un pH de 5,0 a 5,5 mediante un ácido o un sistema tamponador, y se combina con un revestimiento externo convertido en una película, que comienza a disolverse en el intervalo de valores de pH de 6,0 a 8,0.

25 2. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sustancia activa y la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila se diferencian en su solubilidad en agua según la DAB 10 y en no más de +/- 50%, y en su coeficiente de reparto de acuerdo con el anejo V al RL 67/548/EWG, A.8, en no más de +/- 60%, y/o en su valor de HLB medido según Marszall en no más que +/- 80%.

30 3. Forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la sustancia o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila, y el polímero con un efecto mucoadhesivo, o bien tienen la misma propiedad aniónica, o porque, en el caso de propiedades iónicas opuestas, el polímero con un efecto mucoadhesivo se presenta en por lo menos un 50% en una forma neutralizada.

35 4. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la matriz lipófila se compone en un 80 a 100% en peso de una sustancia con un valor de HLB de 0 a 15, o de una mezcla de sustancias con un valor de HLB promediado de 0 a 15, y puede contener de 0 a 20% en peso de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular agentes estabilizadores, agentes espesantes o adsorbentes.

40 5. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque la sustancia o las sustancias pertenecen al conjunto de los aceites, las grasas, los mono-, di- o triglicéridos, los ácidos grasos, los alcoholes grasos, en particular un ácido graso de C₅ a C₂₀ y/o un alcohol de C₅ a C₂₀ inclusive sus sales, derivados éteres, ésteres o amidas, fosfolípidos, lecitinas, emulsionantes, lipoides, vitaminas solubles en lípidos o agentes tensioactivos.

45 6. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la matriz lipófila contiene una de las siguientes formulaciones de lípidos: (Imwitor 308) mocaprilatos de glicerilo con una proporción de monoésteres > 80%, (Imwitor 312) monolauratos de glicerilo con una proporción de monoésteres > 90%, (Imwitor 491) monoestearatos de glicerol (C₁₈ + C₁₈) con una proporción de monoésteres >90%, (Imwitor 900 P) monoestearato de glicerol, con una proporción de monoésteres de 40-55 % y un contenido de C₁₈ de 40 - 60%, (Imwitor 900 K) monoestearato de glicerol, con una proporción de monoésteres de 40 - 55%, y con un contenido de C₁₈ de 60 -80%, (Imwitor 742) glicéridos de C₈ y C₁₀ de cadena de longitud intermedia con una proporción de monoésteres de 45 - 55%, (Imwitor 928) glicéridos parciales de ácidos grasos C₁₀-C₁₈ vegetales saturados con una proporción principal de C₁₂ y con una proporción de monoésteres de 34-36%, glicéridos de C₈ y C₁₀, caprilato de Na y/o caprato de Na.

55 7. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la sustancia es soluble en la matriz lipófila en por lo menos un 10%.

8. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el contenido de la matriz lipófila, que contiene la sustancia activa en la capa de matriz interna es a) de 5 a 60% en peso.

60 9. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el receptáculo, que se disgrega en el intervalo de valores del pH del estómago, es una cápsula, una tableta, una formulación de zumo seco o una bolsita.

65 10. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el revestimiento externo es ajustado mediante la elección del polímero o copolímero aniónico o respectivamente de su formulación con sustancias coadyuvantes y su espesor de capa de tal manera que éste se disuelva en unos intervalos de pH de 4,0 a 8,0 en el intestino en el transcurso de 10 a 60 min, de manera tal que la matriz lipófila que contiene la

ES 2 302 209 T3

sustancia activa, la cual se libera en la capa de matriz mucoadhesiva embebida, se puede fijar a la mucosa intestinal y allí puede liberar la sustancia activa, estando escogido el polímero con un efecto mucoadhesivo de tal manera que comienza a disolverse en un intervalo de +/- 0,5 unidades de pH, referidas al valor del pH en el que comienza a disolverse el revestimiento externo, tiene un efecto mucoadhesivo de $\eta_0 = 150$ a $1.000 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ y tiene una absorción de agua de 10 a 750% en 15 min, y la proporción de la sustancia activa de la matriz lipófila es como máximo de 90% en peso.

11. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque el revestimiento externo convertido en una película es glicolato de celulosa (Duodcell®), acetato-ftalato de celulosa (CAP, Cellulosi acetas, Farmacopea Europea PhEur, acetatos-ftalatos de celulosa, NF, Aquateric®), acetato-succinato de celulosa (CAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP, HP50, HP55), acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS -LF, -MF, -HF), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP, Sureteric®), un copolímero de acetato de vinilo y vinil-pirrolidona (PVAc, Kollidon® VA64), un copolímero 9:1 de acetato de vinilo y ácido crotónico (VAC:CRA, Kollicoat® VAC) y/o goma laca.

12. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque el revestimiento externo convertido en una película se compone de un copolímero de (met)acrilato con un contenido de monómeros con grupos aniónicos de 5 a 60% en peso.

13. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque el espesor de capa del revestimiento externo está situado en el intervalo de 20 a $200 \mu\text{m}$.

14. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la capa interna a) contiene un agente inhibidor de la bomba de eflujo y/o un agente favorecedor de la penetración.

15. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque entre la capa interna a) y la capa de revestimiento externo convertido en una película b) está aplicada una capa separadora.

16. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque la sustancia activa formulada en la matriz lipófila se escoge entre el conjunto de las clases II y IV del BCS (Bio-Pharmaceutical-Classification-System = sistema de clasificación bio-farmacéutico de acuerdo con el Profesor Amidon) y/o se escoge entre el conjunto de los agentes antiandrógenos, antidepresivos, antidiabéticos, antirreumáticos, glucocorticoides, citostáticos, agentes contra la migraña, neurolépticos, antibióticos, estrógenos, vitaminas, psicofármacos, inhibidores de la ACE, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de Ca, diuréticos, glicósidos cardíacos, antiépilépticos, agentes diuréticos/contra el glaucoma, agentes uricostáticos, bloqueadores de receptores H_2 y virustáticos.

17. Forma medicamentosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizada** porque la sustancia activa formulada en la matriz lipófila puede ser p.ej. bicalutamida, anastrozol, glimiprida, nilutamida, bromocriptina, ketotifeno, letrozol, naratriptan, ganciclovir, orlistato, mesoprosztol, granistron, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, furosemida, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolamida, alopurinol, cimetidina, ranitidina o bien oxcarbazepina.

18. Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa de partículas múltiples de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 con las etapas de

a) producción de la matriz lipófila con un contenido de una sustancia activa por suspensión y/o disolución de la sustancia activa con la o las sustancias, que forma(n) la matriz lipófila y eventualmente otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, mediante intensa mezcladura o fusión de las sustancias ingredientes,

b) producción de gránulos previos (núcleos de gránulos) mediante aplicación por atomización del polímero mucoadhesivo en mezcla con la matriz lipófila que contiene la sustancia activa sobre un núcleo o mediante una aglomeración rotatoria, una precipitación o procedimiento de atomización sin ningún núcleo,

c) producción de gránulos mediante aplicación por atomización de un revestimiento del polímero o copolímero aniónico, que opcionalmente puede contener unas adiciones de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular agentes plastificantes y agentes de separación, a partir de una dispersión o solución orgánica, sobre los gránulos previos procedentes de la etapa b)

d) producción de una forma medicamentosa de partículas múltiples, por carga o incorporación de los gránulos procedentes de la etapa c) de una manera de por sí conocida, eventualmente mediando utilización de sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, en particular por medio de una elaboración para dar tabletas, minitables, cápsulas, bolsitas o zumos secos, que contienen gránulos.

19. Procedimiento para la producción de una forma medicamentosa de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque las etapas a) y b) se llevan a cabo de la siguiente manera

a) producción de la capa de matriz interna por preparación de una emulsión, dispersión o solución de la sustancia activa con la o las sustancias para la matriz lipófila, y eventualmente otras sustancias coadyuvantes

ES 2 302 209 T3

farmacéuticamente usuales mediante intensa mezcladura de las sustancias constituyentes en agua y producción de una formulación de aceite en agua con un tamaño medio de partículas de no más que $60\ \mu\text{m}$;

- 5 b) producción de gránulos previos mediante aplicación por atomización de la formulación de aceite en agua procedente de la etapa a) sobre el polímero mucoadhesivo, que puede contener eventualmente unas adiciones de otras sustancias coadyuvantes farmacéuticamente usuales, y presentándose las sustancias constituyentes en forma de un polvo reducido a tamaño de micrómetros, mediante aglomeración rotatoria, extrusión o granulación.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65