



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 238**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05731323 .1**

86 Fecha de presentación : **15.04.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1748764**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **Preparación granulada de liberación lenta que contiene una droga con estructura de amina con base en partículas con una capa de recubrimiento y el correspondiente método de producción.**

30 Prioridad: **21.04.2004 JP 2004-125550**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Tanabe, Mitsunori;**
Tanaka, Tadaaki;
Yokota, Kunihiko;
Kakiguchi, Yoshitomi y
Kajiura, Tomoyoshi

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 303 238 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

Preparación granulada de liberación lenta que contiene una droga con estructura de amina con base en partículas con una capa de recubrimiento y el correspondiente método de producción.

La presente invención se relaciona con preparaciones de liberación lenta en las cuales el ingrediente activo es una droga con estructura de amina; y con un método para la producción de las mismas.

En la patente estadounidense No. 6.419.954, la tableta contiene un material que forma un gel y al menos una partícula que contiene una gente activo (que puede ser entre otros un derivado de amina) en contacto con un material de recubrimiento para modificar la liberación del agente activo. El material de recubrimiento está basado en un polímero (acetato de polivinilo entre otras posibilidades) y un plastificante, un estabilizante o ambos.

En US2001/007680, se describe un recubrimiento de película que consiste de acetato de polivinilo, aditivos hidrofílicos, otros ingredientes de recubrimiento, que sirven como un recubrimiento para enmascarar el sabor para formas de dosificación oral. El núcleo se compone de un ingrediente activo (que puede ser un derivado de amina), un aglomerante, un emulsificante y un desintegrante.

En US2001/007680 se divulga una forma farmacéutica de administración unitaria única que cuenta con un recubrimiento sellado de película y que tiene una liberación dilatada de un compuesto activo, donde la película de recubrimiento contiene acetato de polivinilo como agente formador de la película. El recubrimiento puede consistir de dos o más capas.

En WO2004/038428 se divulga una forma de dosificación sólida que comprende a) un núcleo (agente activo (pseudoefedrina), aglomerante) disperso en una primera matriz que controla la liberación y b) un recubrimiento que incluye la droga en una segunda matriz que controla la liberación.

Las drogas con estructura de amina tales como el clorhidrato de pseudoefedrina y el clorhidrato de fenilpropanolamina son valiosas como el ingrediente activo de drogas orales para la rinitis (ver, por ejemplo, Patente Referencia 1, JP-A-2003-300874). Además, como agentes de recubrimiento para preparaciones de liberación lenta, se utilizan normalmente agentes acuosos de recubrimiento de liberación lenta que contienen dispersiones acuosas de etil celulosa o dispersiones acuosas del copolímero etil acrilato/metil metacrilato (ver, por ejemplo, Patente Referencia 2, JP-A-09-71524).

Sin embargo, es difícil controlar completamente la disolución cuando las drogas con estructura de amina tales como el clorhidrato de pseudoefedrina y el clorhidrato de fenilpropanolamina reciben un tratamiento de recubrimiento que utiliza una dispersión acuosa de etil celulosa o una dispersión acuosa del copolímero etil acrilato/metil metacrilato y, además, en algunos casos ocurre agregación durante la operación de recubrimiento y la operación por si misma se torna difícil.

Las presentes invenciones tienen el objetivo de proveer preparaciones de drogas en donde la disolución de una droga con estructura de amina puede ser efectivamente controlada.

Las presentes invenciones abarcan lo siguiente:

- (1) Gránulos de liberación lenta formados por medio del suministro de una capa de recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y un tensoactivo sobre las partículas que contienen la droga que comprenden una droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua recubiertos sobre la superficie de un material central.
- (2) Gránulos de liberación lenta de acuerdo con (1) anterior en donde la droga con estructura de amina es al menos de una clase seleccionada entre pseudoefedrina, fenilpropanolamina y sus sales de adición ácida.
- (3) Gránulos de liberación lenta de acuerdo con (1) o (2) anteriores en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.
- (4) Gránulos de liberación lenta de acuerdo con (1) a (3) anteriores en donde la capa de recubrimiento contiene polivinil pirrolidona.
- (5) Gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores en donde la capa de recubrimiento contiene plastificante.
- (6) Un método para la producción de gránulos de liberación lenta que incluye
 - (i) una etapa en la cual se rocía un líquido que contiene una droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua disuelto o disperso en un solvente acuoso sobre la superficie de un material central y secado para formar una capa de droga, y

ES 2 303 238 T3

- (ii) una etapa en la cual se rocía un líquido acuoso para recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y un tensoactivo sobre las partículas que contienen la droga obtenidas en la etapa (i) y secadas para formar una capa de recubrimiento.

- 5 (7) Un método de acuerdo con (6) anterior donde el líquido de recubrimiento contiene polivinil pirrolidona.
- (8) Un método de acuerdo a (6) o (7) anteriores en donde el líquido de recubrimiento contiene plastificante.
- 10 (9) Gránulos de liberación lenta producidos por un método como el descrito en cualquiera de (6) a (8) anteriores.
- (10) Cápsulas o tabletas que contienen gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de (1) a (5) y (9) anteriores.
- 15 (11) Un método de almacenamiento de una preparación de una droga que se caracteriza porque los gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones (1) a (5) y (9) o las cápsulas o tabletas de acuerdo a (10) se almacenan a una humedad relativa no superior al 43%.

20 De acuerdo con las invenciones presentes, es posible proveer preparaciones de droga en donde la disolución de una droga con estructura de amina puede ser controlada en forma efectiva.

25 Los gránulos de liberación lenta de la invención se forman por medio del suministro de una capa de recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y un tensoactivo sobre las partículas que contienen droga que incluyen una droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua recubierto sobre la superficie de un material central.

En las invenciones, gránulos de liberación lenta se refieren a los gránulos gruesos y a los gránulos finos especificados en la 12ava edición Revisada de la Farmacopea Japonesa, en donde la droga con estructura de amina, que contiene al ingrediente activo, se disuelve al menos durante 1 hora.

30 Las drogas con estructura de amina empleadas en las presentes invenciones no están restringidas y pueden ser aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias o sus sales de adición ácida, y pueden ser utilizadas por si solas o en combinaciones de dos o más. Ahora, los compuestos de amida que no forman sales de adición ácida, tales como acetaminofén, no están incluidas entre las drogas con estructura de amina.

35 Ejemplos de drogas con estructura de amina son la pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, metilefedrina, clorfeniramina, difenidramina, metoxi-fenamina y dopamina, y como ejemplos de sus sales de adición ácida están el clorhidrato, sulfato, nitrato, yoduro y otras sales de ácido inorgánico, y el citrato, maleato, acetato, tartrato, salicilato, tanato y otras sales de ácido orgánico. No existen restricciones especiales sobre ellas con tal de que ellas cumplan con los estándares aprobados (importados) para la producción de productos farmacéuticos tales como medicamentos para

40 la gripe, drogas orales para la rinitis, antitusivos/expectorantes y similares.

El material central utilizado en las presentes invenciones no está particularmente restringido con tal de que sea un aditivo farmacéutico pero los ejemplos preferidos son partículas de celulosa cristalina (tal como Avicel SP, nombre comercial de un producto de Asahi Chemical Industry Co.; y Selfia CP, nombre comercial de un producto de Asahi

45 Chemical Industry Co.), partículas de azúcar blanca (tal como Nonpareil 103, nombre comercial de un producto de Freund Industrial Co.), etc., de diámetro de partícula 150 - 750 μm (preferiblemente 300 - 500 μm).

Ejemplos del aglomerante soluble en agua utilizado en la capa de la droga son copolividona, polivinil pirrolidona, mezcla polimérica de polietilén glicol-polivinil alcohol, polivinil alcohol, derivados de celulosa (tales como hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa) y similares.

50

Las proporciones en peso de material central y de la droga con estructura de amina son normalmente de 100:1 a 100:200, y preferiblemente de 100:5 a 100:100; y las proporciones en peso de material central y de aglomerante soluble en agua son normalmente de 100:0,5 a 100:25, y preferiblemente de 100:4 a 100:10.

55

Las proporciones en peso de la droga con estructura de amina y del aglomerante soluble en agua son normalmente de 20:1 a 1:1, y preferiblemente de 10:1 a 2:1.

Así como la droga con estructura de amina y del aglomerante soluble en agua, puede ser adecuado añadir a la

60 capa de droga, dentro de un rango que no perjudique la eficacia de la invención, lubricantes (tales como estearato de magnesio y ésteres de ácido graso de sacarosa) y agentes de fluidización (tales como talco o dióxido de silicio).

Ejemplos de los tensoactivos utilizados en la formación de la capa de recubrimiento son el lauril sulfato de sodio y Tween 80. Las proporciones en peso de acetato de polivinilo y de tensoactivo son normalmente de 100:0,1 a 100:10, y preferiblemente 100:0,5 a 100:2.

65

La capa de recubrimiento contiene preferiblemente polivinil pirrolidona. Las proporciones en peso del acetato de polivinilo y de la polivinil pirrolidona son normalmente de 100:1 a 100:30, y preferiblemente de 100:5 a 100:20.

ES 2 303 238 T3

Si se incluye un plastificante compatible en el líquido de recubrimiento utilizado para formar la capa de recubrimiento, se mejora adicionalmente el efecto de liberación lenta. Ejemplos de tales plastificantes son el trietil citrato, Triacetina, propilén glicol, polietilén glicol, tributil acetilcitrato y 2-pirrolidona, preferiblemente trietil citrato y Triacetina. El contenido de plastificante (por los componentes sólidos) en la capa de recubrimiento en el caso del trietil citrato, Triacetina, tributil acetilcitrato y 2-pirrolidona es preferiblemente de 2 a 10% en peso, y en el caso del propilén glicol y del polietilén glicol es preferiblemente de 5 a 20% en peso. En el caso de trietil citrato y Triacetina, se prefiere particularmente de 2,5 a 7,5% en peso.

Además, puede ser adecuado añadir un auxiliar de recubrimiento (tal como talco o dióxido de silicio) al líquido de recubrimiento.

Los gránulos de liberación lenta de la invención son producidos preferiblemente por medio de las siguientes etapas,

- (i) una etapa en la cual se rocía un líquido que contiene la droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua disuelto o disperso en un solvente acuoso sobre la superficie de un material central y se seca para formar la capa de droga, y
- (ii) una etapa en la cual se rocía un líquido acuoso para recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y un tensoactivo sobre las partículas que contienen la droga obtenidas en la etapa (i) y secadas para formar una capa de recubrimiento, y la capa de recubrimiento estabilizada sin curado o llevando acabo un curado a no más de 60°C, preferiblemente 40-60°C.

El acetato de polivinilo (resina de acetato de vinilo) no se disuelve en agua (ver página 319 de "Pharmaceutical Additives Standards 2003" publicado por Yakuji Nipposha), por lo tanto, en el uso del mismo como agente de recubrimiento, normalmente ha sido necesario emplear un solvente orgánico. Sin embargo, de acuerdo con las presentes invenciones es posible producir gránulos de liberación lenta sin utilizar un solvente orgánico.

Normalmente, se emplea agua como el solvente acuoso en la etapa (i) anteriormente mencionada, pero también se puede emplear agua en la cual hay un solvente mezclado que es fácilmente miscible con agua (tal como un alcohol).

Las proporciones en peso del solvente acuoso y de la droga con estructura de amina son normalmente de 100:5 a 100:60, preferiblemente de 100:15 a 100:40, y las proporciones en peso del solvente acuoso y del aglomerante soluble en agua son normalmente de 100:0,2 a 100:60, preferiblemente de 100:1,5 a 100:20.

El solvente en el líquido acuoso de recubrimiento utilizado en la etapa (ii) anteriormente mencionada es normalmente agua pero el agua puede también estar mezclada con una pequeña cantidad de un solvente que sea fácilmente miscible con agua (tal como un alcohol).

La concentración del acetato de polivinilo en el líquido acuoso de recubrimiento es normalmente de 5 a 27% en peso y preferiblemente de 12 a 23% en peso, y la concentración de tensoactivo (preferiblemente lauril sulfato de sodio) es normalmente de 0,05 a 0,4% en peso y preferiblemente de 0,1% a 0,35% en peso.

La cantidad de líquido acuoso de recubrimiento aplicada diferirá dependiendo del tiempo de disolución deseado, pero el porcentaje de acetato de polivinilo en dicho líquido acuoso de recubrimiento, en términos del peso de las partículas que contienen droga es normalmente de 5 a 100% en peso y preferiblemente de 10 a 60% en peso. Además, el porcentaje en peso del componente en sólidos totales en dicho líquido acuoso de recubrimiento, en términos del peso de las partículas que contienen droga (de ahora en adelante denominado el porcentaje de recubrimiento) es normalmente de 10 a 100% y preferiblemente de 20 a 60%.

Luego, se provee una explicación de una forma preferida en el caso del método de la invención para producir gránulos de liberación lenta. En primer lugar, se introduce el material central dentro de una máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento, y se sopla aire caliente en ella, y se lleva cabo la fluidización y el volteo. Se forma el líquido con la droga por disolución o dispersión de la droga con estructura de amina y se rocía el aglomerante soluble en agua sobre él y se seca, para formar la capa de droga. Luego, se introducen las partículas que contienen la droga seca en la máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento, y mientras se lleva a cabo la fluidización y el volteo por medio de soplado de aire caliente, se rocía el líquido acuoso mencionado de recubrimiento sobre ellas y se lleva acabo el recubrimiento de liberación lenta. Luego, se realiza el secado y se obtienen los gránulos de liberación lenta de la invención.

Los gránulos de liberación lenta de la invención obtenidos de esta manera pueden ser mezclados opcionalmente con otras drogas y similares, y empleados en la forma de cápsulas o tabletas.

Por medio del almacenamiento de los gránulos de liberación lenta de la invención, y de las cápsulas o tabletas que emplean a los mismos, con una humedad relativa no superior al 43%, es posible mantener las mismas características de la invención como antes del almacenamiento.

Ejemplos

A continuación se explican las invenciones en términos más específicos por medio de ejemplos y ejemplos comparativos, pero las invenciones no están restringidas a estos ejemplos.

Ejemplo 1

1. Formación de la capa de droga

Se disolvieron 2425 g de clorhidrato de pseudoefedrina y 485 g de copolividona (nombre comercial Kollidon VA64, producido por BASF) en 8728 g de agua pura para preparar el líquido con la droga. Adicionalmente, se introdujeron 21,3 kg de gránulos de celulosa de un diámetro de partícula 350 - 500 μm (Selfia CP-305, producida por la Asahi Chemical Industry Co.) en una máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento (modelo MP-25, producida por la Powrex Corporation). Utilizando un rocío tangencial, se roció el líquido con la droga sobre los gránulos de celulosa fluidizada y se formó una capa de droga. Las condiciones de operación fueron las siguientes:

temperatura del suministro de aire	= 75°C
velocidad de flujo del suministro de aire	= 8,0 m ³ /min
temperatura del aire de escape	= 41 - 42°C
velocidad del rocío	= 100 mL/min
volumen del aire de rocío	= 450 L/min
presión lateral de aire	= 400 L/min
velocidad de rotación	= 240 rpm
tiempo de secado	= 10 min

2. Recubrimiento para liberación lenta

Se dispersaron 850 g de una “dispersión acuosa de acetato de polivinilo” del agente acuoso de recubrimiento de liberación lenta de BASF (nombre comercial Kollicoat SR30D) [con un contenido de 27% en peso de acetato de polivinilo, 2,5% en peso de polivinil pirrolidona, 0,3% en peso de lauril sulfato de sodio; concentración del sólidos del 30% en peso], 15 g de plastificante (un tipo seleccionado entre Triacetina, trietil citrato, propilén glicol y polietilén glicol 400), 30 g de talco y 850 g agua pura utilizando un agitador, y se preparó un recubrimiento líquido. Adicionalmente, se introdujeron 1.000 g de los gránulos que contienen la droga preparados por medio del método mencionado dentro de una máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento (modelo MP-01, producida por la Powrex Corporation). Se roció luego el líquido de recubrimiento sobre los gránulos fluidizados utilizando un rocío tangencial, y se llevó a cabo el recubrimiento de liberación lenta. Después de completar el recubrimiento, se llevó a cabo el secado preliminar, después del cual se removió el producto y se realizó el curado durante 12 horas al vacío a 40°C. Las condiciones de operación fueron las siguientes:

cantidad introducida	= 1.000 g
temperatura del suministro de aire	= 50°C
velocidad del suministro de aire	= 70 m ³ /h
temperatura del aire de escape	= 30 - 33°C
velocidad del rocío	= 8 - 10 g/min
volumen del aire de rocío	= 70 Umin
velocidad de rotación	= 350 rpm
velocidad de rotación	= 240 rpm
tiempo preliminar de secado	= 5 min

Las características de la disolución de los gránulos obtenidos fueron investigadas por medio del Método 2 de la Farmacopea Japonesa. Se utilizó el líquido 1 (pH = 1,2) como el líquido de ensayo y la velocidad de rotación de la paleta fue de 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 1.

ES 2 303 238 T3

En el caso en el que no se llevó a cabo un recubrimiento, hubo disolución total en el lapso de 10 minutos. En contraste, por medio del recubrimiento con Kollicoat SR30D, se puede lograr liberación lenta. Además, la adición de Triacetina o de trietil citrato mejoró adicionalmente el efecto de liberación lenta.

5 Ejemplo Comparativo 1

El análisis se realizó en la misma forma que en el Ejemplo 1 utilizando una dispersión acuosa de etil celulosa (nombre comercial Aquacoat ECD, producido por la FMC Co.) en vez de la Kollicoat SR30. En este caso no hubo efecto controlador de la disolución, y aún cuando se incrementó el plastificante en un 20% no fue evidente el efecto de la adición. Los resultados se muestran en la Figura 2. Además, se llevaron a cabo también análisis en la misma forma utilizando una dispersión acuosa del copolímero acrilato de etilo/metil metacrilato (nombre comercial Eudragit NE30D, producido por Rohm Co., o Kollicoat EMM30D, producido por BASF) en vez de Kollicoat SR30. Aquí, se presentó la agregación durante la operación de recubrimiento, de modo que se detuvo la operación de recubrimiento.

15 Ejemplo 2

El recubrimiento de liberación lenta se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y, después de secado y remoción preliminar del producto, se llevó a cabo el curado durante 12 horas a 50°C ó 60°C. Luego se llevó a cabo una investigación en las propiedades de disolución de los gránulos obtenidos (empleando Triacetina como plastificante). Se encontró que el comportamiento de la disolución después de llevar a cabo el secado durante 12 horas a 50°C ó 60°C fue el mismo que en el caso del secado al vacío a 40°C. Los resultados se muestran en la Figura 3.

25 Ejemplo 3

Utilizando un Líquido 2 (pH = 6,8), se llevó a cabo el análisis de una disolución bajo condiciones idénticas a aquellas en el Ejemplo 1 (empleando Triacetina como plastificante). Se encontró, como resultado, que el comportamiento de la misma disolución fue nuevamente mostrado con este Líquido 2. Los resultados se muestran en la Figura 4.

30 Ejemplo 4

Se preparó un líquido con droga por medio de la disolución de 375 g de clorhidrato de pseudoefedrina y 75 g de copolividona (nombre comercial Kollidon VA64, producido por BASF) en 2166 g de agua pura. Adicionalmente, se introdujeron 800 g de gránulos de celulosa de un diámetro de partícula 350 - 500 μm (Selfia CP-305, producida por la Asahi Chemical Industry Co.) en una máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento (modelo MP-01, producida por la Powrex Corporation). Se roció luego el líquido con la droga sobre los gránulos de celulosa fluidizada para formar la capa de droga. Las condiciones de operación fueron las siguientes:

40	temperatura del suministro de aire	= 75°C
	velocidad del suministro de aire	= 42 m ³ /h
	temperatura del aire de escape	= 41 - 42°C
45	velocidad del rocío	= 8,5 - 10 mL/min
	volumen del aire de rocío	= 60 Umin
	velocidad de rotación	= 300 rpm
50	tiempo de secado	= 10 min

Se dispersaron 875 g de la “dispersión acuosa de acetato de polivinilo” del agente acuoso de recubrimiento de liberación lenta de BASF (nombre comercial Kollicoat SR30D) [con un contenido de 27% en peso de acetato de polivinilo, 2,5% en peso de polivinil pirrolidona, 0,3% en peso de lauril sulfato de sodio; concentración del sólidos del 30% en peso], 7,5 g de Triacetina, 30 g de talco y 833 g de agua pura utilizando un agitador, para preparar un recubrimiento líquido. Adicionalmente, se introdujeron 1.000 g de los gránulos que contienen la droga preparados por medio del método en el Ejemplo 1 [“1. Formación de la capa de droga”] dentro de una máquina de volteo de lecho fluidizado para recubrimiento (modelo MP-01, producida por la Powrex Corporation). Se roció luego el líquido de recubrimiento sobre los gránulos fluidizados utilizando un rocío tangencial, y se llevó a cabo el recubrimiento de liberación lenta. El porcentaje de recubrimiento en este caso fue del 30%. Además, también se llevó a cabo en la misma forma el recubrimiento en niveles del 40% y del 50%. Las condiciones operacionales fueron las mismas que en el Ejemplo 1. Se determinaron las características de disolución de los gránulos obtenidos bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Figura 5. Fue posible un efecto de liberación lenta por medio del recubrimiento con el agente de recubrimiento mencionado con un peso del 30% o más.

Ejemplo 5

Los gránulos preparados por medio del método en el Ejemplo 1 (utilizando Triacetina o trietil citrato como plastificante) fueron colocados en una botella de vidrio a la cual se le colocó un tapón, después de lo cual fueron almacenados durante 4 semanas a 40°C. Se encontró que la disolución de la muestra después del almacenamiento era aproximadamente la misma que antes del almacenamiento. La Figura 6 muestra los resultados cuando se utilizó Triacetina y la Figura 7 muestra los resultados cuando se utilizó trietil citrato como plastificantes, respectivamente.

Ejemplo 6

Se introdujeron los gránulos preparados en el Ejemplo 4 (porcentaje de recubrimiento del 50%) en botellas de vidrio y se almacenó durante 4 semanas a 40°C y con una humedad relativa del 20%, 31%, 43%, 53%, 68% ó 75%. Los resultados se muestran en la Figura 8.

Cuando se almacenó a 20%, 31% ó 43% de humedad relativa, las características de la disolución después del almacenamiento fueron las mismas que aquellas antes del almacenamiento. En contraste, cuando se almacenó a 53%, 68% ó 75% de humedad relativa, la disolución era más lenta.

Breve explicación de los dibujos

[Figura 1] Muestra las características de la disolución de pseudoefedrina de los gránulos que contienen clorhidrato de pseudoefedrina en el caso en donde se añadió plastificante (contenido de sólidos del 5% en peso), o no se añadió, a un líquido acuoso de recubrimiento que contenía acetato de polivinilo, polivinil pirrolidona y lauril sulfato de sodio. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 2] Muestra las características de la disolución de pseudoefedrina de los gránulos que contienen clorhidrato de pseudoefedrina en el caso en donde se añadió plastificante (contenido de sólidos del 5% o el 20% en peso), o no se añadió, a una dispersión acuosa de etil celulosa. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 3] Muestra la influencia de la temperatura de curado sobre las características de la disolución del clorhidrato de pseudoefedrina. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 4] Muestra la influencia del pH sobre las características de la disolución del clorhidrato de pseudoefedrina. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 5] Muestra la influencia del porcentaje de recubrimiento sobre las características de la disolución del clorhidrato de pseudoefedrina; 37°C, 50 rpm, pH = 1,2.

[Figura 6] Muestra las características de la disolución de pseudoefedrina después de 4 semanas a 40°C en el caso de los gránulos que contienen clorhidrato de pseudoefedrina que habían sido recubiertos con un líquido acuoso de recubrimiento que contenía acetato de polivinilo, polivinil pirrolidona y lauril sulfato de sodio, junto con Triacetina como plastificante. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 7] Muestra las características de la disolución de pseudoefedrina después de 4 semanas a 40°C en el caso de los gránulos que contienen clorhidrato de pseudoefedrina que habían sido recubiertos con un líquido acuoso de recubrimiento que contenía acetato de polivinilo, polivinil pirrolidona y lauril sulfato de sodio, junto con trietil citrato como plastificante. El porcentaje de recubrimiento fue del 30%.

[Figura 8] Muestra la influencia de la humedad relativa al momento del almacenamiento sobre las características de la disolución de clorhidrato de pseudoefedrina. La cantidad de plastificante (Triacetina) era del 5% en peso con base en el contenido de sólidos.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 6419954 B [0002]
- JP 2003300874 A [0006]
- US 2001007680 A [0003] [0004]
- JP 9071524 A [0006]
- WO 2004038428 A [0005].

REIVINDICACIONES

- 5 1. Gránulos de liberación lenta formados por medio del suministro de una capa de recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y tensoactivo sobre las partículas que contienen droga que incluyen una droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua recubierto sobre la superficie de un material central.
- 10 2. Gránulos de liberación lenta de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la droga con estructura de amina es al menos de una clase seleccionada entre pseudoefedrina, fenilpropanolamina y sus sales de adición ácida.
- 15 3. Gránulos de liberación lenta de acuerdo con las Reivindicaciones 1 ó 2 en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.
4. Gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en donde la capa de recubrimiento contiene polivinil pirrolidona.
5. Gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en donde la capa de recubrimiento contiene plastificante.
- 20 6. Un método para la producción de gránulos de liberación lenta que incluye
- (i) una etapa en la cual se rocía un líquido que contiene una droga con estructura de amina y un aglomerante soluble en agua disuelto o disperso en un solvente acuoso sobre la superficie de un material central y secado para formar una capa de droga, y
- 25 (ii) una etapa en la cual se rocía un líquido acuoso para recubrimiento que contiene acetato de polivinilo y un tensoactivo sobre las partículas que contienen la droga obtenidas en la etapa (i) y secadas para formar una capa de recubrimiento.
- 30 7. Un método de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde el líquido de recubrimiento contiene polivinil pirrolidona.
8. Un método de acuerdo con la Reivindicación 6 ó 7 en donde el líquido de recubrimiento contiene plastificante.
- 35 9. Gránulos de liberación lenta obtenibles por medio de un método como el descrito en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8.
- 40 10. Cápsulas o tabletas que contienen gránulos de liberación lenta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y 9.

FIG.1

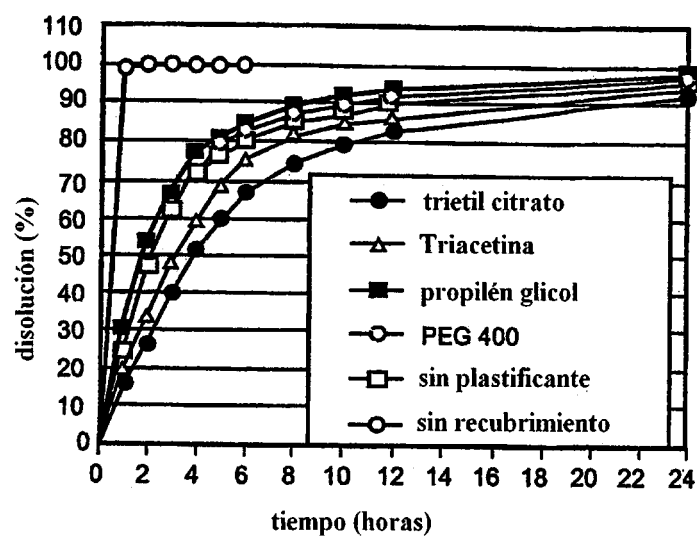


FIG.2

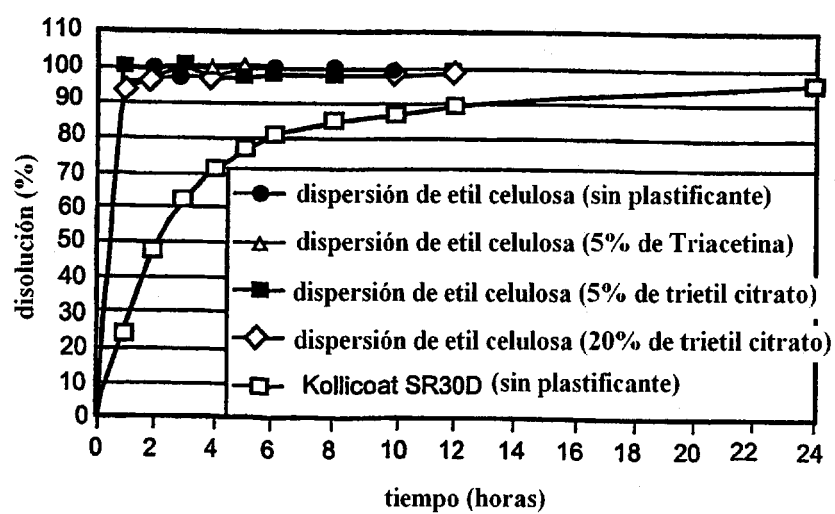


FIG.3

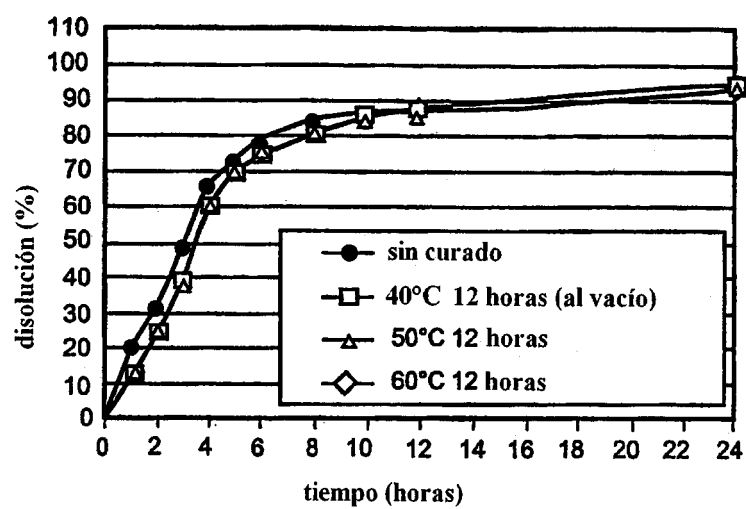


FIG.4

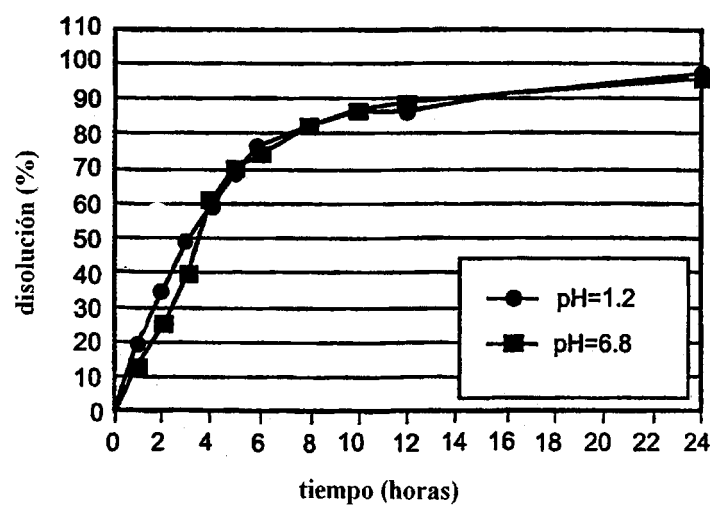


FIG.5

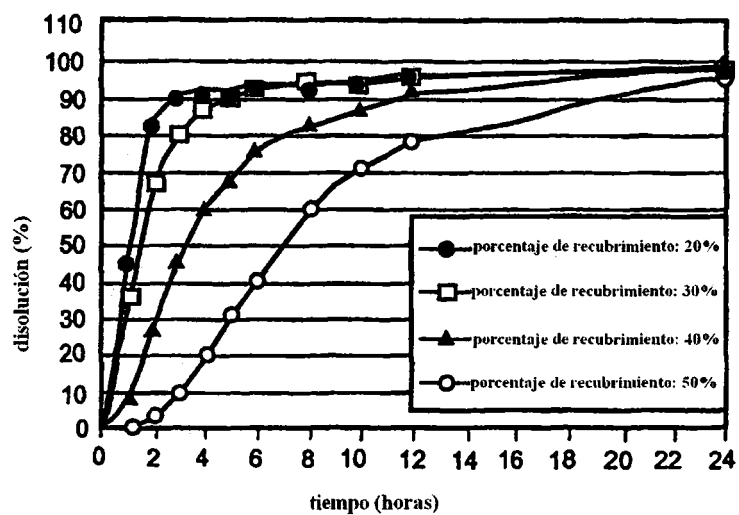


FIG.6

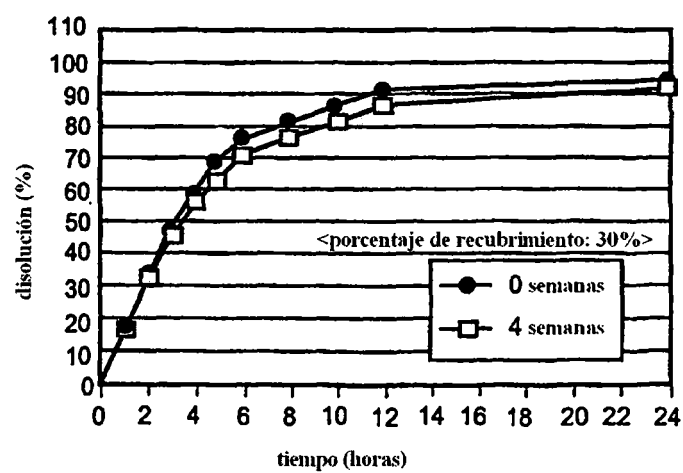


FIG.7

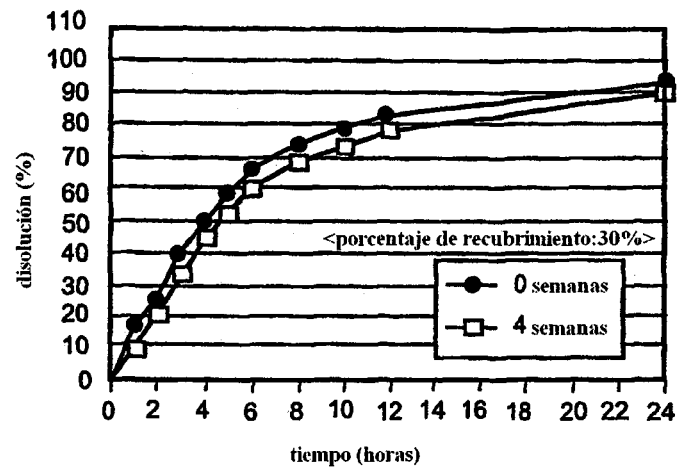


FIG.8

