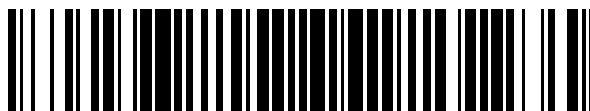


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 248 908**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.1998 E 98931204 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **29.10.2014 EP 0998271**

54

Título: **Formas de dosificación de fármacos por vía oral y retención gástrica para liberación continuada de fármacos altamente solubles**

30

Prioridad:

06.06.1997 US 870509

45

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente limitada:
24.11.2014

73 Titular/es:

**DEPOMED, INC. (100.0%)
1360 O'BRIEN DRIVE
MENLO PARK, CA 94025-1436, US**

72 Inventor/es:

**SHELL, JOHN, W. y
LOUIE-HELM, JENNY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

Formas de dosificación de fármacos por vía oral y retención gástrica para liberación continuada de fármacos altamente solubles.

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación de fármacos por vía oral y retención gástrica para liberación continuada de fármacos altamente solubles.

Esta invención pertenece al campo general de la farmacología y se refiere, en particular, a unos sistemas de liberación de fármacos que quedan retenidos en el estómago durante un período prolongado de tiempo mientras liberan un fármaco altamente soluble de manera controlada sobre un período prolongado de tiempo, con el objeto de conseguir una mayor eficacia y un empleo más eficiente del propio fármaco.

Antecedentes de la invención

La velocidad con que los fármacos que se administran en tabletas o cápsulas convencionales se hacen disponibles en los fluidos del cuerpo es inicialmente muy alta, seguida de un rápido descenso. Para muchos fármacos, este patrón conlleva una sobredosis transitoria, seguida de un largo período de infradosis. Esto es de una utilidad clínica limitada. El patrón de liberación se mejoró en los años 70 con la introducción de una cierta variedad de sistemas de liberación controlada. Al proporcionar una liberación controlada de un fármaco, relativamente constante, dichos sistemas evitan los efectos de una sobredosis y de una infradosis. Estas mejoras proporcionaron una medicación efectiva con efectos colaterales reducidos, y conseguían dichos resultados con una frecuencia de dosificación reducida.

Muchos de estos sistemas de liberación controlada emplean unas matrices poliméricas hidrofílicas que proporcionan unos niveles útiles de control de la liberación de fármacos poco solubles. Para fármacos solubles, sin embargo, y particularmente para fármacos altamente solubles, tales matrices no proporcionan un control adecuado con respecto a la velocidad de liberación del fármaco; en lugar de ello, hay una liberación que se aproxima a una cinética de primer orden. La velocidad de liberación es, por lo tanto, una función inversa a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido. Con la cinética de liberación de primer orden, la mayoría de los fármacos en la matriz se libera dentro de las primeras dos horas en un medio acuoso.

Un método de prolongar la liberación de un fármaco altamente soluble en agua se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional n° WO 96/26718 (Temple University; Kim, inventor). El método de dicha publicación consiste en la incorporación del fármaco en una matriz polimérica para formar una tableta que se administra por vía oral. El polímero es hinchable en el agua y erosionable, aún, en los jugos gástricos, y el polímero y la proporción de fármaco en el polímero se eligen de manera que:

- (i) la velocidad con que el polímero se hincha sea igual a la velocidad con que el polímero se erosiona, de modo que el hinchado del polímero se mantenga continuamente en control por la erosión, y se mantenga una cinética de orden cero de liberación del fármaco desde la matriz;
- (ii) la liberación del fármaco desde la matriz se sostenga durante el período completo de erosión del polímero, alcanzando por tanto, la tableta, la completa solubilización al mismo tiempo que se libera lo último del fármaco; y
- (iii) la liberación del fármaco desde la matriz se extienda durante un período de 24 horas.

Un punto básico del documento WO 96/26718 es que para conseguir la liberación del fármaco de esta manera se requiere el uso de un polímero de bajo peso molecular. Si, por el contrario, se emplea un polímero de alto peso molecular y la velocidad de hinchado excede sustancialmente de la velocidad de erosión, la falta de erosión prolongará la difusión del fármaco residente cerca del centro de la tableta e impedirá al mismo de ser liberado. Así que, no se describe en el documento WO 96/26718 que un fármaco de alta solubilidad en el agua se pueda liberar de un polímero de alto peso molecular en un período de tiempo sustancialmente menor de 24 horas, o que alguna ventaja se pueda obtener con el uso de un polímero que no erosiona tan rápidamente como el mismo se hincha. Este fallo es particularmente significativo dado que incluso algunas tabletas hinchadas no permanecerán en el estómago más allá de la duración del modo de alimentación, que por lo general dura sólo unas 6 a 8 horas.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ya que los fármacos que son altamente solubles en agua se pueden administrar oralmente de manera que se prolongue su tiempo de liberación para extenderse sustancialmente por toda la duración del modo de alimentación, aunque no por un tiempo sustancialmente más largo. Esto se consigue usando una formulación en la que el fármaco se dispersa en una matriz polimérica hinchable en el agua en vez de solamente hidrofílica, y que erosiona a una velocidad sustancialmente menor que su velocidad de hinchado. Se ha visto además, que la velocidad de difusión se puede ralentizar por el aumento del tamaño de partícula del fármaco, mediante la elección del polímero usando en la matriz, o por el peso molecular del polímero. La matriz es un polímero de un peso molecular relativamente alto que se hincha con la ingestión para conseguir un tamaño que es al menos unas dos

5 veces su volumen no hinchado y que facilita una retención gástrica durante el modo de alimentación. Al hincharse, la matriz también se convierte durante un período prolongado de tiempo, de un polímero vítreo a un polímero que es de una consistencia gomosa. Luego el fluido que penetra comporta la liberación del fármaco de una manera gradual y prolongada por el proceso de difusión de solución, es decir, la disolución del fármaco en el fluido penetrante y la difusión del fármaco disuelto retrocediendo de la matriz. La matriz en sí es sólida antes de la administración y, una vez administrada, permanece sin disolver en (es decir, sin erosionar por) el fluido gástrico por un período de tiempo suficiente para permitir que la mayor parte del fármaco se libere por el proceso de difusión de solución durante el modo de alimentación. El factor limitador de velocidad en la liberación del fármaco es, por lo tanto, una difusión controlada del fármaco desde la matriz más que la erosión, disolución o descomposición química de la matriz.

10 El hinchado de la matriz polimérica consigue así dos resultados - (i) hincha la matriz a un tamaño suficientemente grande para hacer que la misma sea retenida en el estómago durante el modo de alimentación, y (ii) retrasa la velocidad de difusión de un fármaco altamente soluble lo suficiente para proporcionar la liberación controlada multi-hora del fármaco en el estómago. Esta combinación de retención gástrica y de liberación controlada de fármacos solubles proporciona unos medios efectivos de usar dichos fármacos para tratar las afecciones locales del estómago. Por ejemplo, el empleo de esta invención proporciona una erradicación más efectiva de una bacteria causante de úlcera en la mucosa gástrica con antibióticos solubles. La invención también proporciona una absorción mejorada de los fármacos solubles que son absorbidos mayormente en el estómago o en el tracto gastrointestinal alto, tales como clorhidrato de metformina o ciprofloxacina. La invención también es útil para aportar un flujo multi-hora de un fármaco pasada la parte superior del intestino delgado (el lugar de absorción más eficiente para muchos agentes).

A través de la descripción que sigue se harán evidentes detalles de estas y otras características de la invención.

25 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del clorhidrato de metformina a partir de tres composiciones diferentes del fármaco en matrices de poli (óxido de etileno).

La figura 2 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del captoprilo a partir de una matriz de poli(óxido de etileno), de acuerdo con esta invención, con y sin monoestearato de glicerilo como modificador de solubilidad.

La figura 3 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del captoprilo a partir de hidroxietilcelulosa, en que se varió el tamaño del pellet.

La figura 4 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del clorhidrato de metformina a partir de varias matrices poliméricas.

La figura 5 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del clorhidrato de metformina a partir de un simple pellet en forma de cápsula.

La figura 6 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del captoprilo a partir de varias matrices poliméricas.

La figura 7 es un gráfico que muestra, además, unos estudios de velocidad de liberación del clorhidrato de metformina a partir de dos matrices poliméricas diferentes.

La figura 8 es un gráfico que muestra la velocidad de liberación del clorhidrato de vancomicina a partir de matrices poliméricas diferentes.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

Los fármacos a los que se aplica la presente invención son aquellos que están caracterizados por la United States Pharmacopeia XXII como al menos "libremente solubles" en agua, es decir, una parte del fármaco se disuelve en menos de alrededor de diez partes de agua. Los fármacos de particular interés son aquellos que requieren solo unas cinco partes de agua o menos (por una parte de fármaco) para disolverse, y los fármacos de mayor interés incluso, son aquellos que requieren sólo alrededor de tres partes de agua o menos. Las partes referidas en este párrafo son partes por peso.

El término "fármaco" se emplea aquí para indicar cualquier compuesto químico, complejo o composición que sea adecuada para la administración oral y que tenga un efecto biológico beneficioso, preferiblemente un efecto terapéutico en el tratamiento de una enfermedad o condición fisiológica anormal. Unos ejemplos de fármacos a los que esta invención son aplicables, son el clorhidrato de metformina, el captoprilo, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de ranitidina, clorhidrato de sertralina, e clorhidrato de ticlopidina. Otros fármacos adecuados para usar y

cumplir con los parámetros de solubilidad descritos más arriba, se harán evidentes a los expertos en la materia. Los fármacos de particular interés son el clorhidrato de metformina y el clorhidrato de sertralina. Las cargas de los fármacos (porcentaje de peso del fármaco con relación al total de fármaco y polímero) en la mayoría de los casos será alrededor del 80% o menos.

La invención también es útil con fármacos que hayan sido formulados para incluir aditivos que impartan un pequeño grado de carácter hidrofóbico, para retardar más la velocidad de liberación del fármaco en el fluido gástrico. Un ejemplo de dicho retardador de velocidad de liberación es el monoestearato de glicerilo. Otros ejemplos son los ácidos grasos y sales de ácidos grasos, uno de cuyos ejemplos es el miristato de sodio. Las cantidades de esos aditivos cuando estén presentes pueden variar; y en la mayoría de los casos, la proporción de peso del aditivo con el fármaco será del orden de alrededor de 1:10a alrededor de 2:1, y preferiblemente de alrededor de 1:8 a alrededor de 1:2.

El polímero hinchable en agua que forma la matriz de acuerdo con esta invención es cualquier polímero que no sea tóxico, que se hinche de una manera dimensional sin restricción a la imbibición de agua, y que proporcione una liberación sostenida de un fármaco incorporado. Se prefieren los polímeros que tienen un peso molecular de alrededor de 4.500.000 y mayor. Más preferidos son los polímeros con unos pesos moleculares dentro de la gama de alrededor de 4.500.000 a alrededor de 10.000.000, y más preferidos aún son los polímeros con un peso molecular dentro de la gama de alrededor de 5.000.000 a alrededor de 8.000.000. En muchos casos, los polímeros se caracterizan más corrientemente en términos de la viscosidad de las soluciones del polímero a una concentración y temperatura dados. Las gamas de viscosidad preferidas para varias clases de polímeros se dan más abajo. Unos ejemplos de polímeros adecuados para usar en esta invención son los polímeros de celulosa y sus derivados, los polisacáridos y sus derivados, óxidos de polialquileno, y ácidos poliacrílicos reticulados y sus derivados.

La expresión "celulosa" se emplea aquí para indicar un polímero lineal de anhidroglucosa. Los polímeros de celulosa preferidos son los polímeros de celulosa sustituida por grupos alquilo que finalmente se disuelven en el tracto gastrointestinal (G.I.) de manera previsiblemente demorada. Los derivados de celulosa sustituida por grupos alquilo preferida son los sustituidos con grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono cada uno. Unos ejemplos son la metil-celulosa, la hidroximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, y la carboximetilcelulosa. En términos de sus viscosidades, una clase de celulosas sustituidas por grupos alquilo preferida incluye aquellas cuya viscosidad está dentro de la gama de alrededor de 100 a alrededor de 110.000 centipoises en función de una solución acuosa del 2% a 20°C. Otra clase incluye aquellas cuya viscosidad está dentro de la gama de alrededor de 1.000 a alrededor de 4.000 centipoises en función de una solución acuosa del 1% a 20°C. Celulosas sustituidas por grupos alquilo particularmente preferidas son la hidroxietilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa. Una hidroxietilcelulosa actualmente preferida es NATRASOL® 250HX NF (National Formulary), disponible en Aqualon Company, Wilmington, Delaware, USA.

Los óxidos de polialquileno de mayor utilidad en esta invención son los que tienen las propiedades descritas más arriba para los polímeros de celulosa sustituida por grupos alquilo. Un óxido de polialquileno particularmente preferido es el poli(óxido de etileno), cuyo término se emplea aquí para designar un polímero lineal del óxido de etileno no sustituido. Los óxidos de poli (etileno) preferidos son aquellos con un peso medio molecular dentro de la gama de alrededor de 9×10^5 a alrededor de 8×10^6 . Los óxidos de poli (etileno) se caracterizan a menudo por su viscosidad en solución. Para los propósitos de esta invención, una gama de viscosidad preferida está alrededor de 50 a alrededor de 2.000.000 centipoises para una solución acuosa del 2% a 20°C. Los dos poli (óxidos de etileno) actualmente preferidos son POLYOX® NF, Coagulante grado WSR, de peso molecular 5 millones, y grado WSR 303, de peso molecular 7 millones, ambos productos de Union Carbide Chemicals y Plastics Company Inc. de Danbury, Connecticut, USA.

Se pueden usar las gomas polisacáridas, tanto naturales como modificadas (semi-sintéticas). Unos ejemplos son el dextrán, la goma xantan, goma gellan, goma welan y goma rhamsan. Se prefiere la goma xantan.

Los ácidos poliacrílicos reticulados de mayor utilidad son aquellos cuyas propiedades son las mismas que las descritas más arriba para la celulosa sustituida por grupos alquilo y los polímeros de óxido de polialquileno. Los ácidos poliacrílicos reticulados son aquellos con una viscosidad que oscila de alrededor de 4.000 a alrededor de 40.000 centipoises para una solución acuosa del 1% a 25°C. Tres ejemplos actualmente preferidos son CARBOPOL® NF grados 971P, 974P y 934P (BFGoodrich Co., Specialty Polymers and Chemicals Div., Cleveland, Ohio, USA). Otros ejemplos son los polímeros conocidos como WATER LOCK®, que son unos copolímeros de almidón/acrilatos/acrilamida disponibles en Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, USA.

La hidrofiliidad y el hinchado en el agua de dichos polímeros hacen que las matrices conteniendo el fármaco se hinchen de tamaño en la cavidad gástrica debido al ingreso de agua con el objeto de conseguir un tamaño que sea retenido en el estómago cuando se introduce durante el modo de alimentación. Estas cualidades también hacen que las matrices se vuelvan resbaladizas, lo cual proporciona una resistencia a la peristalsis y además favorece su retención en el estómago. La velocidad de liberación de un fármaco a partir de la matriz es principalmente dependiente de la velocidad de imbibición de agua y la velocidad con que el fármaco se disuelve y se difunde desde el polímero hinchado, que a su vez está relacionado con la velocidad de solubilidad y disolución del fármaco, del

tamaño de partículas del fármaco y de la concentración del fármaco en la matriz. Igualmente, debido a que estos polímeros se disuelven muy lentamente en el fluido gástrico, la matriz mantiene su integridad sobre al menos un período sustancial de tiempo, en muchos casos al menos un 90% y preferiblemente más de un 100% del período de dosificación. Luego las partículas se disolverán lentamente o se descompondrán. En la mayoría de los casos, la disolución o descomposición completa ocurrirá dentro de 8 ó 10 horas después del período de dosificación propuesto.

La cantidad de polímero con respecto al fármaco puede variar, dependiendo de la velocidad deseada de liberación del fármaco y del polímero, su peso molecular, y los excipientes que puedan estar presentes en la formulación. La cantidad de polímero será suficiente sin embargo para retener al menos alrededor del 40% del fármaco dentro de la matriz una hora después de la ingestión (o inmersión en el fluido gástrico). Preferiblemente, la cantidad de polímero es tal que al menos el 50% del fármaco permanece en la matriz una hora después de la ingestión. Más preferiblemente, al menos el 60%, y aún más preferiblemente, al menos el 80% del fármaco permanece en la matriz una hora después de la ingestión. En todos los casos, sin embargo, el fármaco será sustancialmente liberado del todo de la matriz dentro de alrededor de ocho horas después de la ingestión, y la matriz polimérica permanecerá sustancialmente intacta hasta que todo el fármaco se haya liberado. El término "sustancialmente intacto" se emplea aquí para indicar una matriz polimérica en la que la parte del polímero retenga sustancialmente su tamaño y forma sin deterioro debido a ser solubilizado en el fluido gástrico o debido a la rotura en fragmentos o partículas pequeñas.

Los polímeros hinchables en agua se pueden usar individualmente o en combinación. Ciertas combinaciones proporcionarán a menudo una liberación más controlada del fármaco que sus componentes cuando se usen individualmente. Unos ejemplos son los polímeros basados en celulosa combinados con gomas, tales como la hidroxietilcelulosa o la hidroxipropilcelulosa combinadas con goma xantan. Otro ejemplo es el poli (óxido de etileno) combinado con goma xantan.

Los beneficios de esta invención se conseguirán en cargas de fármacos de alrededor del 80% o menos (es decir, el porcentaje de peso del fármaco con respecto al total de fármaco y polímero), con cargas preferidas dentro de la gama del 15% al 80%, más preferiblemente dentro de la gama del 30% al 80%, y más preferiblemente aún en ciertos casos dentro de la gama de alrededor del 30% al 70%.

Las formulaciones de esta invención podrán asumir la forma de partículas, tabletas, o partículas retenidas en cápsulas. Una formulación preferida consiste en partículas consolidadas en una masa compactada para la ingestión, incluso aunque la masa compactada se separe en partículas individuales después de la ingestión. Se pueden emplear métodos convencionales para consolidar las partículas de esta manera. Por ejemplo, las partículas se pueden colocar en cápsulas de gelatina conocidas en la técnica como cápsulas "llenadas a presión" y cápsulas "elástico-blandas". La composición de dichas cápsulas y procedimientos para llenarlas es conocida entre los expertos en formulaciones y fabricación de fármacos. El material de encapsulación debe ser altamente soluble para que las partículas sean liberadas y dispersadas rápidamente en el estómago después de que la cápsula sea ingerida.

Una forma de administración actualmente preferida es una cápsula de gelatina del tamaño 0 conteniendo dos o tres pellets de polímero impregnado de fármaco. Para cápsulas de dos pellets, los pellets son de configuración cilíndrica, 6,6 ó 6,7 mm (o más generalmente, 6,5 a 7 mm) de diámetro y 9,5 ó 10,25 mm (o más generalmente, 9 a 12 mm) de longitud. Para cápsulas de tres pellets, los pellets son igualmente de configuración cilíndrica, 6,6 mm de diámetro y 7 mm de longitud. Para una cápsula de gelatina del tamaño 00 con dos pellets, los pellets son cilíndricos, 7,5 mm de diámetro y 11,25 mm de longitud. Para una cápsula de gelatina del tamaño 00 con tres pellets, los pellets son cilíndricos, 7,5 mm de diámetro y 7,5 mm de longitud. Otra forma de administración actualmente preferida es una tableta sola y alargada, con unas dimensiones de 18 a 22 mm de longitud, 6,5 a 7,8 mm de anchura, y 6,2 a 7,5 mm de altura. Una serie preferida de dimensiones es de 20 mm de longitud, 6,7 mm de anchura, y 6,4 mm de altura. Estos son solamente unos ejemplos; las formas y tamaños podrán variar considerablemente.

La mezcla particulada de fármaco/polímero o matriz de polímero impregnada de fármaco se puede preparar mediante técnicas convencionales de mezcla, trituración y fabricación fácilmente evidentes para los expertos en la química de formulaciones de fármacos. Unos ejemplos de tales técnicas son los siguientes:

- (1) Compresión directa, usando punzones y troqueles, tales como los disponibles en Elizabeth Carbide Die Company, Inc., McKeesport, Pennsylvania, USA; los punzones y troqueles se ajustan en una prensa giratoria adecuada para hacer tabletas, tal como la máquina de Elizabeth-Hata unilateral Hata Auto Press, con 15, 18 ó 22 estaciones, y disponible en Elizabeth-Hata International, Inc., North Huntingdon, Pennsylvania, USA; y
- (2) Moldeo por inyección o compresión empleando moldes adecuados ajustados en una unidad de compresión, tal como las que están disponibles en Cincinnati Milacrom, Plastics Machinery División, Batavia, Ohio, USA.

Cuando las partículas se hacen por compresión directa, la adición de lubricantes puede ser de ayuda y algunas

veces importante para facilitar el flujo del polvo y para impedir el remate de la partícula (rotura de una porción de la partícula) cuando se alivia la presión. Unos lubricantes útiles son el estearato de magnesio (en una concentración del 0,25% al 3% por peso, preferiblemente menos del 1% por peso, en la mezcla pulverulenta), y un aceite vegetal hidrogenado (preferiblemente triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteárico y palmítico en alrededor de un 1% a un 5% por peso, más preferiblemente alrededor del 2% por peso. Se pueden añadir unos excipientes adicionales para mejorar la fluidez del polvo y reducir la adherencia.

El término "forma de dosificación" indica cualquier forma de la formulación que contenga una cantidad suficiente para conseguir un efecto terapéutico con una sola administración. Cuando la formulación es una tableta o cápsula, la forma de dosificación es usualmente una de tales tabletas o cápsulas. La frecuencia de administración que proporcionará los resultados más efectivos de una manera eficiente sin sobredosis variará con las características del fármaco particular, incluyendo tanto sus características farmacológicas como sus características físicas tales como solubilidad, y con las características de la matriz hinchable tales como su permeabilidad, y las cantidades relativas del fármaco y el polímero. En la mayoría de casos, la forma de dosificación será tal que los resultados efectivos se conseguirán con una administración no más frecuente de una vez cada ocho horas o más, preferiblemente una vez cada doce horas o más, y aún más preferiblemente una vez cada veinticuatro horas o más.

Como se indicó más arriba, las formas de dosificación de la presente invención encuentran su mayor utilidad cuando se administra a un sujeto que está en el modo digestivo o de "alimentación". Durante este modo, la materia particulada por encima de un cierto tamaño de partícula mínimo es retenida en el estómago del sujeto. El modo de alimentación se distingue del modo de ayuno, que prevalece durante el descanso de la noche y hacia las horas tempranas de la mañana. El modo de ayuno se caracteriza por unas ondas complejas de motor errante (MMC) interdigestivas, que son unas contracciones intensas que empiezan a medio camino bajando por el estómago y continúan bajando por el tracto intestinal hacia el íleon distal, despejando el estómago de materiales digeridos así como de sólidos indigestibles dentro de una cierta gama de tamaños que serían retenidos si el estómago estuviera en el modo de alimentación. El modo de alimentación es iniciado por la ingestión de alimento, y comporta la suspensión de las ondas MMC, permitiendo con ello que el estómago retenga la materia particulada lo suficiente para ser dividida y al menos parcialmente digerida. Cuando pasa el modo de alimentación, se reanudan las ondas MMC del modo de ayuno.

El modo de alimentación puede ser iniciado por una señal activada por la ingestión de alimento o por una señal química basada en factores nutrientes u osmóticos, las cuales pueden ser suministradas con la ingestión de alimentos o administradas específicamente para iniciar el modo de alimentación. Estos factores comprenden las soluciones hipertónicas, ácidos, grasas, ciertos hidratos de carbono, y ciertos aminoácidos. La grasa es el más potente de esos factores, relajando el fundus con una presión intragástrica inferior, aumentando la función de reservorio del estómago proximal, contrayendo el esfínter pilórico, y cambiando la peristalsis intestinal desde una serie propagada de ondas a una actividad de segmentación.

Se aportan los siguientes ejemplos a efectos ilustrativos, sin que se proponga limitar la invención de ninguna manera.

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra el comportamiento de la liberación controlada del clorhidrato de metformina, un fármaco altamente soluble (cuya solubilidad es aproximadamente del 35%), a partir de una matriz polimérica consistente en poli (óxido de etileno). Se prepararon tres niveles diferentes de dosificación - sistemas destinados a liberar el 90% de sus contenidos de fármaco en aproximadamente 3 horas, 6 horas, y 8 horas, respectivamente.

El fármaco y el polímero, con un 0,5% de estearato de magnesio en función de lubricante para la formación de tabletas, se comprimieron en pellets que medían 7,2 mm de diámetro x 8,8 mm de longitud y pesaban 390 mg para muestras destinadas para una liberación de 3 horas y 6 horas, y 7,4 mm de diámetro x 8,5 mm de longitud y con un peso de 380 mg para muestras destinadas a una liberación de 8 horas, y se incorporaron dos pellets de un tipo dado en una sola cápsula de gelatina. Así pues, los tres tipos diferentes de cápsula de gelatina se prepararon como sigue:

$t_{90\%} \cong 3$ horas:	
Clorhidrato de metformina	250.00 mg
POLYOX® 1105, peso molecular 900,000	138.67
Estearato de magnesio	1.95
Total:	390.62 mg

$t_{90\%} \cong 6$ horas:	
Clorhidrato de metformina	250.00 mg
Coagulante POLYOX®, peso molecular 5,000,000	138.67
Estearato de magnesio	1.95
Total:	390.62 mg

$t_{90\%} \cong 8$ horas:	
Clorhidrato de metformina	125.00 mg
POLYOX® 303, peso molecular 7,000,000	266.11
Estearato de magnesio	1.97
Total:	393.08 mg

Las pruebas de velocidad de liberación de cada una de estas tres formulaciones se ejecutó en un fluido gástrico artificial modificado mediante el siguiente procedimiento.

La disolución se efectuó en un aparato USP 2, modificado para incluir un cono de acero inoxidable (7/8 pulgadas de altura y 7/8 pulgadas de diámetro en la base) en el fondo de cada recipiente, directamente colocados debajo del eje de paletas a fin de eliminar el efecto de "zona muerta". Se empleó una velocidad de paletas de 60 rpm y una temperatura de baño de 37,4°C. La cápsula de gelatina se abrió y los pellets individuales y la cápsula de gelatina vacía se vertieron en el recipiente de la disolución conteniendo 900 mL de fluido gástrico modificado y simulado (7 mL de ácido clorhídrico y 2 g de cloruro de sodio en 100 mL de agua desionizada; se omitió la pepsina enzima). Una vez que los pellets se hubieron posado en el fondo del recipiente, se inició la rotación de las paletas. Se tomaron unas muestras de 5 mL en momentos específicos, y los volúmenes de las muestras no se sustituyeron. Las muestras se diluyeron lo necesario para un análisis cuantitativo mediante HPLC.

Los resultados se ilustran en la figura 1, en la que los rombos llenos representan la formulación $t_{90\%} = 3$; las espas representan la formulación $t_{90\%} = 6$; y los circulitos vacíos representan la formulación $t_{90\%} = 8$. Las curvas muestran que el valor $t_{90\%}$ de la primera formulación estuvo bastante cerca de las 3,5 horas, el valor $t_{90\%}$ de la segunda formulación estuvo bastante cerca de las 6,0 horas, y que el valor $t_{90\%}$ de la tercera formulación estuvo bastante cerca de las 7,5 horas.

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra el comportamiento de la liberación controlada del captoprilo a partir de una matriz polimérica consistente en poli (óxido de etileno), con y sin monoestearato de glicerilo (8% por peso). Las formulaciones empleadas fueron como sigue:

1.	Captoprilo	925.0 mg
	Poli(óxido de etileno) (POLYOX® 301), peso molecular 4,000,000	4,075.0
	Total	5,000.00 mg
2.	Captoprilo	925.0 mg
	Monoestearato de glicerilo	150.0
	Poli (óxido de etileno) (POLYOX® 301), peso molecular 4,000,000	3,925.0
	Total	5,000.0 mg

Cada formulación se comprimió en una tableta que medía 6,0 mm de diámetro x 6,7 mm de longitud y pesaba 180 mg. Las pruebas de velocidad de liberación de cada una de las dos tabletas se efectuó en un fluido gástrico modificado y simulado por el procedimiento del Ejemplo 1, excepto en que la velocidad de rotación de las paletas fue de 30 rpm y que las tabletas se vertieron directamente en el recipiente de la disolución.

Los resultados se muestran en la figura 2, donde los cuadrados llenos representan la Formulación n° 1 consistente en captoprilo y poli(óxido de etileno) solamente, y los circulitos vacíos representan la Formulación n° 2 que contiene, además, monoestearato de glicerilo.

EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra el comportamiento de la liberación controlada del captoprilo a partir de una matriz

polimérica de hidroxietilcelulosa con la inclusión de monoestearato de glicerilo, pero variando los tamaños de pellet. La formulación contenía 19% de captoprilo (todos los porcentajes por peso) y un 4,8% de monoestearato de glicerilo en hidroxietilcelulosa con un peso molecular dentro de la gama de 1.000.000 a 1,500,000. Los tamaños y pesos de pellet eran de (a) 3,3 mm de diámetro x 3,5 mm de longitud en 35 mg (referido aquí como tabletas de 3-mm), (b) 4,3 mm de diámetro x 4,9 mm de longitud en 75 mg (referido aquí como tabletas de 4-mm), y (c) 6,3 mm de diámetro x 6,5 mm de longitud en 187 mg (referido aquí como tabletas de 6-mm).

Las pruebas de velocidad de liberación de cada uno de los tres tamaños de tableta (quince de las tabletas de 3-mm, siete de las tabletas de 4-mm, y tres de las tabletas de 6-mm) se efectuaron usando los procedimientos del Ejemplo 1 excepto en que se empleó un vidrio de reloj ponderado en lugar del cono de acero inoxidable, y se efectuaron los análisis de las muestras mediante UV/Vis. Los resultados se ilustran en la figura 3, donde los cuadrados llenos representan los pellets de 3-mm, los triángulos llenos los pellets de 4-mm, y los círculos llenos los pellets de 6-mm. Esto demuestra la variación del tamaño de pellet como un medio adicional de variar el patrón de liberación, teniendo los pellets mayores menos área superficial.

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra, además, la liberación controlada del clorhidrato de metformina, empleando una carga de fármaco más alta, y varios polímeros y combinaciones de polímeros. Los procedimientos usados fueron los mismos que los descritos más arriba, y las formulaciones junto con los símbolos empleados en la figura 4 donde están trazados los resultados, fueron como sigue (todos los porcentajes son por peso):

- | | |
|-------------------|---|
| Círculos llenos: | 79,6% de metformina HCL; 20% de poli (óxido de etileno) (POLIOX® 303, de peso molecular 7.000.000); 0,4% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,04 mm de diámetro x 9,48 mm de longitud; conteniendo 478 mg aproximadamente de metformina HCL. |
| Cuadrados llenos: | 79,6% de metformina HCL; 20% de goma xantan (KELTROL® F, Kelco, Div. Of Merck & Co., Inc., San Diego, California, USA); 0,4% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,06 mm de diámetro x 9,40 mm de longitud; conteniendo 483 mg aproximadamente de metformina HCL. |
| Signos "más": | 79,6% de metformina HCL; 20% de hidroxipropilmetilcelulosa (BENECEL® 824, Aqualon Co., Wilmington, Delaware, USA), viscosidad (2%, 20°C) 11.000 a 15.000 cps; 0,4% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,06 mm de diámetro x 9,49 mm de longitud; conteniendo 480 mg aproximadamente de metformina HCL. |
| Rombos vacíos: | 79,6% de metformina HCL; 5% de hidroxietilcelulosa (250HX, de peso molecular 1.000.000), 15% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, de peso molecular 7.000.000); 0,4% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,06 mm de diámetro x 9,60 mm de longitud; conteniendo 480 mg aproximadamente de metformina HCL. |
| X's: | 79,6% de metformina HCL, 18,05% de goma xantan (KELTROL® F); 1,99% de WATER LOCK® D-223 (almidón de poli (ácido(2-propenamida-co-2-propenoico)), sales mezcladas de sodio y aluminio, Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, USA); 0,4 de estearato de magnesio. Las dimensiones del pellet fueron 6,06 mm de diámetro x 9,24 mm de longitud; conteniendo un total de 476 mg aproximadamente de metformina HCL. |

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra, además, la liberación controlada del clorhidrato de metformina desde una sola tableta en forma de cápsula. Los procedimientos usados fueron los mismos que los descritos más arriba, y la curva resultante está trazada en la figura 5. La formulación fue como sigue (todos los porcentajes son por peso): 64% de metformina HCL; 35,5% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, de peso molecular 7.000.000); 0,5% de estearato de magnesio; más un 2% adicional de OPADRY® Clear coating (hidroxipropilmetilcelulosa, Colorcon, West Point, Pennsylvania, USA). Las dimensiones de la tableta fueron de 6,48 mm de diámetro x 7,20 mm de altura x 19,21 mm de longitud, y contenía 506 mg aproximadamente de metformina HCL por tableta.

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra, además, la liberación controlada del captoprilo, usando varios polímeros y combinaciones de polímeros. Los procedimientos empleados fueron los mismos que los descritos más arriba, y las formulaciones junto con los símbolos empleados en la figura 6 donde están trazados los resultados, fueron como sigue (todos los porcentajes son por peso).

5	Signos "más":	80% de captoprilo; 20% de hidroxipropilmetilcelulosa (BENECEL® 824, viscosidad (2%, 20°C) 11.000 a 15.000 cps). Dimensiones de pellet: 6,03 mm de diámetro x 9,25 mm de longitud; 2 pellets pesando 293 mg cada uno, conteniendo un total de 468,6 mg aproximadamente de captoprilo.
	Rombos llenos:	80% de captoprilo; 20% de goma xantan (KELTROL® F). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,18 mm de longitud, 2 pellets pesando 299 mg cada uno, conteniendo un total de 477,8 mg aproximadamente de captoprilo.
10	Triángulos llenos:	80% de captoprilo; 20% de hidroxietilcelulosa (250HX, peso molecular 1.000.000). Dimensiones de pellet: 6,03 mm de diámetro x 9,53 mm de longitud, 2 pellets pesando 299 mg cada uno, conteniendo un total de 478,2 mg aproximadamente de captoprilo.
15	Círculos vacíos:	80% de captoprilo; 20% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, peso molecular 7.000.000). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,59 mm de longitud, 2 pellets pesando 301 mg cada uno, conteniendo aproximadamente un total de 481,6 mg aproximadamente de captoprilo.
20	Cuadrados llenos:	80% de captoprilo; 20% de carboximetilcelulosa (12M31P, peso molecular 250.000). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,18 de longitud, 2 pellets pesando 299 mg cada uno, conteniendo un total de 477,6 mg aproximadamente de captoprilo.
25	Triángulos vacíos:	79,93% de captoprilo; 10,03% de hidroxietilcelulosa (250HX, peso molecular 1.000.000); 10,04% de goma xantan (KELTROL® F). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,26 mm de longitud, 2 pellets pesando 296 mg cada uno, conteniendo un total de 478,2 mg aproximadamente de captoprilo.
30	Aspas:	79,96% de captoprilo; 10,03% de hidroxietilcelulosa (250HX, peso molecular 1.000.000); 10,01% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, peso molecular 7.000.000). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,41 mm de longitud, 2 pellets pesando 297 mg cada uno, conteniendo un total de 483 mg aproximadamente de captoprilo.
35	Guiones:	80% de captoprilo; 10% de hidroxietilcelulosa (250HX, peso molecular 1.000.000); 10% de hidroxipropilmetilcelulosa (BENECEL® 824, viscosidad (2%, 20°C) 11,000 a 15,000 cps). Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,41 mm de longitud, 2 pellets pesando 298 mg cada uno, conteniendo un total de 476,6 mg aproximadamente de captoprilo.
40	Rombos vacíos:	79,96% de captoprilo; 18,05% de goma xantan (KELTROL® F); 1,99% WATERLOCK® D-223.n Dimensiones de pellet: 6,04 mm de diámetro x 9,16 mm de longitud, 2 pellets pesando 297 mg cada uno, conteniendo un total de 475 mg aproximadamente de captoprilo.

45 Ejemplo 7

Este ejemplo presenta otros datos sobre formulaciones de clorhidrato de metformina, ilustrando el efecto de unas cargas de fármacos inferiores a las que se usaron en los ejemplos precedentes. Los procedimientos empleados fueron los mismos que los que se describieron más arriba, y las formulaciones junto con los símbolos usados en la figura 7 donde están trazados los resultados, fueron como sigue (todos los porcentajes son por peso):

50	Cuadrados llenos:	32,5% de metformina HCL; 67% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, peso molecular 7.000.000); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,62 mm de diámetro x 10,40 mm de longitud, 2 pellets pesando 400 mg cada uno, conteniendo un total de 260 mg aproximadamente de metformina HCL.
55	Círculos vacíos:	32,5% de metformina HCL; 67% de goma xantan (KELTROL® F); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet 6,65 mm de diámetro x 9,28 mm de longitud; 2 pellets pesando 401 mg cada uno, conteniendo un total de 261 mg aproximadamente de metformina HCL.

60 Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra la liberación sostenida de clorhidrato de vancomicina a partir de varios polímeros. Los procedimientos usados fueron los mismos que se describieron más arriba, y las formulaciones junto con los símbolos usados en la figura 8 donde están trazados los resultados, fueron como sigue (todos los porcentajes son por peso):

5	Cuadrados vacíos:	31,5% de clorhidrato de vancomicina; 68% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, peso molecular 7.000.000); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet; 6,59 mm de diámetro x 10,23 mm de longitud, 2 pellets pesando 403 mg cada uno, conteniendo un total de 253 mg aproximadamente de clorhidrato de vancomicina.
10	Triángulos vacíos:	31,5% de clorhidrato de vancomicina; 68% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 301, peso molecular 4.000.000); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet; 6,59 mm de diámetro x 10,28 mm de longitud, 2 pellets pesando 402 mg cada uno, conteniendo un total de 253 mg aproximadamente de clorhidrato de vancomicina.
15	X's:	31,5% de clorhidrato de vancomicina; 68% de hidroxipropilmetilcelulosa (BENECEL® 824, viscosidad 11.000-15.000 cps (solución 2% a 20°C); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet: 6,59 mm de diámetro x 10,10 mm de longitud, 2 pellets pesando 405 mg cada uno, conteniendo un total de 255 mg aproximadamente de clorhidrato de vancomicina.
20	Círculos vacíos:	31,5% de clorhidrato de vancomicina; 68% de goma xantan (KELTROL® F); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet: 6,62 mm de diámetro x 9,77 mm de longitud, 2 pellets pesando 401 mg cada uno, conteniendo un total de 253 mg aproximadamente de clorhidrato de vancomicina.
25	Cuadrados llenos:	62,5% de clorhidrato de vancomicina; 37% de poli (óxido de etileno) (POLYOX® 303, peso molecular 7.000.000); 0,5% de estearato de magnesio. Dimensiones de pellet: 6,60 mm de diámetro x 10,01 mm de longitud, 2 pellets pesando 409 mg cada uno, conteniendo un total de 508 mg aproximadamente de clorhidrato de vancomicina.

30 En la técnica conocida, la vancomicina y sus sales se administran mediante inyección, debido a la pobre absorción cuando se administran oralmente. Al proporcionar toda o al menos una parte de la cantidad total administrada para ser liberada mediante liberación controlada en el sistema gástrico retentivo de esta invención, la parte así liberada es dirigida a la parte proximal del intestino delgado, el lugar más eficiente para la absorción de este fármaco, dando como resultado una absorción mejorada de la forma de dosificación oral de la invención.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de liberación controlada para la liberación de un fármaco cuya solubilidad en el agua es tal que una parte de dicho fármaco se disuelve en menos de diez partes por peso de agua, cual forma de dosificación comprende una matriz polimérica sólida en la que dicho fármaco es dispersado con una proporción de peso entre fármaco y polímero de alrededor de 80:20 ó menos, siendo dicha forma de dosificación una forma que se hincha a un tamaño lo suficiente grande para hacer que la misma sea retenida en el estómago durante el modo de alimentación, que libera dicho fármaco en el fluido gástrico mediante la disolución y difusión del mismo fármaco desde dicha matriz por el citado fluido gástrico, que bajo inmersión en el fluido gástrico retiene al menos alrededor del 40% de dicho fármaco una hora después de dicha inmersión.

2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicho fármaco es un miembro seleccionado a partir del grupo consistente en clorhidrato de metformina, clorhidrato de vancomicina, captoprilo, lactobionato de eritromicina, clorhidrato de ranitidina, clorhidrato de sertralina, y clorhidrato de ticlopidina.

3. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica está formada de un polímero seleccionado a partir del grupo consistente en poli (óxido de etileno), goma xantán, celulosa, celulosas sustituidas por grupos alquilo, y ácidos poliacrílicos reticulados.

4. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica está formada de poli (óxido de etileno) con un peso molecular de al menos alrededor de 4.500.000.

5. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica está formada de poli (óxido de etileno) con un peso molecular de la gama de alrededor de 5.000.000 a alrededor de 8.000.000.

6. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha proporción de peso entre fármaco y polímero es de alrededor de 30:70 a alrededor de 70:30.

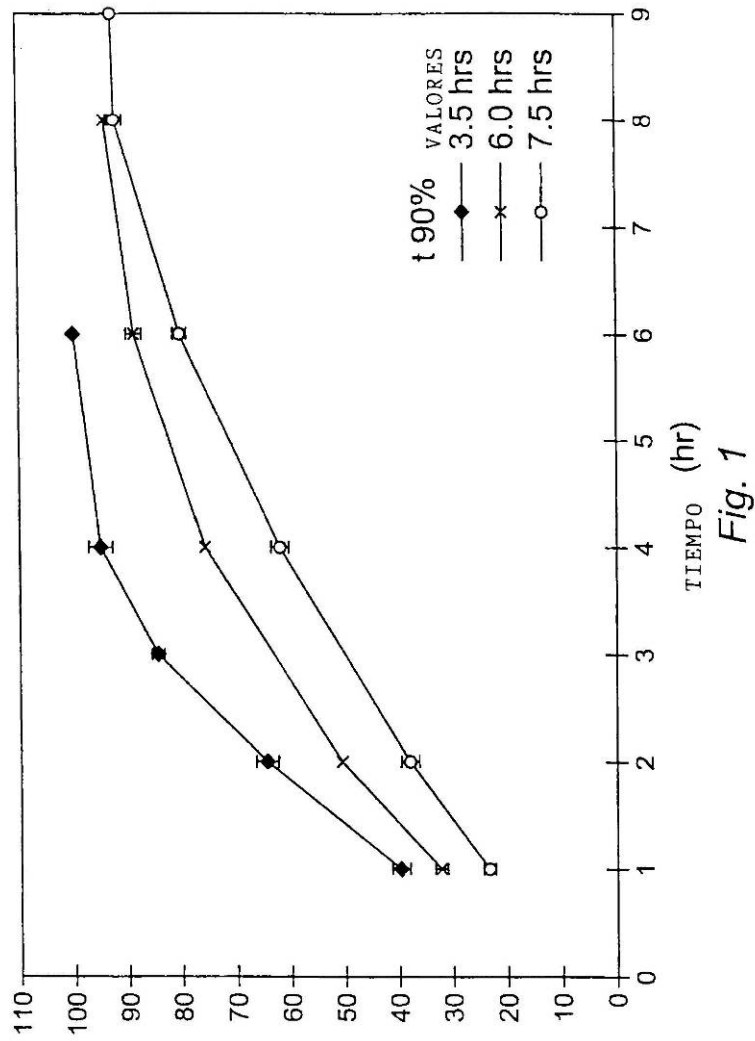
7. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica bajo inmersión en el fluido gástrico retiene al menos alrededor del 80% de dicho fármaco una hora después de la inmersión.

8. Una forma de dosificación según la reivindicación 1 que comprende, además, un aditivo hidrofóbico formulado con dicho fármaco para retardar más la liberación de dicho fármaco en dicho fluido gástrico.

9. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica consiste en dos tabletas cilíndricas, cada una de las cuales mide alrededor de 9 mm a alrededor de 12 mm de longitud y alrededor de 6,5 mm a alrededor de 7 mm de diámetro.

10. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimérica consiste en una sola tableta alargada que mide alrededor de 18 mm a alrededor de 22 mm de longitud, alrededor de 6,5 mm a alrededor de 7,8 mm de anchura, y alrededor de 6,2 mm a alrededor de 7,5 mm de altura.

PORCENTAJE DE METFORMINA HCl LIBERADO
BASADO EN LA CARGA TEÓRICA (%)



PORCENTAJE DE CAPTOPRILLO LEBERADO
BASADO EN LA CARGA TEÓRICA (%)

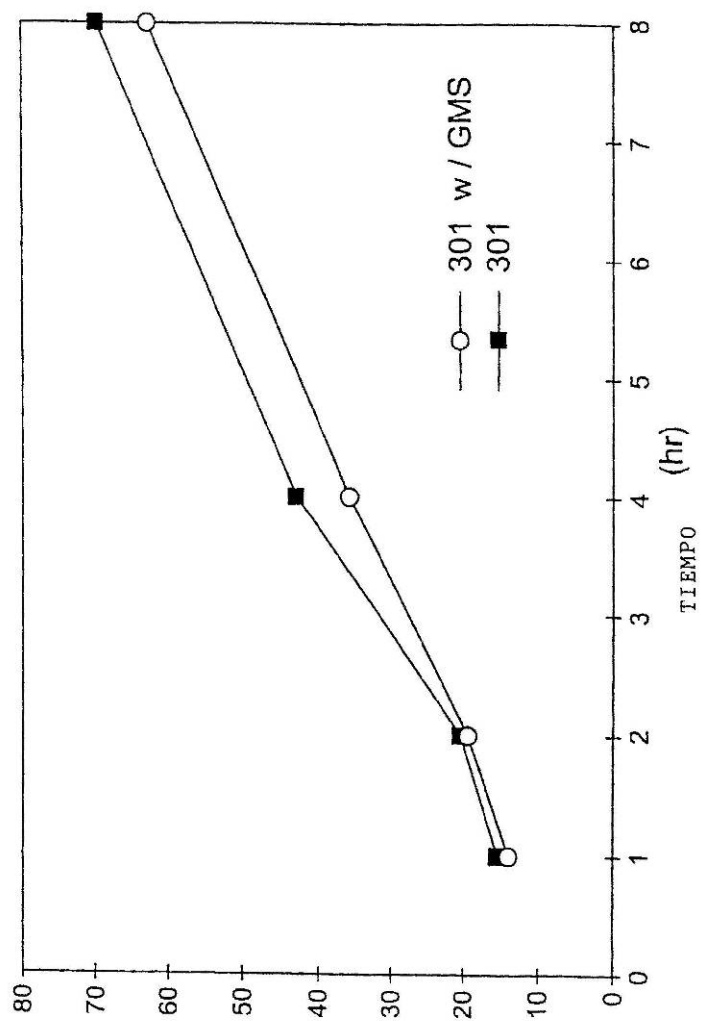


Fig. 2

PORCENTAJE DE CAPTOPRILLO LIBERADO (%)

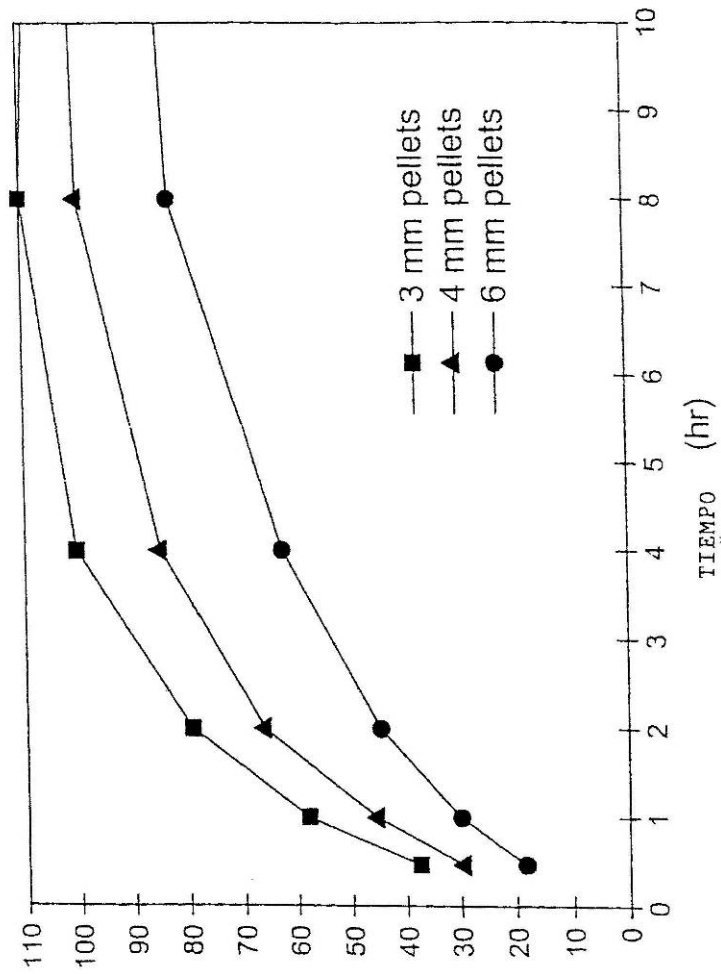


Fig. 3

PORCENTAJE DE METFORMINA HCl LIBERADO

BASADO EN LA CARGA INICIAL (%)

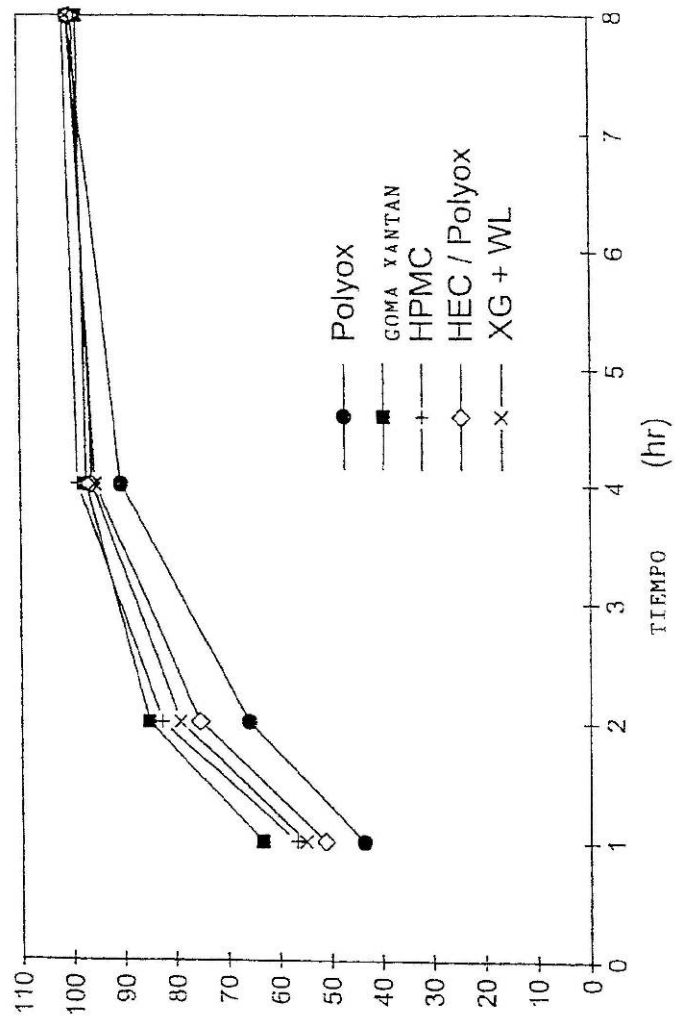


Fig. 4

PORCENTAJE DE METFORMINA HCl LIBERADO
BASADO EN LA CARGA TEÓRICA (%)

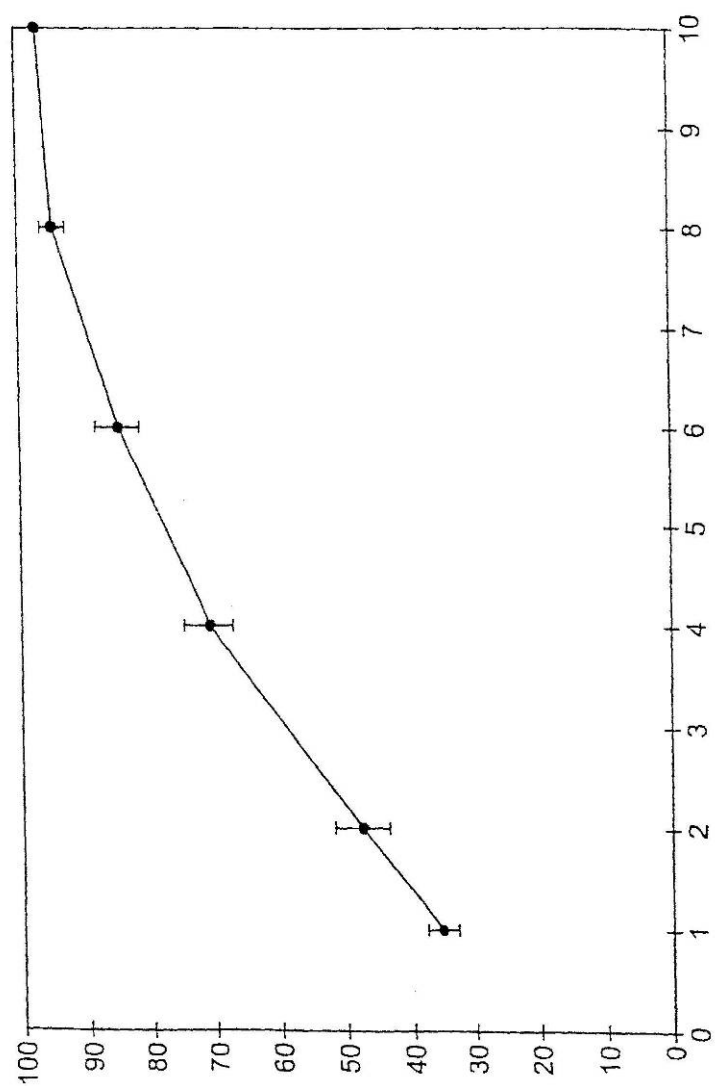


Fig. 5

PORCENTAJE DE CAPTOPRILLO LIBERADO

BASADO EN LA CARGA TEÓRICA (%)

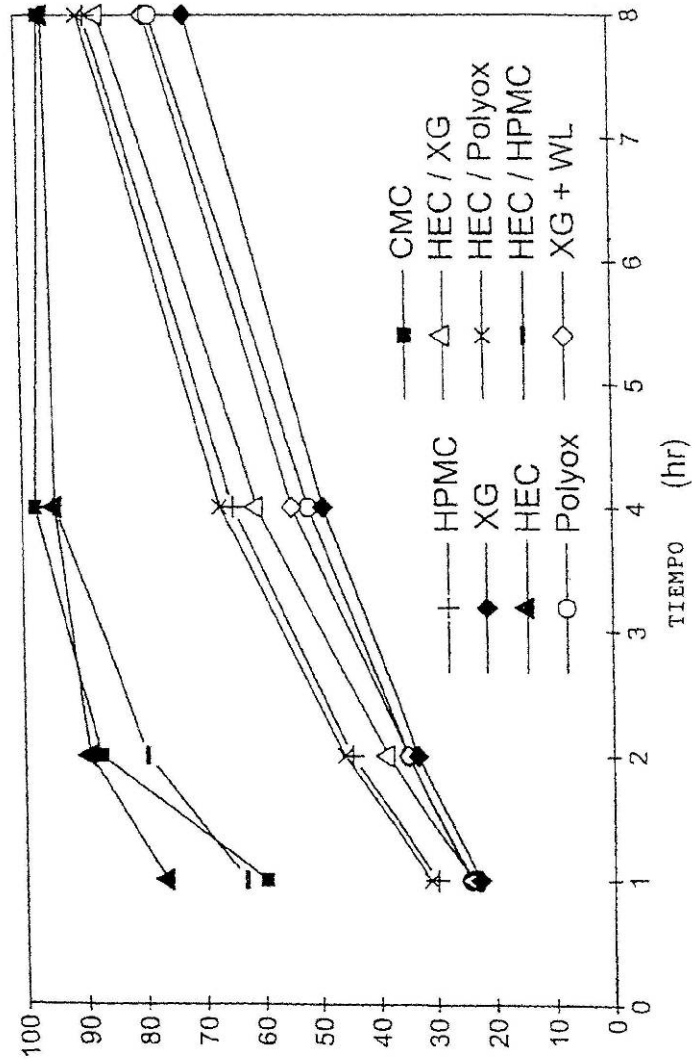


Fig. 6

PORCENTAJE DE METFORMINA HCl LIBERADO
BASADO EN LA CARGA TEÓRICA (%)

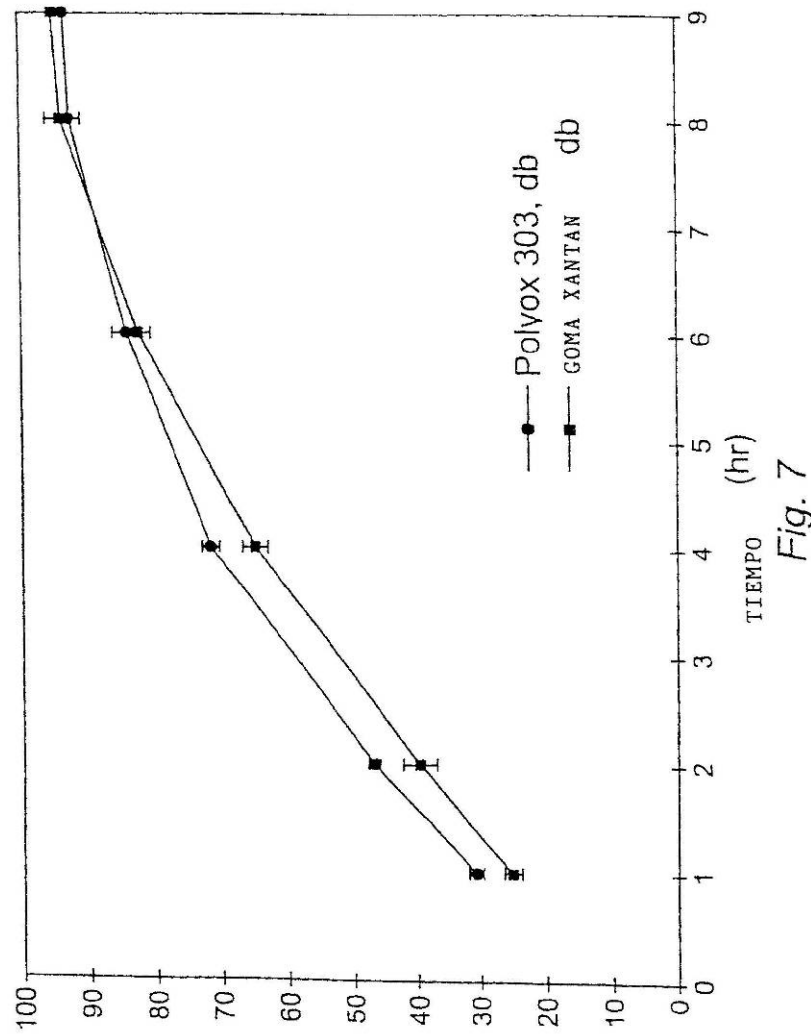


Fig. 7

