

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 199**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/24**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03078109 .0**

96 Fecha de presentación: **18.02.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **1382331**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54 Título: **UN COMPRIMIDO FARMACÉUTICO CARACTERIZADO POR MOSTRAR UN INCREMENTO DE VOLUMEN CUANDO ENTRA EN CONTACTO CON FLUIDOS BIOLÓGICOS.**

30 Prioridad:  
**19.02.1996 IT MI960311**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2012**

73 Titular/es:  
**JAGOTEC AG  
EPTINGERSTRASSE 51  
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:  
**Conte, Ubaldo y  
Maggi, Laretta**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 376 199 T3

**DESCRIPCIÓN**

Un comprimido farmacéutico caracterizado por mostrar un gran incremento de volumen cuando entra en contacto con fluidos biológicos

**Técnica anterior**

5 El desarrollo de sistemas de liberación de ingredientes activos cada vez más preferidos, capaces de liberar los mismos de acuerdo con cinéticas de liberación y procedimientos adecuadamente diseñados para producir efectos medicinales óptimos, ha hecho últimamente un progreso considerable en la tecnología farmacéutica.

10 En comparación con las formas farmacéuticas convencionales, casi todos los sistemas de liberación controlada (o formas de depósito) contienen una cantidad de fármaco mucho mayor. Resulta que el número de administraciones diarias puede reducirse drásticamente y el esquema posológico simplificarse, es decir, en lugar de dos, tres o incluso más administraciones/día, una sola administración diaria de una forma farmacéutica (o sistema terapéutico) que contiene una dosis mucho mayor de ingrediente activo puede cumplir los requisitos diarios de fármaco.

15 Las preparaciones de este tipo se han usado durante mucho tiempo y pueden encontrarse fácilmente en el comercio: entre ellas, puede hacerse mención a cronoides, microcápsulas, comprimidos generalmente definidos como tipo de "liberación sostenida", comprimidos revestidos entéricos y preparaciones más complejas, tales como matrices hidrófilas erosionables y/o hinchables. Se han desarrollado recientemente sistemas terapéuticos más sofisticados, tales como los llamados sistemas de "reservorio", los sistemas de "pulsar-tirar", bombas osmóticas ("OROS") según se divulga en la patente de EE. UU. N° 4.160.020 (1979). Los sistemas Geomatrix se divulgan en las patentes de EE. UU. N° 4.839.177 (1989) y N° 5.422.123 (1995). Dichos sistemas terapéuticos se han estudiado a fondo y se han usado ampliamente en el campo farmacéutico.

20 EP-A-0598309 describe un sistema de aporte de fármacos, de múltiples capas, que comprende al menos una capa que se hincha y al menos una capa erosionable y/o soluble.

25 Actualmente, la mayoría de dichos nuevos sistemas pueden liberar el ingrediente activo contenido en los mismos a una velocidad constante (es decir, de acuerdo con cinéticas de orden cero), hasta la liberación completa del mismo, independientemente del pH del tracto gastrointestinal. Resulta que dichos sistemas pueden encontrar una gran aplicación solo si los fármacos pueden ser absorbidos uniformemente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, pueden surgir problemas graves cuando los ingredientes activos contenidos en dichos sistema exhiben una pequeña ventana de absorción en dicho tracto. En este caso, solo puede absorberse una cantidad extremadamente pequeña de ingrediente activo y, por lo tanto, producir la acción medicinal deseada, mientras que la mayoría del fármaco liberado no puede absorberse ya que, en algunas proporciones del tracto gastrointestinal, el sustrato que generalmente está destinado a la absorción es incapaz de dejar que el fármaco pase a través de las barreras biológicas.

30 En general, para una absorción de fármaco regular y prolongada, una formulación de liberación controlada debe liberar uniformemente el ingrediente activo en las diversas porciones del tracto gastrointestinal, incluyendo el intestino delgado y el intestino grueso. El conocimiento de las características biofarmacéuticas del ingrediente activo y del tiempo del tránsito gastrointestinal de la forma farmacéutica es de principal importancia para proporcionar formulaciones que aseguren los efectos medicinales deseados in vivo.

40 De hecho, la liberación controlada de ingredientes activos que exhiben una pequeña ventana de absorción en la primera porción del tracto gastrointestinal, es decir de sustancias que pueden absorberse más eficazmente solo en el estómago, el duodeno y en la primera porción del intestino delgado, origina una gran dificultad ya que dichos ingredientes activos han de liberarse solo en la porción capaz de absorberlos.

**Sumario**

45 La forma farmacéutica de la presente solicitud de patente está diseñada para una liberación controlada de los ingredientes activos que exhiben una pequeña ventana de absorción en la primera porción del tracto gastrointestinal, es decir de las sustancias que pueden ser absorbidas más eficazmente en el estómago, el duodeno y en la primera porción del intestino delgado o de ingredientes activos que ejercen su acción principalmente a nivel gástrico.

El comprimido reivindicado en la presente memoria consiste básicamente en tres o más capas, es decir

50 a) una capa elaborada mediante compresión, que puede contener opcionalmente un ingrediente activo, que consiste generalmente en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables. Esta capa, además de actuar como una barrera para el control de la liberación de fármaco, se caracteriza porque puede hincharse rápidamente, es decir puede incrementar de volumen notablemente y rápidamente. Por otra parte,

dicha capa puede tener propiedades bioadhesivas particulares que permiten la adhesión de la forma farmacéutica a la mucosa del tracto gastrointestinal o, mediante hinchamiento, también puede provocar la flotación de la forma farmacéutica sobre el jugo gástrico;

5 b) una capa que contiene el ingrediente activo que ha de administrarse. Esta capa, aplicada mediante compresión a la capa a), está constituida por materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles y otros adyuvantes, por lo que la formulación puede formarse mediante compresión, y el ingrediente activo puede liberarse en un intervalo de tiempo que puede predeterminarse mediante pruebas apropiadas in vitro;

10 c) una tercera capa aplicada mediante compresión a una de las capas susodichas. Dicha tercera capa, que opcionalmente puede contener ingredientes activos, consiste generalmente en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables, y actúa como una barrera, es decir es parcialmente impermeable al ingrediente activo contenido en la capa b). Como se ilustrará con detalle en los ejemplos presentados posteriormente en la presente memoria, las capas a) y c) pueden tener una composición idéntica y características funcionales idénticas, es decir, pueden tener las propiedades de hinchamiento descritas bajo a) y, al mismo tiempo, las propiedades de modulación de la liberación de fármaco descritas bajo c).

15 Una característica de la presente invención es que, debido al hinchamiento rápido y considerable de la capa a) y opcionalmente también de las capas c) and b), la forma farmacéutica, mediante contacto con el jugo gástrico, sufre un incremento de volumen, lo que da como resultado un tiempo de permanencia incrementado de la misma a nivel gástrico. Resulta que la mayor parte de ingrediente activo contenido allí puede liberarse a una velocidad controlada en esta porción del tracto gastrointestinal, donde la eficacia de absorción es la más alta.

20 La forma farmacéutica reivindicada, diseñada para una liberación controlada de los ingredientes activos, es preferiblemente de conformación cilíndrica o lenticular y consiste en 3 o más capas, de las cuales al menos una contiene el ingrediente activo, mientras que la otra capa o capas generalmente no contienen ingredientes activos, sino que consisten en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables, bien solos o bien asociados con otros adyuvantes, por lo que dicha forma farmacéutica puede hincharse rápidamente.

25 La formulación de dichas capas también puede incluir sustancias poliméricas que permiten bien la bioadhesión de la forma farmacéutica al estómago o el tracto digestivo superior, o bien la flotación del comprimido en el jugo gástrico, lo que provoca un incremento en el tiempo de permanencia del comprimido en el estómago.

30 Al menos una de las dos capas, a) y c), actúa como una barrera, es decir es parcialmente impermeable, durante un tiempo predeterminable, para el ingrediente activo contenido en la capa b), y al menos una de las dos capas, a) y c), se caracteriza porque puede hincharse rápidamente, es decir puede incrementar rápidamente de volumen, y tener propiedades bioadhesivas particulares que permiten el posicionamiento y la adhesión de la forma farmacéutica a la mucosa de la primera porción del tracto gastrointestinal.

35 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el comprimido de tres capas consiste en la capa b), que contiene una dosis de ingrediente activo, en la capa a) según se describe anteriormente, y en la capa c), que contiene una dosis de ingrediente activo formulada para la liberación inmediata mediante contacto con el jugo gástrico.

Una ventaja de la presente invención es que dicho comprimido farmacéutico de tres capas se obtiene mediante procedimientos de compresión establecidos, muy conocidos por los expertos en la técnica.

### Descripción de las Figuras

40 La Figura 1 representa una vista frontal de un comprimido cilíndrico de tres capas y una vista en perspectiva de un comprimido convexo de tres capas, en las que las capas a) y c) contienen polímeros muy hinchables;

la Figura 1A representa una vista frontal del comprimido cilíndrico de tres capas y una vista en perspectiva del comprimido convexo de la figura 1 después del hinchamiento;

45 la Figura 2 representa una vista frontal de un comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva del comprimido convexo, en las que la capa a) contiene polímeros muy hinchables y la capa b) contiene polímeros hinchables;

la Figura 2A representa una vista frontal del comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva del comprimido convexo de la figura 2 después del hinchamiento;

50 la Figura 3 representa una vista frontal de un comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva de un comprimido convexo, en las que la capa a) contiene polímeros muy hinchables y las capas b) y c) contienen

polímeros esencialmente erosionables;

la Figura 3A representa una vista frontal del comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva del comprimido convexo de la figura 3 después del hinchamiento;

5 la Figura 4 representa una vista frontal de un comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva de un comprimido convexo, en las que la capa a) contiene polímeros muy hinchables, la capa b) contiene polímeros erosionables e hinchables, la capa c) contiene el principio activo y diluyentes hidrófilos, que favorecen fácilmente la disgregación de esta capa:

la Figura 4A representa una vista frontal del comprimido cilíndrico y una vista en perspectiva del comprimido convexo de la figura 4 después del hinchamiento.

## 10 Descripción detallada de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un tipo particular de comprimido en forma comprimida que, mediante contacto con fluidos biológicos, incrementa considerablemente de volumen y exhibe un tiempo de permanencia alto en el estómago y/o en la primera porción del tracto gastrointestinal según se define en la reivindicación 1. El comprimido reivindicado, destinado a la administración oral a seres humanos y animales, 15 consiste en tres o más capas, de las que al menos una contiene un ingrediente activo que exhibe una pequeña ventana de absorción en el tracto gastrointestinal o que tiene que ejercer su acción principalmente a nivel gástrico.

Una característica fundamental del sistema es que al menos una de las capas tiene tal composición que, cuando la forma farmacéutica entra en contacto con el jugo gástrico, tenga lugar un incremento considerable del volumen del comprimido.

20 La estructura de la nueva forma farmacéutica se representa esquemáticamente en las Figuras 1 - 4 y puede describirse como sigue:

a) una primera capa que consiste generalmente en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y al menos parcialmente hinchables, opcionalmente en combinación con otros adyuvantes. Esta capa, que se forma al comprimir los ingredientes en forma de polvo o granular, puede hincharse rápidamente, es decir 25 incrementar rápidamente de volumen, y puede tener propiedades bioadhesivas que aseguren una adhesión prolongada a la mucosa de la primera porción del tracto gastrointestinal. De otro modo, mediante hinchamiento, esta capa puede provocar opcionalmente la flotación de la forma farmacéutica sobre el jugo gástrico o aplazar la transferencia de la forma farmacéutica al duodeno a través del píloro hasta que el volumen incrementado de la capa se compense al menos parcialmente por la disolución y/o la erosión parcial del comprimido; 30

b) una segunda capa, adyacente a la primera y que contiene el ingrediente activo, está constituida por materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles y otros adyuvantes, por lo que la formulación puede formarse mediante compresión y el ingrediente activo puede liberarse dentro de un intervalo de tiempo que puede determinarse mediante pruebas preliminares in vitro;

35 c) una tercera capa formada mediante compresión y adyacente a la segunda capa b). Esta capa consiste generalmente en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables y, siendo inicialmente impermeable al ingrediente activo, actúa como una barrera que modula la liberación del ingrediente activo contenido en la capa b) adyacente. La capa c) puede ser idéntica a la capa a) en composición y características funcionales, es decir puede hincharse considerablemente mediante contacto con el jugo 40 gástrico y por lo tanto contribuir al incremento de volumen de la forma farmacéutica.

La capa c) puede contener además el ingrediente activo, cuya liberación difiere de la de la capa b) principal, con lo que la capa c) es así complementaria. Una característica de todas las posibles realizaciones de la invención es que la forma farmacéutica incrementa considerablemente de volumen mediante contacto con el jugo gástrico, debido al hinchamiento rápido y notable de al menos una de las capas susodichas, a) y c), y al hinchamiento opcional de la 45 capa b).

Esto da como resultado un tiempo de permanencia muy incrementado del comprimido en el estómago y la optimización de la absorción del ingrediente activo.

La forma farmacéutica reivindicada, diseñada para una liberación controlada de los ingredientes activos, tiene preferiblemente una conformación cilíndrica o lenticular y consiste en 3 o más capas, de las que al menos una contiene el ingrediente activo, mientras que las otras capas generalmente no contienen los ingredientes activos, sino que consisten en polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables, bien solos o bien en asociación 50

5 con otros adyuvantes, por lo que dicha forma farmacéutica puede hincharse rápidamente en al menos 50% y preferiblemente 100% de su volumen inicial. La formulación de dichas capas también puede incluir sustancias poliméricas que permiten bien la bioadhesión del comprimido al estómago o bien su flotación sobre el jugo gástrico, lo que da como resultado un tiempo de permanencia incrementado en el estómago y, por lo tanto, una liberación mejorada del ingrediente activo a nivel gástrico.

10 Al menos una de las dos capas, a) y c), puede actuar como una barrera, es decir inicialmente puede ser impermeable al ingrediente activo contenido en la capa b), y al menos una de las dos capas, a) y c), puede hincharse rápidamente, es decir incrementar rápidamente y considerablemente de volumen, y puede tener propiedades bioadhesivas que aseguren una adhesión prolongada a la mucosa de la primera porción del tracto gastrointestinal.

15 Puede favorecerse un efecto medicinal más rápido mediante otra forma farmacéutica de la invención, que consiste en la capa b), que contiene una dosis de ingrediente activo que ha de liberarse dentro de un intervalo de tiempo que puede predeterminarse mediante pruebas preliminares in vitro, la capa a), según se describe anteriormente, que tiene la función de incrementar rápidamente el volumen de la forma farmacéutica, y una tercera capa, que contiene una dosis de ingrediente activo combinada con excipientes adecuados para su liberación inmediata mediante contacto con el jugo gástrico.

El comprimido de tres capas de la invención se obtiene mediante procedimientos de compresión bien establecidos conocidos por los expertos en la técnica.

20 En cualquier caso, la forma farmacéutica descrita anteriormente, cuando entra en contacto con el jugo gástrico y/o los fluidos del tracto gastrointestinal, incrementa rápidamente de volumen y se estructura según se muestra en las Figuras 1A - 4A.

25 Este incremento de volumen puede implicar una o más capas del comprimido. El aumento de tamaño y su velocidad pueden seguirse y evaluarse exactamente mediante medidas directas o mediante un videomicroscopio conectado con un ordenador personal. La imagen se procesa mediante un programa apropiado especializado en el análisis de imágenes de video.

30 De hecho, dicha técnica hace posible estudiar el comportamiento in vitro de las formulaciones y, por consiguiente, diseñar exactamente formas farmacéuticas capaces de cumplir los requisitos morfológicos, así como optimizar la formulación de cada capa para obtener un comportamiento morfológico que responde al objetivo fijado. Por lo tanto, mediante dicha técnica, es posible predeterminar exactamente cuál es el comportamiento in vivo de la forma farmacéutica que entra en contacto con fluidos orgánicos. Por otra parte, sobre la base de pruebas apropiadas in vitro, es posible programar la liberación del ingrediente activo contenido en dicha forma farmacéutica dentro de un intervalo de tiempo prefijado.

35 De hecho, la determinación de las variaciones morfológicas y del perfil de liberación de ingrediente activo (que puede obtenerse, p. ej., mediante pruebas previstas en las farmacopeas) permite una predicción muy exacta del comportamiento in vivo de la forma farmacéutica.

40 Las sustancias poliméricas usadas para preparar las capas a) y c) - que sin embargo también pueden estar incluidas en la capa b) - son hidrófilas y lentamente solubles y/o lentamente gelificables y/o erosionables y/o al menos parcialmente hinchables, bien rápidamente o bien a diferentes velocidades, en fluidos acuosos y se seleccionan del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros carboxivinílicos, poli(alcoholes vinílicos), glucanos, escleroglucanos, quitosanos, mananos, galactomananos, gomas de xantano, carragenina y carragenanos, amilosa, ácido alginico y sus sales y derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros acrílicos/metacrílicos, polianhídridos, poliaminoácidos, copolímeros de metil-vinil-éteres/anhídrido maleico, carboximetilcelulosa y sus derivados, etilcelulosa, metilcelulosa y derivados de celulosa en general.

45 La cantidad de dichas sustancias poliméricas, con respecto al peso total de la capa, es de 5% a 90% en peso y preferiblemente de 20% a 85% en peso.

La capa a) y a veces, pero no necesariamente, la capa c) comprenden sustancias poliméricas hidrófilas que facilitan la interacción entre los componentes de la capa y los fluidos biológicos con los que entra en contacto dicha capa, favoreciendo así un incremento de volumen rápido y considerable de la forma farmacéutica.

50 Estas sustancias poliméricas hidrófilas se seleccionan del grupo que comprenden los llamados "polímeros superdesintegrantes", es decir polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de hasta 150.000, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, poli(alcoholes vinílicos), amilosa,

amilosa reticulada, derivados de almidón, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina y derivados de dextrina en general.

Dichas sustancias, con respecto al peso total de la capa, suman de 1% a 90% en peso y preferiblemente de 5% a 70% en peso.

- 5 También pueden usarse sustancias del grupo de tensioactivos (aniónicos, catiónicos y no iónicos). Al facilitar la humectabilidad, dichas sustancias permiten una interacción más inmediata entre el medio de disolución (o jugo gástrico) y el comprimido, es decir provocan una humectabilidad y un hinchamiento más rápidos de la forma farmacéutica y especialmente de la capa que la contiene. Entre las sustancias que tienen dichas características, puede mencionarse laurilsulfato sódico, ricinoleato sódico, tetradecilsulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo, cetomacrogol, poloxámero, monoestearato de glicerilo, polisorbatos, monolaurato de sorbitán, lecitinas y, en general, los tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

Con el mismo propósito, la formulación de dichas capas puede incluir sustancias hidrófilas absorbentes, tales como sílice coloidal, almidón, etc., que, debido a su afinidad por agua o fluido, mejoran la humectabilidad y el hinchamiento rápido de la estructura que contiene las mismas.

- 15 También es posible usar las llamadas mezclas efervescentes capaces de producir una interacción rápida del comprimido o, en el caso específico, de la capa con fluidos acuosos y, preferiblemente, con el jugo gástrico con el que entran en contacto.

- 20 Dichas sustancias están dentro de varios grupos, incluyendo los carbonatos y bicarbonatos de sodio y de otros metales alcalinos o alcalinotérreos, glicocol, carbonato sódico y otras sales, bien solas o bien en combinación con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos cítrico, tartárico, adípico, ascórbico, capaces de provocar efervescencia cuando dichas mezclas entran en contacto con fluidos acuosos o un medio ácido. Mediante contacto con el jugo gástrico y dependiendo de la cantidad porcentual del agente disgregante (o de otro adyuvante) y de la cantidad porcentual del polímero gelificable y/o erosionable presente en la composición de la capa, dicha efervescencia provoca un incremento rápido y considerable del volumen de la capa.

- 25 También es posible usar otros adyuvantes seleccionados del grupo que incluye clases de sustancias actualmente usadas en el campo farmacéutico, tales como diluyentes, sustancias deslizantes, tampones, agentes aglutinantes, adsorbentes, etc., y en particular almidón, almidón pregelificado, fosfato cálcico, manitol, lactosa, xilitol, sacarosa, glucosa, sorbitol, celulosa microcristalina; agentes aglutinantes, tales como gelatina, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, solución de almidón, etilcelulosa, goma arábiga y goma de tragacanto; lubricantes, tales como estearato magnésico, ácido esteárico, talco, sílice coloidal, monoestearato de glicerilo, polioxietilenglicoles que tienen una peso molecular de 400 a 60.000, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, ceras y glicéridos mono-, bi- y trisustituidos.

- 35 Por ejemplo, se usan diluyentes hidrófobos tales como monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, ceras y glicéridos mono-, bi- y trisustituidos cuando la penetración de agua y/o fluidos acuosos en las capas medicamentosas o tipo barrera tiene que frenarse o alternativamente los comprimidos de tres capas de la presente invención pueden contener diluyentes hidrófilos que favorecen la penetración de agua, tales como manitol, lactosa, almidón de origen diverso, sorbitol, xilitol, celulosa microcristalina, sílice coloidal.

- 40 La capa tipo barrera, por ejemplo, puede contener adyuvantes seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo y uno de sus derivados, triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, glicerina, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, estearato magnésico, ácido esteárico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polioxietilenglicoles, sílice coloidal y plastificantes usados para proporcionar dichas capas tipo barrera con la elasticidad requerida y para mejorar la compresibilidad, la adhesión y la cohesión del comprimido, tales como aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, ácidos grasos, glicéridos y triglicéridos como tales o diversamente sustituidos, polioxietilenglicoles y sus derivados que tienen un peso molecular que varía de 400 a 60.000.

- 50 La segunda capa b) del comprimido farmacéutico de acuerdo con la presente invención puede contener polímeros hidrófilos y solubles y/o gelificables y/o erosionables y/o hinchables en un grado diferente, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros carboxivinílicos, quitosanos, mananos, galactomananos, gomas de xantano, carragenina y carragenanos, amilosa, ácido algínico, sus sales y derivados, pectinas, acrilatos, metacrilatos, copolímeros acrílicos/metacrílicos, polianhídridos, poliaminoácidos, copolímeros de metil-vinil-éteres/anhídrido maleico, poli(alcoholes vinílicos), glucanos, escleroglucanos, carboximetilcelulosa y sus derivados, etilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Estos materiales están contenidos en dicha segunda capa en una cantidad comprendida generalmente entre 5 y 90%, preferiblemente entre 20 y 85%.

5 Entre los ingredientes activos que pueden administrarse ventajosamente con la forma farmacéutica de la presente invención, puede hacerse mención de todos los ingredientes activos que exhiban una ventana de absorción pequeña, preferiblemente en la primera porción del tracto gastrointestinal, tales como, por ejemplo: los bloqueadores del calcio: prazosina, ketanserina, acetato de guanabenz, captopril, hidrocloreuro de captopril, enalapril, maleato de enalapril, lisinopril, hidralazida, metildopa, hidrocloreuro de metildopa, levodopa, carbidopa, benserazida, amlodipino, nitrendipino, nifedipino, nicardipino, verapamil, o sustancias que ejerzan una acción antiviral, tales como aciclovir, inosina, pranobex, tribavirina, vidarabina, zidovudina o AZT.

10 Por otra parte, la forma farmacéutica de la invención también pueden contener ingredientes activos que ejercen una acción medicinal a nivel gástrico, tales como antiácidos (hidróxido de aluminio, carbonato magnésico, óxido magnésico), sucralfato, carbenoxolona sódica, pirenzepina, loperamida, cimetidina, ranitidina, famotidina, misoprostol, omeprazol.

15 Los comprimidos de la invención pueden prepararse a partir de mezclas en polvo y/o granulares mediante técnicas convencionales: por lo tanto, su producción a escala industrial está fácilmente disponible.

Por ejemplo, pueden obtenerse mediante prensas giratorias adecuadas para producir comprimidos de múltiples capas, p. ej. Layer-Press, Manesty, Liverpool, Reino Unido.

20 El grosor de las capas puede variar de 0,2 mm a 8 mm y preferiblemente de 1 mm a 4 mm, dependiendo de la cantidad de ingrediente activo contenida en ellas. Las prensas susodichas funcionan habitualmente a una presión de 1.000 a 5.000 kg/cm<sup>2</sup> y producen, dependiendo de los procedimientos adaptados, que se ilustrarán con detalle en los ejemplos comunicados posteriormente en la presente memoria, comprimidos de tres capas de conformación cilíndrica, lenticular, esferoidal, ovoidal adecuadas para una administración y un tragado fáciles.

25 Por otra parte, la forma farmacéutica puede revestirse con una película polimérica meramente para proporcionar protección o para frenar la fase de comienzo de la liberación de ingrediente activo. Dicho revestimiento bien puede ser soluble en un medio ácido o bien permeable para permitir la activación del sistema (liberación de ingrediente activo) sólo después de un intervalo de tiempo que puede predeterminarse mediante pruebas in vitro.

**Ejemplo 1 -**

Preparación de un conjunto de 5.000 comprimidos en forma comprimida, como para la Fig. 3), que contienen zidovudina (o AZT) como un ingrediente activo (100 mg).

30 **1.a - Preparación de la masa granular para la capa hinchable (capa a)**

La cantidad de masa granular preparada era como la necesaria para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera hinchables (capa a) de la Fig. 3) que tienen la siguiente composición porcentual:

Escleroglucano (Actigum CS 11b, Sanofi, París, F)	86,0
Carboximetilcelulosa sódica reticulada (AcDiSol, Tipo SD 711, FMC Corp., Filadelfia, EE. UU. de A.)	7,5
Laurilsulfato sódico (calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. DE A.)	3,5
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, A)	1,0
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

35 La masa granular se preparó al mezclar escleroglucano, carboximetilcelulosa sódica reticulada y laurilsulfato sódico en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente humedecida se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió como se

describe posteriormente en la presente memoria.

#### 1.b - Preparación de la masa granular que contiene el ingrediente activo

Una masa granular para la capa b) de la Fig. 3) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito posteriormente en la presente memoria. Cada capa contenía 100 mg de ingrediente activo y tenía la siguiente composición unitaria:

Zidovudina (o AZT)	100,0 mg
Manitol (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	100,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K4M, Colorcon, Orpington, RU)	50,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K30, ISP, Wayne, NY, EE. UU. DE A.)	15,0 mg
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	2,5 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, A)	0,5 mg
<b>Total</b>	<b>268,0 mg</b>

- 5 La masa granular se preparó al mezclar cantidades apropiadas de ingrediente activo, manitol e hidroxipropilmetilcelulosa en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, (Frankfurt a. M., A.) La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A, Bachofen, Basilea, Suiza), se añadieron estearato magnésico and sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se analizó para determinar el contenido de ingrediente activo y se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

#### 1.c - Preparación de la masa granular para la capa tipo barrera (capa c)

- 15 Se preparó la cantidad de masa granular que era necesaria para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera (capa c) de la Fig. 3) que tenían la siguiente composición porcentual:

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®E5 Premium, Colorcon, Orpington, RU)	26,7
Lactosa (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	56,7
Behenato de glicerilo (Compritrol 888 AT0-Gattefossé, FR)	10,0
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. DE A.)	5,0
Laca amarilla (Eingemann Veronelli, Milán, I)	0,1
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,5
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

- 20 La masa granular se preparó al mezclar hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®E 5, viscosidad aparente 5 cps), lactosa, behenato de glicerilo y laca amarilla en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución al 10% p/v de polivinilpirrolidona en una mezcla de agua/etanol 1:1 y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme de color amarillo claro. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula. Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**1.d - Preparación de comprimidos de tres capas (mediante compresión)**

5 Las masas granulares obtenidas como se presentó en las secciones previas y de acuerdo con esquemas muy conocidos por los expertos en la técnica se cargaron en tres tolvas de alimentación de una prensa giratoria ajustada para producir comprimidos de tres capas (p. ej. Layer-press, Manesty, Liverpool, RU). En particular, la primera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 1.a, la segunda tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 1.b y la tercera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 1.c.

10 La prensa estaba equipada con troqueles planos circulares, 10 mm de diámetro, y se graduó para producir comprimidos de tres capas, es decir una primera capa tipo barrera de 150 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,3 mm), una segunda capa que consiste en 268 mg de masa granular que contiene el ingrediente activo (que es igual a 100 mg de ATZ) y una tercera capa tipo barrera de 100 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,0 mm). Los comprimidos de tres capas obtenidos al trabajar como se describió anteriormente, a una presión de 2.000 kg/cm<sup>2</sup>, pesaban de promedio 518 mg y contenían 100 mg de ingrediente activo.

**1.e - Prueba de disolución**

15 Las características de liberación de los comprimidos se evaluaron mediante el aparato 2 (álabe) divulgado en USP XXIII, que funcionaba a 100 rpm. El fluido de disolución era agua desionizada a 37°C. La liberación de fármaco se controló mediante un espectrofotómetro UV graduado a 266 nm, usando un muestreo y un sistema de lectura automático (Spectracomp 602, Advanced Products, Milán, Italia).

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

20

Tabla 1

Tiempo (h)	Liberación (%)
1	13,6
2	27,2
3	40,3
4	52,0
5	62,2
6	72,1
7	81,5
8	90,8
9	98,6
10	100,1

Los datos anteriores proporcionan evidencia de una liberación de fármaco controlada desde los sistemas así preparados a lo largo de un período de aprox. 9-10 h.

**1.f - Prueba de hinchamiento**

25 La prueba se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales que se adoptaban para la prueba de disolución. A intervalos de tiempo adecuados, los comprimidos se recogieron del medio de disolución. El volumen de los comprimidos y los tamaños de las diferentes capas se midieron mediante un videomicroscopio (VS-90, conectado con un sistema especializado de análisis de imágenes de video, CV 9000, FKV, Sorisole, Bergamo, I). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (h)	Volumen de núcleo+barrera (capas 1.b+1.c) %*	Volumen de la capa hinchable (capa 1.a) %*
0	100,0	100,0
0,5		213,8
1	124,9	241,4
1,5	139,5	253,5
2	178,5	287,8
2,5	184,7	322,3
3	190,9	346,8
4	209,6	363,1
5	232,8	408,2
6	257,0	436,9
7	255,2	461,5
8	259,1	478,9

\* % en volumen del volumen inicial

5 Como puede observarse, en los sistemas preparados, el tamaño de la capa hinchable se incrementa considerablemente, es decir hasta 5 veces su volumen inicial. Este fenómeno es particularmente evidente a partir de una comparación con el incremento de volumen de las otras dos capas: el hinchamiento total del núcleo y la barrera llega a dos veces y media el volumen inicial. Por otra parte, en comparación con las otras dos capas, la capa hinchable sufre un incremento de volumen en un grado muy superior. Dicho comportamiento se ajusta totalmente a los objetivos de la presente invención.

### Ejemplo 2 -

10 Preparación de un conjunto de 5.000 comprimidos en forma comprimida, como para la Fig. 2), que contienen aciclovir como un ingrediente activo (100 mg).

#### 2.a - Preparación de la masa granular para la capa hinchable (capa a)

Se preparó la cantidad de masa granular preparada para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera hinchables (capa a) de la Fig. 2), que tenían la siguiente composición porcentual:

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K15M, Colorcon, Orpington, RU)	50,0
Carboximetilcelulosa sódica reticulada (AcDiSol, Tipo SD 711, FMC Corp., Filadelfia, EE. UU. DE A.)	45,0
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. DE A.)	3,4
Laca roja (Eingemann Veronelli, Milán, I)	0,1
(continuación)	
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, A)	0,5
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

15  
20 La masa granular se preparó al mezclar hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K15M, viscosidad aparente 15.000 cps), laca roja y carboximetilcelulosa sódica reticulada en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos rosas de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**2.b** - Preparación de la masa granular que contiene el ingrediente activo

Una masa granular se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito posteriormente en la presente memoria y se usó para la preparación de la capa b) de la Fig. 2), que tenía la siguiente composición:

Aciclovir (Calidad USP)	100,0 mg
Lactosa (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	106,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel Ph 102, FMC Corp., Filadelfia, PA, EE. UU. DE A.)	26,2 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K4M, Colorcon, Orpington, RU)	10,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K30, ISP, Wayne, NY, EE. UU. DE A.)	5,0 mg
Carboximetilalmidón (Explotab, Mendel, Carmel, NY, EE. UU. DE A.)	10,0 mg
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	2,0 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, A)	1,0 mg
<b>Total</b>	<b>261,0 mg</b>

- 5 La masa granular se preparó al mezclar cantidades apropiadas de ingrediente activo, lactosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® K4M, viscosidad aparente 4.000 cps) en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A, Bachofen, Basilea, Suiza), se añadieron carboximetilalmidón, estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**2.c** - Preparación de la masa granular para la capa tipo barrera (capa c)

La masa granular se preparó como se describió en el Ejemplo 1, punto 1.c.

- 15 **2.d** - Preparación de comprimidos de tres capas (mediante compresión)

Las masas granulares obtenidas como se presentaba en las secciones previas y de acuerdo con esquemas muy conocidos por los expertos en la técnica se cargaron en tres tolvas de alimentación de una prensa giratoria ajustada para producir comprimidos de tres capas (p. ej. Layer-press, Manesty, Liverpool, RU). En particular, la primera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 2.a, la segunda tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 2.b y la tercera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 2.c.

25 La prensa estaba equipada con troqueles cóncavos circulares, 11 mm de diámetro, y se graduó para producir comprimidos de tres capas, es decir una primera capa hinchable a) de 170 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,3 mm), una segunda capa b) que consiste en 261 mg de masa granular que contiene el ingrediente activo (que es igual a 100 mg de aciclovir) y una tercera capa tipo barrera c) de 120 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,0 mm). Los comprimidos de tres capas obtenidas al trabajar como se describió anteriormente pesaban de promedio 551 mg y contenían 100 mg de ingrediente activo.

**2.e** - Prueba de disolución

30 Las características de liberación de los comprimidos se evaluaron mediante el aparato 2 (álabe) divulgado en USP XXIII, que funcionaba a 100 rpm. El fluido de disolución era jugo gástrico simulado a pH 1,2 (como para USP) a 37°C. La liberación de fármaco se controló mediante un espectrofotómetro UV graduado a 221 nm, usando un muestreo y un sistema de lectura automático (Spectracomp 602, Advanced Products, Milán, Italia).

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo (min)	Liberación (%)
15	22,6
30	36,6
60	55,6
90	71,1
120	84,4
150	94,9
180	100,3

5 Los datos anteriores proporcionan evidencia de una liberación de fármaco controlada desde los sistemas así preparados a lo largo de un período de aprox. 3 h.

**2.f - Prueba de hinchamiento**

La prueba se efectuó bajo las mismas condiciones experimentales que se adoptaban para la prueba de disolución. Las variaciones de volumen se determinaron como para el Ejemplo 1, punto 1.f. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

10

Tabla 4

Tiempo (min)	Volumen de núcleo+barrera (capas 2.b+2.c) %*	Volumen de la capa hinchable (capa 2.a) %*
0	100,0	100,0
30	168,9	381,0
60	210,1	443,7
90	267,1	462,5
120	249,2	504,1
(continuación)		
150	206,0	528,0
180	193,5	552,2
210	125,0	594,3

\* % en volumen del volumen inicial

15

Como puede observarse, en los sistemas preparados, el tamaño de la capa hinchable se incrementa considerablemente, es decir hasta 6 veces su volumen inicial. Este fenómeno es particularmente evidente a partir de una comparación con el incremento de volumen de las otras dos capas: el hinchamiento total del núcleo y la barrera llega a dos veces y media el volumen inicial, pero a continuación tienden a disolverse en el medio de disolución. Por

otra parte, en comparación con las otras dos capas, la capa hinchable sufre un incremento de volumen en un grado muy superior. Dicho comportamiento se ajusta totalmente a los objetivos de la presente invención.

**Ejemplo 3 -**

5 Preparación de un conjunto de 5.000 comprimidos en forma comprimida, como para la Fig. 2), que contienen aciclovir como el ingrediente activo (50 mg).

**3.a - Preparación de la masa granular para la capa hinchable (capa a)**

Se preparó una masa granular necesaria para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera hinchables (capa a) de la Fig. 2), que tienen la siguiente composición porcentual:

Galactomanano (Viscogum HV 3000a, Sanofi, París, F)	45,0
Carboximetilcelulosa sódica reticulada (AcDiSol, Tipo SD 711, FMC Corp., Filadelfia, EE. UU. de A.)	5,0
Lactosa (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	35,0
Behenato de glicerilo (Compritol 888 AT0 Gattefossé, FR)	10,0
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	3,5
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,5
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

10 La masa granular se preparó al mezclar galactomanano, lactosa, behenato de glicerilo y carboximetilcelulosa sódica reticulada en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**3.b - Preparación de la masa granular que contiene el ingrediente activo**

Se preparó una masa granular y se usó para la preparación de la capa b) de la Fig. 2), que contenía 50 mg de ingrediente activo y que tenía la siguiente composición:

Aciclovir (Calidad USP)	50,0 mg
Lactosa (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	53,4 mg
Celulosa microcristalina (Avicel Ph 102, FMC Corp., Filadelfia, PA, EE. UU. de A.)	13,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K4M, Colorcon, Orpington, RU)	5,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K30, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	2,5 mg
Carboximetilalmidón (Explotab, Mendel, Carmel, NY, EE. UU. de A.)	5,0 mg
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,5 mg
<b>Total</b>	<b>130,5 mg</b>

20 La masa granular se preparó al mezclar el ingrediente activo, lactosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel R K4M, viscosidad aparente 4.000 cps) en un mezclador tipo sigma, Mod.

5 Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A, Bachofen, Basel, CH), se añadieron carboximetilalmidón, estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**3.c** - Preparación de la masa granular para la capa tipo barrera (capa c)

Se preparó una masa granular para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera (capa c) de la Fig. 2), que tienen la siguiente composición porcentual:

Hidroxiopropilmetilcelulosa (Methocel®E15 LV, Colorcon, Orpington, RU)	36,7
Lactosa (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	56,7
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	5,0
Laca verde (Eingemann Veronelli, Milán, I)	0,1
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, A)	0,5
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

10 La masa granular se preparó al mezclar cantidades apropiadas de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® E15LV, viscosidad aparente 15 cps), lactosa y laca verde en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución al 10% p/v de polivinilpirrolidona en una mezcla de agua/etanol 1:1 y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme de color verde claro. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**3.d** - Preparación de comprimidos de tres capas (mediante compresión)

20 Las masas granulares obtenidas según se presentaba en las secciones previas y de acuerdo con esquemas muy conocidos por los expertos en la técnica se cargaron en tres tolvas de alimentación de una prensa giratoria ajustada para producir comprimidos de tres capas (p. ej. Layer-press, Manesty, Liverpool, RU). En particular, la primera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 3.a, la segunda tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 3.b y la tercera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 3.c.

25 La prensa estaba equipada con troqueles cóncavos circulares, 7 mm de diámetro, y se graduó para producir comprimidos de tres capas, es decir una primera capa tipo barrera a) de 70 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,3 mm), una segunda capa b) que consiste en 130,5 mg de masa granular que contiene el ingrediente activo (que es igual a 50 mg de aciclovir) y una tercera capa tipo barrera de 40 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,0 mm). Los comprimidos de tres capas obtenidos al trabajar según se describió anteriormente pesaban de promedio 240,5 mg y contenían 50 mg de ingrediente activo.

30 **3.e** - Prueba de disolución

La prueba se efectuó como para el Ejemplo 2, punto 2.e. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo (min)	Liberación (%)
15	19,9
30	32,2

## ES 2 376 199 T3

60	51,5
90	66,2
120	77,8
150	85,5
180	92,9
210	96,6
240	98,5
270	100,0

---

Los datos anteriores proporcionan evidencia de una liberación de fármaco controlada desde los sistemas así preparados a lo largo de un período de aprox. 4 h.

### 3.f - Prueba de hinchamiento

- 5 La prueba se efectuó como para el Ejemplo 2, punto 2.f. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (min)	Volumen de núcleo-barrera (capas 3.b+3.c) %*	Volumen de la capa hinchable (capa 3.a) %*
0	100,0	100.0
30	155,9	228.6
60	203,8	250.4
90	221,6	270.7
120	228,1	298.4
150	223,8	322.2
180	179,7	335.5
210	120,0	375.3

---

\* % en volumen del volumen inicial

---

- 10 Como puede observarse, en los sistemas preparados, el tamaño de la capa hinchable se incrementa considerablemente, es decir hasta casi 4 veces su volumen inicial. Este fenómeno es particularmente evidente a partir de una comparación con el incremento de volumen de las otras dos capas: el hinchamiento total del núcleo y la barrera llega hasta aprox. dos veces, pero a continuación tienden a disolverse en el medio de disolución. Por otra parte, en comparación con las otras dos capas, la capa hinchable sufre un incremento de volumen en un grado muy superior. Dicho comportamiento se ajusta totalmente a los objetivos de la presente invención.

### Ejemplo 4 -

- 15 Preparación de un conjunto de 5.000 comprimidos, como para la Fig. 4), que contienen ranitidina como un ingrediente activo (dos dosis de 100 mg cada una).

**4.a - Preparación de la masa granular para la capa hinchable**

La masa granular se preparó para la producción de un nº de 5.000 capas tipo barrera hinchables (capa a) de la Fig. 4) que tenían la siguiente composición porcentual:

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K4M, Colorcon, Orpington, RU)	50,0
Lactosa (Calidad USP, C. Erba, Milán, I)	35,0
Polímero carboxivinílico (Carbopol 934 PH, Goodrich, EE. UU. de A.)	5,0
Polivinilpirrolidona reticulada (Polyplasdone®ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	5,0
Laca azul (Eingemann Veronelli, Milán, I)	0,1
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K29-32, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	3,4
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,5
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

5 La masa granular se preparó al mezclar las cantidades apropiadas de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® K4M, viscosidad aparente 4.000 cps), laca azul y lactosa en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos azules de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A), se añadieron estearato magnésico y sílice coloidal y se  
10 mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**4.b - Preparación de la masa granular de liberación controlada que contiene la segunda dosis de ingrediente activo (100 mg)**

Se preparó una masa granular y se usó para la preparación de la capa b) de la Fig. 4), que contenía 100 mg de ingrediente activo y que tenía la siguiente composición:

Hidrocloruro de ranitidina (que es igual a 100 mg como base)	
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®K15M, Colorcon, Orpington, RU)	112,0 mg
Manitol (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	20,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K30, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	8,3 mg
Talco (Calidad USP, C. Erba, Milán, I)	2,7 mg
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0 mg
<b>Total</b>	<b>164,0 mg</b>

15 La masa granular se preparó al mezclar cantidades apropiadas de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® K15M, viscosidad aparente 15.000 cps) y manitol en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución al 10% p/v de polivinilpirrolidona en una mezcla de agua/etanol 1:1 y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se  
20 alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A, Bachofen, Basilea, Suiza), se añadieron talco y estearato magnésico y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimió según se describe posteriormente en la presente memoria.

**4.c - Preparación de la masa granular que contiene una dosis de liberación rápida de ingrediente activo (100 mg)**

## ES 2 376 199 T3

Se preparó una masa granular y se usó para la preparación de la capa c) de la Fig. 4), que contenía 100 mg de ingrediente activo y que tenía la siguiente composición:

Hidrocloruro de ranitidina (correspondiente a 100 de ranitidina)	112,0 mg
Celulosa microcristalina (Avicel Ph 102, FMC Corp., Filadelfia, PA, EE. UU. de A.)	80,0 mg
Polivinilpirrolidona (Plasdone®K30, ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	5,2 mg
Polivinilpirrolidona reticulada (Polyplasdone XL®ISP, Wayne, NY, EE. UU. de A.)	3,0 mg
Estearato magnésico (Calidad USP, C.Erba, Milán, I)	1,0 mg
Sílice coloidal (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0,3 mg
<b>Total</b>	<b>201,5 mg</b>

5 La masa granular se preparó al mezclar cantidades apropiadas de ingrediente activo y celulosa microcristalina en un mezclador tipo sigma, Mod. Erweka, tipo K5, Frankfurt a. M., A. La mezcla en polvo homogénea se humedeció con una solución alcohólica al 10% p/v de polivinilpirrolidona y la masa uniformemente húmeda se forzó a través de una tela metálica de malla 25 (710 µm) para dar gránulos de tamaño uniforme. La masa granular se secó en un horno de aire a 40-45°C hasta peso constante, se alimentó a un mezclador para polvos (Turbula, Mod. T2A, Bachofen, Basilea, Suiza), se añadieron polivinilpirrolidona reticulada, estearato magnésico y sílice coloidal, y se mezclaron durante 20'. La masa granular se comprimó según se describe posteriormente en la presente memoria.

#### 10 4.d - Preparación de comprimidos de tres capas (mediante compresión)

15 Las masas granulares obtenidas según se presentaba en las secciones previas y de acuerdo con esquemas muy conocidos por los expertos en la técnica se cargaron en tres tolvas de alimentación de una prensa giratoria ajustada para producir comprimidos de tres capa (p. ej. Layer-press, Manesty, Liverpool, RU). En particular, la primera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 4.a, la segunda tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 4.b y la tercera tolva se alimentó con la masa granular como para el punto 4.c.

20 La prensa estaba equipada con troqueles cóncavos circulares, 8 mm de diámetro, y se graduó para producir comprimidos de tres capas, es decir una primera capa tipo barrera hinchable a) de 50 mg (siendo esta la cantidad necesaria para obtener un grosor de aprox. 1,0 mm), una segunda capa b) que consiste en 164 mg de masa granular de liberación retardada que contiene 100 mg de ranitidina y una tercera masa granular de liberación rápida de 201,5 mg (capa c) que contiene 100 mg de ranitidina. Los comprimidos de tres capas obtenidos al trabajar según se describió anteriormente pesaban de promedio 415,5 mg y contenían 200 mg de ingrediente activo.

#### 4.e - Prueba de disolución

25 Las características de liberación de los comprimidos se evaluaron mediante el aparato 2 (álabe) divulgado en USP XXII, operado a 100 rpm. El fluido de disolución era agua desionizada a 37°C. La liberación de fármaco se controló mediante un espectrofotómetro UV graduado a 313 nm, usando un sistema de muestreo y lectura automático (Spectracomp 602, Advanced Products, Milán, Italia).

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Tiempo (min)	Liberación (%)
15	48,1
30	52,8
60	61,3
90	70,6

120	78,1
150	84,1
180	90,0
210	93,9
240	96,1
300	100,3

Los datos anteriores proporcionan evidencia de una liberación de fármaco controlada desde los sistemas así preparados durante un período de aprox. 4-5 h.

**4.f - Prueba de hinchamiento**

- 5 La prueba se efectuó como para el Ejemplo 1, punto 1.f., bajo las mismas condiciones experimentales que se adoptan para la prueba de disolución. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Tiempo (min)	Volumen de la capa de liberación rápida+la capa de liberación retardada (4b+4c) %*	Volumen de la capa hinchable (capa 4a) %*
0	100,0	100,0
30	121,0	186,1
60	129,2	241,0
90	149,4	267,2
120	146,3	305,0
150	142,0	356,1
180	122,0	398,0
240	106,0	429,3

\* % en volumen del volumen inicial

- 10 Como puede observarse, en los sistemas preparados, el tamaño de la capa hinchable se incrementa considerablemente, es decir hasta más de 4 veces su volumen inicial. Este fenómeno es particularmente evidente a partir de una comparación con el incremento de volumen de las otras dos capas, que no tienden a hincharse, sino que en cambio tienden a disolverse en el medio de disolución. Dicho comportamiento se ajusta totalmente a los objetivos de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico en el que los ingredientes activos se liberan a una velocidad controlada selectivamente en la primera porción del tracto gastrointestinal, teniendo dicho comprimido una estructura de múltiples capas y comprendiendo:
- 5 a) una primera capa, que se hincha considerablemente y rápidamente en presencia de fluidos acuosos biológicos, dicho hinchamiento dando como resultado un incremento de al menos 50% del volumen total del comprimido cuando entra en contacto con el jugo gástrico, estando formada dicha capa por una mezcla granular comprimida de polímeros hidrófilos biocompatibles y al menos un polímero altamente hinchable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilcelulosa e
- 10 hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de hasta 150.000, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, copolímero de metacrilato potásico/divinilbenceno, poli(alcoholes vinílicos), amilosa, amilosa reticulada, derivados de almidón, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina y derivados de dextrina en general, sumando dichas sustancias 1% a 90% del peso de la capa;
- 15 b) una segunda capa, adyacente a la primera y que contiene el ingrediente activo, constituida por materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles y otros adyuvantes, por lo que la formulación puede formarse mediante compresión y el ingrediente activo puede liberarse dentro de un intervalo de tiempo que puede predeterminarse mediante pruebas preliminares in vitro;
- 20 c) una tercera capa, formada mediante compresión y aplicada a la segunda capa, que comprende polímeros hidrófilos erosionables y/o gelificables y/o hinchables, y que inicialmente es impermeable al ingrediente activo, actuando como una barrera que modula la liberación del ingrediente activo contenido en la segunda capa adyacente, siendo opcionalmente dicha tercera capa idéntica a la primera capa en composición y características funcionales.
- 25 2. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera capa que además se incrementa rápidamente en volumen exhibe propiedades de bioadhesión por las que el comprimido farmacéutico se mantiene en contacto con el epitelio de la primera porción del tracto gastroduodenal durante mucho tiempo.
3. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los ingredientes activos exhiben una ventana de absorción corta en el tracto gastrointestinal, es decir son absorbidos más eficazmente en el estómago, el duodeno y en la primera porción del intestino delgado.
- 30 4. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los ingredientes activos contenidos en el sistema ejercen su acción principalmente a nivel gastroduodenal y en la primera porción del intestino delgado.
5. El comprimido farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los ingredientes activos se seleccionan del grupo que consiste en prazosina, ketanserina, acetato de guanabenz, captopril, hidrocloreuro de captopril, enalapril, maleato de enalapril, lisinopril, hidralazida, metildopa, hidrocloreuro de metildopa, levodopa, carbidopa, benserazida, amlodipino, nitrendipino, nifedipino, nicardipino, verapamil, aciclovir, inosina, pranobex, tribavirina, vidarabina, zidovudina o AZT.
- 35 6. El comprimido farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los ingredientes activos contenidos en los sistemas son aquellos que ejercen una acción medicinal a nivel gástrico, seleccionados del grupo que consiste en hidróxido de aluminio, carbonato magnésico, óxido magnésico, sucralfato, carbenoxolona sódica, pirenzepina, loperamida, cimetidina, ranitidina, famotidina, misoprostol, omeprazol.
- 40 7. El comprimido farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las sustancias poliméricas usadas para preparar la segunda capa, que contiene el ingrediente activo, e hidrófilas y solubles y/o gelificables y/o erosionables y/o hinchables a una velocidad diferente en fluidos acuosos, se seleccionan del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular de 2.000 a 2.000.000, polímeros carboxivinílicos, quitosanos, mananos, galactomananos, gomas de xantano, carragenina y carragenanos, amilosa, ácido algínico, sus sales y derivados, pectinas, acrilatos, metacrilatos, copolímeros acrílicos/metacrílicos, polianhídridos, poliaminoácidos, copolímeros de metil-vinil-éteres/anhídrido maleico, poli(alcoholes vinílicos), glucanos, escleroglucanos, carboximetilcelulosa y sus derivados, etilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- 45 8. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dichas sustancias poliméricas suman 5% a 90% en peso y preferiblemente de 20% a 85% en peso
- 50 9. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un hinchamiento rápido de la capa

hinchable está favorecido por el uso de adyuvantes, clasificados como efervescentes, seleccionados del grupo que consiste en carbonatos y bicarbonatos de carbonato sódico y de otras sales, bien solos o bien en combinación con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos cítrico, tartárico, adipico, ascórbico, capaces de provocar efervescencia en un medio acuoso.

- 5 10. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grosor de las capas de dicho comprimido puede variar de 0,2 mm a 8 mm.
11. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa que contiene el ingrediente activo y las capas tipo barrera contienen además diluyentes, agentes aglutinantes, agentes deslizantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes o lubricantes normalmente usados en el campo farmacéutico.
- 10 12. El comprimido farmacéutico en forma comprimida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la penetración de agua y/o fluidos acuosos en las diversas capas se favorece al incluir en la formulación diluyentes hidrófilos, seleccionados del grupo que consiste en manitol, lactosa, almidón de origen diverso, sorbitol, xilitol, celulosa microcristalina, sílice coloidal.
- 15 13. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usan diluyentes hidrófobos, tales como monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, ceras y glicéridos mono-, bi-, y trisustituídos, cuando tiene que frenarse la penetración de agua y/o fluidos acuosos en las capas medicamentosas o tipo barrera.
- 20 14. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los adyuvantes usados para la preparación de dichas capas tipo barrera se seleccionan del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo y uno de sus derivados, triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, glicerina, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, estearato magnésico, ácido esteárico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polioxietilenglicoles, sílice coloidal.
- 25 15. El comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los plastificantes usados para proporcionar dichas capas tipo barrera con la elasticidad requerida y para mejorar su compresibilidad, adhesión y cohesión se seleccionan del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, ácidos grasos, glicéridos y triglicéridos como tales o diversamente sustituidos, polioxietilenglicoles y sus derivados que tienen un peso molecular que varía de 400 a 60.000.

FIG. 1



FIG. 1-A

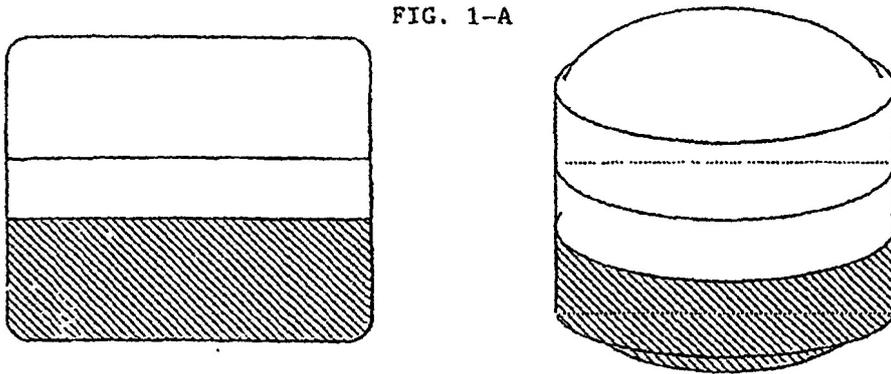


FIG. 2

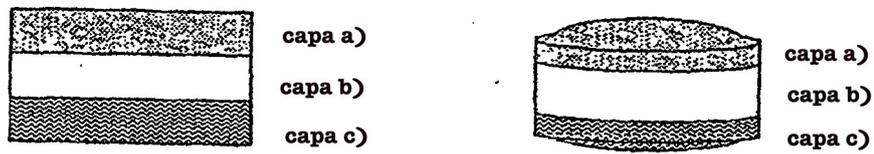


FIG. 2-A

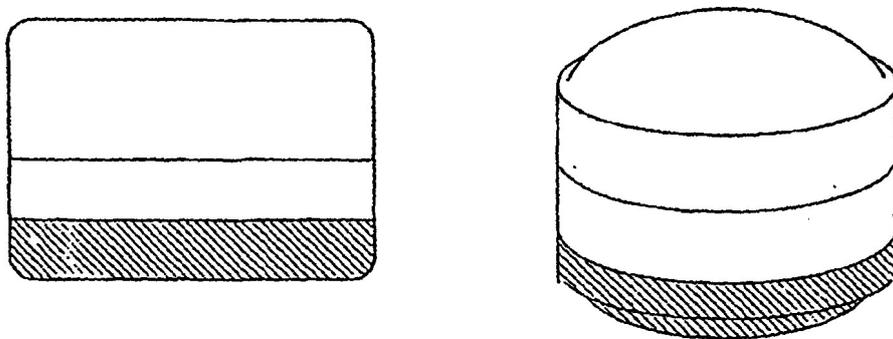


FIG. 3



FIG. 3-A

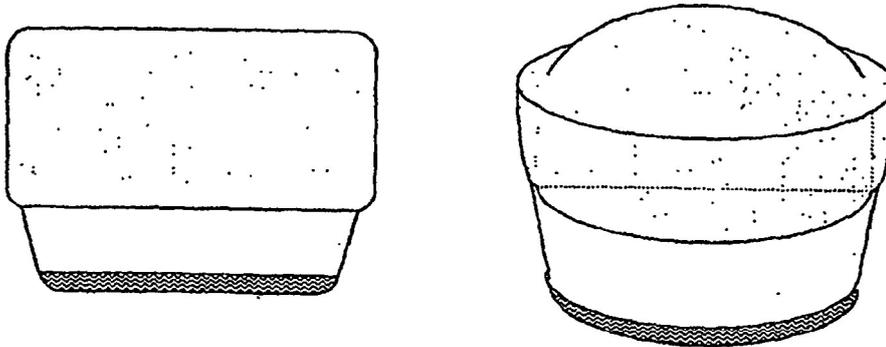


FIG. 4



FIG. 4-A

