



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 299 280**

⑫ Número de solicitud: 200100492

⑬ Int. Cl.:
A61K 47/36 (2006.01)

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **01.03.2001**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2008**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.05.2008

⑱ Solicitante/s:
INDUSTRIAL FARMACÉUTICA CANTABRIA, S.A.
Carretera de Cazoña-Adarzo, s/n
39011 Santander, Cantabria, ES

⑲ Inventor/es: **Matji Tuduri, José Antonio;**
Pivel Ranieri, Juan Pablo;
Guerrero Gómez-Pamo, Antonio;
Escribano Arias, Marta;
Domínguez Valdés-Hevia, Marta;
García Martínez, Fernando;
Mata Matzeff, Belén de la y
Gallo Molina, Ramón

⑳ Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

㉑ Título: **Composición para uso galénico capaz de vehiculizar distintos principios activos por vía oral.**

㉒ Resumen:

Composición para uso galénico capaz de vehiculizar distintos principios activos por vía oral.

Comprende dos polímeros hidrofílicos con propiedades gelificantes, dando lugar a dos geles, en el que uno de ellos es capaz de interactuar con el principio activo (gel captador o gel A) modulando al menos su liberación y el otro tiene la función de dispersar homogéneamente el primer gel, así como asegurar la flotabilidad y adhesibilidad del sistema complejo en la cavidad gástrica, pudiendo también intervenir en la modulación de la liberación del principio activo (gel de dilución o gel B). El producto objeto de la invención consiste en la mezcla íntima de los dos geles hidrofílicos que a su vez están compuestos por polisacáridos. Uno de los polisacáridos hidrofílicos es agar, mientras que el segundo puede elegirse entre alginato o quitosan.

ES 2 299 280 A1

DESCRIPCIÓN

Composición para uso galénico capaz de vehiculizar distintos principios activos por vía oral.

5 Antecedentes de la invención

Los sistemas de liberación controlada por vía oral son formulaciones galénicas en las que se busca para los productos de acción sistémica una mayor biodisponibilidad de los principios activos a los que se aplica, así como la eliminación de picos y fluctuaciones en los niveles plasmáticos. De manera general se puede decir que lo que se busca es una mayor regularidad y predictibilidad del comportamiento de los principios activos. La vía oral es obviamente también, la idónea para la administración de productos que tienen como órgano diana algunos de los componentes del (en adelante TGI) tracto gastro intestinal. En el caso, por ejemplo, de que dicho órgano sea el estómago se pretende un mayor tiempo de retención así como una distribución homogénea del principio activo.

Por otra parte, la vía oral constituye una vía de extrema dificultad ya que, aun siendo la más sencilla a la hora de administrar y por tanto la más difundida, es posiblemente la más compleja de todas, puesto que supone la interacción del fármaco en su formulación galénica con distintos sistemas mucosos e inmunológicos, distintos pHs, presencia o no de flora bacteriana, etc; todo ello conlleva a que sea necesario un diseño específico en función del punto en el que se desea se produzca la acción o la absorción. También debe considerarse la propia longitud del sistema, que en el caso del ser humano es del orden, de 10 m.

A todo esto hay que agregar que el TGI puede y de hecho es alterado muchas veces en su normal fisiología por la forma en la que se vehiculiza el principio activo. (Modificación de tránsito, por ejemplo).

Uno de los mecanismos que se han descrito para tener efectos de acción retardada ha sido el de los sistemas flotantes, tal y como se han descrito, por ejemplo, para la levodopa, a través del sistema HBS® en forma de cápsulas.

En general, la idea es que el vehículo sea capaz de permanecer, por flotabilidad, en la cavidad gástrica liberando de manera gradual el principio activo, en el caso de fórmulas sistémicas o facilitando su retención y distribución homogénea en el caso de que el estómago sea el órgano diana. Por lo tanto, se puede relacionar en principio flotabilidad de los distintos excipientes con una modulación de la absorción. El tema de la flotabilidad de los distintos excipientes ha sido objeto de distintas revisiones bibliográficas, entre las que se pueden seleccionar las recogidas en las referencias siguientes:

(1) BN Singh, KH Kim "Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention". *J Controlled Release* 63, 235-259 (2000).

(2) HM Ingani, J Timmermans, AJ Moës "Conception and *in vivo* investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit." *Int J Pharmaceutics* 35, 157-164 (1987).

(3) J Timmermans, AJ Moës "How well do floating dosage forms float?" *Int J Pharmaceutics* 62, 207-216 (1990).

(4) VS Gerogiannis, DM Rekkas, PP Dalas, NH Choulis "Floating and swelling characteristics of various excipients used in controlled release technology".

(5) O Smidsrod, KI Draguet "Chemistry and physical properties of alginates" *Carbohydr in Europe* Vol. 14, Mayo 1996, pag. 6-13.

(6) J Timmermans, AJ Moës "Factors controlling the bouyance and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: New data for reconsidering the controversy" *J Pharmac Sci* 83, 18-24 (1994).

(7) GA Digenis, EP Sandefer, RC Page, WJ Doll "Gamma scintigraphy: an evolving technology in pharmaceutical formulation development - Part 1" *Pharm Sci Tech Today* 1, 100-165 (1998).

En las distintas formulaciones flotantes se han empleado distintos polímeros entre los que se puede citar quitosanos, alginatos, agar, poliláctico, poliacrilatos, etc, tratándose en todos los casos, de polímeros con distinta hidrofiliidad, sensibilidad al pH, capacidad gelificante, velocidad de hinchamiento, etc.

Los vehículos "flotantes" son también especialmente adecuados cuando se trata de vectorizar el principio activo a la cavidad gástrica. En el caso en que los órganos diana sean otros órganos del TGI los sistemas deben ser más complejos en cuanto a la capacidad de reconocimiento específico de los mismos.

Objeto de la presente invención

El objeto de esta invención es el diseño de distintos sistemas galénicos por vía oral que conjuguen simultáneamente las propiedades de gelificabilidad, flotabilidad, liberación controlada, dispersabilidad, adhesión, no modificación del tránsito gastrointestinal, hidrofiliidad, administrable libre o encapsulado, y estabilidad, y que finalmente fueran

capaces de interactuar bien reteniendo distintos tipos de fármacos, aniónicos, catiónicos, neutros, etc, para modular su liberación cuando se trate de sustancias activas tras su absorción sistémica o bien para dispersar homogéneamente sustancias cuya diana terapéutica la constituya la propia cavidad gástrica. En este caso, la idea no es la de una retención del principio activo por interacción con una matriz hidrofílica que flota en la cavidad gástrica, si no la de lograr una mayor retención y dispersión homogénea del principio activo en la misma.

Descripción de la presente invención

Para cumplir simultáneamente con todos los requisitos arriba expuestos, se han diseñado sistemas binarios consistentes en dos polímeros hidrofílicos con propiedades gelificantes, dando lugar a dos geles, en el que uno de ellos es capaz de interactuar con el principio activo (gel captador o gel A) modulando al menos parcialmente su liberación y el otro tenga la función de dispersar de manera homogénea el primer gel, así como la flotabilidad y adhesibilidad del sistema complejo en la cavidad gástrica, pudiendo también intervenir en la modulación de la liberación del principio activo (gel de dilución o gel B). Dichos sistemas se pueden preparar de modo que su forma final sea húmeda, es decir con los geles hinchados, o seca, siendo ésta una de las formas de regular la liberación del principio activo, en la medida que los geles secos van incorporando agua y se van hinchando y se va estableciendo el reparto entre el principio activo retenido en el gel y el medio acuoso externo.

El producto o composición objeto de la presente invención consiste en la mezcla íntima de dos geles hidrofílicos que a su vez están compuestos por polisacáridos, mezcla que puede haber sido o no llevada a sequedad, y que presenta las siguientes propiedades:

- Uno de los polisacáridos hidrofílicos es agar (polisacárido complejo extraído de las algas Rodoficeas y formado por cadenas polisacáridicas de galactosa enlazadas α (1-3) y β (1-4) pudiendo estar sulfatadas, acetiladas, etc, tal y como se describe por ejemplo en el Index Merck 12^a ed. Pp 34.).

- El otro polisacárido hidrofílico puede ser cualquiera de los dos siguientes:

- Alginato (polisacárido constituido por residuos de β -D-manosiluronato y α -L-gulusiluronato enlazados en 1-4, tal y como se describe por ejemplo en el Index Merck 12^a ed. Pp 45).

- Quitosan (polisacárido derivado de la quitina y constituido por residuos de β -D-glucosamina enlazados 1-4, tal y como se describe por ejemplo en el Index Merck 12^a ed. Pp 342).

- En su forma seca es suspendible en agua o en soluciones acuosas y capaz de absorber agua lentamente dando lugar a una mezcla dispersable por agitación simple que presenta las características descritas para la forma en suspensión líquida.

- En su forma de suspensión líquida es capaz de flotar en líquidos tales como jugo gástrico incompleto (formado por NaCl 2 g/L y HCl concentrado -densidad 1.19- 7 mL/L en agua desionizada), presentar adhesión a superficies tales como vidrio, captar sustancias-principios activos- y liberarlas de modo progresivo o hacer de agente dispersantes de sustancias-principios activos.

- Los principios activos vehiculizables, que se incorporan en el proceso de obtención del producto o composición objeto de la presente invención, son sustancias solubles o suspendibles en agua o en soluciones acuosas, y pueden ser antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, analgésicos como paracetamol, moléculas conteniendo grupos amino por ejemplo aminoglicósidos como gentamicina, analgésicos centrales, riboflavina 5 fosfato, dimemorfano, antagonistas H₂ como cimetidina etc.

- Los principios activos dispersables, que también se incorporan en el proceso de obtención del producto o composición objeto de la presente invención, son sustancias insolubles y difícilmente suspendibles en agua tales como magaldrato y otros antiácidos neutralizantes tales como sales complejas de aluminio y magnesio, etc.

Dicho producto o composición se obtiene de acuerdo al procedimiento general descrito a continuación:

El procedimiento consiste en la preparación de dos geles por separado que se mezclan íntimamente por trituration luego de formados.

- El primer gel, gel A o gel de retención, tiene un polímero hidrófilo, agar, a concentración alta (entre 0.4 y 1.8% p/p en la mezcla de formación del gel A) y otro segundo polímero (alginato ó quitosan) (a concentración 0.03 y 1.0% p/p en la mezcla de formación del gel A), siendo una característica importante del sistema que si bien el segundo polímero es capaz en gelificar, el agente gelificante correspondiente se encuentra en el segundo gel, gel B ó gel de dilución. Este gel A tiene mayor capacidad de retención por efecto tamiz así como por interacción iónica.

- El segundo gel, gel B o gel de dilución está formado por agar a baja concentración (entre 0.04 y 0.1% p/p en la mezcla de formación del gel B) y el reactivo o reactivos gelificantes del segundo polímero del gel A, que pueden ser, por ejemplo, cloruro cálcico para el caso de alginato (a concentración 1/2 y 1/8 respecto a la de alginato) y

tripolifosfato sódico para el caso de quitosan (a concentración entre 1/4 y 1/8 respecto a la de quitosan), presentando las propiedades de dispersar el primer gel y hacer gelificar a su segundo componente en el momento en que ambos geles se mezclan.

Ambos geles se forman por separado disolviendo en ambos casos primero el agar en una solución acuosa muy caliente (a temperatura superior a los 80°C) y una vez que éste se ha disuelto bajando la temperatura (nunca por debajo de 40-45°C) y añadiendo el resto de los componentes; finalmente se les deja gelificar por incubación a baja temperatura (inferior a 300). Una vez sean formados ambos geles por separado, se trituran de manera grosera, se mezclan y posteriormente se trituran exhaustivamente facilitando la interacción entre el gelificante del gel B y el segundo polímero del gel A. Una vez producida esta mezcla interna de los dos geles se deja en reposo por un período conveniente de tiempo y a baja temperatura para que se forme así el gel mixto (A+B). Pasado este tiempo, que dependerá de las concentraciones de polímeros y de posibles efectos de las moléculas vehiculizadas sobre la gelificación se procede finalmente a la trituración exhaustiva y opcionalmente y en función de la formulación galénica final a un proceso de desecación por liofilización u otro método adecuado.

El principio activo a vehicular puede colocarse en el gel A o en el B o en ambos, dependiendo de factores tales como carga fónica, solubilidad, interferencia con el proceso de gelificación etc, objetivo (captación o dispersión). Su concentración dependerá también de dichos factores y puede estar entre el 0 y el 20% p/p en la mezcla de formación del gel respectivo.

Descripción detallada de la invención: Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del sistema objeto de la presente invención vacío (sin moléculas a vehicular)

Se describe a continuación la preparación del sistema de liberación controlada sin moléculas a vehicular. Tal como se ha descrito se fabrica en dos fases, con distinta concentración de polímeros en cada fase, fracción A y fracción B.

Una vez fabricadas ambas bases, estas se trituran y se mezclan a partes iguales. Fabricación de la fracción A (fórmula para 150 g p/p):

1º Se pesan cada uno de los Productos: Agar-agar 1.4 g, alginato sódico 0.6 g, agua purificada 148 g.

2º Se calienta hasta ebullición 140 g de agua purificada en un vaso de vidrio de 300 mL de capacidad, en un agitador magnético con calefacción.

3º Cuando alcance la ebullición, se incorpora poco a poco, el Agar-agar.

4º Una vez disuelto se mantiene la agitación y la calefacción durante cinco minutos.

5º Se corta la calefacción y se mantiene la agitación hasta que la temperatura baje a 70°C.

6º Cuando la temperatura sea de 70°C se añade, poco a poco y con agitación, el Alginato sódico hasta su completa disolución.

(Cuando se desee añadir un principio activo a esta fracción -ver ejemplos siguientes-, éste se añade esperando que tras la disolución completa del alginato la temperatura haya bajado cuando menos hasta 60°C -o hasta la temperatura máxima que el principio activo aguante- siempre que no sea inferior a 40-45°C)

7º Una vez disueltos los componentes, se completa con agua purificada hasta 150 g.

8º Se deja gelificar en nevera (aproximadamente a 4-10°C).

Fabricación de la fracción B (fórmula para 150 g p/p):

1º Se pesan cada uno de los productos: agar-agar 0.15 g, cloruro cálcico 0.1 g, agua purificada 149.75 g.

2º Se calienta hasta ebullición el agua purificada en un vaso de vidrio de 300 mL de capacidad, en un agitador magnético con calefacción.

3º Cuando alcance la ebullición, se incorpora poco a poco, el Agar-agar.

4º Una vez disuelto se mantiene la agitación y la calefacción durante cinco minutos.

5º Se corta la calefacción y se mantiene la agitación hasta que la temperatura baje a 50°C.

ES 2 299 280 A1

6º- Cuando la temperatura sea de 50°C se añade, con agitación, el cloruro cálcico que previamente se ha disuelto en agua (se añaden 3 mL de una solución al 3% en agua purificada).

(Cuando se desee añadir un principio activo a esta fracción -ver ejemplos siguientes-, éste se añade esperando que, tras la adición del cloruro cálcico, la temperatura haya bajado cuando menos hasta 50°C -o hasta la temperatura máxima que el principio activo aguante- siempre que no sea inferior a 40-45°C).

7º- Se completa con agua purificada hasta 150 g.

8º- Se deja gelificar en nevera (aproximadamente a 4-10°C).

Fabricación de la mezcla de las fracciones A y B.

1º- Una vez gelificadas ambas fracciones, se incorpora la fracción A, previamente troceada groseramente con una espátula, y la fracción B en un vaso de vidrio de 500 ml de capacidad.

2º- En una balanza, se ajusta el peso a 300 g con agua purificada.

3º- Se trituran los geles con un triturador Silverson. Para ello se introduce la cabeza del triturador sobrenadando el líquido 1 cm aprox.; en la posición indicada se tritura a velocidad media, hasta que desaparezcan los trozos. Se deja reposar el triturado unos 10 minutos, y se vuelve a triturar durante otros 10 minutos con la cabeza del triturador en el fondo del vaso a la misma velocidad.

4º- Se deja reposar en el vaso tapado, en nevera (aproximadamente a 4-10°C) durante 12-24 horas.

5º- Se tritura a temperatura ambiente en un triturador Silverson durante 10 minutos, con el cabezal del triturador en el fondo del vaso y a baja velocidad.

Preparación del producto liofilizado:

El proceso se realizará 48 horas después de finalizada la fabricación del producto sin liofilizar en nevera.

1º- Se introduce el producto en balones adecuados para liofilización, de modo que no ocupe más de 1/5 del volumen del balón.

2º- Se colocan los balones en congelador de -80°C y se espera hasta que el contenido esté congelado (aproximadamente 20-30 minutos).

3º- Se liofiliza, en liofilizador Telstar Cryodos (temperatura de condensador (-35°C) a (-40°C), vacío aprox. 1 p) o cualquiera similar.

4º- Una vez liofilizado, se retira del liofilizador y se conserva en frío (4°C).

La composición final puede deshidratarse por un procedimiento adecuado a la estabilidad del principio activo vehiculizado, tal como liofilización, desecación ó atomización, etc.

Comportamiento del sistema “*in vivo*”

Se describe a continuación el comportamiento de flotación del sistema objeto de la presente invención (Sistema FDS) en cerdos, con técnicas de gammagrafía a partir del producto marcado con ^{99m}Tc (según procedimientos descritos por ejemplo en SS Davis, JG Hardy, SP Newman, IR Wilding “Gamma scintigraphy in the evaluation of pharmaceutical dosage forms” Eur J Nuc Med 19, 971-986 (1992).

Marcaje del Sistema FDS

1- Marcaje del Sistema FDS con el radionúclido ^{99m}Tc (según la técnica descrita en J Steigman, G Meinken, P Richards “The reduction of pertechnetate-99 by stannous chloride-I. The stoichiometry of the reaction in HCl, in citrate buffer and ind DTPA buffer” Int J App Radiat Isotopes 26, 601-609 (1975)):

El marcaje del Sistema FDS se realizó directamente a través de enlaces fónicos a partir de una solución maestra que contiene el componente a marcar (8 mg/mL en agua) y una solución ácida de estaño como agente reductor del tecnecio. Las proporciones de los componentes de la solución de estaño así como los tiempos de incubación se fueron modificando hasta conseguir una buena eficiencia de marcaje (78-86%) con las mejores condiciones de estabilidad.

ES 2 299 280 A1

- 2- Determinación de la pureza radioquímica y la estabilidad del Sistema FDS mediante cromatografía ascendente y centrifugación midiendo la radioactividad en el sobrenadante (^{99m}Tc) y en el precipitado (Sistema FDS ^{99m}Tc). Posteriormente se dializó durante 6 horas con el objeto de eliminar las impurezas radioquímicas (tecnecio libre) previo a las pruebas “*in vivo*”.

Ensayos “*in vivo*”

El objetivo fue valorar el Sistema FDS marcado con ^{99m}Tc a través de estudios isotópicos de vaciamiento gástrico en un modelo animal de experimentación utilizando, cerdos de la raza Landrace-Large-white adecuada para extrapolar los resultados experimentales a la especie humana. En cada animal se realizaron tres experiencias (3 estudios isotópicos dinámicos de vaciamiento gástrico):

- 1- Control Negativo: Para determinar el patrón de vaciamiento gástrico y los valores de referencia de normalidad para cada uno de los animales de experimentación.
- 2- Sistema FDS marcado en un total de 8 animales.
- 3- Control negativo con Sistema FDS no marcado, con el objeto de comprobar que el Sistema FDS “*per se*” no altera el vaciamiento gástrico.

Para la valoración del vaciamiento gástrico los animales se colocaron en una gammacámara de doble cabezal en decúbito supino adquiriendo imágenes de forma dinámica en proyección dorsal y ventral durante todo el tiempo que duró el estudio. (7 horas).

Una vez adquirido el estudio se obtuvieron las curvas de vaciamiento gástrico (curvas de actividad/tiempo corregidas por el decaimiento radiactivo del radionúclido ^{99m}Tc) para determinar:

- A) Patrón de vaciamiento gástrico para líquidos de los animales de experimentación.
- B) Patrón de vaciamiento gástrico del producto, analizando: El comportamiento gástrico del producto, si existen modificaciones en el vaciamiento gástrico respecto al control y el tiempo de permanencia del producto en el estómago.

Para la valoración de los resultados se calcularon a partir de las desintegraciones por segundo corregidas por el “decaimiento radiactivo” existentes en tiempos prefijados (cada 15 minutos, desde el inicio hasta el final del estudio) las siguientes variables: El % de retención gástrico de actividad a lo largo del estudio, Área: Actividad media por 15 minutos, Área acumulada: Actividad media por 15 minutos acumulada, Área posible: Es el área de la curva (variable determinada a partir de la variable área y área acumulada).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

1. El tiempo medio (tiempo en que se ha eliminado la mitad de la actividad) fue de 18 minutos para el grupo control, mientras que en el grupo Sistema FDS marcado después de 4 horas aún no se había eliminado la mitad de la actividad.
2. El porcentaje de actividad media que permanece en el estómago fue en el grupo control y en el grupo control-sistema FDS de un 24% y un 30% a la hora y de un 11 y un 12% a las cuatro horas respectivamente, mientras que en los estudios realizados con el sistema FDS marcado fue de un 7.3% a la hora, un 62% a las cuatro horas y un 47% después de 7 horas.
3. El área total bajo la curva expresada en proporción (proporción del área posible) fue de 0.24 y 0.28 para el grupo control y el grupo control-sistema FDS respectivamente frente a un 0.7 del grupo sistema FDS.

De estos resultados se puede concluir:

1. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre el grupo control y el grupo sistema FDS tanto en el porcentaje de actividad como en el área posible en todos los intervalos de tiempo.
2. El grupo control y el grupo control- sistema FDS siguen un patrón de vaciamiento gástrico semejante no existiendo entre ellos diferencias estadísticamente significativas.
3. El sistema FDS marcado permanece en el estómago después de 7 horas de su administración, a diferencia del grupo control.
4. El sistema FDS “*per se*” no altera la dinámica gástrica.

El sistema FDS descrito en el ejemplo anterior se puede emplear para vehiculizar o dispersar distintos principios activos, como se muestra en los siguientes ejemplos:

ES 2 299 280 A1

Ejemplo 2

Preparación del sistema objeto de la presente invención vehiculizando paracetamol (Sistema FDS-Paracetamol)

- 5 Se prepara el sistema FDS-paracetamol según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 agregando el paracetamol:
- a) en cantidades iguales a la fracción A y a la B hasta un contenido final del 1% p/p en la mezcla de preparación.
 - 10 b) añadiendo el producto paracetamol a la fracción A hasta un total del 0.25% p/p en la mezcla de preparación.
 - c) Añadiendo el paracetamol a la fracción A hasta un contenido del 0.5% p/p en la mezcla de preparación.

15 *Estudios de cesión del paracetamol del sistema FDS-paracetamol*

Los estudios de cesión se efectuaron por diálisis a 37°C contra jugo gástrico artificial sin pepsina (7 ml HCl con d 1.19 y 2 g NaCl en 1 L de agua MilliQ y con el producto sistema FDS-Paracetamol previamente reconstituidos con agua MilliQ a concentraciones entre 5 y 20 mg/mL, usando como referencia paracetamol libre a una concentración de 20 10 mg/mL en agua MilliQ.

Las valoraciones de paracetamol se efectuaron con una curva patrón de paracetamol de 100 mg/mL en agua MilliQ determinada por valoración espectroscópica de absorbancia a 243 nm.

- 25 Se produce un efecto de liberación retardado especialmente en las preparaciones en las que la concentración de paracetamol en la mezcla de preparación estaba entre 0.25 y 0.5% (p/p) y con una velocidad de cesión del 75% respecto del control de modo que la liberación total de la dosis se produciría en 2.0-2.5 horas (tiempo inferior al de permanencia del vehículo en el estómago).

30 Ejemplo 3

Preparación del sistema objeto de la presente invención vehiculizando riboflavina 5 fosfato (Sistema FDS-Riboflavina)

- 35 Se prepara el sistema FDS-riboflavina según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 agregando la riboflavina 5 fosfato en cantidades iguales a la fracción A y a la B hasta un contenido final del 0.1% p/p en la mezcla de preparación. Una vez obtenido el Sistema FDS-riboflavina liofilizado se encapsula en cápsulas de gelatina dura de modo que el contenido en riboflavina 5 fosfato por cápsula sea de 6 mg.

40 *Estudios de cesión de la riboflavina 5 fosfato del sistema FDS-riboflavina*

Se efectúa empleando el producto Sistema FDS - Riboflavina encapsulado, estudiando la cesión a jugo gástrico artificial (de acuerdo a ejemplo 2) a 37°C y con riboflavina 5 fosfato libre en cápsulas de gelatina como referencia. La riboflavina 5 fosfato se cuantifica espectrofluorimétricamente (excitando a 267±5 nm y leyendo la emisión a 520±5 45 nm) interpolando en la correspondiente recta patrón.

En las condiciones descritas FDS libera un 25% de la Riboflavina a las 3 horas, mientras que el control de liberación es total a los 15 minutos.

50 Ejemplo 4

Preparación del sistema objeto de la presente invención vehiculizando ibuprofeno (Sistema FDS - Ibuprofeno)

- 55 El sistema FDS-Ibuprofeno se prepara según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 añadiendo el Ibuprofeno en la fracción A hasta un contenido final del 6.6% p/p en la mezcla de preparación.

Estudios de cesión del ibuprofeno del sistema FDS-ibuprofeno

- 60 Se realizan estudiando la liberación del Ibuprofeno o en tampón fosfato 20 mM pH 7.4 a 37°C y con Ibuprofeno libre como referencia. El Ibuprofeno se cuantifica espectrofotométricamente por absorbancia a 265 nm, interpolando en la correspondiente recta patrón.

En las condiciones del ensayo se produce una liberación gradual del Ibuprofeno, liberándose el 75% del contenido 65 en 2 horas, mientras que el Ibuprofeno libre se disuelve en 5 minutos en el citado tampón.

ES 2 299 280 A1

Ejemplo 5

Preparación del sistema objeto de la presente invención vehiculizando gentamicina (Sistema FDS - Gentamicina)

- 5 El sistema FDS-Gentamicina se prepara según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 añadiendo la Gentamicina en la fracción B hasta un contenido final del 0.8% p/p en la mezcla de preparación.

Estudios de la unión de la gentamicina al sistema FDS

- 10 Se estudia la liberación de Gentamicina del sistema FDS-Gentamicina introduciendo en una columna de vidrio el sistema FDS-Gentamicina -como si de un soporte cromatográfico se tratara- y eluyendo bien con tampón fosfato 20 mM pH 7.4 o con jugo gástrico artificial (según el ejemplo 2). La gentamicina se valora tras reacción con orto-ftaldehído y separación por HPLC con columna de C18, detectando a 330 nm.

- 15 En las condiciones del ensayo la gentamicina no se libera del sistema FDS-Gentamicina con tampón fosfato y son necesarios más de 3 volúmenes de jugo gástrico para eluirla, lo que demuestra la interacción con el sistema.

Ejemplo 6

- 20 *Preparación del sistema objeto de la presente invención dispersando magaldrato (Sistema FDS-Magaldrato)*

- Tal como se describe en la Descripción General de la Invención el sistema FDS permite no solamente obtener un efecto retardado a partir de la unión preferente a un gel mixto hidrofílico con capacidad de flotación/retención sino
25 que también permite la optimización de formulaciones galénicas en la que el blanco terapéutico de algún componente del TGI en concreto el estómago. En el caso de los antiácidos neutralizantes la diferencia fundamental con los otros principios activos ensayados es que la cantidad de principio activo a vehiculizar es mucho mayor y por lo tanto la misión del gel mixto hidrofílico FDS es, más que retener, dispersar el agente neutralizante, del modo de obtener una distribución homogénea en la cavidad gástrica optimizando de dicha manera el aprovechamiento de los equivalentes
30 de neutralización del agente neutralizante.

El sistema FDS-Magaldrato se prepara del siguiente modo:

- 35 A) Se obtienen 355 g y 200 g de las fracciones A y B, respectivamente, tal y como se describe en el ejemplo 1, añadiendo magaldrato a la fracción A hasta una concentración final del 10% (p/p de la mezcla de obtención) y a la fracción B hasta una concentración final del 18% (p/p de la mezcla de obtención), dejándolas gelificar tal y como se indica en el ejemplo 1.
- 40 B) Se prepara 125 g de una fracción C constituida por una suspensión acuosa de magaldrato al 19% p/p.
- C) Se juntan las fracciones A, B y C y se procesan del mismo modo que se procesaba la mezcla de las fracciones A y B descrita en el ejemplo 1, constituyendo la mezcla de las tres el producto final, que no se liofiliza. [En la preparación final y antes de su procesamiento se puede o no agregar un generador de CO₂ tal como Na₂CO₃].

- 45 *Evaluación de la velocidad neutralizante del sistema FDS-magaldrato “versus” la velocidad neutralizante de magaldrato*

- 50 El sistema FDS-Magaldrato es capaz de neutralizar una misma cantidad de clorhídrico “*in vitro*”, para iguales cantidades de principio activo, a una velocidad entre 10 y 20 veces superior a la de Magaldrato, lo que indica una gran eficacia en la dispersión del principio activo.

Evaluación farmacológica de la capacidad neutralizante del sistema FDS-magaldrato “versus” magaldrato control

- 55 La capacidad neutralizante de la formulación Sistema FDS-Magaldrato fue evaluada “*in vivo*” en un modelo con cerdos (raza Landrace-large-white) de 16-18 kg. de peso. La acidez intragástrica se evaluó mediante un pHmetro digital conectado a un catéter de pH calibrado con dos sensores separados 5 cm entre sí que permiten detectar el pH en dos sectores diferentes del estómago. Para la evaluación del pH se realizó una fístula entre el estómago y la cavidad abdominal. En cada animal se realizaron estudios basales y con posterioridad y durante 3 días y el día de la
60 prueba los animales recibieron el producto antiácido mediante una sonda. Los productos fueron: placebo, magaldrato-referencia, y Sistema FDS- magaldrato. Los animales permanecieron en ayunas desde el día anterior a la prueba. El pH intragástrico se registró de manera continua durante 12 horas (1 registro cada 4 segundos).

- 65 Los resultados obtenidos se expresan como “*tiempo de neutralización*” que se define como el tiempo de retorno al pH inicial. Los valores medios fueron de 47 minutos para el magaldrato de referencia y de 110 minutos para el Sistema FDS-magaldrato. Este resultado confirma, en un modelo animal extrapolable a humanos la optimización farmacológica obtenida a través de la vehiculización en el sistema FDS.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso galénico capaz de vehiculizar distintos principios activos por vía oral, **caracterizada** por comprender dos polímeros de naturaleza sacarídica hidrofílicos, capaces de gelificar para formar dos geles, constituido el primer gel A (de retención) por agar a alta concentración y por un segundo componente, y el segundo gel B (de dilución) por agar a baja concentración y por el reactivo de gelificación del segundo componente del primer gel.

2. Composición de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el segundo componente del gel A puede ser un tipo de alginato o chitosano.

3. Composición de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el componente del gel B, agente químico de la gelificación del segundo componente del primer gel es ó cloruro cálcico ó tripolifosfato sódico respectivamente.

4. Composición de acuerdo a la reivindicación 1 en la que el principio activo a vehiculizar puede incorporarse previamente a la respectiva gelificación, al gel A, al gel B ó a ambos, dependiendo en cada caso de las particulares interacciones del principio activo del que se trate con los polímeros a gelificar.

5. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que, cuando el principio activo es un antiácido, este se puede colocar en ambos geles, pudiéndose incorporar a la formación galénica antiácido libre.

6. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el principio activo a vehiculizar puede ser antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, analgésicos como paracetamol, moléculas conteniendo grupos amino como aminoglicósidos o analgésicos centrales, cimetidina y antagonistas H2.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 es la que una vez incorporado el principio activo la formación final puede mantenerse húmeda o seca.

8. Procedimiento para la fabricación de la composición de acuerdo a la reivindicación 1 en la que la trituration del gel A y del gel B es gruesa y en el que, luego de triturados, se procede a su mezcla y que, con posterioridad a dicha mezcla se procede a una mezcla íntima por trituration fina y al que con posterioridad a dicha mezcla íntima mediante trituration se deja en reposo y a baja temperatura el gel mixto para facilitar así la interacción entre el segundo componente del gel A y el componente gelificante ubicado en el gel B.

9. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 8 en el que la temperatura de reposo puede ser entre 4 y 10°C.

10. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 8 en el que el tiempo de reposo puede estar comprendido entre 12 a 24 horas.

11. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 8 en que ,el principio activo a vehiculizar puede ser incorporado en el gel A ó en el gel B ó en ambos.

12. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 8 en el que la composición final puede deshidratarse por un procedimiento adecuado a la estabilidad del principio activo vehiculizado, tal como liofilización o desecación, atomización, etc.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 299 280

⑫ Nº de solicitud: 200100492

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 01.03.2001

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **A61K 47/36** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1004310 A1 (OHKURA PHARMACEUTICAL CO, LTD.) 31.05.2000, ejemplo 8, tabla 8.	1,2,4,6,7
X	EP 297978 A1 (FOREST LABORATORIES, INC) 04.01.1989, página 3, líneas 16-36; ejemplo 6.	1,4-7
X	JP 10014511 A (NISHIKAWA RUBBER CO LTD) 20.01.1998, (resumen) [en línea] [recuperado el 18.04.2008] Recuperado de EPO EPODOC DATABASE.	1,2,7
X	WO 9739115 A1 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.) 23.10.1997, ejemplo 2.	1-4,7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

18.04.2008

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/1