

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 356**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07863252 .8**

96 Fecha de presentación: **26.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2182917**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **COMPOSICIÓN DE RETENCIÓN GÁSTRICA BASADA EN UN PRODUCTO DE REACCIÓN
HIDROSOLUBLE PROCEDENTE DE UN PRECURSOR QUE CONTIENE UN GRUPO VINILO.**

30 Prioridad:
06.07.2007 US 948216 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
**BASF CORPORATION
100 CAMPUS DRIVE
FLORHAM PARK, NJ 07932, US**

72 Inventor/es:
**ALI, Shaukat;
SANTOS, Carlos y
QUADIR, Anisul**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 356 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de retención gástrica basada en un producto de reacción hidrosoluble procedente de un precursor que contiene un grupo vinilo

Solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud de patente reivindica prioridad y todas las ventajas respecto de la solicitud de patente provisional estadounidense con n.º de serie 60/948.216, que fue presentada el 6 de julio de 2007.

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

- 10 La presente invención se refiere en general a una composición de retención gástrica. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición de retención gástrica que incluye un componente de excipiente y un componente de ingrediente activo. La composición de retención gástrica se usa como un sistema flotante de administración de fármacos (FDDS).

2. Descripción de la técnica relacionada

- 15 Comúnmente, las composiciones medicinales se administran en dosis a un cuerpo para curar, minimizar y/o prevenir los síntomas de una enfermedad y/o una lesión. Las composiciones medicinales se pueden administrar de muchos modos diferentes. Por ejemplo, es posible administrar una composición medicinal oralmente en forma de líquido o comprimido para que sea absorbida por el estómago, por inhalación en forma de vapor en un pulmón o mediante inyección en forma de líquido en una vena o un músculo. La administración oral de composiciones medicinales se debe más comúnmente a facilitar la administración y aumentar la adaptabilidad al paciente.

- 20 Las composiciones medicinales pueden ser útiles para una liberación inmediata o prolongada y/o sostenida en el cuerpo. Las composiciones de liberación inmediata proporcionan una dosis completa tras su administración. Por el contrario, las composiciones de liberación prolongada y/o sostenida permiten una entrada prolongada y continua de la dosis en el cuerpo. Las composiciones de liberación prolongada y/o sostenida se pueden clasificar además según su función. Por ejemplo, una composición de retención gástrica es una composición de liberación prolongada y/o sostenida que permanece en el estómago durante un tiempo de residencia prolongado para permitir la administración de la dosis controlada tanto temporal como espacialmente. Por lo común, las composiciones de retención gástrica se seleccionan para aplicaciones que requieren una mayor solubilidad en un medio de pH bajo, tal como el estómago.

- 30 Las composiciones de retención gástrica se pueden usar como sistemas flotantes de administración de fármacos, en los que la composición de retención gástrica flota por los jugos gástricos del estómago. Los sistemas flotantes de administración de fármacos son menos propensos a ser expulsados del estómago prematuramente en comparación con otras composiciones de liberación prolongada y/o sostenida, pues los sólidos son comúnmente expulsados del estómago antes que los jugos gástricos.

- 35 Las composiciones de retención gástrica se pueden producir mediante granulación húmeda o granulación seca y, comúnmente, comprenden un ingrediente activo y al menos un excipiente, tal como un aglutinante, un revestimiento, una carga o un lubricante. La granulación húmeda se realiza mediante la adición de un aglutinante líquido al ingrediente activo para producir un granulado húmedo, el cribado del granulado húmedo en sedimentos, el secado y la adición de un lubricante seco a los sedimentos y la compresión de los sedimentos en un molde para formar comprimidos. Por el contrario, la granulación seca se realiza sobre una prensa o un rodillo compactador, usando únicamente ingredientes activos y excipientes. La granulación seca es útil para los ingredientes activos que son sensibles a la humedad y, por lo común, se escoge para aquellas aplicaciones que requieren menores tiempos de procesamiento, un equipo simplificado, y menores gastos de equipo y materias primas.

- 45 Muchas composiciones de retención gástrica existentes incluyen excipientes que comprenden ingredientes generadores de gas, tales como bases inorgánicas y ácidos orgánicos. Tales ingredientes generadores de gas reaccionan con la humedad ambiental, y contribuyen a la inestabilidad y la disolución prematura de las composiciones de retención gástrica durante su almacenamiento.

- 50 Además, muchas composiciones de retención gástrica existentes tienen densidades aparentes mayores que los jugos gástricos. Las densidades aparentes mayores evitan que floten en los jugos gástricos. Sin la flotación en los jugos gástricos, las composiciones de retención gástrica son expulsadas prematuramente del estómago evitando que permanezcan durante un tiempo de residencia adecuado para su absorción en el cuerpo.

Además, muchas composiciones de retención gástrica existentes son propensas a la absorción de la humedad. La absorción de la humedad puede disminuir la eficacia de los ingredientes activos, alterar una composición química de los ingredientes activos y/o contribuir a la inestabilidad y la disolución prematura de las composiciones de retención gástrica durante su almacenamiento y/o administración.

5 Finalmente, muchas composiciones de retención gástrica existentes presentan bajas propiedades de unión. Las bajas propiedades de unión requieren que las composiciones de retención gástrica se produzcan mediante granulación húmeda, lo que aumenta los tiempos de procesamiento, así como los gastos de equipo y materias primas en comparación con la granulación seca.

10 Debido a las insuficiencias de las composiciones de retención gástrica existentes, sigue existiendo la oportunidad de proporcionar una composición de retención gástrica que mejore las composiciones de retención gástrica existentes.

Resumen de la invención y ventajas

15 La presente invención proporciona una composición de retención gástrica que comprende una mezcla que comprende un componente de ingrediente activo y un componente de excipiente. El componente de excipiente comprende un primer producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo, y un copolímero de un polialquilenglicol y un segundo producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo. El primer producto de reacción hidrosoluble y el segundo producto de reacción hidrosoluble pueden ser iguales o diferentes.

20 La presente invención también proporciona un procedimiento para formar la composición de retención gástrica. Para el procedimiento, se proporciona tanto el componente de ingrediente activo como el componente de excipiente. El componente de ingrediente activo y el componente de excipiente se mezclan para formar una mezcla. Se agrega la mezcla para formar un agregado y el agregado se granula en seco para formar una pluralidad de gránulos que son procesados para formar la composición de retención gástrica.

25 El componente de excipiente de la composición de retención gástrica presenta excelentes propiedades de unión, lo que permite la producción de la composición de retención gástrica mediante granulación seca para minimizar los tiempos de procesamiento, y los gastos de equipo y materias primas. La composición de retención gástrica también presenta una mayor dureza, que disminuye la friabilidad, evita una formación excesiva de polvo y permite el procesamiento eficiente de la composición de retención gástrica.

30 El componente de excipiente de la composición de retención gástrica está, por lo común, sustancialmente libre de ingredientes generadores de gas, tales como bases inorgánicas y ácidos orgánicos. Por lo tanto, la composición de retención gástrica presenta una excelente resistencia a la absorción de la humedad y, comúnmente, permanece estable durante su almacenamiento.

35 El componente de excipiente de la composición de retención gástrica presenta una excelente hidrosolubilidad, lo que permite la eficaz disolución y absorción de la composición de retención gástrica en el estómago. La composición de retención gástrica tiene, comúnmente, una densidad aparente más baja que la de los jugos gástricos y, por tanto, normalmente, flota en los jugos gástricos del estómago. Por lo tanto, lo común es que la composición de retención gástrica tenga una liberación prolongada y/o sostenida, i.e., un tiempo de residencia adecuado en el estómago para su absorción, y que no sea expulsada prematuramente desde el estómago sin ser absorbida.

Breve descripción de las figuras

El resto de ventajas de la presente invención se comprenderá fácilmente a medida que se vaya entendiendo mejor la presente invención en referencia a la siguiente descripción detallada considerada en relación con las figuras anexas, en las que:

45 La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra en general un procedimiento para formar una composición de retención gástrica.

La Figura 2 es una gráfica que ilustra la dureza en función de la fuerza de compresión de los comprimidos que comprenden un componente de excipiente de la presente invención y de los comprimidos que comprenden un componente de excipiente convencional;

50 La Figura 3 es una gráfica que ilustra el tiempo de demora en función de la fuerza de compresión de los comprimidos que comprenden un componente de excipiente de la presente invención y de los comprimidos que comprenden un componente de excipiente convencional;

La Figura 4 es una gráfica que ilustra la dureza en función de la cantidad de componente de excipiente de la presente invención de los comprimidos a fuerzas de compresión variables;

La Figura 5 es una gráfica que ilustra el porcentaje de componente de ingrediente activo liberado en función del tiempo para la composición de retención gástrica de la presente invención en comparación con una composición convencional;

La Figura 6 es una gráfica que ilustra el tiempo de demora en función de la fuerza de compresión para la composición de retención gástrica de la presente invención en el agua, un líquido que tiene un pH de 1,2 y un líquido que tiene un pH de 7,2;

La Figura 7 es una gráfica que ilustra el porcentaje de componente de ingrediente activo liberado en función del tiempo para la composición de retención gástrica de la presente invención que comprende un componente de ingrediente activo poco soluble; y

La Figura 8 es una gráfica que ilustra el porcentaje de componente de ingrediente activo liberado en función del tiempo para la composición de retención gástrica de la presente invención que comprende un componente de ingrediente activo hidrosoluble.

Descripción detallada de la invención

En la Figura 1, se exponen en general una composición de retención gástrica 10 y un procedimiento para formar la composición de retención gástrica 10. La composición de retención gástrica 10 se puede usar como un sistema flotante de administración de fármacos (FDDS), en el que la composición de retención gástrica 10 flota por los jugos gástricos del estómago. Sin embargo, se entiende que la composición de retención gástrica 10 y el procedimiento de la presente invención pueden tener aplicaciones aparte de los sistemas flotantes de administración de fármacos, tales como sistemas bioadhesivos de administración de fármacos.

La composición de retención gástrica 10 de la presente invención comprende una mezcla 12 que comprende un componente de ingrediente activo 14 y un componente de excipiente 16. El componente de ingrediente activo 14 es comúnmente útil para curar, minimizar y/o prevenir los síntomas de una enfermedad y/o una lesión. Como tal, el componente de ingrediente activo 14 puede ser cualquier componente de ingrediente activo conocido en la técnica. El experto en la técnica puede elegir el componente de ingrediente activo 14 en base a un síntoma que se vaya a curar, minimizar o prevenir. Los componentes de ingredientes activo adecuados incluyen, pero no se limitan a, antiácidos, inhibidores del reflujo, antiflatulantes, antidopaminérgicos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor del hidrógeno, citoprotectores, análogos de la prostaglandina, laxantes, antiespasmódicos, antidiarreicos, secuestrantes de ácidos biliares, opioides, bloqueadores del receptor beta, bloqueadores del canal del calcio, diuréticos, glucósidos cardiacos, antiarrítmicos, nitratos, antianginales, vasoconstrictores, vasodilatadores, activadores periféricos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina, bloqueadores alfa, anticoagulantes, heparinas, antiplaquetas, fibrinolíticos, antihemofílicos, hemostáticos, agentes hipolipemiantes, estatinas, antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos, anticonvulsivos, antiepilépticos, estimulantes, relajantes musculares, neuromusculares, anticolinesterasa, fungicidas, analgésicos, antibióticos, antihistaminas, esteroides, hormonas, anticonceptivos, complementos, vitaminas y antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES). El componente de ingrediente activo 14 puede ser hidrosoluble o poco soluble. Se entenderá que las expresiones "hidrosoluble" y "poco soluble" se refieren a una capacidad o a una incapacidad, respectivamente, del componente de ingrediente activo para disolverse en agua a una temperatura y una presión estándar. En una realización, el componente de ingrediente activo 14 es un analgésico. Un ejemplo específico de componente de ingrediente activo 14 es el ibuprofeno, comercialmente disponible en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey.

El componente de ingrediente activo 14 se dispersa comúnmente con el componente de excipiente 16 en la mezcla 12, como se expone más detalladamente a continuación. Es decir, el componente de ingrediente activo 14 se puede distribuir de manera sustancialmente uniforme por la mezcla 12. Se entenderá que la expresión "de manera sustancialmente uniforme" significa que una primera muestra cualquiera y una segunda muestra cualquiera de la mezcla 12 comprenderá una cantidad aproximadamente igual de componente de ingrediente activo 14 y, por tanto, una cantidad aproximadamente igual de componente de excipiente 16. En una realización, el componente de excipiente 20 no encapsula al componente de ingrediente activo 10. Es decir, el componente de excipiente 20 no es un revestimiento. El componente de ingrediente activo 14 está, comúnmente, en forma de polvo, i.e., en forma de partículas finas que están sustancialmente libres de humedad y no están cementadas entre sí. Se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de humedad" significa que el componente de ingrediente activo 14 incluye menos de 0,50 partes en peso de humedad en base a 100 partes en peso del componente de ingrediente activo 14. El componente de ingrediente activo 14 tiene, comúnmente, un tamaño de partícula de 25 a aproximadamente 1.000 μm .

5 Comúnmente, el componente de ingrediente activo 14 está presente en la composición de retención gástrica 10 en forma de sal o en forma libre en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 85, más comúnmente, de aproximadamente 5 a 50 partes en peso en base a 100 partes en peso de la composición de retención gástrica 10. Cualquier experto en la técnica elige comúnmente la cantidad del componente de ingrediente activo 14 presente en la composición de retención gástrica 10 en base a la intensidad del síntoma que se vaya a curar, minimizar o prevenir mediante la composición de retención gástrica 10.

Comúnmente, el componente de excipiente 16 es útil como vehículo del componente de ingrediente activo 14 y para aumentar la composición de retención gástrica 10. Tal aumento de la composición de retención gástrica 10 puede incluir, pero no se limita a, la unión, carga y/o lubricación de la composición de retención gástrica 10.

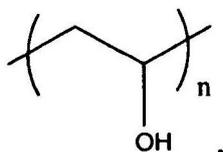
10 Por lo común, el componente de excipiente 16 también está en forma de polvo, i.e., en forma de partículas finas que están sustancialmente libres de humedad y no están cementadas entre sí. Se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de humedad" significa que el componente de excipiente 16 incluye menos de 0,50 partes en peso de humedad en base a 100 partes en peso del componente de excipiente 16. El componente de excipiente 16 tiene comúnmente un tamaño de partícula de 100 a aproximadamente 1.000 μm .

15 Comúnmente, el componente de excipiente 16 comprende un primer producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo y un copolímero de un polialquileno, y un segundo producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo. El primer grupo de reacción hidrosoluble y el segundo grupo de reacción hidrosoluble pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, el primer producto de reacción hidrosoluble y el segundo producto de reacción hidrosoluble pueden ser cada uno alcohol polivinílico o puede que sólo el primer producto de reacción hidrosoluble sea alcohol polivinílico. De igual manera, puede que sólo el segundo producto de reacción hidrosoluble sea alcohol polivinílico. Lo común es que tanto el primer producto de reacción hidrosoluble como el segundo producto de reacción hidrosoluble sean alcohol polivinílico. Se entenderá que el término "hidrosoluble" se refiere a una capacidad del primer producto de reacción hidrosoluble y del segundo producto de reacción hidrosoluble para disolverse en agua a una temperatura y una presión estándar. Una concentración del primer producto de reacción hidrosoluble es, comúnmente, de aproximadamente 40 g del primer producto de reacción hidrosoluble por cada 100 ml de agua. Una concentración del segundo producto de reacción hidrosoluble es, comúnmente, de aproximadamente 45 g del segundo producto de reacción hidrosoluble por cada 100 ml de agua.

20 El componente de excipiente 16 puede comprender alcohol polivinílico y un copolímero de alcohol polivinílico y un polipropilenglicol. Comúnmente, el componente de excipiente 16 comprende alcohol polivinílico y un copolímero de alcohol polivinílico y un polipropilenglicol, i.e., un copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero de PVA-PEG).

30 Sin pretender quedar vinculados a la teoría, se cree que el alcohol polivinílico proporciona dureza a la composición de retención gástrica 10 que comprende el componente de excipiente 16. Una mayor dureza disminuye la friabilidad, i.e., disminuye la probabilidad de desmenuzamiento, evita la formación excesiva de polvo y permite el procesamiento eficiente de la composición de retención gástrica 10. El alcohol polivinílico comúnmente también proporciona resistencia a la absorción de la humedad y excelentes propiedades de unión a la composición de retención gástrica 10 que comprende el componente de excipiente 16 según lo descrito más detalladamente a continuación. Por lo común, el primer producto de reacción hidrosoluble y el segundo producto de reacción hidrosoluble tienen cada uno independientemente un peso molecular medio en peso de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 200.000 daltons. Se entenderá que el alcohol polivinílico, por lo común, tiene una viscosidad dinámica que varía según el peso molecular medio en peso. Es decir, un alcohol polivinílico de baja calidad tiene una viscosidad comparativamente baja de aproximadamente 4 a aproximadamente 7×10^{-6} kPa.s a 20°C y un peso molecular medio en peso menor o igual a aproximadamente 30.000 daltons. Un alcohol polivinílico de calidad media tiene, por lo común, una viscosidad comparativamente media de aproximadamente 21 a aproximadamente 33×10^{-6} kPa.s a 20°C y un peso molecular medio en peso de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 130.000 daltons. Un alcohol polivinílico de calidad alta tiene una viscosidad comparativamente elevada de aproximadamente 40 a aproximadamente 65×10^{-6} kPa.s a 20°C y un peso molecular medio en peso de a proximadamente 130.000 a aproximadamente 200.000 daltons.

50 Los ejemplos de alcoholes polivinílicos adecuados a efectos de la presente invención tienen, comúnmente, la estructura general:

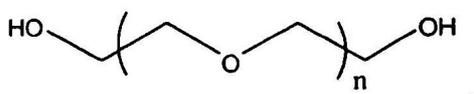


en la que n es de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000. Por lo común, el alcohol polivinílico es el primer producto de reacción hidrosoluble y el segundo producto de reacción hidrosoluble producidos a partir del precursor que comprende un grupo vinilo. Más específicamente, el alcohol polivinílico se produce comúnmente mediante la hidrólisis de acetato de polivinilo. El acetato de polivinilo se produce comúnmente mediante la polimerización del precursor que comprende un grupo vinilo, i.e., acetato de vinilo. Hay un alcohol polivinílico adecuado que se encuentra comercialmente disponible con el nombre comercial Celvol® en Celanese de Calvert City, Kentucky. Comúnmente, el alcohol polivinílico se encuentra presente en el componente de excipiente 16 en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 85 partes en peso en base a 100 partes en peso del componente de excipiente 16.

El alcohol polivinílico del copolímero de PVA-PEG puede ser cualquier alcohol polivinílico adecuado expuesto anteriormente. El alcohol polivinílico del copolímero de PVA-PEG puede ser igual o diferente del alcohol polivinílico del componente de excipiente 16. Comúnmente, el alcohol polivinílico tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 30.000 daltons. El alcohol polivinílico i.e., el segundo producto de reacción hidrosoluble, se encuentra, por lo común, presente en el copolímero de PVA-PEG en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 partes en peso en base a 100 partes en peso del copolímero de PVA-PEG.

Comúnmente, el copolímero es un copolímero de injerto. Es decir, el copolímero comprende, por lo común, cadenas poliméricas laterales y cadenas poliméricas principales formadas por un producto de reacción del alcohol polivinílico y del polietilenglicol (un copolímero de injerto de PVA-PEG). El copolímero de injerto tiene, comúnmente, una proporción de peso del segundo producto de reacción hidrosoluble con respecto al polialquilenglicol de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. Más específicamente, el copolímero de injerto de PVA-PEG tiene, comúnmente, una proporción de peso del alcohol polivinílico con respecto al polialquilenglicol de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. Comúnmente, el copolímero de injerto de PVA-PEG tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 40.000 a aproximadamente 50.000 daltons.

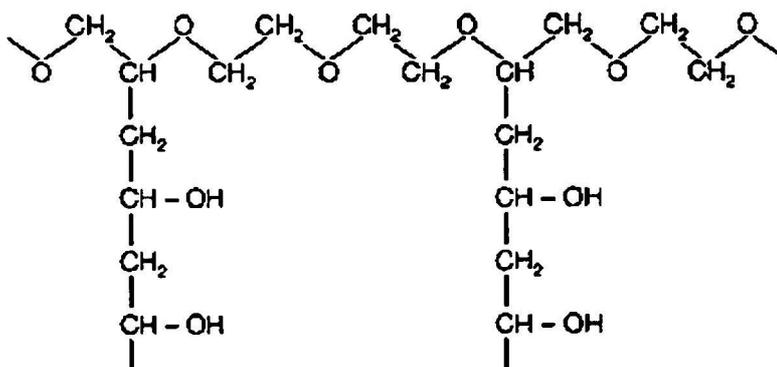
Sin pretender quedar vinculados a la teoría, se cree que el polietilenglicol proporciona hidrosolubilidad al componente de excipiente 16. Una hidrosolubilidad excelente permite la disolución y la absorción eficaces de la composición de retención gástrica 10 en el estómago. Comúnmente, el polietilenglicol tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 200 a aproximadamente 12.000. Los ejemplos de polietilenglicoles adecuados a efectos de la presente invención tienen, por lo común, la estructura general:



en la que n es de 22,3 a 32,5. El polietilenglicol se produce comúnmente mediante la polimerización del óxido de etileno. Hay un polietilenglicol adecuado que se encuentra comercialmente disponible con el nombre comercial Lutrol® E en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey.

Por lo común, el polietilenglicol se encuentra presente en el copolímero de PVA-PEG en una cantidad de 5 a 30, más comúnmente, de 20 a 28 partes en peso en base a 100 partes en peso del copolímero de PVA-PEG. Más específicamente, el copolímero de PVA-PEG tiene, comúnmente, una proporción de peso del alcohol polivinílico con respecto al polietilenglicol de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1.

Los ejemplos de copolímeros de PVA-PEG adecuados a efectos de la presente invención tienen, por lo común, la estructura general:

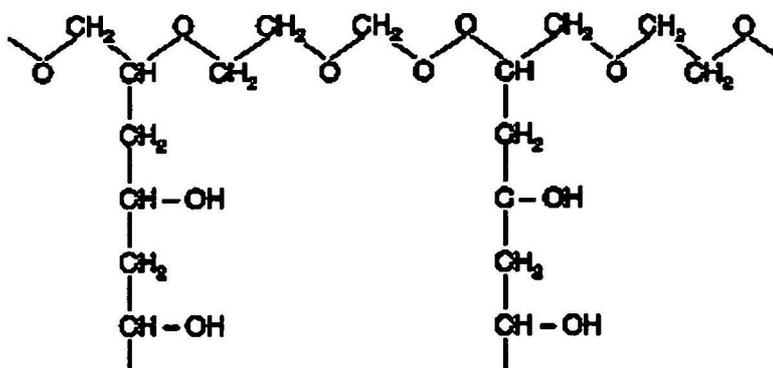


Hay un copolímero de PVA-PEG adecuado comercialmente disponible con el nombre comercial Kollicoat® IR en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. Comúnmente, el copolímero de PVA-PEG se encuentra presente en el componente de excipiente 16 en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 partes en peso en base a 100 partes en peso del componente de excipiente 16.

5 El componente de excipiente 16 de la presente invención está, por lo común, sustancialmente libre de ingredientes generadores de gas, tales como bases inorgánicas y ácidos orgánicos. La expresión "sustancialmente libre de ingredientes generadores de gas" pretende significar que el componente de excipiente 16 tiene, comúnmente, como media, menos de 0,01 partes en peso de bases inorgánicas y ácidos orgánicos en base a 100 partes en peso del componente de excipiente 16. Como tal, comúnmente, la composición de retención gástrica 10 permanece estable durante su almacenamiento, pues los ingredientes generadores de gas pueden reaccionar con la humedad ambiental para crear dióxido de carbono, y contribuir a la inestabilidad y la disolución prematura de la composición de retención gástrica 10 durante su almacenamiento.

15 Como el componente de excipiente 16 comprende, comúnmente, el alcohol polivinílico además del alcohol polivinílico del copolímero de PVA-PEG, por lo común, el componente de excipiente 16 también es resistente a la absorción de la humedad y presenta excelentes propiedades de unión que permiten producir la composición de retención gástrica 10 mediante granulación seca, como se expone más detalladamente más adelante. Sin pretender quedar vinculados a la teoría, se cree que el alcohol polivinílico proporciona resistencia a la absorción de la humedad y excelentes propiedades de unión mediante la protección contra las reacciones de hidrólisis. Como la absorción de la humedad puede disminuir la eficacia del componente de ingrediente activo 14, alterar una composición química del componente de ingrediente activo 14 y/o contribuir a la inestabilidad y la disolución prematura de la composición de retención gástrica 10 durante su almacenamiento y/o administración, la composición de retención gástrica 10 de la presente invención minimiza las insuficiencias anteriormente mencionadas.

25 Los ejemplos de componentes de excipiente adecuados a efectos de la presente invención tienen, por lo común, la estructura general:



35 Un ejemplo adecuado del componente de excipiente 16 a efectos de la presente invención es Kollicoat® Protect, comercialmente disponible en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey.

40 Comúnmente, el componente de excipiente 16 está presente en la composición de retención gástrica 10 en una cantidad de 15 a aproximadamente 95 partes en peso en base a 100 partes en peso de la composición de retención gástrica 10. Por lo común, el experto en la técnica elige la cantidad del componente de excipiente 16 presente en la composición de retención gástrica 10 en base a la cantidad del componente de ingrediente activo 14 de la composición de retención gástrica 10 y propiedades deseadas, tales como, la flotación, dureza y/o absorción de la humedad de la composición de retención gástrica 10.

45 La composición de retención gástrica 10 puede comprender además un agente de revestimiento que, comúnmente, es un polímero. Los agentes de revestimiento adecuados pueden ser cualquier agente de revestimiento conocido en la técnica. El agente de revestimiento es, por lo común, útil para proteger la composición de retención gástrica 10 y para reducir el tiempo de demora, i.e., el tiempo hasta que la composición de retención gástrica 10 comienza a flotar tras entrar en contacto con los jugos gástricos, de la composición de retención gástrica 10. Se entenderá que el agente de revestimiento, si está presente, es, por lo común, diferente del componente de excipiente 16. Es decir, el componente de excipiente 16, comúnmente, se encuentra dispersado con el componente de ingrediente activo 14 en la mezcla 12, mientras que el agente de revestimiento, por lo común, reviste la composición de retención gástrica 10 para proteger la composición de retención gástrica 10 y reducir el tiempo de demora t_{lag} . Los ejemplos de agentes de revestimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros sintéticos, laca y celulosa.

La composición de retención gástrica 10 puede comprender además un agente de granulación. Los agentes de granulación adecuados pueden ser cualquier agente de granulación conocido en la técnica. El agente de granulación es útil, por lo común, para aglomerar el componente de excipiente 16 y el componente de ingrediente activo 14, y para reducir el tiempo de demora de la composición de retención gástrica 10. Comúnmente, el agente de granulación es un polímero. El agente de granulación se selecciona, comúnmente, del grupo constituido por una pirrolidona polivinílica, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, copolímero de polioxipropileno–polioxietileno, un polímero basado en ácido poliacrílico y combinaciones de los mismos.

La composición de retención gástrica 10 puede comprender además un agente aditivo. Si está incluido, el componente aditivo se selecciona del grupo constituido por un antiadherente, un colorante, un lubricante, una carga, un aglutinante, un aromatizante, un antiadherente, un conservante, un disolvente, un desintegrante y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiadherentes adecuados pueden ser cualquier antiadherente conocido en la técnica. El antiadherente, por lo común, es útil para reducir la adhesión entre la composición de retención gástrica 10 y el equipo de procesamiento y/o empaquetamiento. Los ejemplos de antiadherentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco.

Los colorantes adecuados pueden ser cualquier colorante conocido en la técnica. El colorante, por lo común, es útil para mejorar el aspecto de la composición de retención gástrica 10 y aumentar la adaptabilidad al paciente permitiendo la identificación eficaz de la composición de retención gástrica 10. Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxidos de hierro hidrosolubles, tintes, lacas y pigmentos, tales como el talco, el dióxido de titanio y el caolín.

Los lubricantes adecuados pueden ser cualquier lubricante conocido en la técnica. El lubricante es útil para evitar que el componente de ingrediente activo 14 se aglutine y para garantizar un procesamiento eficaz. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, sílice, grasas, estearato de magnesio y ácido esteárico.

Las cargas adecuadas pueden ser cualquier carga conocida en la técnica. Comúnmente, la carga es útil para aumentar un volumen de la composición de retención gástrica 10 con el fin de garantizar un procesamiento eficaz y permitir un tamaño conveniente para la administración. Los ejemplos de cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, celulosa, fosfato de calcio dibásico, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, silicato de calcio y carbonato de calcio.

Los aglutinantes adecuados pueden ser cualquier aglutinante conocido en la técnica. El aglutinante es, por lo común, útil para espesar la composición de retención gástrica 10 y garantizar que la composición de retención gástrica 10 se pueda producir con la resistencia mecánica necesaria. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa y alcoholes de azúcar, tales como xilitol, sorbitol o maltitol.

Los aromatizantes adecuados pueden ser cualquier aromatizante conocido en la técnica. El aromatizante, por lo común, es útil para mejorar el sabor de la composición de retención gástrica 10. Los ejemplos de aromatizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales, oleoresina, esencia, extracto, hidrolizado de proteína, destilado y cualquier producto de tostado, calentado y enzimólisis que derive de una especia, fruta, verdura, levadura comestible, hierba, corteza, brote, raíz, hoja o cualquier parte comestible de plantas, carnes, marisco, carne de ave, huevos, productos lácteos y sus productos de fermentación.

Los antideslizantes adecuados pueden ser cualquier antideslizante conocido en la técnica. El antideslizante, por lo común, es útil para mejorar la fluidez del componente de excipiente 16 y/o del componente de ingrediente activo 14 y para reducir la adhesión entre la composición de retención gástrica 10 y el equipo de procesamiento y/o empaquetamiento. Los ejemplos de antideslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, gel de sílice, sílice precipitado y talco.

Los conservantes adecuados incluyen cualquier conservante conocido en la técnica. Comúnmente, el conservante es útil para evitar que el componente de ingrediente activo 14 se deteriore como consecuencia del crecimiento microbiano o de cambios químicos. Los ejemplos de conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, ácido cítrico, citrato de sodio, metilparabeno, propilparabeno y antioxidantes, tales como vitamina A, vitamina C y vitamina E.

Los disolventes adecuados incluyen cualquier disolvente conocido en la técnica. El disolvente es útil, por lo común, para aumentar la solubilidad del componente de excipiente 16 y el componente de ingrediente activo 14, y para reducir el tiempo de demora de la composición de retención gástrica 10. Comúnmente, el disolvente tiene un intervalo de equilibrio hidrófilo–lipófilo (EHL) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30. Los ejemplos adecuados de disolventes incluyen, pero no se limitan a, Lutrol® de varias calidades, Cremophor® EL, Cremophor®

RH 40 y Solutol® HS 15, comercialmente disponibles en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. Otros ejemplos adecuados de disolventes incluyen, pero no se limitan a, Tween® 80, comercialmente disponible en Uniqema de Chicago, Illinois, y vitamina E-TPGS, comercialmente disponible en Eastman Chemical Company de Kingsport, Tennessee.

5 Los desintegrantes adecuados incluyen cualquier desintegrante conocido en la técnica. El desintegrante es comúnmente útil para fomentar la descomposición de la composición de retención gástrica 10 en el estómago y promover la absorción del componente de ingrediente activo 14. Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, celulosa, polivinilpirrolidona entrecruzada, glicolato de almidón de sodio y carboximetilcelulosa de sodio.

10 En una realización, la composición de retención gástrica 10 comprende la mezcla 12 que comprende el componente de ingrediente activo 14 que comprende ibuprofeno, y el componente de excipiente 16 que comprende alcohol polivinílico y el copolímero de injerto de polietilenglicol y alcohol polivinílico. El componente de ingrediente activo 14 se dispersa con el componente de excipiente 16 en la mezcla 12, como se expone más detalladamente a continuación.

15 Para el procedimiento de formación de la composición de retención gástrica 10, expuesto en general en la Figura 1, tanto el componente de ingrediente activo 14 como el componente de excipiente 16, que comprende el primer producto de reacción hidrosoluble y el copolímero del polialquilenglicol y el segundo producto de reacción hidrosoluble, se proporcionan en forma de polvo, i.e., en forma de partículas finas que están sustancialmente libres de humedad y no están cementadas entre sí como se explica anteriormente. Alternativamente, el componente aditivo y el agente de granulación también se pueden proporcionar en forma de polvo.

20 El componente de ingrediente activo 14 y el componente de excipiente 16 se mezclan 18 para formar una mezcla 12 en forma de polvo. Por lo común, el componente de ingrediente activo 14 se dispersa con el componente de excipiente 16 en la mezcla 12. El componente de ingrediente activo 14 y el componente de excipiente 16 se pueden mezclar 18 mediante cualquier procedimiento de mezclado conocido en la técnica. Comúnmente, el componente de ingrediente activo 14, el componente de excipiente 16 y el componente aditivo se pueden combinar en una mezcladora adecuada para mezclar componentes en forma de polvo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 22 a aproximadamente 25°C, y cribar el polvo a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar la mezcla 12. El alcohol polivinílico i.e., el primer producto de reacción hidrosoluble, por lo común, se encuentra presente en la mezcla 12 en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 85 partes en peso en base a 100 partes en peso de la mezcla 12. Comúnmente, el copolímero de PVA-PEG se encuentra presente en la mezcla 12 en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 partes en peso en base a 100 partes en peso de la mezcla 12. Más comúnmente, la mezcla 12 tiene una proporción en peso del alcohol polivinílico con respecto al copolímero de PVA-PEG de aproximadamente 5:1.

35 La mezcla 12 se agrega 20 para formar una agregación 22. La mezcla 12 se puede agregar 20 mediante cualquier procedimiento de agregación conocido en la técnica. Comúnmente, la mezcla 12 se agrega 20 mediante la compresión de la mezcla 12 o la compactación con rodillos a presión de la mezcla 12. Por ejemplo, la mezcla 12 se puede comprimir con una máquina de comprimidos convencional o en una prensa giratoria para formar una pieza bruta. Comúnmente, la pieza bruta tiene un diámetro de aproximadamente 10 a 20 mm y un espesor de aproximadamente 5 a 15 mm. Alternativamente, la mezcla 12 puede ser compactada con rodillos a presión haciendo pasar la mezcla 12 por entre una pluralidad de rodillos para formar una lámina comprimida. La lámina comprimida tiene, por lo común, una anchura correspondiente a la longitud de la pluralidad de rodillos.

45 La agregación 22, i.e., la pieza bruta o la lámina comprimida, es granulada en seco 24 para formar una pluralidad de gránulos 26. La agregación 22 se puede granular en seco 24 mediante cualquier procedimiento de granulación seca conocido en la técnica. Por ejemplo, la pieza bruta se puede granular en seco 24 con un molino de martillos para formar la pluralidad de gránulos 26. Alternativamente, como la lámina comprimida es, por lo común, débil y quebradiza, la lámina comprimida se puede romper de manera natural en escamas tras salir de la pluralidad de rodillos. Las escamas son comúnmente cribadas con una criba de malla para formar una pluralidad de gránulos 26. Comúnmente, cada pluralidad de gránulos 26 tiene un diámetro de aproximadamente 0,2 a 1,5 mm.

50 Se procesa 28 la pluralidad de gránulos 26 para formar la composición de retención gástrica 10. En una primera realización, la pluralidad de gránulos 26 se puede comprimir para formar la composición de retención gástrica 10. La pluralidad de gránulos 26 es comúnmente comprimida en una prensa de Carver o en una prensa giratoria de alta velocidad.

55 En la primera realización, la composición de retención gástrica 10 resultante es un comprimido. El comprimido puede ser un comprimido de una sola capa o un comprimido de múltiples capas. Comúnmente, el comprimido tiene un diámetro de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mm, un espesor de aproximadamente 5 a

aproximadamente 10 mm y un peso de aproximadamente 5 a 900 mg, comúnmente, 400 mg. La composición de retención gástrica 10 resultante tiene, por lo común, una dureza de aproximadamente 5 a 30 kP medida con el durómetro HT-500 comercialmente disponible en Key International, Inc. de Englishtown, New Jersey. Sin pretender quedar vinculados a la teoría, se cree que el alcohol polivinílico proporciona dureza a la composición de retención gástrica 10. Una mayor dureza disminuye la friabilidad, evita la formación excesiva de polvo y permite el procesamiento eficiente de la composición de retención gástrica 10. Comúnmente, el alcohol polivinílico también proporciona excelentes propiedades de unión a la composición de retención gástrica 10. Como las bajas propiedades de unión hacen que las composiciones de retención gástrica se produzcan mediante granulación húmeda, lo que aumenta los tiempos de procesamiento, así como los gastos de equipo y materias primas, la composición de retención gástrica 10 de la presente invención se puede producir mediante granulación seca, como se explica anteriormente. La granulación seca es útil para los componentes de ingrediente activo que son sensibles a la humedad y, por lo común, se escoge para aquellas aplicaciones que requieren menores tiempos de procesamiento, un equipo simplificado, y menores gastos de equipo y materias primas.

En la primera realización, se puede revestir el comprimido con un agente de revestimiento para mejorar el aspecto, el sabor y/o la facilidad de tragado. El comprimido se puede revestir mediante cualquier procedimiento de revestimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, el comprimido se puede revestir por pulverizado, inmersión o cepillado.

En una segunda realización, la pluralidad de gránulos 26 puede estar encapsulada por una cápsula para formar la composición de retención gástrica 10. La cápsula se puede seleccionar del grupo constituido por cápsula de cubierta dura y cápsula de cubierta blanda. Comúnmente, la cápsula es una cápsula de cubierta dura. La cápsula puede comprender gelatina, un carragenano, formas modificadas de almidón y celulosa, y combinaciones de los mismos. La cápsula de cubierta dura y la cápsula de cubierta blanda son comúnmente transparentes, incoloras e insípidas, aunque se pueden añadir colorantes y aromatizantes para protegerlas contra los rayos UV y para conseguir una identificación eficaz de la composición de retención gástrica 10.

La pluralidad de gránulos 26 puede ser encapsulada por la cápsula mediante cualquier procedimiento de encapsulación conocido en la técnica. Por ejemplo, la pluralidad de gránulos 26 es comúnmente encapsulada por la cápsula de cubierta blanda mediante un molde giratorio en combinación con un moldeo por insuflación de aire comprimido. La pluralidad de gránulos 26 es comúnmente encapsulada por la cápsula de cubierta dura proporcionando a la cápsula de cubierta dura dos mitades. Antes de la encapsulación, se separan las dos mitades comúnmente y se llena la cápsula de cubierta dura con la pluralidad de gránulos 26. Entonces se presionan entre sí las dos mitades de la cápsula de cubierta dura como es habitual para formar la composición de retención gástrica 10.

En la segunda realización, la composición de retención gástrica 10 resultante es una cápsula rellena. Es decir, el componente de ingrediente activo 14 y el componente de excipiente 16 se disponen en el interior de la cápsula. La cápsula rellena puede ser ovalada en general y, comúnmente, tiene una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mm, una anchura de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mm y un peso de aproximadamente 5 a 1.000 mg, comúnmente, de 400 mg.

En una tercera realización, se puede cribar la pluralidad de gránulos 26 para formar la composición de retención gástrica 10. Es decir, la composición de retención gástrica 10 resultante se puede cribar con una malla para conservarla en forma granular. Comúnmente, el tamaño de partícula de cada gránulo de la pluralidad de gránulos 26 es de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 μm .

En una cuarta realización, es posible coagular la pluralidad de gránulos 26 para formar la composición de retención gástrica 10. La pluralidad de gránulos 26 puede ser coagulada mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como mediante extrusión y esferización. En la cuarta realización, la composición de retención gástrica 10 es comúnmente una perla microencapsulada. La perla microencapsulada tiene, por lo común, un diámetro de aproximadamente 500 a aproximadamente 3.000 μm .

La composición de retención gástrica 10 resultante tiene, por lo común, una densidad aparente de aproximadamente 0,10 a 0,30 g/ml, más comúnmente, de aproximadamente 0,11 g/ml. La composición de retención gástrica 10 tiene, comúnmente, una densidad aparente más baja que la de los jugos gástricos y, por tanto, normalmente, flota en los jugos gástricos del estómago. La composición de retención gástrica 10 tiene, comúnmente, un tiempo de demora de aproximadamente 0 a 15 minutos en líquido que tiene un pH de 1,2 a 7,2 a una temperatura de aproximadamente 37°C. Comúnmente, la composición de retención gástrica 10 también es porosa, lo que también le permite flotar en los jugos gástricos. Es decir, la composición de retención gástrica 10 define, por lo común, una pluralidad de oquedades. La concentración de la pluralidad de oquedades definida por la composición de retención gástrica 10 se puede presentar como el porcentaje de porosidad. Comúnmente, el porcentaje de porosidad de la composición de retención gástrica 10 es del aproximadamente 10 al aproximadamente 50%.

Como lo común es que la composición de retención gástrica 10 flote en los jugos gástricos, la composición de retención gástrica 10 tiene, comúnmente, un tiempo de residencia adecuado en el estómago para ser absorbida y no ser expulsada prematuramente del estómago sin ser absorbida. La composición de retención gástrica 10 resultante tiene, comúnmente, un tiempo de flotación de aproximadamente 0 a 24 horas en líquido que tiene un pH de 1,2 a 7,2 a una temperatura de aproximadamente 37°C, y lo común es que libere el componente de ingrediente activo 14 desde aproximadamente las 2 a las 24 horas. La composición de retención gástrica 10 resultante tiene, comúnmente, un tiempo de disolución de aproximadamente 0 a 24 horas en líquido que tiene un pH de 1,2 a 7,2 a una temperatura de aproximadamente 37°C y, por tanto, comúnmente, es una composición de liberación prolongada y/o sostenida. Sin pretender quedar vinculados a la teoría, se cree que el alcohol polivinílico del componente de excipiente 16 proporciona una liberación prolongada y/o sostenida a la composición de retención gástrica 10 debido a la hidratación y/o al esponjamiento del alcohol polivinílico en el estómago.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden simplemente ilustrar la invención y no se consideran en ningún caso como ejemplos que restringen el alcance de la misma.

15 Ejemplos comparativos 1–2 y Ejemplo 3–4

Se forma una serie de componentes de excipiente, Ejemplos comparativos 1–2 y Ejemplos 3–4, proporcionando 400 mg de componente de excipiente A en forma de polvo y 400 mg de componente de excipiente B en forma de polvo. El componente de excipiente A es un copolímero de alcohol polivinílico–polietilenglicol comercialmente disponible con el nombre comercial Kollicoat® IR en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. El componente de excipiente B es una mezcla física de alcohol polivinílico y un copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol comercialmente disponible con el nombre comercial Kollicoat® Protect en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey.

Se combina el componente de excipiente A con agua en una mezcladora durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 25°C para producir un primer granulado húmedo. Se criba el primer granulado húmedo para formar una primera serie de sedimentos. Se seca la primera serie de sedimentos y se comprime en una prensa de Carver para formar una primera serie de cinco comprimidos, Ejemplo comparativo 1, que comprenden el componente de excipiente A. Cada uno de los cinco comprimidos del Ejemplo comparativo 1 tiene un peso de 400 mg.

Asimismo, se combina el componente de excipiente B con agua para producir un segundo granulado húmedo. Se criba el segundo granulado húmedo para formar una segunda serie de sedimentos. Se seca la segunda serie de sedimentos y se comprime en una prensa de Carver para formar una segunda serie de cinco comprimidos, Ejemplo 3, que comprenden el componente de excipiente B. Cada uno de los cinco comprimidos del Ejemplo 3 tiene un peso de 400 mg.

Se evalúa la dureza de cada componente de excipiente del Ejemplo comparativo 1 y de cada componente de excipiente del Ejemplo 3 según el procedimiento de prueba E04–07 de ASTM en un durómetro HT–500 disponible en Key International de Englishtown, New Jersey, a fuerzas de compresión de 5 a 23 kP. La Tabla 1 presenta los valores de dureza a fuerzas de compresión de 5 a 23 kP para los comprimidos del Ejemplo comparativo 1, que comprenden Kollicoat® IR, y del Ejemplo 3, que comprenden Kollicoat® Protect. Como se muestra en la Tabla 1, la dureza de los comprimidos que comprenden Kollicoat® Protect es aproximadamente 4 veces superior a la dureza de los comprimidos que comprenden Kollicoat® IR a las fuerzas de compresión examinadas.

Tabla 1

	Ej. Comp. 1, granulación húmeda	Ej. 3, granulación húmeda
Fuerza de compresión (kN)	Dureza (kP)	Dureza (kP)
5	5,1	18,9
9	5,5	21,0
14	6,4	22,1
18	6,0	23,8
23	5,5	22,7

El componente de excipiente A es un polvo cribado a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una primera muestra en forma de polvo. Se comprime la primera muestra en una prensa de Carver para formar una primera serie de cinco comprimidos, Ejemplo comparativo 2, que comprenden el componente de excipiente A. Cada uno de los cinco comprimidos del Ejemplo comparativo 2 tiene un peso de 400 mg.

5 El componente de excipiente B es un polvo cribado a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una segunda muestra en forma de polvo. Se comprime la segunda muestra en una prensa de Carver para formar una segunda serie de cinco comprimidos, Ejemplo 4, que comprenden componente de excipiente B. Cada uno de los cinco comprimidos del Ejemplo 4 tiene un peso de 400 mg.

10 Se evalúa la dureza de cada comprimido del Ejemplo comparativo 2 y cada comprimido del Ejemplo 4 según el procedimiento de prueba E04-07 de ASTM en el durómetro a fuerzas de compresión de 3 a 22 kP. Como se muestra en la Figura 2, la dureza de los comprimidos que comprenden el copolímero de PVA-PEG (p.ej., Kollicoat® IR) es de aproximadamente 3-4 kP y permanece sustancialmente invariable a los aumentos de la fuerza de compresión. Por el contrario, como se muestra en la Figura 2, la dureza de los comprimidos que comprenden el copolímero de PVA-PEG + PVA (p.ej., Kollicoat® Protect) aumenta a medida que aumenta la fuerza de compresión. A una fuerza de compresión de 22 kN, la dureza de los comprimidos del Ejemplo 4 que comprende copolímero de PVA-PEG + PVA es aproximadamente 6 veces mayor que la dureza de los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 que comprende copolímero de PVA-PEG.

20 Se evalúa el tiempo de demora de cada comprimido del Ejemplo comparativo 2 y de cada comprimido del Ejemplo 4 en agua a 25°C. Como se muestra en la Figura 3, los comprimidos del Ejemplo comparativo 2 que comprenden copolímero de PVA-PEG vuelven a flotar y tienen un tiempo de demora de menos de 1 minuto, disolviéndose en menos de 6 horas en agua a 25°C. Por el contrario, como se muestra en la Figura 3, los comprimidos del Ejemplo 4 que comprenden copolímero de PVA-PEG + PVA tienen un tiempo de demora de 4 minutos antes de flotar y se disuelven en 24 horas en agua a 25°C. Por lo tanto, los comprimidos del Ejemplo 4 que comprenden copolímero de PVA-PEG + PVA proporcionan una mayor dureza y características de flotación a las composiciones de retención gástrica sin el uso de ácidos orgánicos ni bases inorgánicas en las composiciones de retención gástrica. Los comprimidos de los Ejemplos 2 y 4 que comprenden copolímero de PVA-PEG + PVA son útiles para las dosis que requieren una granulación seca.

Ejemplos 5-8

30 Se forma una serie de composiciones de retención gástrica, los Ejemplos 5-8, proporcionando componente de excipiente B en forma de polvo y componente de ingrediente activo C en forma de polvo según las cantidades enumeradas en la Tabla 1. El componente de ingrediente activo C es el ibuprofeno 90, comercialmente disponible en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. Se combinan en la mezcladora el componente de excipiente B y el componente de ingrediente activo C durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, y se criba el polvo a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una tercera mezcla de forma en polvo. Se comprime la tercera mezcla en la prensa de Carver para formar una tercera serie de cuatro comprimidos, Ejemplo 5-8, que comprenden componente de excipiente B y componente de ingrediente activo C. Cada uno de los comprimidos de los Ejemplos 5-8 tiene un peso de 540 mg.

Tabla 1

Ej.	Composición de retención gástrica		
	Copolímero de PVA-PEG + PVA (p.ej., Kollicoat® Protect), mg	Ibuprofeno, mg	Ibuprofeno, %
5	270	270	50%
6	340	200	37%
7	405	135	25%
8	470	70	13%

40 Se evalúa la dureza de cada comprimido de los Ejemplos 5-8 según el procedimiento de prueba E04-07 de ASTM en el durómetro a fuerzas de compresión de 22 a 31 kP. Como se muestra en la Figura 4, la dureza de los comprimidos que comprenden el copolímero de PVA-PEG + PVA aumenta con cantidades crecientes de copolímero de PVA-PEG + PVA a todas las fuerzas de compresión. Por lo tanto, las composiciones de retención gástrica que comprenden el componente de excipiente B presentan excelentes propiedades de unión y una

resistencia a la absorción de la humedad, y son útiles para dosis que requieren una granulación seca.

Se evalúa el tiempo de demora de los comprimidos de los Ejemplos 5–8 en agua, un líquido que tiene un pH de 1,2 y un líquido que tiene un pH de 7,2. El comprimido del Ejemplos 5 no flota tan fácilmente como los comprimidos de los Ejemplos 6–8. Es decir, el comprimido del Ejemplo 5 que comprende componente de ingrediente activo al 50% en peso tiene un tiempo de demora inaceptable y una mala flotación en agua, en el líquido que tiene un pH de 1,2 y en el líquido que tiene un pH de 7,2 en comparación con los comprimidos de los Ejemplos 6–8.

Se evalúa el tiempo de demora del comprimido del Ejemplo 6 en agua, en un líquido que tiene un pH de 1,2 y un líquido que tiene un pH de 7,2 en función de fuerzas de compresión de entre 5 y 23 kN. Como se muestra en la Figura 6, el comprimido del Ejemplo 6 tiene un tiempo de demora mayor en agua que en un líquido que tiene pH. Los tiempos de demora son aproximadamente 2 veces inferiores en líquido que tiene pH que en agua a todas las fuerzas de compresión de entre 5 y 23 kN. Por lo tanto, la composición de retención gástrica del Ejemplo 6 presenta mejor tiempo de demora en un líquido que tiene el pH de los jugos gástricos, i.e., de 1,2 a 7,2.

Ejemplo 9 y Ejemplo comparativo 10

Se forma una composición de retención gástrica, Ejemplo 9, proporcionando 340 mg de componente de excipiente B en forma de polvo y 200 mg de componente de ingrediente activo C en forma de polvo. Se combinan en la mezcladora el componente de excipiente B y el componente de ingrediente activo C durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, y se criba el polvo a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una cuarta mezcla de forma en polvo. Se comprime la cuarta mezcla en la prensa de Carver para formar un comprimido, Ejemplo 9, que comprende componente de excipiente B y componente de ingrediente activo C. El comprimido del Ejemplo 9 tiene un peso de 540 mg.

Se proporciona un comprimido de 200 mg de un ibuprofeno de liberación inmediata convencional comercialmente disponible, Ejemplo comparativo 10.

Se evalúa el tiempo de disolución de cada comprimido del Ejemplo 9 y del Ejemplo comparativo 10 en agua a 25°C. Como se muestra en la Figura 5, los comprimidos del Ejemplo 9 que comprenden copolímero de PVA–PEG + PVA liberan más del 90% del componente de ingrediente activo C y tienen un tiempo de disolución de más de 4 horas en agua a 25°C. Por el contrario, como se muestra en la Figura 5, los comprimidos de liberación inmediata convencionales del Ejemplo comparativo 10 liberan más del 90% del ibuprofeno y tienen un tiempo de disolución de 30 minutos en agua a 25°C. Por lo tanto, los comprimidos del Ejemplo 9 que comprenden copolímero de PVA–PEG + PVA proporcionan mejores características de liberación prolongada y/o sostenida y una excelente hidrosolubilidad a las composiciones de retención gástrica sin el uso de ácidos orgánicos ni bases inorgánicas en las composiciones de retención gástrica.

Ejemplos 11 y 12

Se forma una composición de retención gástrica, Ejemplo 11, proporcionando 340 mg de componente de excipiente B en forma de polvo y 200 mg de componente de ingrediente activo D en forma de polvo. El componente de ingrediente activo D es carbamazepina poco soluble comercialmente disponible en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. Se combinan en la mezcladora el componente de excipiente B y el componente de ingrediente activo D durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, y se criba el polvo a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una quinta mezcla de forma en polvo. Se comprime la quinta mezcla en la prensa de Carver para formar un comprimido, Ejemplo 11, que comprende componente de excipiente B y componente de ingrediente activo D. El comprimido del Ejemplo 11 tiene un peso de 540 mg.

Asimismo, se forma una composición de retención gástrica, Ejemplo 12, proporcionando 340 mg de componente de excipiente B en forma de polvo y 200 mg de componente de ingrediente activo E en forma de polvo. El componente de ingrediente activo E es cafeína hidrosoluble, comercialmente disponible en BASF Corporation de Florham Park, New Jersey. Se combinan en la mezcladora el componente de excipiente B y el componente de ingrediente activo E durante aproximadamente 5 minutos a una temperatura ambiente de aproximadamente 25°C, y se criba el polvo a través de una criba de malla n.º 20 U.S.S. para formar una sexta mezcla de forma en polvo. Se comprime la sexta mezcla en la prensa de Carver para formar un comprimido, Ejemplo 12, que comprende componente de excipiente B y componente de ingrediente activo E. El comprimido del Ejemplo 12 tiene un peso de 540 mg.

Se evalúa el tiempo de disolución de cada comprimido de los Ejemplos 11–12 en agua a 25°C. Como se muestra en la Figura 7, el comprimido del Ejemplo 11 que comprende copolímero de PVA–PEG + PVA (p.ej., Kollicoat® Protect) libera más del 95% del componente de ingrediente activo D y tiene un tiempo de disolución de 4 horas en agua a 25°C. De igual manera, como se muestra en la Figura 8, el comprimido del Ejemplo 12 que comprende copolímero de PVA–PEG + PVA (p.ej., Kollicoat® Protect) libera más del 95% del componente de ingrediente activo E y tiene un tiempo de disolución de 7 horas en agua a 25°C. Por lo tanto, los comprimidos de los Ejemplos 11–12

que comprenden copolímero de PVA-PEG + PVA proporcionan mejores características de liberación prolongada y/o sostenida y una excelente hidrosolubilidad a las composiciones de retención gástrica que incluyen un componente de ingrediente activo que es hidrosoluble o poco soluble sin el uso de ácidos orgánicos y bases inorgánicas en las composiciones de retención gástrica.

REIVINDICACIONES

- 1.– Una composición de retención gástrica que comprende una mezcla que comprende:
un componente de ingrediente activo; y
un componente de excipiente que comprende:
- 5 un primer producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo; y
un copolímero de polialquilenglicol y un segundo producto de reacción hidrosoluble producido a partir de un precursor que comprende un grupo vinilo, en el que dicho primer producto de reacción hidrosoluble y dicho segundo producto de reacción hidrosoluble pueden ser iguales o diferentes.
- 10 2.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en la reivindicación 1, en la que dicho componente de ingrediente activo está dispersado con dicho componente de excipiente en dicha mezcla.
- 3.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho componente de ingrediente activo está en forma de polvo.
- 4.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho componente de excipiente está en forma de polvo.
- 15 5.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho primer producto de reacción hidrosoluble y dicho segundo producto de reacción hidrosoluble tienen cada uno independientemente un peso molecular medio en peso de 30.000 a 200.000 daltons.
- 6.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho primer producto de reacción hidrosoluble y dicho segundo producto de reacción hidrosoluble son alcohol polivinílico.
- 20 7.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho primer producto de reacción hidrosoluble está presente en dicho componente de excipiente en una cantidad de 30 a 85 partes en peso en base a 100 partes en peso de dicho componente de excipiente.
- 8.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un tiempo de flotación de aproximadamente 0 a 24 horas en un líquido que tiene un pH de 1,2 a 7,2 a una temperatura de aproximadamente 37°C.
- 25 9.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho copolímero es un copolímero de injerto, y dicho copolímero de injerto tiene un peso molecular medio en peso de 40.000 a 50.000 daltons.
- 30 10.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho copolímero es un copolímero de injerto, y dicho copolímero de injerto tiene una proporción en peso de dicho segundo producto de reacción hidrosoluble con respecto a dicho polialquilenglicol de 1:3 a 3:1.
- 11.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho segundo producto de reacción hidrosoluble está presente en dicho copolímero en una cantidad de 20 a 80 partes en peso en base a 100 partes en peso de dicho copolímero, y dicho polialquilenglicol está presente en dicho copolímero en una cantidad de 5 a 30 partes en peso en base a 100 partes en peso de dicho copolímero.
- 35 12.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente de revestimiento, en la que dicho agente de revestimiento es un polímero, y que comprende además un agente de granulación seleccionado del grupo que consiste en una pirrolidona polivinílica, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, copolímero de polioxipropileno–polioxietileno, un polímero basado en ácido poliacrílico y combinaciones de los mismos.
- 40 13.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho componente de ingrediente activo es un analgésico.
- 45 14.– Una composición de retención gástrica según lo expuesto en la reivindicación 1, en la que dicho primer producto de reacción hidrosoluble es alcohol polivinílico; dicho polialquilenglicol es polietilenglicol y dicho segundo producto de reacción hidrosoluble es alcohol polivinílico, de modo que dicho copolímero es un copolímero de dicho polietilenglicol y dicho alcohol polivinílico.

15.- Un procedimiento para formar la composición de retención gástrica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

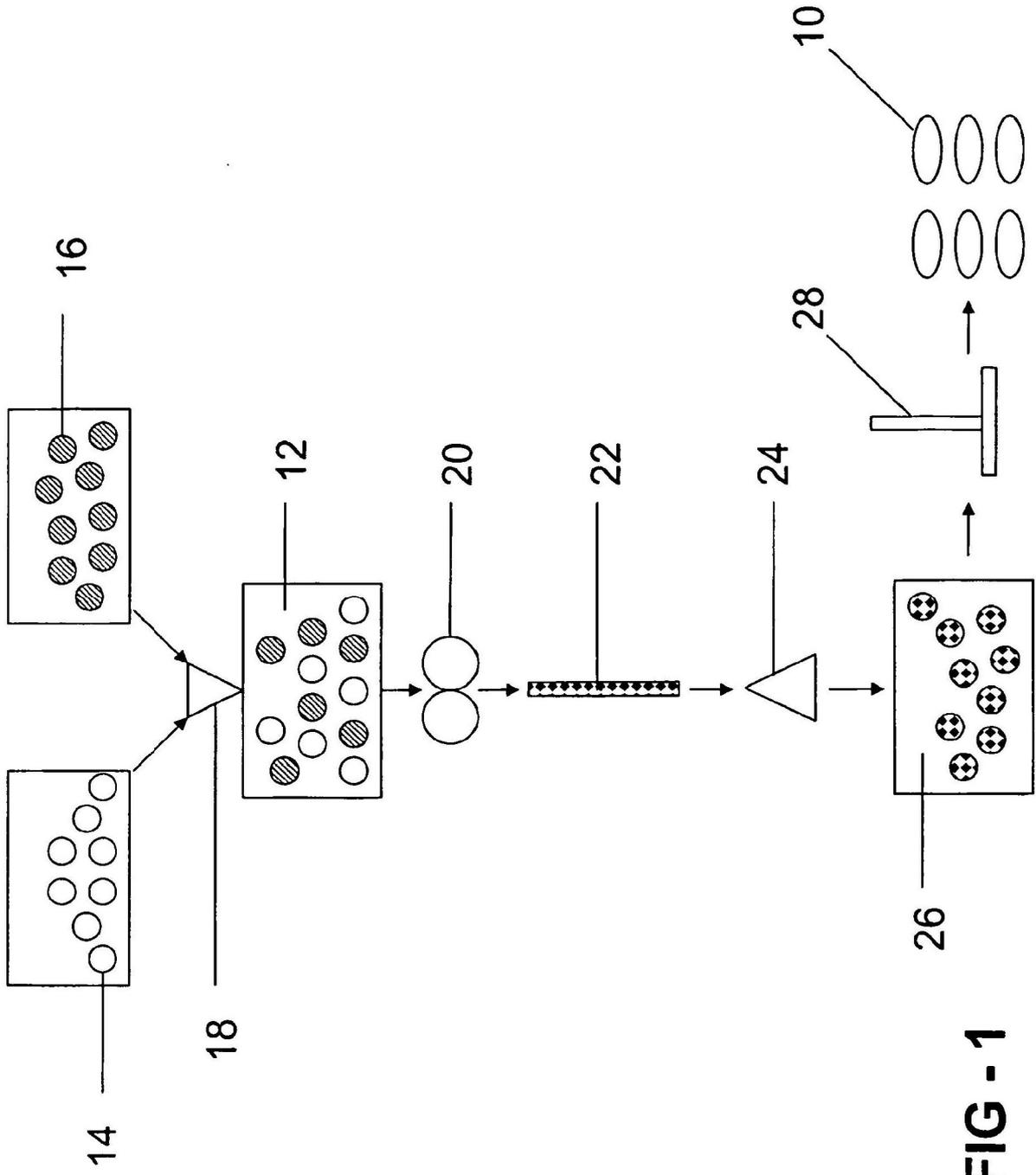


FIG - 1

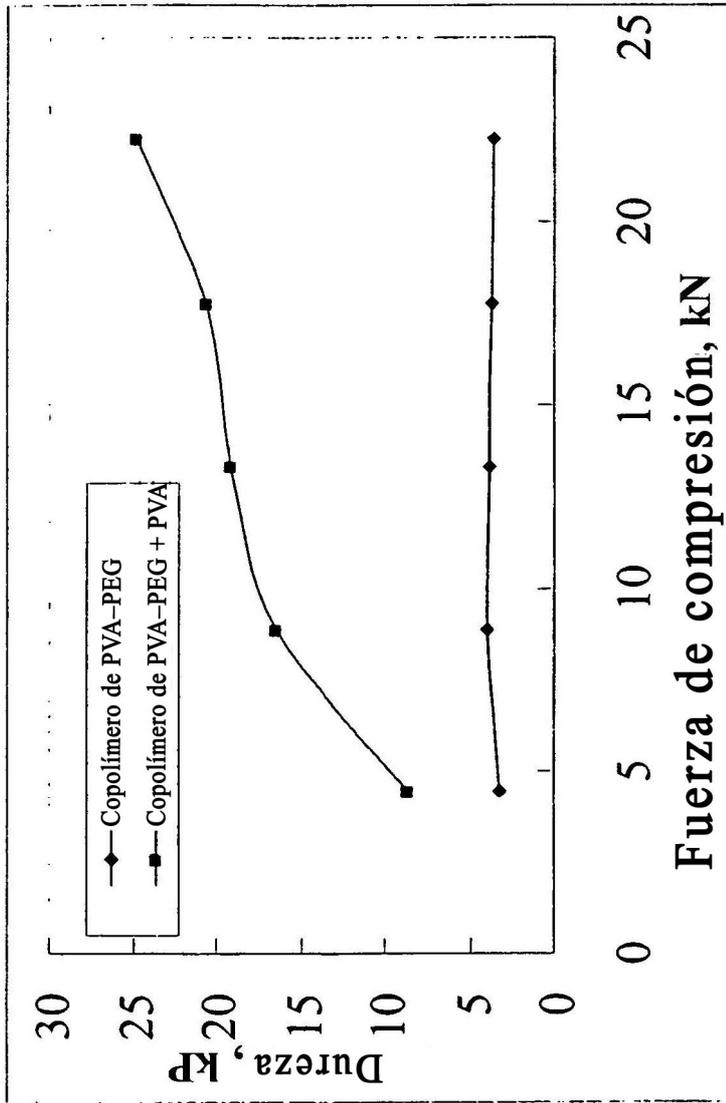


FIG - 2

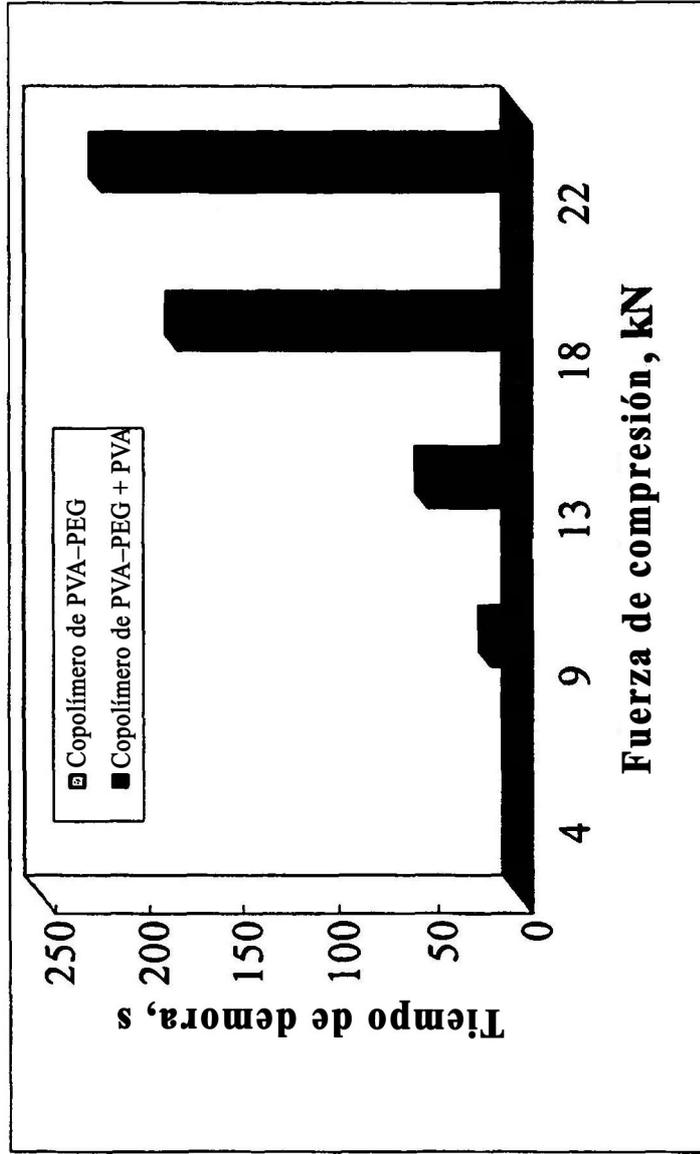


FIG - 3

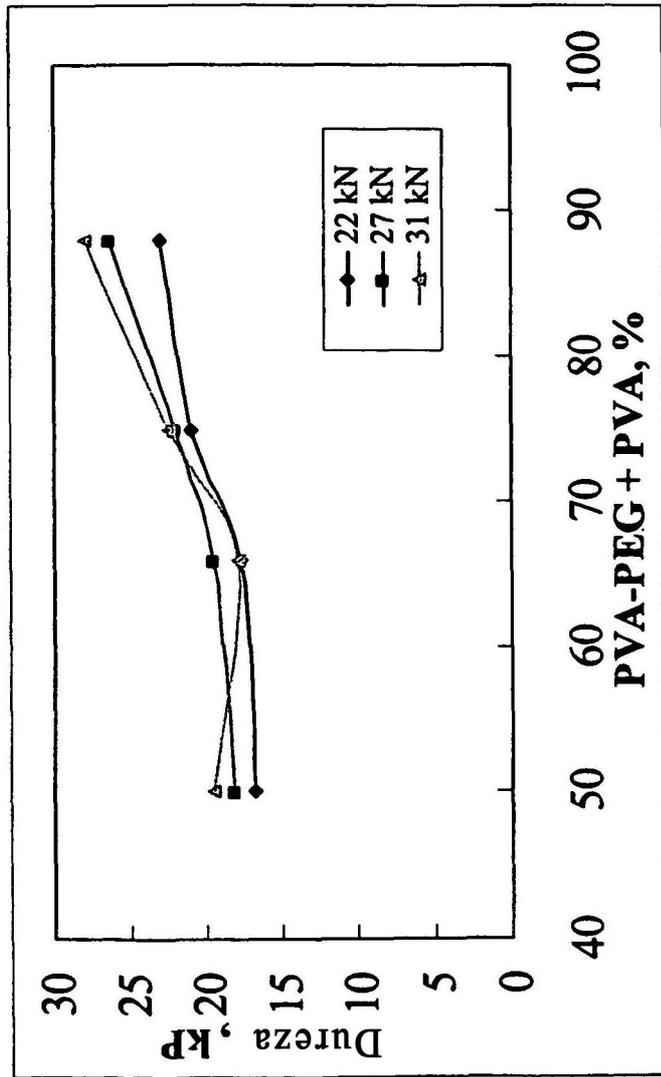


FIG - 4

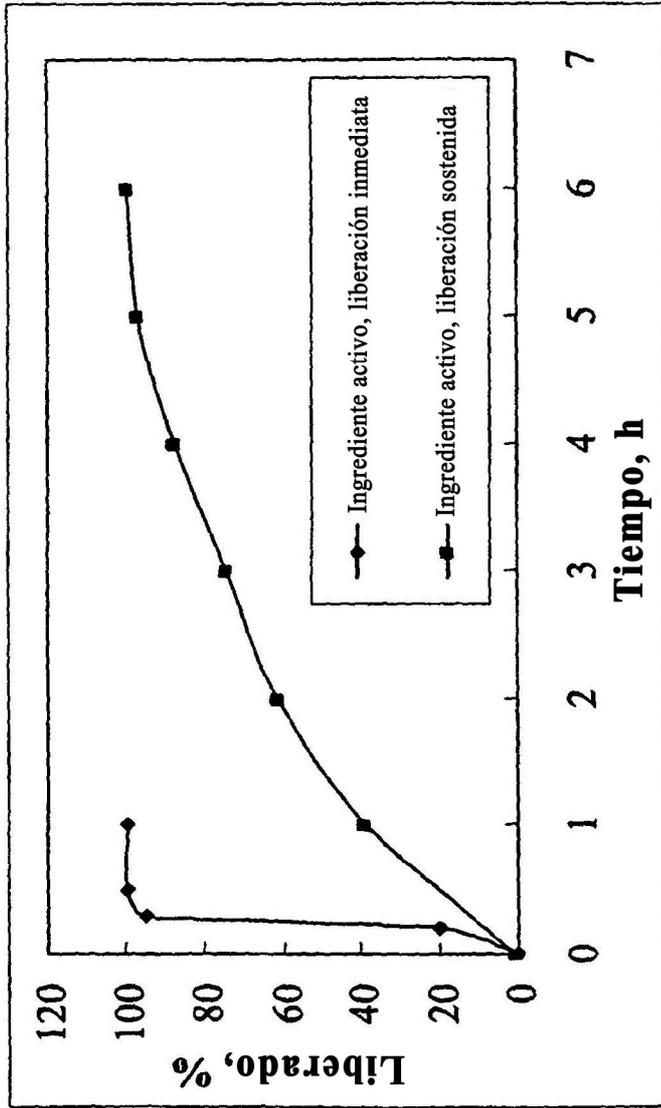


FIG - 5

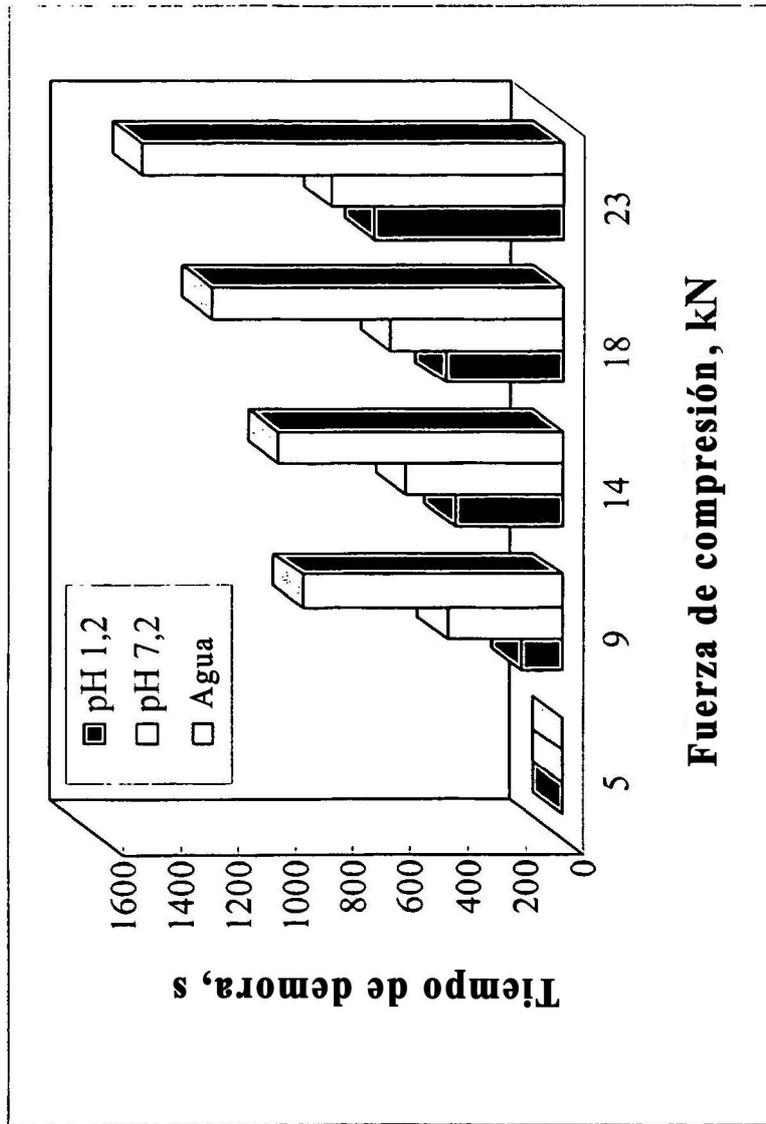


FIG - 6

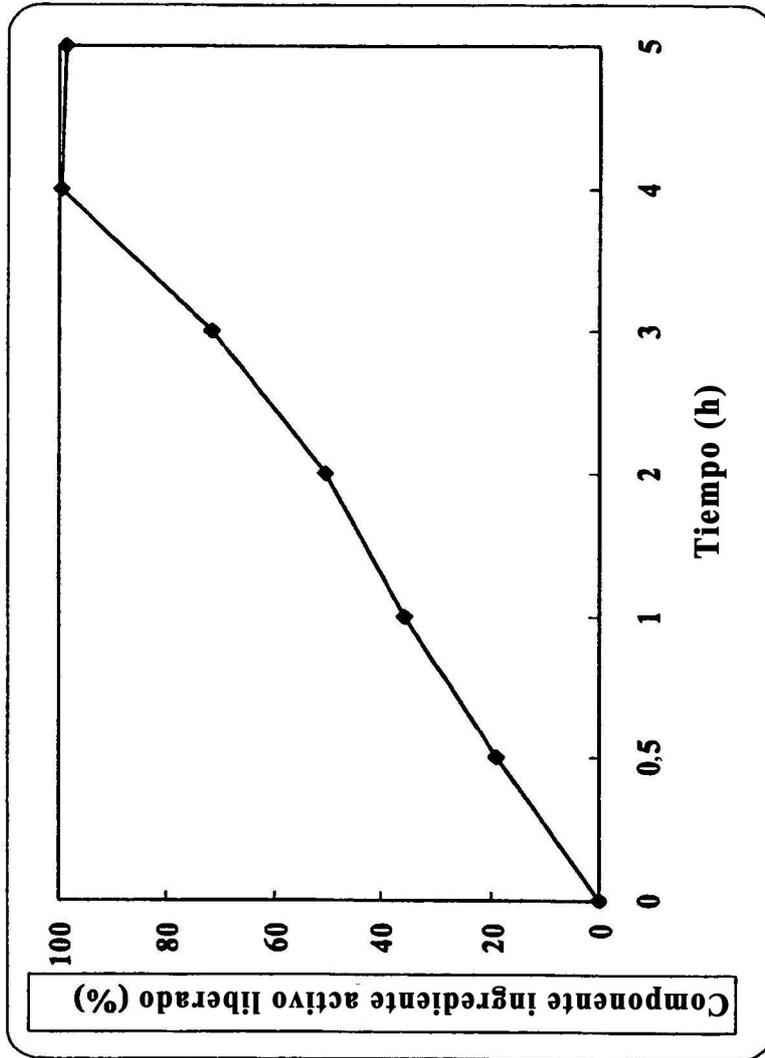


FIG - 7

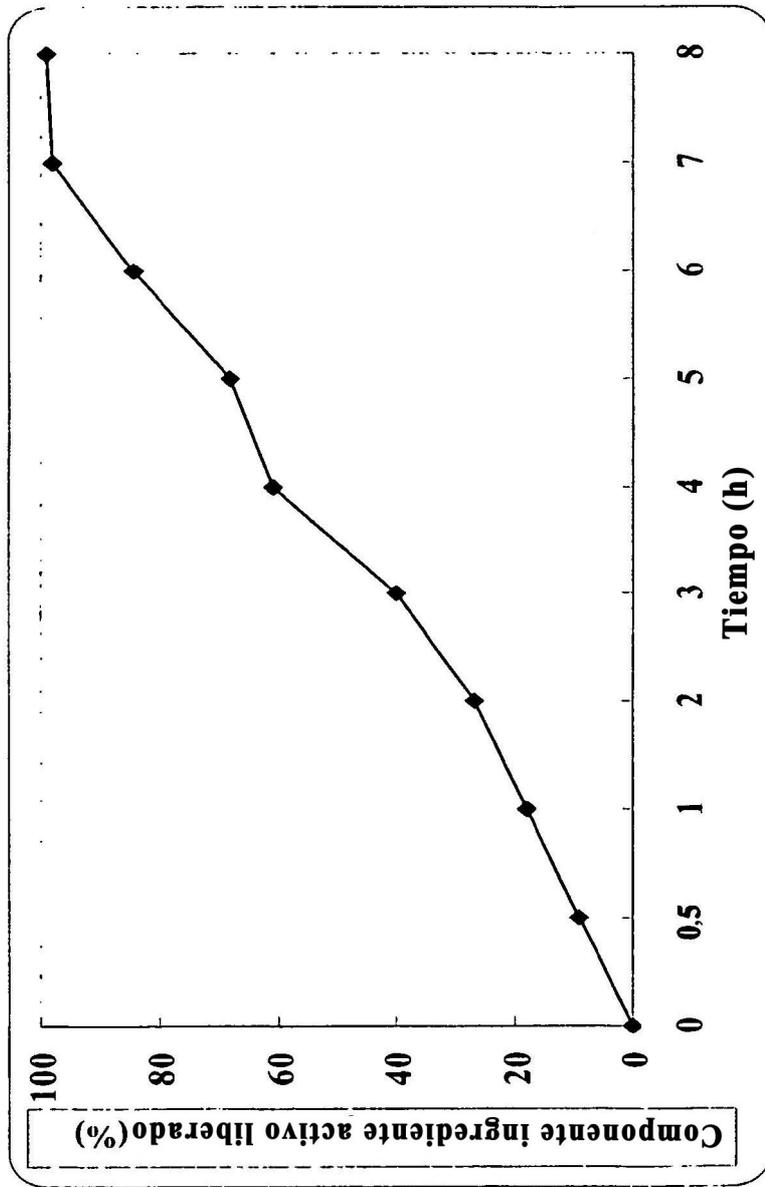


FIG - 8