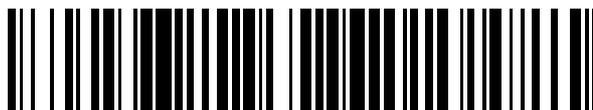


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 239**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02787738 .0**

96 Fecha de presentación: **20.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1461016**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2004**

54 Título: **SISTEMAS MODULARES PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE UNA SUSTANCIA CON CONTROL DE ESPACIO Y TIEMPO.**

30 Prioridad:
23.11.2001 IT MI20012481

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
VIA UNIVERSITÀ, 12
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:
**COLOMBO, Paolo;
BETTINI, Ruggero;
SANTI, Patrizia y
CATELLANI, Pier, Luigi**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 370 239 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

Sistemas modulares para la liberación controlada de una sustancia con control de espacio y tiempo

5 **Campo de la invención**

10 [0001] La presente invención se refiere a una forma farmacéutica innovadora para liberación controlada de fármaco. En particular, se refiere a sistemas obtenidos mediante el ensamblaje de módulos de liberación individuales, cuya capacidad de liberación de fármaco en el tiempo y el espacio depende de la manera en que los módulos se han ensamblado. La estructura modular ofrece alta reproducibilidad de fabricación y flexibilidad de liberación.

Técnica anterior

15 [0002] La industria farmacéutica ve con gran interés nuevas formas de administración que son capaces de liberar el fármaco de una manera programada previamente. Esta tecnología se conoce como liberación de fármaco controlada y ha proporcionado numerosos productos innovadores para la industria y el mercado. A pesar de las soluciones propuestas para los diversos problemas de administración, la diversidad de fármacos existentes y sus diferentes requisitos continuamente crean la necesidad de nuevas formas de administración. Por lo tanto, es de gran interés poder encontrar un sistema de liberación de fármaco que pueda adaptarse a diferentes principios activos, cambiando sus características mediante simples modificaciones en la fabricación.

25 [0003] El número de fármacos que tienen que superar problemas de administración importantes para convertirse en productos está aumentando constantemente. Es razonable imaginar que el futuro cercano de la terapia farmacológica pertenece a los fármacos de origen biotecnológico que, teniendo en cuenta su estructura química, presentan importantes problemas de administración. No debe olvidarse el valor económico y médico relacionado con la revalorización de las viejas moléculas que, en formas innovadoras de administración, a menudo encuentran nuevas aplicaciones terapéuticas. Por último, es ahora una práctica común proponer los nuevos fármacos en el envase de liberación oportuno, suministrando los mismos a través de la forma farmacéutica más adecuada.

30 [0004] Como resultado de este escenario, hay diversos problemas con los que hay que tratar relacionados con el control de liberación de fármaco en el tiempo y el espacio. Por lo tanto, sería necesario un alto número de fórmulas, en particular para productos destinados a administración por la boca, que son la mayoría de las formas de dosificación usadas en farmacoterapia, puesto que son muy bien aceptadas por los pacientes.

35 [0005] Muchas de estas formas farmacéuticas orales con liberación controlada, sin embargo, han demostrado baja biodisponibilidad en estudios *in vivo*. Esto se ha atribuido, a menudo, a una velocidad de liberación inadecuada, a la liberación incompleta del principio activo por la propia forma, o a un periodo de permanencia demasiado corto en el tracto gastroentérico en el que tiene lugar la absorción.

40 [0006] La bibliografía de patentes está llena de invenciones que intentan resolver estos problemas de una manera innovadora.

45 [0007] Sin embargo, una característica compartida por todas estas soluciones de la técnica anterior es que una curva de liberación de fármaco determinada se obtiene con una fórmula terapéutica específica caracterizada por una cantidad pesada de excipientes que se mezclan con (o se añaden a) el principio activo, de tal manera que influyen en su liberación. En consecuencia, una modificación, aunque solo sea mínima, de las características de liberación, generalmente requiere la re-formulación del producto. Por ejemplo, en el ámbito de los comprimidos recubiertos, es necesaria una modificación del espesor de la capa externa, o una modificación de la composición de la capa, si la velocidad de liberación tiene que modificarse. En consecuencia, las fórmulas conocidas en la técnica anterior no permiten una adaptación de su curva de liberación a ciertos requisitos sin la modificación simultánea de su composición. Este principio general se aplica también en casos donde la modificación de las características de liberación no ocurre al modificar los excipientes contenidos en la fórmula sino, en lugar de ello, al elegir polimorfos determinados o tamaños de gránulo adecuados del principio activo.

55 [0008] Estos productos generalmente aparecen frente a un problema preciso de liberación controlada que se supera con medios específicos para el entorno en el que debe ocurrir la liberación. Por ejemplo, en la documentación recogida de acuerdo con la Clasificación de Patentes Internacional (IPC), en particular en los grupos PCT A61K 9/00, 9/20, es posible encontrar numerosas patentes citadas dedicadas al problema de la liberación con control de espacio, mediante fórmulas gastro-retentivas.

60 [0009] Este caso trata de la necesidad de tener un sistema de liberación para administración oral del fármaco, que sea capaz de retrasar el tránsito gastrointestinal, por ejemplo prolongando el tiempo de permanencia en el estómago. Para conseguir el objetivo de tránsito retrasado en el tracto digestivo, se han propuesto diversas soluciones tecnológicas. Por ejemplo, las propiedades adhesivas de ciertos polímeros se han usado para que interactúen con el epitelio gástrico e intestinal. Esto ha permitido la construcción de los sistemas denominados

bioadhesivos. Sin embargo éstos implican ciertos problemas debido, en particular, a la liberación demasiado localizada del fármaco, con posibles irritaciones de la mucosa.

5 **[0010]** Otra solución se ha concentrado sobre la planificación de sistemas que sean capaces de flotar sobre el contenido gástrico, permaneciendo más tiempo en el estómago. Los sistemas de este tipo se han formulado con polímeros que pueden hincharse, formar un gel estable en contacto con el fluido gástrico. El fármaco se libera de estos sistemas por difusión a través de la barrera del polímero gelificado. Estos sistemas, por lo tanto, presentan un solapamiento entre la liberación del fármaco y el mecanismo que determina la flotación.

10 **[0011]** Otras soluciones han conducido a sistemas de “doble capa” en los que una capa, que contiene un polímero hidrófilo y una mezcla efervescente, tiene como finalidad dar flotabilidad al sistema, mientras que la otra capa está compuesta por un principio activo incorporado en una matriz hidrófila para prolongar su liberación. Esta solución, no obstante, presenta la limitación de que la capa de flotación se activa lentamente y desarrolla una flotabilidad débil. Por lo tanto, parece que dos objetos no se han resuelto con el desarrollo de estos sistemas de flotación: el primero es la posibilidad de levantar una alta cantidad de sustancia, el segundo es el objeto de hacer que el tiempo de inmersión necesario para obtener la flotación sea tan corto como sea posible.

15 **[0012]** El control del tránsito gastrointestinal, sin embargo, solo es parte de las características que un sistema de liberación controlada de fármaco, versátil e innovador, debería poseer. De hecho, se hace que la mayoría de los sistemas controlen la velocidad de liberación de fármaco independientemente del área en la que ocurre. En este caso también, la bibliografía de patentes está llena de ejemplos. Entre ellos, un ejemplo se ilustra en la Patente de Estados Unidos N° 5.534.263.

20 **[0013]** Por lo tanto, de lo visto hasta ahora, aún hay una necesidad de sistemas que, mediante una fabricación sencilla y reproducible, permitan una variación de la liberación de fármaco en diferentes áreas del tracto gastroentérico, con una cinética fácilmente modificable. Preferentemente, esta cinética debería poder modificarse sin variar la composición de los sistemas. También hay necesidad de tener un sistema que pueda satisfacer los requisitos de liberación en una cierta área del tracto gastrointestinal, controlando la cinética con la que ocurre dicha liberación, para tener una liberación constante o pulsátil adaptada al tipo de fármaco transportado y a la terapia que se va a proporcionar.

25 **[0014]** Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es superar las desventajas de la técnica anterior y proporcionar sistemas para la liberación controlada de un principio activo que sean más versátiles que las formas de administración conocidas actualmente, y que permitan la modificación no solo del sitio, sino también de la cinética de liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal, sin requerir importantes utensilios durante su fabricación. Preferentemente, estos sistemas para la liberación controlada de un principio activo deberían ser adaptables al sitio y a la cinética de liberación deseada en el tracto gastrointestinal, sin ninguna modificación de su composición.

40 **Sumario de la invención**

[0015] Estos y otros objetivos que aparecerán más claramente a continuación pueden conseguirse mediante un módulo para la liberación controlada de fármaco en el tracto gastrointestinal, compuesto por una matriz de polímeros biocompatibles que comprenden un principio activo y excipientes generalmente reconocidos como seguros, siendo dicho módulo de forma cilíndrica o poliédrica, y caracterizado por que tiene

- 45
- en el caso de tener forma cilíndrica, al menos una base cilíndrica cóncava;
 - en el caso de tener forma poliédrica, al menos una cara cóncava del poliedro. En una realización preferida de la presente invención está compuesta por un módulo para la liberación controlada de fármaco en el tracto gastrointestinal, compuesto por una matriz de polímeros biocompatibles que comprende, opcionalmente, un principio activo y excipientes generalmente reconocidos como seguros, siendo dicho módulo de forma cilíndrica o poliédrica, y caracterizado por que tiene
 - 50 - en el caso de tener forma cilíndrica, una de las dos bases del cilindro cóncava y la otra convexa;
 - en el caso de tener forma poliédrica, al menos una de las caras del poliedro cóncava y al menos otra de las caras del poliedro convexa.

55 **[0016]** De acuerdo con una realización preferida, aunque no exclusiva, de la presente invención, se proporcionan al menos dos módulos ensamblados como se ha descrito anteriormente, o al menos un módulo como se ha descrito anteriormente, ensamblado con un elemento cilíndrico/poliédrico con bases planas. Aunque los módulos de acuerdo con la invención - cuando se administran en forma no ensamblada - deben comprender siempre al menos un principio activo, no obstante, en los conjuntos de acuerdo con la invención, también es posible incorporar módulos adicionales de acuerdo con la invención que, sin embargo, carezcan del principio activo (los denominados módulos “auxiliares”). Esto es posible en todos los casos en los que el conjunto ya comprende al menos un módulo de acuerdo con la invención que contenga un principio activo o, al menos, un elemento cilíndrico/poliédrico con una base plana, que contenga también un principio activo. Por lo tanto, teniendo en cuenta su utilidad en la construcción de un conjunto de acuerdo con la invención, el módulo “auxiliar” de acuerdo con la invención también debe entenderse como un módulo “para la liberación controlada de fármaco en el tracto gastrointestinal”.

60

65

[0017] Volviendo ahora a la geometría particular de los módulos de acuerdo con la invención, de acuerdo con una realización preferida, la base/cara cóncava de un primer módulo cilíndrico/poliedrico de acuerdo con la presente invención está configurada de tal manera que puede acomodar una base/cara convexa correspondiente de un segundo módulo de acuerdo con la invención, para crear un ensamblaje entre los dos módulos. Preferentemente, la junta obtenida de esta manera entre los dos módulos no es visible desde el exterior del conjunto resultante. Preferentemente, esta junta también es suficientemente fuerte desde un punto de vista mecánico para mantener los dos módulos juntos en condiciones de uso. Además, de acuerdo con esta misma o de acuerdo con una realización adicional preferida de la invención, la base/cara cóncava de un primer módulo cilíndrico/poliedrico de acuerdo con la presente invención está configurada de tal manera que permite obtener un conjunto con una cavidad interna (es decir, totalmente aislada) a obtener si dicha base/cara cóncava se coloca adyacente a una base/cara plana de un segundo módulo de acuerdo con la invención (o de un elemento cilíndrico o poliédrico) o si dicha base/cara cóncava de dicho primer módulo se coloca adyacente a una base/cara cóncava del segundo módulo de acuerdo con la invención. La cavidad interna producida en el conjunto resultante (obtenida entonces por pegado/soldadura posterior de las bases/caras adyacentes) - en el caso de bases/caras cóncavas colocadas adyacentes entre sí - es mayor que la obtenida en el caso de una cara/base cóncava colocada adyacente a una plana.

[0018] De acuerdo con aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para la producción de un módulo de acuerdo con la presente invención que comprende las siguientes etapas:

- proporcionar un polímero biocompatible con un tamaño de gránulo adecuado para compactar por presión y, opcionalmente,
- proporcionar un principio activo y excipientes opcionales generalmente reconocidos como seguros,
- mezclar los componentes proporcionados,
- comprimir la mezcla de los componentes o de solo algunos de los gránulos de polímero biocompatible en una prensa para comprimidos provista de al menos un punzón convexo, para dar una base/cara cóncava al módulo comprimido obtenido de esta manera.

Descripción de las figuras

[0019] La invención descrita y reivindicada en la presente solicitud de patente se ilustra adicionalmente en las figuras adjuntas, que hacen referencia a una realización preferida, aunque no exclusiva, de la invención y en las que:

- La Figura 1 es una representación esquemática de una sección lateral de un módulo individual de acuerdo con la presente invención con una forma cilíndrica, que tiene una base cóncava y la otra base convexa;
- La Figura 2 es una representación de la vista lateral tridimensional del mismo módulo de acuerdo con la presente invención;
- La Figura 3 es una representación esquemática de una sección lateral de los punzones que pueden usarse para fabricar los módulos individuales de acuerdo con la presente invención (en particular el representado en la Figura 1 ó 2) por compresión;
- La Figura 4 es una vista lateral tridimensional de cuatro módulos individuales, de acuerdo con la invención, apilados de tal manera que la base convexa se ajusta en la base cóncava para dar un solo conjunto de acuerdo con la presente invención;
- La Figura 5 es una vista lateral tridimensional de cuatro módulos individuales, de acuerdo con la invención, ensamblados con las bases cóncavas recíprocamente ajustadas juntas para dar dos conjuntos de acuerdo con la presente invención;
- La Figura 6 es la representación gráfica de la comparación, de acuerdo con el Ejemplo 1, entre la liberación del fármaco aciclovir (en porcentaje, mostrado en el eje Y, con el tiempo (min), mostrado el eje X) mediante un elemento con una forma cilíndrica y bases planas (rombos) y mediante un módulo individual con una forma cilíndrica que tiene una base cóncava y una base convexa de acuerdo con la invención (círculos);
- La Figura 7 es la representación gráfica de la comparación, de acuerdo con los Ejemplos 2 y 3, entre la liberación del fármaco aciclovir (en porcentaje, mostrado en el eje Y, con el tiempo (min), mostrado en el eje X) mediante cuatro módulos individuales de acuerdo con la invención con una forma cilíndrica, que tienen una base cóncava y una base convexa (círculos) y mediante un conjunto de acuerdo con la presente invención compuesto por cuatro módulos que tienen una base cóncava y una base convexa, ensamblados de tal manera que las caras convexas se ajustan en las cóncavas para dar un cilindro largo como en la Figura 4 (rombos) y mediante dos conjuntos de acuerdo con la presente invención, compuestos a su vez por dos módulos con una forma cilíndrica que tienen una base cóncava y una base convexa de acuerdo con la invención, ensambladas de tal manera que las bases cóncavas se enfrentan entre sí recíprocamente, como en la Figura 5 (cuadrados).

[0020] Aunque no está representado explícitamente en las Figuras 1-7, se insinúa sin embargo que, de acuerdo con otras realizaciones preferidas de la presente invención, los módulos individuales de acuerdo con la invención con una forma cilíndrica pueden tener dos bases cóncavas, o una base plana y la otra cóncava. Aunque no está representado explícitamente en las Figuras 1-7, se insinúa sin embargo que, de acuerdo con otras realizaciones preferidas de la presente invención, los módulos individuales en lugar de ser cilíndricos pueden ser también poliédricos (por ejemplo, pueden formar tetraedros, prismas o cubos), siendo al menos una de las caras del poliedro

cóncava y, opcionalmente, siendo al menos una de las otras caras del poliedro convexa. Por ejemplo, un módulo poliédrico de acuerdo con la presente invención puede ser cúbico y tener una cara cóncava y una cara convexa, o tener dos caras cóncavas o dos caras convexas y tres caras cóncavas, etc.

5 Algunos aspectos de la invención

[0021] De acuerdo con la invención descrita en la presente solicitud de patente, se proporciona por tanto un nuevo kit para la preparación de nuevos sistemas de liberación de fármaco, que tienen características tales como satisfacer diversos requisitos de control de tiempo o espacio de liberación. Estos nuevos sistemas se fabrican de acuerdo con un principio modular, basado en una unidad de construcción denominada módulo (módulo de liberación o módulo "auxiliar"). Como un ladrillo usado para construir una pared, el módulo (de liberación o "auxiliar") es un elemento unitario que tiene una función autónoma por sí mismo pero que, cuando se agrupa conjuntamente con otros módulos iguales o similares, da lugar a un sistema que libera el fármaco con diferente cinética, o en diferentes tramos del aparato gastrointestinal, dependiendo de cómo se hayan ensamblado los módulos individuales. Para la presente invención, es básico que el módulo (de liberación o "auxiliar") esté compuesto por una matriz con una forma cilíndrica o poliédrica, caracterizado por que al menos una base/cara de la matriz es cóncava. De acuerdo con una realización preferida de la invención, es básico que el módulo (de liberación o "auxiliar") esté compuesto por una matriz con una forma cilíndrica o poliédrica, caracterizado por que al menos una base/cara de la matriz es cóncava y al menos otra es convexa. Esta matriz es un monolito que no se disgrega, compuesto por una mezcla de principio activo (y finalmente, de excipientes reconocidos de forma general como seguros) con un polímero biocompatible que, en algunas aplicaciones, puede ser un polímero hidrófilo, que gelifica y/o se hincha en presencia de un disolvente acuoso. La técnica preferida para fabricar una matriz es aquella de la compresión de polvos. Es importante observar que la geometría particular de las bases o caras de la matriz cilíndrica o poliédrica que forma el módulo de liberación ya es por sí misma un elemento para el control de la velocidad de liberación del fármaco desde la misma. Por ejemplo, especialmente cuando el polímero es de tipo de hidrófilo, las dos bases del módulo cilíndrico, de las cuales por ejemplo una es cóncava y la otra convexa, alteran el hinchamiento del módulo y, por lo tanto, la cinética de liberación del fármaco. Con respecto a un elemento "cilíndrico simple", es decir, un comprimido cilíndrico con una base plana con una composición idéntica, la geometría del módulo con las bases modificadas de acuerdo con la presente invención produce, con el mismo peso, una cinética variada, puesto que las fases iniciales de hinchamiento de la matriz no tienen lugar isotrópicamente.

[0022] Pero el punto que más condiciona la invención descrita en la presente solicitud de patente es que la forma geométrica innovadora de los módulos de liberación permite que se proporcionen elementos adicionales para ejercer control de espacio y tiempo de la liberación desde el sistema. De hecho, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, al ajustar la cara convexa de un módulo en la cara cóncava de otro, diferentes módulos de liberación pueden apilarse fácilmente unos sobre otros, para producir un cilindro largo. Generalmente, dichos módulos apilados se introducen preferentemente, aunque no necesariamente, en una cápsula de gelatina dura para ayudar en su administración por la boca. En el tracto gastrointestinal, durante la fase de liberación de fármaco, cuando la cápsula opcional se ha disgregado, los módulos apilados, dependiendo del material polimérico biocompatible del que esté hecha la matriz - y dependiendo de la calidad de la junta obtenida mediante el ensamblaje de las caras convexas con las caras cóncavas respectivas - se separa o no se separa en los módulos individuales.

[0023] En particular, en algunas condiciones, por ejemplo debido a las propiedades adhesivas de los polímeros hidrófilos gelificados, los módulos de liberación apilados pueden permanecer pegados juntos, formando lo que se denomina conjunto de acuerdo con la presente invención y producir una cinética de liberación diferente de la obtenida con módulos separados. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que incluso con polímeros no adhesivos, dependiendo de la dureza de los módulos y del diseño geométrico de las caras cóncavas y convexas, es posible obtener una junta mecánica bastante estable y duradera, tal como para dar conjuntos de acuerdo con la presente invención que, durante la fase de liberación de fármaco, tampoco se separan en sus módulos individuales. Además, incluso en los casos donde las propiedades adhesivas o mecánicas de los polímeros usados son malas, para obtener un conjunto de acuerdo con la presente invención que permita una variación de la cinética de liberación de fármaco, siempre es posible reforzar la unión entre los módulos por pegado o soldadura (por ejemplo, soldadura térmica o con ultrasonidos) de los módulos individuales, de manera que el conjunto obtenido de esta manera tiene la forma de un cilindro largo, cuyos módulos componentes no pueden separarse. Este conjunto más estable se obtiene, por ejemplo, poniendo una pequeña cantidad de disolvente o de una solución de adhesivo entre un módulo y otro, antes de introducirlos en la cápsula de gelatina.

[0024] Los inventores de la presente solicitud de patente también han descubierto que, puesto que es posible apilar los módulos de forma diferente de simplemente fijar una cara convexa en una cóncava, las posibilidades de controlar la liberación son aún mayores. Por ejemplo, en el caso de que dos módulos se suelden juntos con un disolvente o una solución adhesiva, poniendo las dos caras cóncavas en contacto ("uniendo"), se crea un sistema de dos módulos que tiene una cámara de aire en su interior. Esto obtiene una flotación inmediata del sistema con dos módulos soldados cuando se sumerge en agua. También, estos sistemas de dos módulos pueden administrarse directamente o después de haberlos insertado en una cápsula de gelatina rígida. Además, puesto que los dos módulos soldados mediante las caras cóncavas dan lugar a un sistema con una forma cilíndrica (Figura 5) que tiene

dos bases convexas, es posible añadir módulos adicionales equipando sus bases cóncavas contra las dos bases convexas del sistema de flotación. El resultado obtenido es un sistema, aún flotante, que contiene más fármaco y posee una cinética de liberación aún diferente.

5 **[0025]** Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto también que la cavidad formada cuando se pegan juntos los dos módulos de acuerdo con la presente invención, una cara cóncava contra una cara cóncava, antes de soldar los dos módulos, puede llenarse con una dispersión de un fármaco en un excipiente, que preferentemente presenta un bajo punto de fusión, tal como glicéridos semi-sintéticos o manteca de cacao. Esta combinación permite un conjunto que lleva una dosis adicional de fármaco destinado a liberarlo después de un cierto periodo de tiempo, o en un área diferente del tracto gastrointestinal, en el momento en el que el sistema después se derrumba.

15 **[0026]** Finalmente, en el caso de que módulos individuales que tienen una diferente forma y composición se monten con los módulos que poseen dos caras modificadas, se obtiene sistemas de liberación de fármaco adicionales que producen diferentes cinéticas y comportamientos espacio-tiempo diferentes. En particular, en el caso de los conjuntos de acuerdo con la invención y, preferentemente, en el caso de que dichos conjuntos contengan cavidades (para garantizar la flotabilidad del conjunto o para llevar fármacos liberados solo en el momento del derrumbamiento de la matriz) - es posible usar también, para la construcción de los conjuntos, además de los módulos de liberación de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente, al menos un módulo adicional de acuerdo con la invención (denominado módulo "auxiliar") que también está compuesto por una matriz de polímeros biocompatibles, pero sin un principio activo. Finalmente, dichos módulos "auxiliares" de acuerdo con la invención (como sus equivalente respectivos que comprenden en su lugar el principio activo) pueden combinarse también con elementos cilíndricos "simples", es decir, con bases planas (o con elementos poliédricos "simples", es decir, con caras planas), compuestos también por un matriz de polímeros biocompatibles y que comprende un principio activo, obteniendo de esta manera conjuntos adicionales de acuerdo con la presente invención. Se ha visto que usando los nuevos módulos de la presente invención, es posible construir - incluso incorporando elementos con una geometría tradicional (por ejemplo comprimidos) - los conjuntos con cinética de liberación de fármaco modificada, por ejemplo, nuevos conjuntos flotantes.

30 **[0027]** Se ha visto también cómo la presente invención, con respecto a la técnica anterior, permite obtener diversas ventajas, por ejemplo:

- la facilidad extrema de fabricación del comprimido a usar como el módulo de liberación o auxiliar (por ejemplo, en el caso del módulo cilíndrico con un base cóncava y la otra convexa) con las técnicas ordinarias para comprimir polvos;
- la fabricación de diferentes sistemas de liberación de fármaco simplemente combinando juntos algunos de estos módulos, que tienen una composición precisa y una geometría particular, ajustando la cara convexa en la cóncava, obteniendo conjuntos respectivos;
- la posibilidad de construir sistemas de liberación con una forma cilíndrica muy alargada, favorece el ensamblaje de los módulos con una solución adhesiva para dar conjuntos respectivos;
- la posibilidad de controlar el tiempo y el espacio de la liberación del principio activo mediante los módulos de acuerdo con la invención, derivando del principio modular y, en particular, de una manera específica en la que los módulos se han ensamblado sin cambiar la composición y la geometría de los módulos individuales;
- la obtención de cinética de liberación de fármaco variada de acuerdo con el número y posición respectiva de los módulos en el sistema de liberación;
- la obtención de una liberación prolongada en un sitio específico del estómago, en el caso de que dos módulos se hayan unido juntos para crear una cavidad en el conjunto obtenido, permitiendo que flote;
- la obtención de un sistema capaz de proporcionar un impulso retrasado de principio activo para su liberación en el colon, en el caso de que la cavidad entre dos módulos ensamblados se llene con una mezcla, preferentemente semi-sólida, que comprende un principio activo;
- el aumento de la posibilidad de flexibilidad de liberación mezclando módulos con una composición diferente o de diferente geometría en los conjuntos.

Descripción detallada de la invención

55 **[0028]** Un aspecto importante de la invención es el módulo de liberación y su fabricación. Por razones de facilidad y versatilidad del producto, usando técnicas clásicas y máquinas de compresión ordinarias, ha sido posible producir un módulo de liberación que tenga la forma de una matriz polimérica cilíndrica con una base cóncava y otra convexa (Figuras 1 y 2). Una de las razones para esta nueva geometría es que favorece el ensamblaje de los módulos de liberación, para obtener un sistema que no puede fabricarse directamente, en el que cambiar la cinética de acuerdo con el tipo de conjunto. Para aumentar la capacidad de los módulos de liberación para que permanezcan ensamblados juntos y controlar la liberación de fármaco, puede introducirse un componente en la composición, tal como un polímero hidrófilo de hinchamiento y gelificación, generalmente, aunque no necesariamente, con un alto peso molecular. En este caso, la composición del módulo es la de una matriz hidrófila. Estos tipos de polímero están fácilmente disponibles en el mercado, por ejemplo, como ilustración, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, conocida con el nombre comercial Methocel, en las calidades K4M, K15M y K100M (Dow Chemical Company); u

5 otros polímeros, tales como goma de xantano, pectina, carrageninas, goma guar. La cantidad de estos polímeros usados para obtener el control de la liberación del principio activo mediante el módulo de liberación es la descrita habitualmente en la bibliografía, y varía preferentemente entre el 20 y 60% peso/peso referido a la composición total de la matriz, que puede comprender también excipientes considerados generalmente seguros, así como el principio activo, que puede ser uno cualquiera de los principios activos contemplados por la farmacopea para administración oral. Con respecto a la composición total, la contribución del principio activo varía preferentemente entre el 80% y el 0,0001% en peso/peso.

10 **[0029]** Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que el ensamblaje de los módulos de liberación que constituyen el sistema acabado (“conjunto”) puede obtenerse fácilmente, incluyendo en el módulo de liberación un polímero con fuertes propiedades adhesivas, tal como carboximetilcelulosa sódica, carboxipolimetileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilato u otros. De esta manera, el sistema de liberación puede obtenerse insertando los módulos de liberación en una cápsula de gelatina dura, en la secuencia de cara cóncava contra cara convexa, de manera que estén en contacto cercano entre sí en la formación del conjunto.

15 Cuando la cápsula de gelatina se sumerge en el fluido gástrico a 37 °C, el componente de gelatina se ablanda y se disuelve, creando alrededor de la pila de módulos insertados en la cápsula una capa de material pegajoso que los mantiene juntos durante un breve periodo, debido a la disolución completa de la gelatina. Durante este periodo, el fluido gástrico entra en contacto también con los módulos incluidos en la cápsula. Por lo tanto, son capaces de gelificar en el exterior, dando lugar a una capa pegajosa que los suelda juntos muy firmemente. Se obtiene, por tanto, un conjunto cilíndrico (con una base cóncava y otra convexa, como en la Figura 4), que tiene la misma área de base que los módulos de los que está compuesto, con una altura menor que la suma de las alturas individuales de los módulos individuales. Este cilindro, que posee una geometría inusual para las formas farmacéuticas, puede mostrar (en el caso de polímeros con una baja densidad aparente), aunque no necesariamente, la capacidad de flotar debido a la propiedad intrínseca de los módulos de los que está compuesto. Está sometido a un fenómeno muy lento de hinchamiento y disolución, que garantiza una liberación de fármaco lenta y auto-destrucción únicamente al final del periodo de liberación del fármaco.

20 **[0030]** Puesto que los módulos individuales se ensamblan para obtener diversos sistemas de liberación, en algunas situaciones es preferible que estén ensamblados de tal manera que produzcan un conjunto en que los diversos módulos individuales están introducidos aún más firmemente y apilados juntos. En este caso, el pegado de los módulos que tienen una cara convexa ajustada en una cara cóncava (Figura 4) se refuerza adicionalmente con una solución o suspensión de un polímero biocompatible, tal como etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa u otros polímeros, pero también con una solución acuosa de polímeros solubles en agua, tales como carboximetilcelulosa de alta viscosidad. Como alternativa, la soldadura de los módulos puede obtenerse también mediante soldadura

30 **[0030]** térmica o soldadura por ultrasonidos. Además, los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que, en el caso de que los módulos se suelden dos a dos, una cara cóncava frente a una cara cóncava, el conjunto resultante, debido a la formación de una cavidad interna aislada (Figura 5) aparte de presentar una cinética de liberación variada, muestra la capacidad intermedia de flotar en agua (es decir, incluso si la densidad aparente de la matriz polimérica supera la densidad del agua). Este pegado se consigue poniendo en contacto las caras cóncavas de los módulos cilíndricos, sobre las que se ha aplicado una pequeña cantidad de la solución de polímero adhesivo, o mediante soldadura térmica o soldadura de ultrasonidos.

40 **[0031]** Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto también la posibilidad de crear un sistema de liberación flotante combinando módulos cilíndricos con una base cóncava y otra convexa (o con una base cóncava y la otra plana, o con dos bases cóncavas), con otros elementos cilíndricos “sencillos” con bases planas. Los módulos con una base cóncava y una convexa de acuerdo con la invención tienen como finalidad dar capacidad de flotación (y, por lo tanto, pueden usarse los denominados módulos “auxiliares”, aunque no necesariamente, es decir, módulos sin principio activo, que están compuestos por polímeros biocompatibles mezclados posiblemente con excipientes reconocidos generalmente como seguros), mientras que los elementos cilíndricos con bases planas están destinados a la liberación de fármaco. Esto puede conseguirse apilando el elemento de liberación entre dos o más módulos de flotación, dependiendo de su peso. De hecho, poniendo ambas caras planas del elemento de liberación en contacto con una base cóncava del módulo de flotación, se crean dos cámaras de flotación que pueden desarrollar una flotabilidad total, capaz de hacer flotar al nuevo conjunto obtenido de esta manera. En particular, para el funcionamiento del conjunto acabado el elemento de liberación debe pegarse firmemente a dos o más módulos de flotación. En este caso, el hinchamiento de los dos o más módulos de flotación no interfiere con la liberación de fármaco, que tiene lugar a través de la superficie expuesta del elemento de liberación. Después de la fase de flotación, todo el sistema se destruye lentamente.

50 **[0032]** En esta variación, para reforzar adicionalmente la potencia de flotación, el módulo de flotación puede estar compuesto por una mezcla de un polímero hidrófilo y un componente hidrófobo de baja densidad (es decir, uno que reduzca la densidad aparente de toda la matriz polimérica). Por contacto con el fluido gástrico o con agua, alcanza rápidamente una situación flotante estable. Para asegurar el funcionamiento correcto del elemento flotante, la composición de la mezcla que debe proporcionar el empuje hidrostático es esencial. Los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que el resultado máximo puede obtenerse mezclando una sustancia hidrófoba con otra hidrófila, para dar al módulo la menor densidad verdadera posible, junto con una cierta hidrofobia que favorece la flotación inmediata del elemento. Como una sustancia hidrófila para crear la capa flotante, es posible

usar polímeros biocompatibles gelificables y solubles, tales como: polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxipolimetileno, gomas tales como goma guar, goma de xantano, quitosano, goma arábica, goma de tragacanto, alginatos de sodio y calcio, gelatina y pectinas. Las sustancias hidrófobas que pueden usarse pueden ser: aceites hidrogenados, alcohol cetílico, miristílico y estearílico, ésteres de ácidos grasos, tales como mono- o diestearato de glicerilo.

[0033] Para aumentar adicionalmente la flotabilidad del módulo de flotación también es posible incluir una mezcla de sales capaces de desarrollar CO₂ por contacto con el fluido gástrico: en este caso, el hinchamiento del polímero determina la formación de una estructura gelificada que retiene las burbujas de CO₂ que se han formado, reduciendo adicionalmente la densidad aparente de la matriz polimérica. La mezcla efervescente puede estar compuesta por sustancias que producen CO₂, tales como carbonato de calcio, bicarbonato de calcio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico o carbonato de magnesio.

[0034] Finalmente, respecto a la composición del elemento de liberación de fármaco (cilíndrico o poliédrico, con bases/caras planas) como en el caso de los módulos de liberación proporcionadas por la presente invención, puede estar dada por una mezcla del principio activo, posibles excipientes generalmente reconocidos como seguros y un polímero biocompatible, preferentemente gelificable, tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginatos de sodio y calcio, goma arábica y goma de tragacanto.

Ejemplo 1

[0035] El primer ejemplo describe la fabricación y funcionamiento de un módulo de liberación que contiene aciclovir. Está destinado para la preparación de un sistema compuesto por una cápsula que contiene diversos módulos apilados, de tal manera que da un conjunto que contiene una cantidad total de 400 mg de aciclovir.

[0036] La fórmula unitaria para preparar 1250 módulos era la siguiente:

	MÓDULO X 1 (mg)
Aciclovir	100
Hidroxipropilmetilcelulosa	29,5
Carboximetilcelulosa sódica	29,5
NaHCO ₃	12,3
Talco	6,2
Esterato de Mg	1,8

a) preparación del granulado de aciclovir y mezcla de los componentes

[0037] Se mezclan 125 g de aciclovir con aproximadamente 33 ml de una solución de carboximetilcelulosa sódica al 8% p/v (Blanose 7LF). El granulado se obtiene forzando la mezcla a través de una malla de 500 µm de la red de un granulador oscilatorio. Los gránulos se secan en una estufa con circulación de aire a 35 °C, durante aproximadamente 8 horas. Los componentes restantes de la fórmula se añaden al granulado de aciclovir y el conjunto se mezcla en una Turbula durante aproximadamente 40 minutos.

b) compresión

[0038] La producción del módulo por compresión se realiza con una prensa para comprimidos alternativa, usando punzones especiales con un diámetro de 7,4 mm, cuyo dibujo se muestra en la Figura 3. El peso de cada módulo era 191,5 mg, el diámetro 7,5 mm y la altura media 5,5 mm.

c) velocidad de liberación de aciclovir

[0039] La velocidad a la que se libera el aciclovir del módulo de liberación se determinó a 37 °C en fluido gástrico artificial, con el aparato 2 USP 24, paleta 50 rpm. El perfil de liberación de aciclovir del módulo de liberación se muestra en la Figura 6 (círculos). Aproximadamente un 30% del fármaco se liberó después de 120 minutos y aproximadamente un 70% después de 500 minutos. La cinética de liberación de este módulo, que tiene una cara cóncava y una convexa, era más rápida que la de una matriz cilíndrica con caras planas (Figura 6, rombos) que tenía la misma composición, preparada con un conjunto de punzones con un diámetro de 7,4 mm, para la misma cantidad de mezcla. Dicho resultado comparativo se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 2

[0040] Cuatro módulos de liberación, preparados de acuerdo con la técnica descrita en el Ejemplo 1, se apilaron uno sobre otro, con las caras convexas ajustadas en las caras cóncavas, y apilados con una solución hidroalcohólica al 5% (2:8) de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (Figura 4). La velocidad a la que se libera el aciclovir de la cápsula se determinó a 37 °C en fluido gástrico artificial con el aparato 2 USP 24, paleta 50 rpm.

[0041] La liberación de aciclovir de este sistema apilado de cuatro módulos se muestra en la Figura 7 (rombos), en comparación con la liberación de los módulos individuales (círculos). En los primeros 500 minutos, la liberación del fármaco desde los cuatro módulos apilados y pegados fue más lenta y más lineal que la liberación presentada por los módulos individuales.

Ejemplo 3

[0042] Cuatro módulos de liberación, preparados de acuerdo con la técnica descrita en el Ejemplo 1, se pegaron dos a dos, la cara cóncava contra la cara cóncava, humedeciendo los bordes de estas caras con una solución hidroalcohólica al 5% (2:8) p/v de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y uniéndolos con una ligera presión, para formar dos conjuntos de dos módulos (Figura 5).

[0043] Estos conjuntos flotan inmediatamente en el fluido de disolución. La liberación del aciclovir desde estos dos conjuntos (Figura 7, cuadrados) era más rápida y más lineal que la obtenida con los cuatro módulos apilados y pegados (Figura 7, rombos).

Ejemplo 4

[0044] El ejemplo ilustra la preparación de un sistema de liberación flotante que contiene los módulos de flotación separados de los elementos de liberación. Para la preparación de 500 sistemas flotantes, se usan las siguientes sustancias en las cantidades indicadas:

Composición del elemento de liberación	
Hidróxido de aluminio	95 g
Polivinilpirrolidona	4 g
Estearato de magnesio	1 g

[0045] Composición del módulo de flotación

Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K 100 M)	75 g
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	15 g
Carbonato sódico	5 g
Ácido tartárico	5 g

Preparación del elemento de liberación de fármaco

[0046] Se granula el hidróxido de aluminio y el principio activo con una solución acuosa al 1% de polivinilpirrolidona. Se seca, se calibra en un tamiz del N° 25. Se mezcla con estearato de magnesio y se comprime la mezcla con una prensa para comprimidos equipada con punzones planos con un diámetro de 7,4 mm.

Preparación del módulo de flotación

[0047] Se mezclan los componentes, de acuerdo con las cantidades indicadas, en la mezcladora Turbula® durante 15 minutos y se comprime la mezcla con la prensa para comprimidos equipada con punzones, con una cara cóncava y una convexa, con un diámetro de 7,4 mm.

Preparación de los sistemas de liberación flotantes

[0048] Para la preparación del conjunto acabado, se usan cápsulas de gelatina rígidas, del tipo Snap Fit™ 00, con un diámetro interno de 8 mm y una altura de cápsula cerrada total de 23,4 mm. Los módulos de flotación y los elementos de liberación se pegan juntos mediante una solución al 12,5% de ftalato acetato de celulosa en acetona, antes de insertarlos en la cápsula, en la siguiente secuencia:

- 1 módulo de flotación
- 1 elemento de liberación
- 1 módulo de flotación.

[0049] Una película fina de solución de adhesivo se aplica sobre la base cóncava de un módulo de flotación; la base plana del elemento de liberación se pega sobre esto. La operación de pegado se repite, pegando un segundo módulo de flotación sobre la segunda base plana del elemento de liberación.

Ejemplo 5

[0050] Para la preparación de 500 sistemas flotantes, se usan las siguientes sustancias, en las cantidades indicadas:

5

Composición del elemento de liberación	
Hidróxido de aluminio	95 g
Polivinilpirrolidona	4 g
Estearato de magnesio	1 g

[0051] Composición del módulo de flotación

Crospovidona (Kollidon® CL)	96 g
Ácido tartárico	20 g
Carbonato sódico	24 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K4M)	54 g
Talco	4 g
Estearato de magnesio	2 g

10 Preparación de los módulos de flotación

[0052] La mitad izquierda de la dosis de Kollidon® CL absorbe una cantidad igual a su propio peso de una solución acuosa al 1% de Methocel® K4M, en la que se ha disuelto el carbonato sódico. Se deja que la mezcla se seque parcialmente a 80 °C durante 30 minutos, se tamiza, se seca completamente y se tamiza de nuevo. Se deja que la cantidad restante de Kollidon® CL absorba una cantidad igual a su propio peso de una solución acuosa al 1% de Methocel® K4M en la que se ha disuelto el ácido tartárico. Se deja que la mezcla se seque parcialmente a 80 °C durante 30 minutos, se tamiza, se seca completamente y se tamiza de nuevo. A las dos mezclas, se les añade Methocel® K4M, el talco y estearato de Mg y se mezcla durante 20 minutos en una mezcladora Turbula®. La mezcla se comprime con una prensa para comprimidos equipada con punzones, con una cara cóncava y una convexa, con un diámetro de 7,4 mm.

Preparación del elemento de liberación

[0053] Se granula el hidróxido de aluminio con el principio activo y con una solución acuosa al 1% de polivinilpirrolidona. Se seca, se calibra en un tamiz del N° 25 y la mezcla se comprime con una prensa para comprimidos equipada con punzones planos, con un diámetro de 7,4 mm.

Preparación de los sistemas acabados

[0054] Para la preparación del sistema acabado, se usan cápsulas de gelatina rígidas, del tipo Snap Fit™ 00, con un diámetro interno de 8 mm y una altura de cápsula cerrada total de 23,4 mm. Los módulos de flotación y los elementos de liberación se pegan juntos mediante una solución al 12,5% de acetato ftalato de celulosa en acetona, antes de insertarlos en la cápsula, en la siguiente secuencia:

- 35
- 1 módulo de flotación
 - 1 elemento de liberación
 - 1 módulo de flotación.

[0055] Se aplica una película fina de solución de adhesivo sobre la base de un elemento de liberación; la base cóncava del elemento flotante se pega sobre esto. La operación de pegado se repite, pegando un segundo módulo de flotación sobre la segunda base del elemento de liberación.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Módulo para liberación controlada de fármaco en el tracto gastrointestinal, compuesto por una matriz de polímeros biocompatibles, un principio activo y excipientes generalmente reconocidos como seguros, teniendo dicho módulo una de las siguientes formas:
- una forma cilíndrica, en la que una base del cilindro es cóncava y la otra base es convexa, pudiendo ajustarse dicha base cóncava por apilado sobre la base convexa o
 - 10 - una forma poliédrica, en la que al menos una de las caras del poliedro es cóncava y al menos otra de las caras es convexa, pudiendo ajustarse dicha al menos una cara cóncava por apilado sobre dicha al menos una cara convexa.
- 15 2. Módulo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero biocompatible es un polímero hidrófilo y, en particular, se elige entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxipolimetileno, goma guar, goma de xantano, quitosanos, goma arábica, carragenina, alginatos de sodio y calcio, gelatina y pectinas.
- 20 3. Módulo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la matriz comprende también una sustancia hidrófoba elegida entre aceites hidrogenados, alcohol cetílico, miristílico y estearílico y ésteres de ácidos grasos.
4. Módulo de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que la matriz comprende también una sustancia efervescente, preferentemente una mezcla de sales que liberan CO₂ en contacto con los líquidos gastrointestinales.
- 25 5. Módulo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene dimensiones adecuadas para administración por la boca.
6. Conjunto de al menos dos módulos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o al menos un módulo de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones anteriores y al menos un módulo auxiliar, compuesto por una matriz de polímeros biocompatibles y excipientes generalmente reconocidos como seguros, 30 teniendo dicho módulo auxiliar una de las formas de acuerdo con la reivindicación 1.
7. Conjunto de acuerdo con la reivindicación 6, obtenido ajustando juntas las bases/caras convexas y las bases/caras cóncavas de los módulos respectivos y, posteriormente, pegando o soldando.
- 35 8. Conjunto de acuerdo con la reivindicación 6, obtenido poniendo las bases/caras cóncavas de diferentes módulos adyacentes entre sí, y pegándolas o soldándolas juntas, de tal manera que se crea al menos un espacio hueco dentro del conjunto.
- 40 9. Conjunto de al menos un módulo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, con al menos un elemento cilíndrico con bases planas o con al menos un elemento poliédrico con caras planas, pudiendo obtenerse dicho conjunto poniendo una base/cara cóncava del módulo adyacente a una base/cara plana del elemento, de tal manera que se crea al menos un espacio hueco en el conjunto y, posteriormente, pegando y soldando juntas las bases o caras respectivas.
- 45 10. Conjunto de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en el que al menos un espacio hueco se llena con un principio activo y excipientes opcionales.
- 50 11. Capsula de gelatina rígida o blanda, que contiene al menos un módulo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5 o al menos un conjunto de acuerdo con una de las reivindicaciones 6-10.
12. Método para la producción de un módulo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende las siguientes etapas:
- proporcionar un polímero biocompatible en un tamaño de gránulo adecuado para ser compactado por presión, 55 un principio activo y excipientes generalmente reconocidos como seguros,
 - mezclar los componentes proporcionados,
 - presionar la mezcla de componentes en una prensa para comprimidos, provista de al menos un punzón convexo, para dar una base/cara cóncava y al menos un punzón cóncavo para dar una base/cara convexa al 60 módulo obtenido de esta manera.

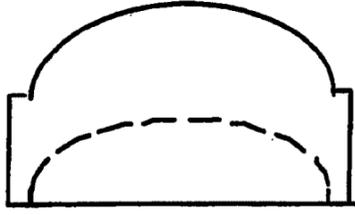


FIG. 1

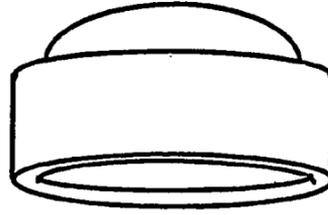


FIG. 2

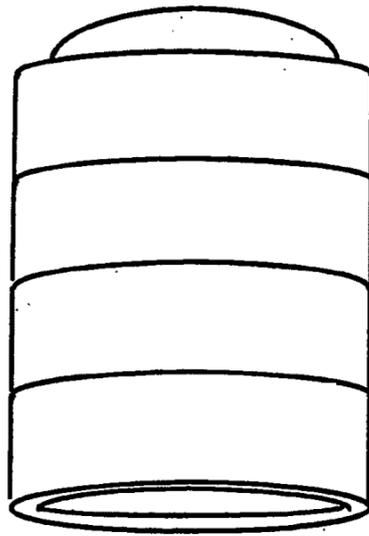


FIG. 4

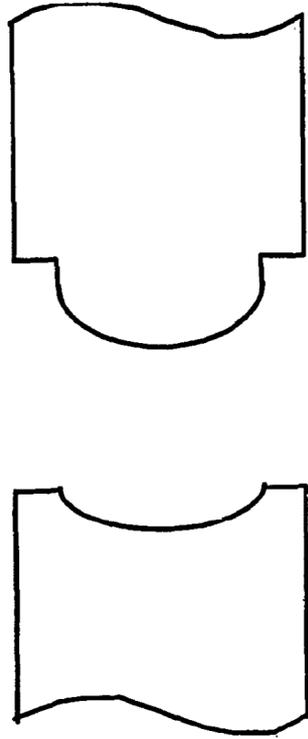


FIG. 3

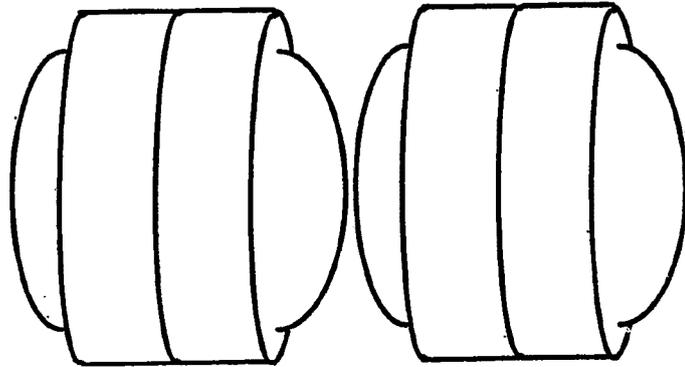


FIG. 5

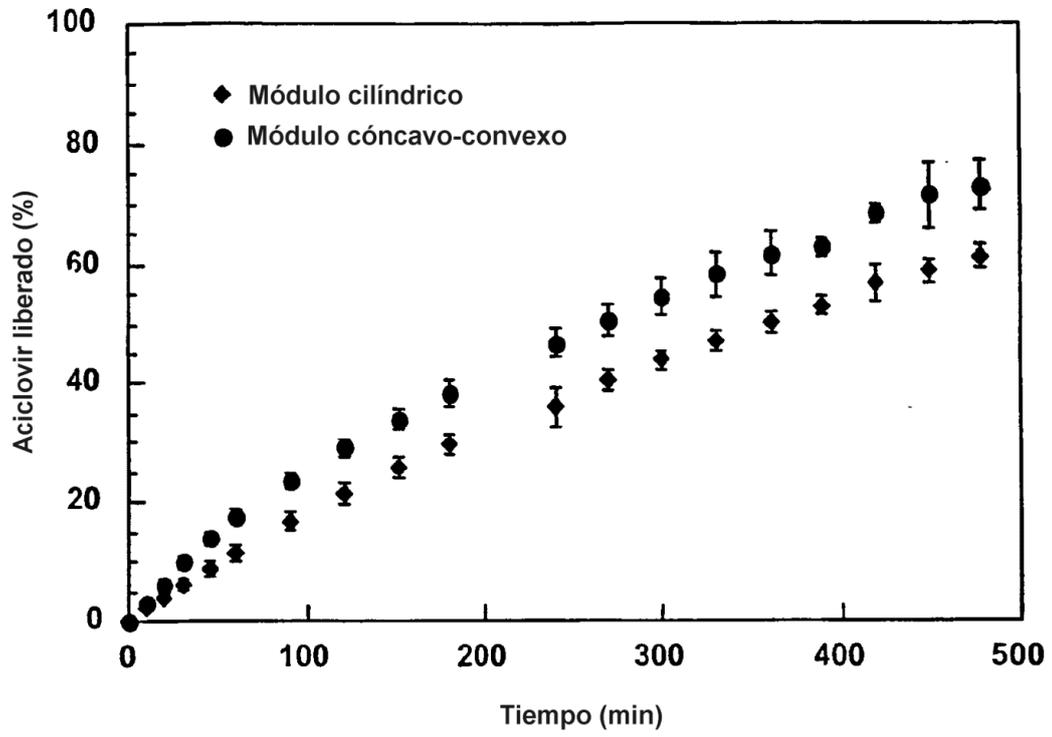


FIG. 6

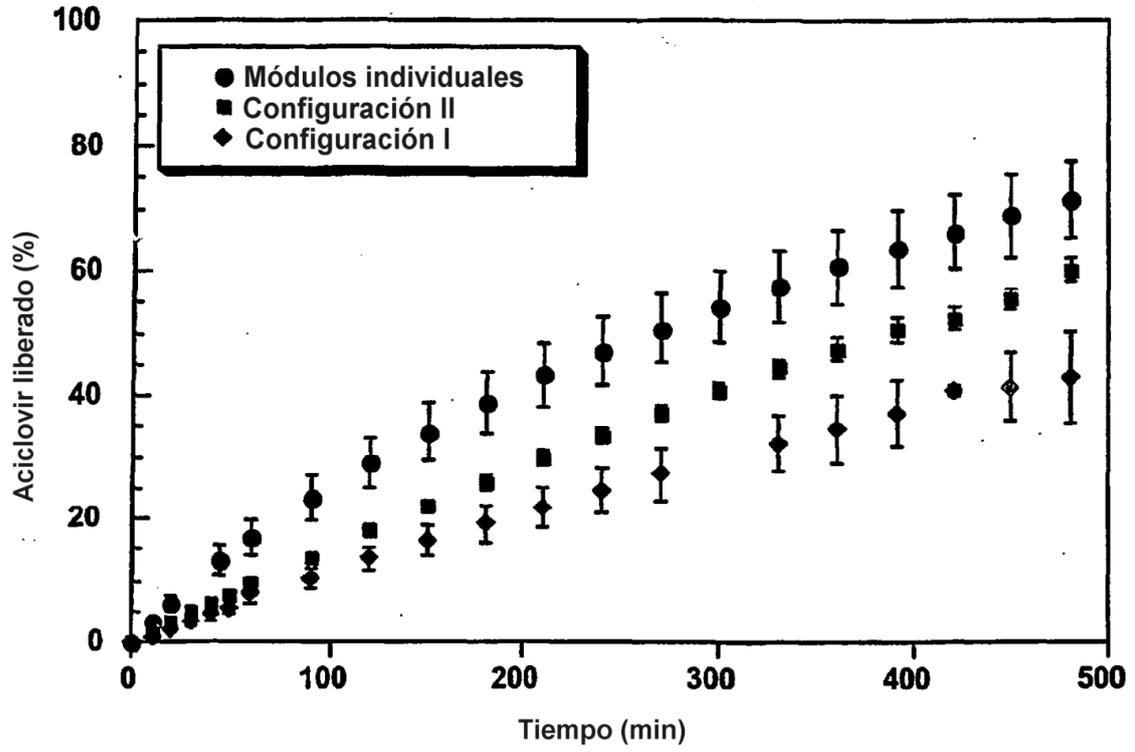


FIG. 7