

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 551**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04806726 .8**

96 Fecha de presentación: **30.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1663175**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos orales**

30 Prioridad:
19.09.2003 IN IN09872003

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LIMITED
17/B MAHAL INDUSTRIAL ESTATE OFF
MAHAKALI CAVES ROAD
ANDHERI (EAST) MUMBAI 400 093, IN;
NITIN BHALACHANDRA DHARMADHIKARI;
YASHORAJ RUPSINH ZALA y
AMARJIT SINGH**

72 Inventor/es:
**DHARMADHIKARI, Nitin Bhalachandra;
ZALA, Yashoraj Rupsinh y
SINGH, Amarjit**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 551 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

Sistema de administración de fármacos orales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos orales que comprende un recubrimiento que se elimina de forma fiable total o parcialmente de una o más superficies preseleccionadas del sistema, al poner en contacto el sistema con un medio acuoso.

Antecedentes de la invención

10 La administración oral de un fármaco proporciona una curva de concentración plasmática y tiempo de un fármaco o su metabolito activo o inactivo, que se puede modular mediante el diseño del sistema de suministro del fármaco o de su forma de dosificación.

15 El sistema de suministro del fármaco o las formas de dosificación se han diseñado de varias formas, dependiendo de los requisitos de la terapia o de las necesidades del paciente. Por ejemplo, las formulaciones se pueden diseñar para que incluyan un recubrimiento a fin de proteger el fármaco del medio o evitar la liberación en la cavidad oral y la interacción del fármaco con las papilas gustativas y, sin embargo, liberar el fármaco instantánea y rápidamente en el estómago mediante disolución del revestimiento en el fluido gástrico. La liberación instantánea y rápida del fármaco permite el inicio rápido de la acción. Estos sistemas dependen de revestimientos dependientes del pH, que no se disuelven en los fluidos salivares pero se disuelven fácilmente en los fluidos gástricos. Sin embargo, no están disponibles sistemas que dependan de revestimientos dependientes del pH pero puedan realizar la misma función.

20 Se han usado tradicionalmente sistemas de suministro de fármacos que liberan el fármaco lentamente durante una duración prolongada, para mejorar la terapia mediante:

- Mejora de la adhesión del paciente a los regímenes de dosificación a través de la reducción del número de dosis que el paciente tiene que tomar al día, proporcionando concentraciones plasmáticas efectivas deseadas para la eficacia terapéutica durante la duración de la terapia, por ejemplo a lo largo del día, incluyendo la noche, cuando el paciente está dormido;
- 25 • Reducción de las concentraciones plasmáticas máximas cuando éstas llevan asociados efectos secundarios;
- Reducción de los efectos secundarios en terapia crónica mediante la reducción de la fluctuación en las concentraciones plasmáticas observadas tras dosificación múltiple de sistemas de liberación rápida convencionales;
- 30 • Cuando el fármaco tiene una acción local sobre la mucosa gastrointestinal, extensión de la liberación espacialmente sobre la totalidad de la mucosa gastrointestinal, ya que el sistema de suministro del fármaco es transportado en la mucosa por la movilidad del tracto gastrointestinal.

35 Los sistemas de suministro de fármacos están diseñados también para liberar el fármaco en un sitio específico en el tracto gastrointestinal, mediante el uso de recubrimientos dependientes del pH que se disuelven en el medio del pH en el sitio gastrointestinal específico. Existe la necesidad de diseñar núcleos para tales sistemas recubiertos, en los que los núcleos proporcionan una liberación rápida sin retraso sustancial sobre el sitio o región específico, por ejemplo una liberación iniciada durante un período de 1 minuto a 30 minutos, una vez encontrado el sitio o pH particular. Existe también una necesidad de diseñar núcleos para tales sistemas recubiertos específicos de sitio, en los que los núcleos están diseñados para proporcionar una liberación controlada sobre la región específica, por ejemplo desde el colon hasta el recto.

40 Los inventores hemos diseñado nuevos sistemas de suministro de fármacos orales de núcleos recubiertos, que utilizan una tecnología nueva para eliminar de forma fiable el revestimiento, total o parcialmente, de una o más superficies preseleccionadas del sistema, al poner en contacto el sistema con un medio acuoso. Esta nueva tecnología se puede emplear profesionalmente en cualquiera de los sistemas de suministro de fármacos descritos anteriormente para lograr objetivos específicos de terapia.

45 La patente de Estados Unidos número 4.839.177 (la patente '177), describe un sistema para la liberación a velocidad controlada de sustancias activas, que consiste en (a) un núcleo de depósito de una forma geométrica definida, que comprende un material polimérico con un elevado grado de hinchamiento y un material polimérico gelificable, y (b) una plataforma de soporte que consiste en un material polimérico insoluble en fluidos acuosos aplicado al núcleo de depósito, de forma que recubre parcialmente el núcleo de depósito. La marca Geomatix® se refiere a este sistema. La desventaja de este sistema es que la plataforma de soporte rígida puede rajarse o escamarse antes de que la sustancia activa se haya liberado completamente. La patente de Estados Unidos número 5.422.123 constituye una mejora sobre la patente '177, ya que la plataforma de soporte consiste en sustancias poliméricas, que son solubles y/o gelificables lentamente en fluidos acuosos, y plastificantes, de forma que la plataforma de soporte no se raja o escama antes de que el fármaco se haya liberado del núcleo de depósito. Aunque

las patentes describen sistemas en los que el área superficial de liberación se reduce cubriendo dos o más superficies del núcleo de depósito, en la práctica tales sistemas son difíciles de fabricar a escala industrial - especialmente sistemas en los que dos superficies laterales y una superficie plana están recubiertas por la plataforma de soporte-. Por ejemplo, en el ejemplo 2 de la patente '177, las capas de barrera se aplicaron sumergiendo el núcleo en una solución polimérica hasta el borde de su base superior, de forma que queden recubiertas dos caras laterales y una superficie plana del núcleo. En el ejemplo 3 de la patente '177, las capas de barrera se recubrieron sobre las caras laterales del núcleo pulverizando o aplicando a brocha la solución polimérica sobre las caras. Estos métodos, aunque posibles a pequeña escala, no son viables ni reproducibles a escala industrial. La patente de Estados Unidos número 5.650.169 proporciona un comprimido farmacéutico capaz de liberar los ingredientes activos contenido en el mismo en momentos sucesivos, preparándose el comprimido mediante un procedimiento en el que un núcleo de comprimido de tres capas que comprende una primera capa que contiene el fármaco, una capa intermedia de barrera y una tercera capa que contiene el fármaco, se cubren con una película polimérica impermeable. La primera capa presenta una cubierta abombada, que se elimina por abrasión, permitiendo así el contacto de la superficie erosionada de la primera capa con el medio. La composición de la capa de barrera está diseñada para modular la liberación de la tercera capa del comprimido. Una desventaja importante de este sistema es que requiere la eliminación de la capa con la cubierta abombada por abrasión, para proporcionar un medio de liberación de los componentes del sistema. Esto puede no ser viable a escala industrial. Además, si la abrasión no es uniforme, afectará a la liberación de los ingredientes activos.

Las patentes de Estados Unidos 6.720.005 y 6.733.784 se refieren a comprimidos recubiertos que generan plataformas. El comprimido se hidrata y expande después de tragarlo, de forma que la membrana que cubre el recubrimiento se rompe en su mayoría alrededor de la superficie de la banda central del comprimido, debido al hinchamiento del núcleo, exponiendo así la superficie central del núcleo del comprimido a líquidos hidratantes y erosivos. Una desventaja del sistema es que el recubrimiento no se elimina de forma fiable de la superficie de la banda central siempre, sino que se puede romper en un punto de rotura diferente. Por tanto, el área superficial de exposición puede variar. Así mismo, los sistemas muestran un tiempo de retraso de liberación de media hora o más. En la invención se han sugerido muchas formas del núcleo pero algunas de ellas pueden acentuar los problemas encontrados durante la fabricación del comprimido. Así mismo, la superficie de la banda central, que queda expuesta una vez se rompe el recubrimiento, tiene el área superficial mínima y no se exponen otras superficies más preferidas.

Objeto de la invención

Un objeto de la presente invención es diseñar un sistema de suministro de fármacos orales recubiertos de forma que el recubrimiento se elimine total o parcialmente de forma fiable de una o más superficies preseleccionadas del sistema, al entrar en contacto el sistema con un medio acuoso, con la condición adicional de que el recubrimiento no se elimina de al menos una de las superficies.

Un objeto de la presente invención es proporcionar el sistema de suministro anteriormente descrito, que está diseñado para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo contenido en el mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos orales que proporciona una liberación controlada de orden cero, logrando al mismo tiempo los objetivos anteriores.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos orales que proteja el ingrediente activo contenido en el mismo con un recubrimiento, y en el que el recubrimiento se rompe al entrar en contacto con el medio acuoso circundante, permitiendo la liberación instantánea y rápida del ingrediente activo.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos orales que logre los objetivos anteriores a un pH definido.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos orales, que sea fácil de fabricar.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema de suministro de fármacos orales usando una nueva tecnología para eliminar los recubrimientos al entrar en contacto con un medio acuoso según se define en la reivindicación 1. A continuación se describen varias realizaciones.

Las realizaciones de la invención incluyen:

(i) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió anteriormente, en los que la composición del ingrediente activo está presente en forma de una o más capas y la composición hinchable está presente en forma de una o más capas.

(ii) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en (i), en el que el ingrediente activo presente en las diferentes capas puede ser igual o diferente.

(iii) un sistema de suministro de fármacos orales según se define en la reivindicación 1, en el que la sustancia hinchable se selecciona de un excipiente hinchable, una sustancia productora de gas y sus mezclas.

5 (iv) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, en el que la composición hinchable comprende sustancias con efecto de mecha, en una cantidad variable desde 0,5% a 10% en peso de la composición hinchable.

(v) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, en el que la composición hinchable comprende osmógenos en una cantidad variable de 0,5% a 10% en peso de la composición hinchable.

10 (vi) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, en el que el recubrimiento es impermeable al ingrediente activo y en la que el recubrimiento tiene un pasadizo en su seno.

(vii) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, en el que la composición del ingrediente activo comprende una composición de liberación controlada.

15 (viii) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, en el que la composición del ingrediente activo se libera sin retraso sustancial, al entrar el comprimido en contacto con el medio acuoso.

(ix) un sistema de suministro de fármacos orales según se definió en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un recubrimiento externo de un polímero dependiente del pH.

(xii) un sistema de suministro de fármacos orales en forma de un comprimido recubierto de incrustación que tiene una o más superficies, comprendiendo dicho comprimido recubierto de incrustación:

20 (a) un núcleo que comprende:

(i) una capa de composición de ingrediente activo que comprende al menos un ingrediente activo y un excipiente controlador de velocidad y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y

(ii) una composición hinchable incrustada que comprende una sustancia hinchable en una cantidad que, al usarla, es suficiente para romper el recubrimiento en su proximidad inmediata.

25 (b) un recubrimiento impermeable que rodea al núcleo, con un pasadizo sobre la superficie, inmediatamente por encima de la composición hinchable,

en el que el recubrimiento se elimina de las superficies preseleccionadas del comprimido pero no se elimina de al menos una de las superficies.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 es una representación diagramática de una realización del sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención, en el que el recubrimiento tiene un pasadizo. La Figura 1(a) es una representación diagramática de una realización del sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención, que comprende un núcleo (1) que comprende una composición de ingredientes activos que está rodeada por un recubrimiento (2) que tiene un pasadizo (3) en su seno.

35 La Figura 1(b) es una representación diagramática de la presente invención que comprende un núcleo que comprende a su vez una composición de ingredientes activos (4) y una composición hinchable (5), estando rodeado el núcleo por un recubrimiento (2) que tiene un pasadizo (3) en su seno.

40 La Figura 1(c) es una representación diagramática de la presente invención que comprende un núcleo que comprende a su vez una composición de ingrediente activo (4) y dos composiciones hinchables (5) en cada cara de la composición de ingrediente activo, de manera que forman un núcleo con tres capas, estando rodeado el núcleo por un recubrimiento (2) que tiene un pasadizo (3) en su seno. Las composiciones hinchables pueden o no comprender un ingrediente activo.

45 La Figura 2 es una representación diagramática de una realización de la presente invención en la que el recubrimiento no tiene un pasadizo. La Figura 2(a) es una representación diagramática de una realización de la presente invención que comprende un núcleo que comprende una composición de ingredientes activos (1) rodeada por un recubrimiento (2).

La Figura 2(b) es una representación diagramática de una realización de la presente invención que comprende un núcleo que comprende una composición de ingrediente activo (4) y una composición hinchable (5), estando rodeado el núcleo por un recubrimiento (2).

La Figura 2(c) una representación diagramática de una realización de la presente invención que comprende un núcleo que comprende una composición de ingrediente activo (4) y dos composiciones hinchables (5) en sendas caras de la composición de ingredientes activos, formando un núcleo en tres capas, estando rodeado el núcleo por un recubrimiento (2). Las composiciones hinchables pueden o no comprender un ingrediente activo.

5 Otras realizaciones adicionales de los sistemas de suministro de fármacos orales de la presente invención no están todas ilustradas aquí. Por ejemplo, realizaciones adicionales en las que cualquiera de los sistemas ilustrados en las Figuras 1 y 2 pueden estar rodeados además por un recubrimiento externo de polímero dependiente del pH, no se representan aquí.

10 La Figura 3 es un gráfico que muestra el porcentaje de fármaco (metoprolol) liberado frente al tiempo, desde formulaciones de fórmulas I, II, III y IV del Ejemplo 1.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el porcentaje de fármaco (bupropion) liberado frente al tiempo, desde la formulación del Ejemplo 2.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el porcentaje de fármaco (oxibutinina) liberado frente al tiempo, desde las formulaciones de los Ejemplos 3 y 4.

15 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona un sistema de suministro de fármacos orales según se define en la reivindicación 1.

En contraste con la invención 1, el sistema de la técnica descrito en US 6.720.005 y US 6.733.784 se rompen en su mayoría alrededor de la banda central.

20 El sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención está diseñado de forma que el recubrimiento se elimina parcialmente de una superficie o superficies preseleccionadas al entrar en contacto con un medio acuoso. La eliminación parcial del recubrimiento puede estar afectada por varios medios y las características de diseño que lo permiten pueden ser características del recubrimiento o del núcleo, o ambas, actuando de forma cooperativa. Por ejemplo, el sistema se puede diseñar de forma que el recubrimiento sea soluble o se disuelva desde una superficie del sistema, pero no se disuelva desde las otras superficies del sistema, eliminándose así parcialmente del sistema.

25 Alternativamente, el sistema de suministro de fármacos orales se puede diseñar de forma que el recubrimiento se rompa y elimine total o parcialmente de una o más superficies preseleccionadas del sistema tras entrar en contacto con el medio acuoso. Según se usa aquí, el término "recubrimiento defectuoso" se refiere a recubrimientos que son susceptibles de ruptura debido a debilidad. El recubrimiento defectuoso sobre la superficie preseleccionada se puede realizar creando una debilidad en el recubrimiento por medios mecánicos, químicos o eléctricos, o mediante radiación, o diseñando un recubrimiento quebradizo, o un recubrimiento delgado, o un recubrimiento quebradizo y delgado o un recubrimiento poroso sobre la superficie o superficies preseleccionadas. El defecto se puede crear también instantáneamente sobre la superficie preseleccionada lixiviando los componentes del recubrimiento tras entrar en contacto con el medio acuoso. El defecto puede estar en forma de un defecto aparente como una muesca o desgarro o un corte o mordedura, que empezando por la superficie externa del recubrimiento puede penetrar sólo

30 parcialmente a través del recubrimiento, o puede penetrar completamente hasta la superficie interna del recubrimiento, de forma que constituya un pasadizo. El núcleo se puede diseñar con una composición hinchable o reactiva en las proximidades de la superficie preseleccionada. En realizaciones preferidas de la presente invención, el núcleo es hinchable y el recubrimiento es impermeable al ingrediente activo y tiene un pasadizo en su seno. Tras el contacto con un medio acuoso, el agua permea a través del pasadizo, el núcleo se hincha y el recubrimiento se rompe desde la superficie o superficies seleccionadas que tienen uno o más pasadizos. La composición es reactiva con el recubrimiento, ya que en presencia de los ingredientes liberados de la composición reactiva, el recubrimiento en las proximidades se disuelve, desintegra o debilita.

45 El recubrimiento que rodea el núcleo del sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención es preferiblemente impermeable al ingrediente activo, y tiene un pasadizo en su seno. En una realización preferida del recubrimiento con un pasadizo, el recubrimiento está hecho de polímeros insolubles en agua, que se pueden seleccionar de etil-celulosa, derivados hidrófobos del ácido metacrílico y similares, y sus mezclas. La o las superficies preseleccionadas del recubrimiento se proveen luego de un pasadizo perforado mecánicamente o mediante láser, y hacen que el núcleo elimine parcialmente el recubrimiento, exponiendo así una parte del núcleo para la liberación del ingrediente activo contenido en su seno. En realizaciones más preferidas de la presente invención, en las que el recubrimiento tiene un pasadizo, el sistema de suministro de fármacos orales está en forma de comprimido. Los pasadizos en el recubrimiento pueden estar dispuestos sobre una o más superficies preseleccionadas del comprimido, de forma que, cuando el agua del medio circundante entra en el comprimido a través del pasadizo, el núcleo produce la eliminación parcial del recubrimiento de las superficies preseleccionadas,

50 exponiendo así un área superficial definida para la liberación del ingrediente activo. En realizaciones preferidas, el núcleo tiene componentes que son hinchables o reactivas al recubrimiento.

Las realizaciones de la presente invención proporcionan un sistema de suministro de fármacos orales que comprende:

a. Un núcleo que comprende una composición de ingrediente activo que comprende al menos un ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b. Un recubrimiento que rodea el núcleo,

5 en la que el sistema de suministro de fármacos orales tiene al menos dos superficies y se diseña de forma que el recubrimiento se elimina parcialmente de una de las superficies cuando el sistema de suministro de fármacos orales entra en contacto con el medio acuoso y además el recubrimiento se elimina de la superficie diferente a la que tiene el menor área superficial. Los sistemas de suministro de fármacos orales de la presente invención proporcionan ventajas sobre los sistemas del estado de la técnica previo, que no proporcionan una flexibilidad en la elección de la superficie de la cual se puede eliminar el recubrimiento y, generalmente, exponen la superficie con menor área superficial.

10 Realizaciones específicas de la presente invención proporcionan también el sistema de suministro de fármacos orales anteriormente descrito, que libera el fármaco sin un retraso sustancial después de que el sistema de suministro de fármacos orales entra en contacto con el medio acuoso. El término "sin un retraso sustancial", según se usa aquí, significa que la liberación del ingrediente activo se inicia desde el sistema de liberación controlada de fármacos de la presente invención entre 0 y 60 minutos desde el momento en el que el núcleo entra en contacto con el medio acuoso, preferiblemente entre 0 y 20 minutos, y más preferiblemente entre 0 y 5 minutos.

15 En una realización de la presente invención, la composición de ingrediente activo es una composición hinchable que comprende al menos un ingrediente activo y una sustancia hinchante. En otra realización de la presente invención, el núcleo comprende una composición de ingrediente activo y una composición hinchante, que puede estar presente en forma de una o más capas. El ingrediente activo presente en estas capas puede ser igual o diferente.

20 En una realización de la presente invención, el ingrediente activo se aísla de su medio proporcionando un sistema de suministro de fármacos orales que comprende:

a. un núcleo que comprende el ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b. un recubrimiento que rodea el núcleo,

25 en el que el sistema tiene una característica de diseño tal que, tras entrar en contacto con el medio acuoso, el recubrimiento se rompe proporcionando una liberación instantánea y rápida del ingrediente activo. Tales sistemas son útiles para ingredientes activos que son amargos, o ingredientes activos que irritan la superficie mucosa. Así mismo, el sistema es útil para ingredientes activos que necesitan protegerse de la degradación por contacto con fluidos del medio circundante.

30 La eliminación parcial del recubrimiento puede quedar afectada también incluyendo sustancias formadoras de gas en el núcleo, de forma que cuando el recubrimiento entra en contacto con un medio acuoso, las sustancias formadoras de gas liberan gas, generando una presión que hace que el recubrimiento se elimine parcialmente. Preferiblemente, la composición hinchable puede comprender una mezcla de excipientes hinchables y sustancias productoras de gas, estando diseñada la mezcla con tipos y cantidades de componentes seleccionados para producir la eliminación del recubrimiento y la iniciación de la liberación sin un retraso sustancial o para producir un período de retraso predeterminado.

35 La composición hinchable usada en el sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención comprende una sustancia hinchable que se puede seleccionar de un grupo que comprende un excipiente hinchable, una sustancia generadora de gas y sus mezclas. La sustancia hinchable se usa generalmente en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 95% en peso de la composición hinchable. El excipiente hinchable que se puede usar puede ser un excipiente altamente hinchable seleccionado de polímeros de vinilpirrolidona como crospovidona; celulosa y derivados de celulosa, como carboxi-alquil-celulosas, carboxi-alquil-celulosas reticuladas y sus sales alcalinas; glicolato de almidón sódico, almidón y derivados de almidón, resinas y sus mezclas. El excipiente muy hinchable se usa preferiblemente en una cantidad variable desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 35% en peso de la composición hinchable. El excipiente hinchable que se puede usar puede ser un excipiente moderadamente hinchable y se puede usar en una cantidad variable desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70% en peso de la composición hinchable, preferiblemente desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70% en peso de la composición hinchable. Las sustancias productoras de gas que se pueden usar en la presente invención incluyen carbonatos, como carbonato cálcico, bicarbonatos como bicarbonato sódico o potásico, sulfitos, como sulfito sódico, bisulfito sódico o metabisulfito sódico, y similares. Estas sales se pueden usar solas o en combinación con una fuente de ácido como pareja productora de gas. La fuente de ácido puede ser un ácido orgánico comestible, una sal de un ácido orgánico comestible, componentes ácidos como polímeros de acrilato, o sus mezclas. Ejemplos de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico y sus sales, y sus mezclas.

50 La composición hinchable puede comprender adicionalmente una sustancia con efecto de mecha, en una cantidad variable desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% en peso de la composición hinchable.

Ejemplos de sustancias con efecto de mecha que se pueden usar incluyen, pero no están limitadas a, dióxido de silicio coloidal, caolín, dióxido de titanio, dióxido de silicio ahumado, alúmina, niacinamida, sulfato de lauril sodio, poli(vinilpirrolidona) de bajo peso molecular, m-pirrol, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, poliéster, polietileno. Preferiblemente, las sustancias con efecto de mecha usadas en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen celulosa y derivados de celulosa, dióxido de silicio coloidal y sus mezclas.

La composición hinchable puede comprender también osmógenos en una cantidad variable desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% en peso de la composición hinchable. Ejemplos de osmógenos que se pueden usar incluyen, pero no están limitados a, sales inorgánicas como cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, sodio o potasio, hidrogeno-fosfato de litio, sodio o potasio, dihidrógeno-fosfato de litio, sodio o potasio, sales de ácidos orgánicos como acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato sódico, citrato sódico o ascorbato sódico; carbohidratos como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa, rafinosa; aminoácidos hidrosolubles como glicina, leucina, alanina o metionina; urea y similares; osmopolímeros seleccionados del grupo que consiste en poli(hidroxialquil-metacrilato) que tienen un peso molecular de 20.000 a 5.000.000; poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 360.000; poli(alcohol vinílico) que tiene un bajo contenido en acetato y ligeramente reticulado con gioxal, formaldehído, glutaraldehído y con un grado de polimerización de 2.000 a 30.000; poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 10.000 a 7.8000.000; polímeros ácidos de carboxi conocidos, como carboxi-poli(metileno) o como polímeros de carboxivinilo, un polímero que consiste en ácido acrílico ligeramente reticulado con poli(alilsacarosa), que se vende con la marca Carbopol®, polímero ácido de carboxi con un peso molecular de 200.000 a 6.000.000, incluyendo hidrogel de carboxivinil ácido de sodio e hidrogel de carboxivinil ácido de potasio; poliacrilamida Cyanamer®; y similares, y sus mezclas.

En una realización de la presente invención, el recubrimiento que rodea al núcleo es de naturaleza semipermeable y se puede obtener usando sustancias no hidrosolubles como derivados de celulosa, tales como acetato de celulosa, etil-celulosa y similares, mezclados con una cantidad suficiente de uno o más polímeros hidrosolubles seleccionados de metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, poli(vinilpirrolidona) y sus mezclas, de forma que se modifican las propiedades del recubrimiento semipermeable, permitiendo que el recubrimiento se elimine parcialmente al entrar en contacto con un medio acuoso. El recubrimiento no tiene ningún pasadizo en su seno. El recubrimiento de naturaleza semipermeable permite que el agua del medio circundante penetre en el sistema, haciendo así que el núcleo elimine parcialmente el recubrimiento de forma que se exponga un área superficial determinada para la liberación del ingrediente activo. En una realización preferida de la presente invención, se usa una mezcla de polímero hidrosoluble y polímero no hidrosoluble para obtener el recubrimiento. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de etil-celulosa e hidroxipropil-metil-celulosa, o una mezcla de etil-celulosa y poli(vinilpirrolidona), para obtener el recubrimiento. En realizaciones en las que el recubrimiento no tiene un pasadizo, el sistema de suministro de fármacos orales se puede recubrir hasta un incremento de peso en el intervalo de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 6,5% en peso del núcleo, de forma que el ingrediente activo se libera sin retraso sustancial, o se puede recubrir hasta un porcentaje superior para diseñar un retraso programado de la liberación hacia el sistema. Cuando se desea una liberación sin ningún retraso sustancial, es preferible que el recubrimiento tenga un pasadizo. En estas realizaciones, la liberación sin retraso sustancial se obtiene más fácilmente y se puede usar un intervalo amplio de pesos del recubrimiento.

En una realización de la presente invención, el núcleo comprende una composición del ingrediente activo que comprende al menos un ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización de la presente invención, la composición del ingrediente activo es una composición hinchable que comprende al menos un ingrediente activo, y una sustancia hinchable. En otra realización adicional de la presente invención, el núcleo comprende una composición del ingrediente activo, y una composición hinchable, que pueden ambas estar presentes en forma de una o más capas. El ingrediente activo presente en estas capas puede ser el mismo o diferente. Cada una de estas realizaciones comprende un recubrimiento rodeando al núcleo, que es de naturaleza semipermeable, y no tiene ningún pasadizo.

El sistema de suministro de fármacos orales de la presente invención se puede diseñar para liberar el ingrediente activo contenido en su seno de manera controlada, o se puede diseñar para proporcionar una liberación instantánea y rápida del ingrediente activo, similar a las formas de dosificación convencionales no recubiertas, proporcionando al mismo tiempo la protección deseable del recubrimiento. Consecuentemente, el núcleo del sistema de suministro de fármacos orales comprende excipientes farmacéuticamente aceptables que rigen la velocidad de liberación del ingrediente activo desde el núcleo. Los excipientes farmacéuticos se seleccionan para proporcionar una liberación convencional o una liberación controlada, preferiblemente una liberación de orden cero del ingrediente activo.

En una realización de la presente invención, el sistema de suministro de fármacos orales se diseña para liberar el ingrediente activo de manera controlada. La composición del ingrediente activo comprende, por tanto, excipientes controladores de la velocidad que se pueden seleccionar de polímeros hidrófilos como metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa y carboximetil-celulosa sódica; compuestos hidrófobos como etil-celulosa, palmitoestearato de glicerol, cera de abeja, cera glicólica, cera de ricino, cera de carnauba, monoestearato de glicerol, alcohol estearílico, éster del ácido behénico de glicerol, alcohol cetílico, glicéridos naturales y sintéticos, ceras, ácidos grasos, derivados hidrófobos de poliacrilamida, derivados hidrófobos del ácido metacrílico; polímeros de vinil-pirrolidona, como poli(vinil-pirrolidona) y

5 copolímeros de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo; homopolímeros de óxido de alquileo; gomas de origen vegetal, animal, mineral o sintético; y sus mezclas. La composición del ingrediente activo puede comprender uno o más de los excipientes controladores de velocidad mencionados anteriormente, en una cantidad variable entre aproximadamente 2% y aproximadamente 90% en peso del núcleo; las cantidades y tipos específicos se pueden seleccionar, bien para no producir un retraso sustancial de la iniciación de la liberación, o para proporcionar un retraso programado en la iniciación de la liberación.

10 La composición del ingrediente activo usada en el núcleo del sistema de liberación controlada de fármacos de la presente invención comprende uno o más ingredientes activos, excipientes controladores de la velocidad y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los fármacos que se pueden usar en la composición farmacéutica de la presente invención se pueden seleccionar entre los siguientes, a saber, preparaciones contra el alcoholismo, fármacos contra la enfermedad de Alzheimer, anestésicos, sustancias para la acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, anticancerígenos, anticoagulantes y antitrombóticos, anticonvulsivos, antidiabéticos, antieméticos, antiglaucoma, antihistamínicos, antiinfecciosos, antiparkinsonianos, antiplaquetarios, antirreumáticos, antiespasmódicos y anticolidérgicos, antitusivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes cardiovasculares, inhibidores de la colinesterasa, tratamiento de alteraciones del SNC, estimulantes del SNC, anticonceptivos, fármacos para el tratamiento de la fibrosis quística, agonistas del receptor de dopamina, fármacos para el tratamiento de la endometriosis, terapia para la disfunción eréctil, fármacos para la fertilidad, fármacos gastrointestinales, inmunomoduladores e inmunosupresores, mejoradores de la memoria, preparaciones para la migraña, relajantes musculares, análogos de nucleósidos, fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, fármacos psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, fármacos usados para afecciones cutáneas, esteroides y hormonas.

En una realización de la presente invención, el núcleo comprende:

- a. una primera capa de composición de ingrediente activo
- b. una segunda capa de composición de ingrediente activo, y
- 25 c. una tercera capa de una composición hinchable,

en la que las composiciones de ingrediente activo de la primera y segunda capa pueden comprender ingredientes activos que son iguales o diferentes, y la composición hinchable comprende una sustancia hinchable, y puede o no comprender un ingrediente activo.

30 En una realización de la presente invención, la composición hinchable está presente como comprimido recubierto de incrustación en un núcleo que comprende la composición del ingrediente activo. El núcleo con el comprimido de incrustación se recubre con un recubrimiento impermeable que tiene un pasadizo sobre la superficie inmediatamente por encima de la composición hinchable. La composición hinchable rompe el recubrimiento al contactar con el medio acuoso, exponiendo así un área superficial definida. El ingrediente activo se libera luego desde la superficie expuesta.

35 En otra realización de la presente invención, el núcleo se comprime en un comprimido bicapa; comprendiendo la primera capa la composición del ingrediente activo que tiene superficies completas ininterrumpidas rodeadas por recubrimiento o por la segunda capa; y comprendiendo la segunda capa la composición hinchable que tiene al menos una superficie interrumpida por al menos una depresión o cavidad. El recubrimiento usado en esta realización es de naturaleza semipermeable, y el agua que penetra en el sistema hace que el recubrimiento se elimine de la superficie que tiene la depresión o cavidad.

40 En algunas realizaciones de la presente invención, cualquiera de los sistemas de suministro de fármacos orales anteriormente descritos se puede recubrir adicionalmente con un recubrimiento externo dependiente del pH, que cubre parcial o completamente el recubrimiento interno, que rodea inmediatamente al núcleo. Se puede proporcionar un recubrimiento intermedio de sellado, entre el recubrimiento interno y el recubrimiento externo dependiente del pH. Los polímeros dependientes de pH usados normalmente en la técnica se pueden usar para proporcionar el recubrimiento externo.

Ejemplo 1

Se obtuvieron sistemas de suministro de fármacos orales que comprendían succinato de metoprolol de acuerdo con la presente invención, según se detalla en la Tabla 1 a continuación.

50

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)			
	I	II	III	IV
Primera capa				
Succinato de metoprolol	35,625	47,5	47,5	47,5
Hidroxiopropil-metil-celulosa (HPMC K15M)	15,0	20,0	-	-
Hidroxiopropil-metil-celulosa (HPMC K100M)	-	-	20,0	-
Poli(vinilpirrolidona) (PVP K30)	7,5	10,0	10,0	10,4
Monohidrato de lactitol	15,0	20,0	20,0	-
Celulosa microcristalina	-	-	-	44,5
Hidroxiopropil-metil-celulosa (HPMC E50LV)	-	-	-	10,0
Glicolato de almidón sódico	15,0	20,0	20,0	-
Dióxido de silicio coloidal	0,375	0,5	0,5	1,2
Talco	1,125	1,5	1,5	1,7
Estearato de magnesio	1,125	1,5	1,5	1,7
Aquacoat ECD 30 (sólidos)	-	-	-	18,0
Segunda capa				
Succinato de metoprolol	11,875	-	-	-
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	20,0	34,32	34,32	34,32
Crospovidona	-	12,18	12,18	12,18
Dióxido de silicio coloidal	0,75	1,22	1,22	1,22
Bicarbonato sódico	4,0	-	-	-
Eudragit L=100-55	12,0	-	-	-
Manitol SD 200	20,0	-	-	-
Lauril-sulfato sódico	0,375	0,48	0,48	0,48
Estearato de magnesio	2,0	0,5	0,5	0,5
Talco	2,0	0,12	0,12	0,12
Colorante	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente	Cantidad suficiente

Recubrimiento				
Etil-celulosa (como dispersión acuosa Aquacoat® ECD 30)	Recubierto hasta un incremento de 8% en peso del núcleo	Recubierto hasta un incremento de 15% en peso del núcleo	Recubierto hasta un incremento de 15% en peso del núcleo	Recubierto hasta un incremento de 15% en peso del núcleo
Sebacato de dibutilo				
Citrato de trietilo				

5 Los sistemas de suministro de fármacos orales de Fórmulas I, II, III y IV se fabricaron como sigue. Se pasaron succinato de metoprolol, HPMC, monohidrato de lactitol y povidona K-30 a través de una malla de nº 40 de la ASTM (American Society for Testing and Materials) y se mezclaron adecuadamente. La mezcla así obtenida se granuló con agua purificada hasta un punto final adecuado, y los gránulos obtenidos se secaron hasta un contenido de humedad de aproximadamente 1-2%. Los gránulos secos se molieron adecuadamente y se lubricaron con una mezcla de glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio, para obtener la mezcla para la primera capa.

10 Se pasaron celulosa microcristalina silicificada, crospovidona, lauril-sulfato sódico y un colorante adecuado, a través de una malla de nº 40 de ASTM y se mezclaron adecuadamente. La mezcla así obtenida se lubricó con una mezcla de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (pasado previamente a través de una malla nº 60 ASTM). En el caso del sistema de Fórmula I, la mezcla también incluía succinato de metoprolol, Eudragit L-100-55, bicarbonato sódico y manitol, en las cantidades mencionadas anteriormente.

15 Las dos preparaciones anteriores se comprimieron para obtener comprimidos bicapa, que se recubrieron con una dispersión acuosa de etil-celulosa, hasta un incremento de peso adecuado. Luego se perforó un orificio en cada cara del comprimido.

20 Los comprimidos así obtenidos se sometieron a ensayo de disolución. Los comprimidos de Fórmula I se ensayaron usando un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, usando 500 ml de HCl 0,01N como medio de disolución, a 100 rpm. Los comprimidos de Fórmulas II, III y IV se ensayaron usando un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, usando 500 ml de tampón de pH 6,8 como medio de disolución, a 50 rpm. Los resultados del ensayo de disolución están registrados en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Tiempo (horas)	Porcentaje de fármaco liberado			
	Fórmula I	Fórmula II	Fórmula III	Fórmula IV
0,25	18	-	-	-
0,5	21	-	-	-
1,0	24	6	5	8
2,0	31	12	11	13
4,0	51	24	21	23
8,0	84	46	39	37
12,0	96	64	55	49
16,0	-	84	71	58
20,0	-	99	85	67

La liberación desde la capa de liberación controlada de los cuatro sistemas fue de orden cero, es decir lineal a lo largo del tiempo (siendo el coeficiente de regresión r^2 0,9697, 0,9959, 0,9966 y 0,9816 para las Fórmulas I, II, III y IV, respectivamente).

25 **Ejemplo 2**

Se obtuvo una composición farmacéutica de liberación controlada de hidrocloreuro de bupropión, de acuerdo con la

presente invención, según se detalla en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
Primera capa		
Hidrocloruro de bupropión	150,0	37,5
Hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC K100M Premium)	20,00	5,0
Lactosa anhidra (DCL 21)	177,0	44,25
Poli(vinilpirrolidona) (PVP K-30)	13,0	3,25
Dióxido de silicio coloidal	4,0	1,00
Ácido estéarico	12,0	3,00
Talco	4,00	1,00
Glicolato de almidón sódico	20,00	5,0
Segunda capa		
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	205,0	70,7
Crospovidona	72,5	25,0
Dióxido de silicio coloidal	7,2	2,5
Lauril-sulfato sódico	2,90	1,0
Estearato de magnesio	2,4	0,83
Colorante	Cantidad necesaria	
Recubrimiento		
Etil-celulosa (como dispersión acuosa Aquacoat®)	Recubierto hasta 14% en peso del núcleo del comprimido	
Secabato de dibutilo		

5 Se pasaron hidrocloruro de bupropión, HPMC K 100M, lactosa anhidra, PVP K-30 y dióxido de silicio coloidal a través de una malla de n° 40 de ASTM y se mezclaron perfectamente. Se hicieron pasar ácido estéarico y talco a través de una malla de n° 60 de ASTM y se mezclaron con la mezcla anterior, para obtener la composición de la primera capa.

Se pasaron Prosoolv SMCC 90, dióxido de silicio coloidal, lauril-sulfato sódico, crospovidona y colorante a través de una malla de n° 40 de ASTM y se mezclaron perfectamente para obtener una mezcla. Esta mezcla se lubricó con estearato de magnesio para obtener la composición de la segunda capa.

10 Las dos composiciones se comprimieron, usando punzones cóncavos estándar para obtener comprimidos bicapa. Los comprimidos comprimidos se recubrieron con la composición de recubrimiento, hasta un incremento en peso de aproximadamente 14% por peso del núcleo. Se taladró un orificio en la cara del comprimido que contenía la segunda capa, es decir, la capa sin hidrocloruro de bupropión.

15 Los comprimidos así obtenidos se sometieron a ensayo de disolución, usando un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, usando 900 ml de agua como medio de disolución, a 50 rpm. Los resultados del ensayo de disolución se tabulan en la Tabla 4, a continuación. La liberación fue de orden cero, es decir, lineal a lo largo del tiempo (coeficiente de regresión r^2 0,97).

Tabla 4

Tiempo (horas)	% de fármaco liberado
1	6
2	13
3	18
4	22
6	31
8	37
10	43
12	49
16	56
20	67
24	74

Ejemplo 3

Se obtuvo una composición farmacéutica de liberación controlada de cloruro de oxibutinina, de acuerdo con la presente invención, según se detalla en la Tabla 5, a continuación.

5

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
Primera capa		
Cloruro de oxibutinina	3,75	5,36
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	46,64	66,62
Dióxido de silicio coloidal	1,65	2,35
Crospovidona	16,56	23,65
Lauril-sulfato sódico	0,66	0,94
Colorante	0,198	0,28
Estearato de magnesio	0,53	0,76
Segunda capa		
Cloruro de oxibutinina	7,50	6,0
Hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC K4M)	20,0	16,0
Monohidrato de lactitol	40,0	32,0
Ácido cítrico, anhidro	2,50	2,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	33,0	26,4

Segunda capa		
Glicolato de almidón sódico	20,0	16,0
Talco	1,00	0,8
Estearato de magnesio	1,00	0,8
Recubrimiento		
Etil-celulosa (en forma de dispersión acuosa Aquacoat®)	Recubierto hasta aproximadamente 14% en peso del núcleo del comprimido	
Sebacato de dibutilo		
Citrato de trietilo		

- 5 El comprimido bicapa se fabricó como sigue. Se mezcló cloruro de oxibutinina con Prosolv SMCC 90, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, lauril-sulfato sódico, colorante y estearato de magnesio, para obtener una composición de la primera capa. La composición de la segunda capa se obtuvo mezclando una mezcla de cloruro de oxibutinina, HPMC K4M, monohidrato de lactitol y ácido cítrico. La mezcla se granuló usando agua purificada y los gránulos así obtenidos se lubricaron con una mezcla de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, talco y estearato de magnesio. Las composiciones de la primera y segunda capas se comprimieron a continuación para obtener los comprimidos bicapa, que se recubrieron luego con una composición de recubrimiento que comprendía Aquacoat®, sebacato de dibutilo y citrato de trietilo, hasta un incremento de peso de aproximadamente 14% en peso del núcleo del comprimido.
- 10 Los comprimidos así obtenidos se sometieron a un ensayo de disolución, usando un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, usando 900 ml de tampón de pH 4,5 como medio de disolución, a 100 rpm. Los resultados del ensayo de disolución se registran en la Tabla 6 a continuación. La liberación de la capa de liberación controlada fue de orden cero, es decir, lineal a lo largo del tiempo (coeficiente de regresión $r^2 = 0,9904$).

Tabla 6

Tiempo (horas)	% de Fármaco liberado
0,5	25
1	30
2	34
4	41
6	46
8	51
12	61
16	69
20	77
24	83

15 Ejemplo 4

Se obtuvo un sistema de suministro de fármacos orales que comprendía cloruro de oxibutinina, de acuerdo con la Tabla 7, a continuación.

Tabla 7

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
Primera capa		
Cloruro de oxibutinina	3,75	5,36
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	46,64	66,62
Dióxido de silicio coloidal	1,65	2,35
Crospovidona	16,56	23,65
Lauril-sulfato sódico	0,66	0,94
Colorante	0,198	0,28
Estearato de magnesio	0,53	0,76
Segunda capa		
Cloruro de oxibutinina	7,50	6,0
Hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC K4M)	20,0	16,0
Monohidrato de lactitol	40,0	32,0
Ácido cítrico, anhidro	2,50	2,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	33,0	26,4
Glicolato de almidón sódico	20,0	16,0
Talco	1,00	0,8
Estearato de magnesio	1,0	0,8
Tercera capa		
Cloruro de oxibutinina	3,75	5,36
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	46,64	66,62
Dióxido de silicio coloidal	1,65	2,35
Crospovidona	16,56	23,65
Lauril-sulfato sódico	0,66	0,94
Colorante	0,198	0,28
Estearato de magnesio	0,53	0,76
Recubrimiento		
Etil-celulosa (en forma de dispersión acuosa Aquacoat®)	Recubierto hasta aproximadamente 14% en peso del núcleo del comprimido	
Sebacato de dibutilo		
Citrato de trietilo		

ES 2 382 551 T3

Las tres capas se obtuvieron como se menciona en los ejemplos anteriores y se comprimieron para obtener el núcleo, que se recubrió luego con la solución de recubrimiento hasta un incremento de peso de aproximadamente 14% en peso del núcleo. Se perforó un orificio de 400 micrones de tamaño sobre una superficie plana del comprimido.

- 5 Los comprimidos de tres capas así obtenidos se sometieron a un ensayo de disolución usando un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, usando 900 ml de tampón de pH 4,5 como medio de disolución, a 100 rpm. Los resultados del ensayo de disolución se registran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Tiempo (horas)	Porcentaje de fármaco liberado
0,5	28
1	36
2	51
4	63
6	70
8	73
12	78
16	82
20	86
24	88

REIVINDICACIONES

- 1.- Sistema de suministro de fármacos orales en forma de comprimido recubierto con una o más superficies, comprendiendo el comprimido recubierto:
- (a) un núcleo que comprende:
- 5 (i) una composición de ingrediente activo en forma de una capa que comprende al menos un ingrediente activo y un excipiente controlador de velocidad, y
- (ii) una composición hinchable en forma de una capa que comprende una sustancia hinchable, presente en una cantidad suficiente para producir la eliminación del recubrimiento en su proximidad inmediata,
- 10 (b) un recubrimiento defectuoso rodeando al núcleo, de forma que el recubrimiento permite que el agua penetre en el comprimido, de manera que el núcleo produce la eliminación parcial del recubrimiento de una superficie preseleccionada,
- en la que la composición hinchable se localiza en la proximidad inmediata de la superficie preseleccionada del comprimido recubierto, y el recubrimiento se elimina de la superficie preseleccionada del comprimido recubierto, pero el recubrimiento no se elimina de al menos una de las superficies.
- 15 2.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que la composición del ingrediente activo está presente en forma de una o más capas, y la composición hinchable está presente en forma de una o más capas.
- 3.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo presente en las diferentes capas puede ser el mismo o diferente.
- 20 4.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que la sustancia hinchable se selecciona de un excipiente hinchable, una sustancia productora de gas y sus mezclas.
- 5.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que la composición hinchable comprende sustancias con efecto de mecha, en una cantidad variable desde 0,5% hasta 10% en peso de la composición hinchable.
- 25 6.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que la composición hinchable comprende osmógenos en una cantidad variable desde 0,5% hasta 10% en peso de la composición hinchable.
- 7.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que el recubrimiento es impermeable al ingrediente activo y en el que el recubrimiento tiene un pasadizo en su seno.
- 30 8.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en el que la composición del ingrediente activo comprende una composición de liberación controlada.
- 9.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, en la que la composición del ingrediente activo se libera sin un retraso sustancial, después de que el comprimido entre en contacto con el medio acuoso.
- 10.- Un sistema de suministro de fármacos orales según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un recubrimiento externo de un polímero dependiente del pH.
- 35 11.- Un sistema de suministro de fármacos orales en forma de un comprimido recubierto incrustado que tiene una o más superficies, comprendiendo dicho comprimido recubierto incrustado:
- (a) un núcleo que comprende:
- (i) una capa de composición de ingrediente activo que comprende al menos un ingrediente activo y un excipiente controlador de velocidad y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y
- 40 (ii) una composición hinchable incrustada que comprende una sustancia hinchable en una cantidad que, al usarla, es suficiente para romper el recubrimiento en su proximidad inmediata.
- (b) un recubrimiento impermeable rodeando al núcleo, que tiene un pasadizo sobre la superficie inmediatamente por encima de la composición hinchable,
- 45 en la que el recubrimiento se elimina de las superficies preseleccionadas del comprimido, pero no se elimina de al menos una de las superficies.

Figura 1

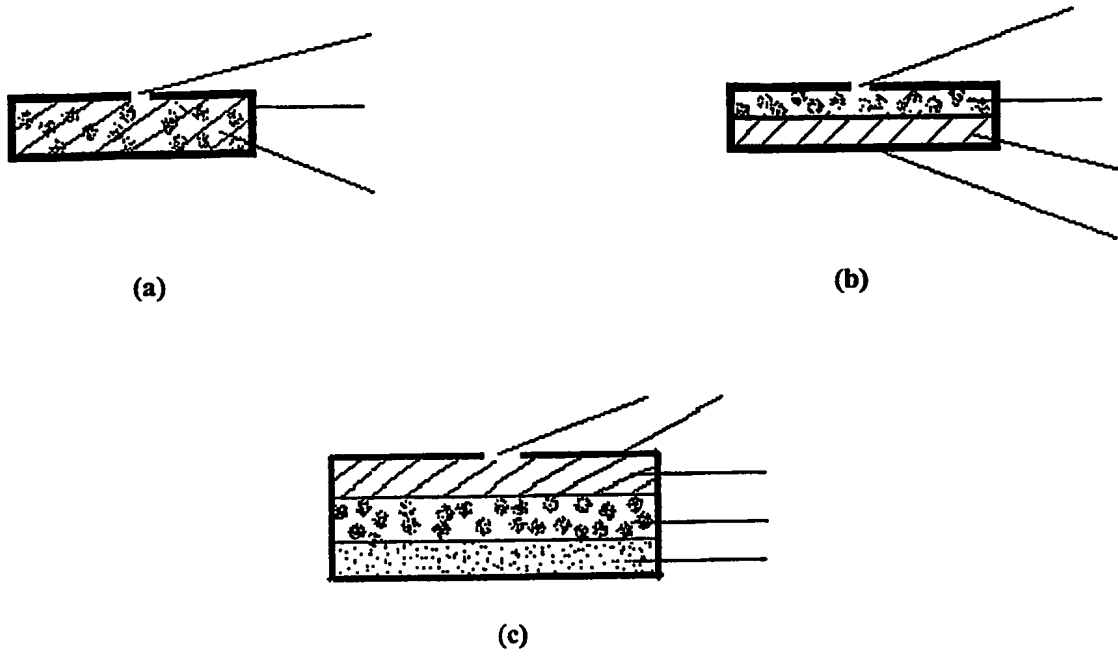
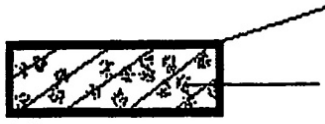


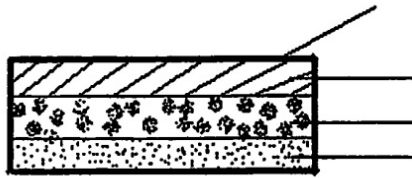
Figura 2



(a)



(b)



(c)

Figura 3

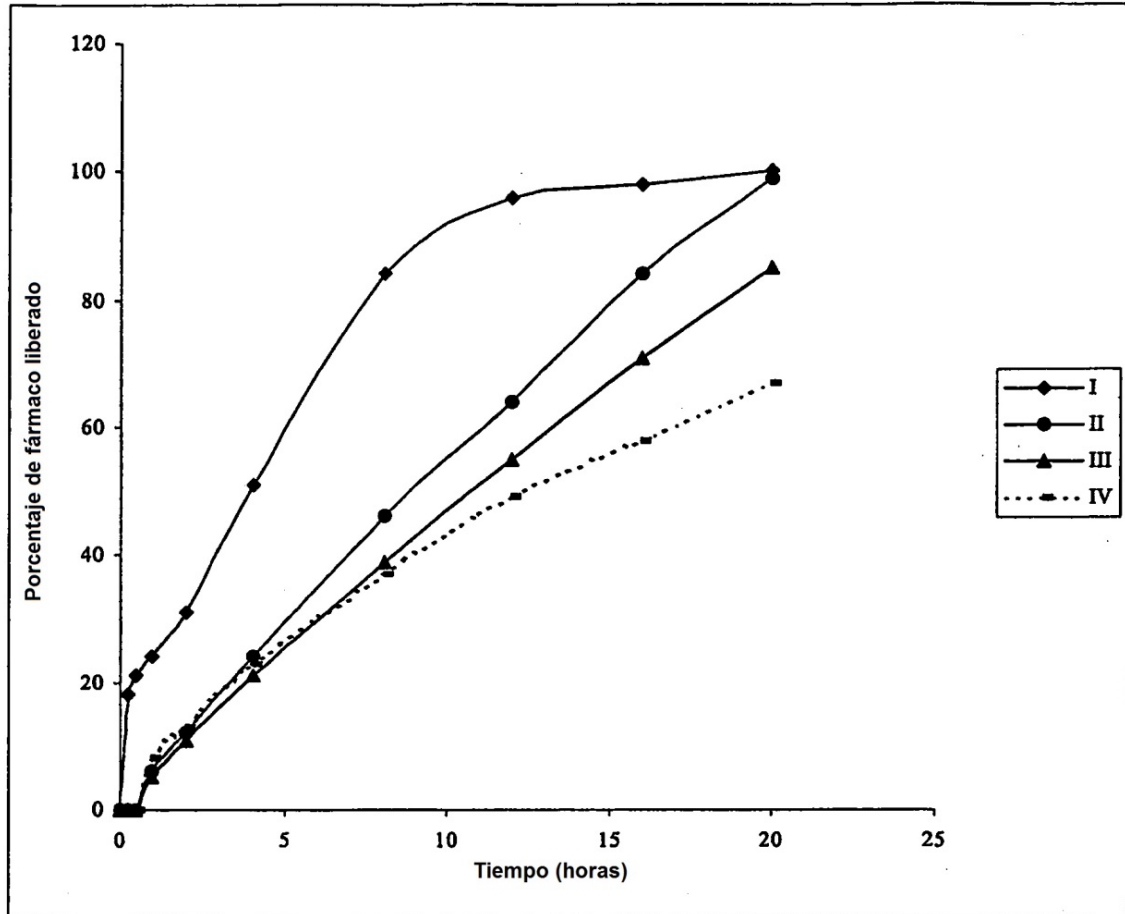


Figura 4

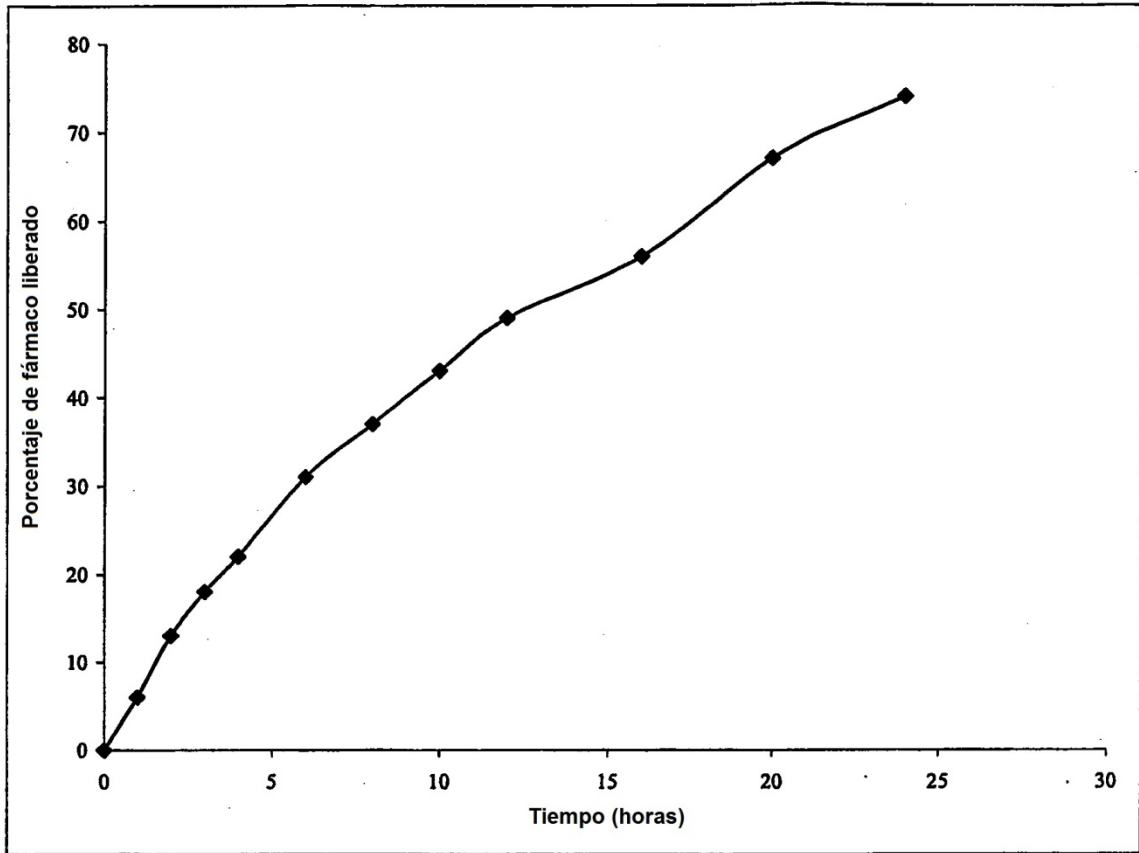


Figura 5

