

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 729**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61F 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05764064 .1**

96 Fecha de presentación: **24.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732522**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Sistema de retención gástrica**

30 Prioridad:  
**25.03.2004 IN MA03642004**  
**07.10.2004 IN MA10582004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.10.2012**

73 Titular/es:  
**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
COMPANY LIMITED (100.0%)  
17/B MAHAL INDUSTRIAL ESTATE OFF  
MAHAKALI CAVES ROAD  
ANDHERI (EAST) MUMBAI 400 093, IN**

72 Inventor/es:  
**DHARMADHIKARI, N. B. y  
ZALA, YASHORAJ RUPSINH**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 389 729 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 retención gástrica.

**Campo de la invención**

5 La presente invención está relacionada con un nuevo sistema de retención gástrica en forma de un comprimido o una cápsula revestida con un revestimiento expandible, más particularmente, con un revestimiento expandible que comprende un polímero formador de película y un componente expandible.

**Antecedentes de la invención**

10 Se preparan sistemas de retención gástrica de diferentes maneras. Los sistemas que son capaces de hincharse y mantenerse en el ambiente gástrico proporcionan una sensación de saciedad y pueden usarse para controlar el apetito y por lo tanto la obesidad.

15 Otro objeto con una enorme cantidad de trabajo en estos sistemas es el control de suministro de fármacos. El control puede ser espacial, temporal o ambos. Los sistemas de suministro de fármaco controlado suministran fármaco al cuerpo de modo que se establezcan niveles en sangre terapéuticamente eficaces del principio activo y una vez que estos niveles en sangre se consiguen continúan manteniendo niveles constantes en sangre durante tiempos largos suministrando el fármaco al cuerpo a una velocidad lenta. Evitando picos y valles en los niveles en sangre asociados con formas de dosificación convencionales, los sistemas de suministro de fármaco controlados reducen la incidencia de efectos adversos o efectos secundarios. Resulta muy importante que los sistemas de suministro de fármaco controlado reducen la frecuencia de dosificación que conduce a conveniencia del paciente con respecto a dosificación y conformidad con los regímenes de dosificación especificados.

20 Se sabe generalmente que la velocidad a la que un sistema de suministro de fármaco controlado oral suministra el fármaco a los fluidos gastrointestinales puede no ser la misma que la velocidad a la que libera el fármaco en un fluido acuoso de ensayo debido al pH, composición e intensidad de agitación del fluido gastrointestinal cambian con la localización específica del sistema de suministro de fármaco en el tracto gastrointestinal, es decir, del estómago al colon, estado en ayunas frente a alimentado, tipo y cantidad de alimento ingerido, y también debido a variaciones en estos factores de individuo a individuo. Además, el fármaco puede no absorberse de la misma manera y propensión a medida que se mueve del estómago al colon. Algunos fármacos tienen una "ventana de absorción", es decir se absorben solamente desde las partes superiores del tracto gastrointestinal, mientras que hay otros cuya absorción del colon no es uniforme o completa. Por lo tanto, la localización del sistema de suministro de fármaco controlado en el tracto gastrointestinal así como la velocidad a la que el sistema de suministro de fármaco controlado se mueve del estómago al colon representa factores importantes que necesitan considerarse en el diseño de un sistema de suministro de fármaco controlado oral. Se sabe por lo tanto por los expertos en la materia que un suministro controlado oral debería diseñarse no solamente con un control sobre la velocidad a la que se libera el fármaco durante el periodo del tiempo de suministro de fármaco (control temporal) sino también un control sobre la localización desde la que se suministra (control espacial). El control espacial puede conseguirse prolongando el periodo de retención del sistema en el estómago. Los sistemas de retención gástrica también son beneficiosos cuando el fármaco es eficaz localmente en el estómago. Los fármacos absorbidos en la parte superior del tracto gastrointestinal pueden mostrar variabilidad en la absorción debido a variabilidad inter e intra individual en vaciado gástrico y motilidad gastrointestinal. Esta variación de la absorción se aborda parcialmente por un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica y puede abordarse adicionalmente administrando una forma de dosificación que comprende el fármaco de modo que una parte del fármaco esté disponible como liberación inmediata, y una parte esté disponible como liberación prolongada o controlada.

45 Uno de los enfoques que se ha usado para conseguir control espacial implica aumentar la retención gástrica de sistemas de suministro de fármaco prolongado o controlado usando una composición que contiene polímeros altamente hinchables en mezcla con un agente generador de gas para formar sistemas que son de tamaño grande así como capaces de flotar en fluidos gástricos. Se ha convertido ahora en algo bien reconocido por los particularmente expertos en la materia que los sistemas que contienen polímeros hinchables flotarán instantáneamente en fluidos gástricos debido a que el gas generado y atrapado dentro del sistema reduce la densidad. El hinchamiento hasta un tamaño grande es un factor importante en la retención gástrica del sistema. Los sólidos que tienen un tamaño menor de 5 a 7 mm muestran vaciado gástrico retardado en condiciones de alimentación pero aún pueden vaciarse del estómago debido a que su tamaño es más pequeño que el esfínter pilórico. Incluso los sistemas de flotación de tamaño menor de 5 a 7 mm pueden vaciarse si el paciente está en posición supina. El diámetro pilórico en reposo medio es de aproximadamente 13 + 7 mm y se ha indicado que las formas de dosificación con un tamaño de aproximadamente 12-18 mm de diámetro en su estado expandido generalmente se excluirían del paso del esfínter pilórico. El sistema debería ser capaz de conservar su tamaño en los fluidos gástricos durante periodos largos en condiciones de agitación creadas por motilidad gástrica. Tales sistemas intactos grandes no pueden vaciarse hasta la llegada del complejo motor migratorio interdigestivo al comienzo de la fase interdigestiva. La combinación de aumento de tamaño y flotación da como resultado aumento de la retención gástrica del sistema. La técnica anterior resultante en el actual estado de la técnica se describe a continuación.

(A) Sistemas de suministro de fármaco de matriz flotante de retención gástrica hinchables

La expresión "sistema de suministro de fármaco de matriz flotante de retención gástrica hinchable" en la presente memoria se refiere a sistemas que comprenden un fármaco y un excipiente en mezcla o en una matriz que no está revestida con un revestimiento polimérico o no se sitúa dentro de una envoltura polimérica o una bolsa, y es capaz de hincharse y flotar. Se describe a continuación técnica anterior representativa que ilustra el desarrollo de este tipo de sistemas.

La Patente de Estados Unidos Nº 4.777.033 (patente 033, fecha de prioridad 11 de junio de 1985) asignada a Teijin Limited, describe una preparación farmacéutica de liberación prolongada oral que comprende un alquil éter inferior de celulosa, ácido poliacrílico o su sal farmacéuticamente aceptable, un fármaco y una cantidad eficaz de agente espumante efervescente. Los comprimidos preparados a partir de la composición sin embargo conservaron aún desventajas importantes porque los comprimidos no permanecieron intactos cuando se sometieron a ensayos de disolución. El comprimido disgregado por lo tanto no consigue o mantiene un tamaño adecuado para larga duración de retención en el estómago. Esta técnica anterior presentó el problema de que si se usa una gran cantidad de agente generador de gas, tal como bicarbonato sódico, para reducir suficientemente la densidad y mantener la densidad reducida durante un periodo de tiempo suficiente para conseguir flotación del sistema, entonces los comprimidos formados a partir del mismo se disgregaron.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.651.985 (patente 985, fecha de prioridad 28 de febrero de 1994) asignada a Bayer AG, reivindica una composición farmacológicamente activa que comprende un compuesto farmacológicamente activo dispersado en una mezcla homogénea al nivel molecular de polivinilpirrolidona y un polímero de ácido metacrílico que tiene un número ácido entre 100 y 1200 mg de KOH/g de sustancia sólida polimérica, y opcionalmente un aditivo formador de gas. Con el uso de aditivo formador de gas, la densidad del sistema se redujo en la generación de gas y los sistemas fueron capaces de flotación en medio acuoso. Los comprimidos no se disgregaron en un medio acuoso y mostraron hinchamiento notable y alta estabilidad dimensional en el estado hinchado. Esta estabilidad dimensional se atribuyó a la matriz no erosionable usada en el sistema. Sin embargo, el sistema usó cantidades relativamente bajas de agente generador de gas en relación con la patente 033, y no se sabe si la estabilidad dimensional del sistema puede mantenerse cuando se usan cantidades más altas del aditivo generador de gas.

La Patente de Estados Unidos Nº 5.783.212 (patente 212, fecha de prioridad 2 de febrero de 1996) asignada a la Universidad de Temple reivindica un comprimido farmacéutico de liberación controlada que comprende una primera capa de barrera que comprende un primer polímero erosionable hinchable, una capa farmacológica que comprende un segundo polímero erosionable hinchable, y una segunda capa de barrera que comprende un tercer polímero erosionable hinchable, en las que dichas primera y segunda capas de barrera se adaptan para hincharse y erosionar más rápido que dicha capa farmacológica; dicha capacidad de hinchamiento y erosión más rápidas de dichas primera y tercera capas adaptadas para aumentar el suministro farmacológico desde el comienzo de la disolución. La patente también abarca sistemas en los que al menos una de dichas capas incluye un material de evolución a gas, que ayuda al sistema a flotar y aumenta el tiempo de retención del comprimido en el estómago. La patente incluye ejemplos en los que los comprimidos multiestratificados se obtienen por compresión y la capa que evoluciona a gas contiene una cantidad relativamente más grande del agente generador de gas. Se descubrió que todos los comprimidos flotaban en un periodo de aproximadamente 15 minutos. Los ejemplos usaron óxido de polietileno (PEO) como polímero. Mientras que el PEO pudo conservar cantidades mayores de gas generado por la cantidad mayor de agente generador de gas usado, la limitación fue que la patente ejemplificó solamente un polímero que podía hacerlo.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.261.601 (patente 601, fecha de prioridad 17 de septiembre de 1997) asignada a Ranbaxy Laboratories usó superdisgregantes en la composición. Se sabe que los superdisgregantes se hinchan hasta varias veces su volumen, siendo su capacidad de hinchamiento superior a los polímeros hinchables formadores de hidrogel convencionales tales como los usados en la patente 033. La composición farmacéutica reivindicada en la patente comprende un fármaco, un componente generador de gas, un agente de hinchamiento, un agente de viscosidad y opcionalmente un polímero formador de gel. Los agentes generadores de gas usados fueron carbonatos o bicarbonatos. El sistema usó agentes de viscosidad para evitar la disgregación del sistema. El inconveniente del sistema fue que para evitar disgregación del sistema, las cantidades de superdisgregante, agente de viscosidad y agente generador de gas necesitaban optimizarse. Simultáneamente, también se necesitaba que las cantidades de excipientes fueran tales que el sistema adquiriera flotabilidad inmediatamente, obtuviera un tamaño expandido grande inmediatamente y mantuviera estos caracteres durante suficiente tiempo, durante el que se desea retención gástrica. La consecución de todos estos objetivos simultáneamente es difícil y el formulador puede no ser siempre capaz de hacerlo. Además, la matriz gelificable forma una capa erosionable en la superficie, mientras que el núcleo permanece seco. Por lo tanto, no todo el agente generador de gas en el sistema reacciona con el ácido del sistema. Por lo tanto, la flotabilidad del sistema puede mejorarse formulando sistemas en los que una cantidad significativa de agente generador de gas pueda reaccionar con el ácido del ambiente.

Otras referencias de la técnica anterior que utilizaron sistemas de suministro de fármaco de matriz de flotación de retención gástrica hinchables incluyen los documentos WO 01104191A, WO 0023045A1, WO 0110417A1, WO 03011255A1 y US 6.861.072.

(B) Composición generadora de gas en una envoltura o bolsa polimérica expandible.

La Patente de Estados Unidos Nº 3.786.813 (patente 813, fecha de prioridad 27 de diciembre de 1972) asignada a Alza Corporation, reivindica un dispositivo de suministro de fármaco para la administración controlada y continua de un fármaco a un ambiente de uso que comprende un miembro cerrado expandible hueco que tiene en el mismo medios autocontenidos para expandir el miembro, fijándose el miembro a medio de suministro de fármaco para suministrar un fármaco a una velocidad controlada durante el periodo de tiempo dado. La patente ejemplifica sistemas en los que se conecta un compartimento generador de gas a un globo de modo que el gas generado tras contacto con el ambiente gástrico provoca que el globo se expanda, provocando de este modo que el sistema flote.

La Patente de Estados Unidos Nº 4.207.890 (patente 890, fecha de prioridad 4 de enero de 1977) asignada a McNeilab, reivindica un dispositivo de administración de fármacos para administración interna controlada y prolongada de un fármaco que comprende (a) una envoltura colapsada, expandible, imperforada compuesta de una película polimérica permeable a fármacos, permeable a fluidos corporales, sustancialmente no hidratable; (b) medio de medición de fármacos que contiene dicho fármaco y conservado por dicha envoltura polimérica, por el que el fármaco se administra a una velocidad predeterminada; y (c), una cantidad expandible eficaz de un agente expandible contenido dentro de dicha envoltura polimérica, provocando la combinación de dicho agente y dicho fármaco cuando entra en contacto con fluidos corporales que dicha envoltura polimérica se expanda hasta un volumen tal que el dispositivo se conserva en el ambiente de uso durante al menos el tiempo deseado mínimo. La patente reivindica sistemas en los que la película polimérica no se aplica directamente a la superficie del núcleo que contiene fármaco, sino que está presente en forma de una envoltura.

La Patente de Estados Unidos Nº 4.996.058 (patente 058, fecha de prioridad 18 de septiembre de 1987) asignada a Ciba-Geigy Corporation está relacionada con una forma de dosificación que consiste en una bolsita que está revestida de película o cargada en cápsulas, conteniendo la bolsita un componente que se expande al entrar en contacto con jugos gástricos y un agente capaz de liberar dióxido de carbono o nitrógeno. La patente no desvela un revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y un componente expandible en la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido, o un método para aplicar una composición de revestimiento tal en la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido. Los inventores han descubierto que las composiciones de revestimiento que usan polímero formador de película solamente cuando se usan para revestir núcleos de cápsula o comprimidos de la presente invención no proporcionan flotación, hinchamiento y/o integridad deseables del sistema.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.290.989 (patente 989, fecha de prioridad 14 de enero de 1997) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, reivindica dispositivo para la liberación controlada de compuestos activos en el tracto gastrointestinal con pase pilórico retardado, siendo dicho dispositivo una mejora sobre el dispositivo de las patentes 890 y 058. Las patentes 890 y 058 no proporcionaron consejos sobre cómo debe controlarse la velocidad de liberación del compuesto activo independientemente de la permeabilidad de la película polimérica que forma la bolsita. La patente 989 enseña que el compuesto activo puede incorporarse en forma de multipartículas cuya naturaleza y composición proporciona un medio para controlar la velocidad de liberación del compuesto activo. Las multipartículas podrían estar presentes dentro de la bolsita o incluirse en la película que forma la bolsita.

La publicación de PCT número WO 9959637 (patente 637, fecha de prioridad 18 de mayo de 1998) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, está relacionada con un dispositivo para liberación controlada de agentes activos en el tracto gastrointestinal con un pase de píloro prolongado en forma de una bolsa que se expande cuando el componente generador de gas del sistema generada gas tras su contacto con jugos gástricos. La bolsa se construye con una membrana polimérica compuesta de una película monocapa que controla la liberación de un agente activo localizado en la misma, y por lo tanto el sistema tiene los inconvenientes asociados con los sistemas de las patentes 890 y 058, concretamente, que la liberación del principio activo no puede controlarse independientemente de la permeabilidad de la película polimérica que forma la bolsita.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.776.999 (patente 999, fecha de prioridad 30 de octubre de 1998) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, reivindica un dispositivo gastrorretentivo hinchable, que retarda el pase del dispositivo a través del píloro del estómago de una forma farmacéutica ingerible por vía oral y libera al menos un compuesto farmacéuticamente activo de una manera controlada, comprendido dicho dispositivo: (a) una forma farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo; (b) un componente expandible que genera gas en contacto con los jugos gástricos; y (c) un sistema de membrana polimérica que abarca totalmente los componentes (a) y (b) anteriores y es expandible por el gas generado por (b) tras su contacto con el jugo gástrico, por lo que el sistema de membrana polimérica comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en una membrana microporosa, una membrana porosa y una combinación de cualquiera de los anteriores con una película polimérica no porosa. La patente enseña un dispositivo en forma de una bolsita, que para los fines de facilitar la administración y la manipulación, puede cargarse en un recipiente compuesto de material fisiológicamente aceptable, por ejemplo en cápsulas de gelatina dura.

La publicación de PCT número WO 04032906A1 (patente 906, fecha de prioridad 11 de octubre de 2002) asignada a DepoMed Development Limited, reivindica una forma de dosificación gastro-retentiva de levodopa para administración oral a un paciente que lo necesite, comprendiendo dicha forma de dosificación (a) un comprimido que

comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de levodopa, un aglutinante, y un agente generador de gas farmacéuticamente aceptable capaz de liberar dióxido de carbono tras su contacto con jugos gástricos y (b) una membrana expandible, hidrófila, permeable a agua y sustancialmente impermeable al gas, que rodea el comprimido, en la que la membrana se expande como resultado de la liberación del dióxido de carbono a partir del agente generador de gas tras su contacto con los jugos gástricos, por lo que la forma de dosificación se hace demasiado grande para pasar al esfínter pilórico del paciente. Aunque la solicitud reivindica sistemas en los que el comprimido de núcleo que contiene fármaco se cubre por una membrana expandible, impermeable al gas, la descripción y ejemplos incluyen sistemas en los que el comprimido que contiene fármaco se introduce en una bolsita o bolsa compuesta de una membrana de alcohol polivinílico impermeable al gas, expandible. La solicitud de patente no describe un revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y un componente expandible en la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido, o un método para revestir la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido con una composición tal.

El documento WO 02/00213 describe una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada que comprende un hidrogel, un superdisgregante y ácido tánico. La forma de dosificación se expande al contacto con el fluido gástrico.

(C) Composición generadora de gas revestida con película polimérica:

La Patente de Estados Unidos N° 4.101.650 (patente 650, fecha de prioridad 6 de abril de 1977) asignada a Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai describe una formulación en la que los gránulos que contienen bicarbonato sódico, lactosa y polivinilpirrolidona se revisten de una capa de hidroxipropil metilcelulosa. Éstos se revisten después adicionalmente con una suspensión que contiene el principio activo pepstatina e hidroxipropil metilcelulosa para formar minicápsulas flotantes de un diámetro en el intervalo de 0,1 a 2 mm. El inconveniente de este sistema es que las minicápsulas son de tamaño mucho más pequeño que el requerido para duraciones largas de retención en el estómago. Además, la capa de hidroxipropil metilcelulosa en los gránulos no es una película polimérica expandible sino una película que gelifica en contacto con un medio acuoso.

La Patente de Estados Unidos N° 4.844.905 (patente 905, fecha de prioridad 24 de febrero de 1986) asignada a Eisai Co, describe gránulos que comprenden un núcleo que contiene fármaco; una capa generadora de gas media que comprende carbonato sódico y ácido orgánico; y un revestimiento exterior de una película polimérica expandible. Aunque se pretende que permanezcan en el estómago, los gránulos tienen la desventaja de tener tamaño pequeño. Mientras que el revestimiento en los gránulos actúa para proporcionar gránulos flotantes, los inventores descubrieron que cuando estos revestimientos se usaron en un núcleo de cápsula o comprimido, el sistema no flotaba y el revestimiento se disgregaba.

La Patente de Estados Unidos N° 6.284.271 (patente 271, fecha de prioridad 1 de julio de 1997) asignada a Astrazeneca AB, reivindica una forma de dosificación efervescente que comprende, como un primer componente, excipientes efervescentes y como un segundo componente separado, una pluralidad de unidades individuales que comprenden un compuesto farmacéuticamente activo y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables en los que cada unidad se proporciona con un sistema generador de flotación que comprende al menos dos capas de revestimiento, una de las cuales es una capa generadora de gas y la otra capa es una capa de barrera que encierra el gas generado, y en la que el primer componente se separa del segundo componente por las capas del sistema generador de flotación. La patente ejemplifica formas de dosificación en las que se revistieron microgránulos que comprendían un núcleo que comprendía el principio o activo con una capa generadora de gas interna y una capa polimérica hidrófoba exterior, seguido de mezcla de los microgránulos revestidos con excipientes efervescentes y compresión en una forma de dosificación de comprimido. La patente no describe un revestimiento expandible formado revistiendo con una composición que comprende un polímero formador de película y un componente expandible la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido, o un método para revestir con una composición tal la superficie de un núcleo de cápsula o comprimido.

El documento WO 0110405 A1 describe una forma de dosificación farmacéutica de liberación prolongada que comprende un núcleo que incluye el producto farmacéutico activo. El núcleo puede revestirse con un polímero formador de película para retardar la liberación del compuesto activo.

Ninguna de las técnicas anteriores descritas anteriormente describen o enseñan un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica en el que un núcleo de cápsula o comprimido se revista con un revestimiento expandible, ni enseñan un método para preparar un sistema tal usando composiciones de revestimiento adecuadas. Los inventores han descubierto sorprendentemente sistemas en los que un núcleo de cápsula o comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna se reviste con una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de películas y uno o más componentes expandibles.

**55 Objetos de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica en forma de un comprimido o cápsula revestido con un revestimiento expandible, de modo que la mayoría o todos los siguientes objetivos deseables se consiguen simultáneamente:

- el revestimiento permite permeación rápida de agua al núcleo para activar al agente capaz de generar presión interna en el revestimiento
- el núcleo y revestimiento son ambos capaces de expansión
- 5 • el núcleo o el revestimiento o ambos pueden formularse para controlar la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo
- el sistema consigue rápidamente tanto flotabilidad como un alto grado de hinchamiento
- el revestimiento mantiene su integridad física a diferencia de composiciones formadoras de películas conocidas que pueden estallar o romperse tras generación de presión interna
- el revestimiento mantiene la forma original del dispositivo tras su expansión
- 10 • el sistema puede diseñarse para proporcionar el agente terapéuticamente activo en forma de liberación inmediata y en forma de liberación modificada

También es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de retención gástrica capaz de expandir y flotar instantáneamente en el ambiente gástrico para proporcionar una sensación de saciedad para su uso en el control de obesidad.

### 15 **Compendio de la invención**

La presente invención proporciona un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica, y un procedimiento para formar un revestimiento expandible en un núcleo de cápsula o comprimido, como se define en las reivindicaciones independientes. Se definen realizaciones de la invención en las subreivindicaciones.

### **Descripción detallada de la invención**

- 20 La presente invención proporciona un sistema de retención gástrica en forma de un comprimido revestido que comprende:

(a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna en el revestimiento, y

- 25 (b) un revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el núcleo de comprimido por lo que el revestimiento expandible forma una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

El sistema es capaz de conseguir flotación rápidamente y es expandible a un tamaño adecuado para retención en el estómago.

- 30 La presente invención también proporciona un sistema de retención gástrica en forma de un comprimido o cápsula revestido, que comprende:

(a) un núcleo

(b) un primer revestimiento que comprende un agente capaz de generar presión interna y

- 35 (c) un segundo revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el primer revestimiento, por lo que el segundo revestimiento forma una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

El sistema es capaz de conseguir simultáneamente las propiedades deseables duales de flotación instantánea y capacidad de expansión hasta un tamaño adecuado para retención del sistema en el estómago.

- 40 El sistema de retención gástrica de la presente invención puede o no incluir un agente terapéuticamente activo. Los sistemas de retención gástrica de la presente invención que no incluyen el principio terapéuticamente activo son capaces de hincharse y flotar en el ambiente gástrico. Debido a su expansión en el estómago, proporciona una sensación de saciedad, reduciendo de este modo el apetito y por lo tanto es útil en el control de la obesidad.

- 45 La presente invención también proporciona un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende un agente terapéuticamente activo, siendo dicho sistema útil para proporcionar suministro mejorado del agente terapéuticamente activo contenido en él. El agente terapéuticamente activo puede estar presente en el núcleo, en el revestimiento o ambos. Los agentes terapéuticamente activos que pueden usarse en el sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de la presente invención pueden seleccionarse de los siguientes, concretamente preparaciones de abuso de alcohol, fármacos usados para enfermedad de Alzheimer, anestésicos, agentes de acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, agentes antineoplásicos, anticoagulantes y agentes

antitrombóticos, anticonvulsivos, antidiabéticos, antieméticos, antiglaucoma, antihistamínicos, agentes antiinfecciosos, antiparkinson, agentes antiplaquetarios, agentes antirreumáticos, antiespasmódicos y agentes anticolinérgicos, antitusivos, inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes cardiovasculares, inhibidores de colinesterasa, tratamiento de trastornos del SNC, estimulantes del SNC, anticonceptivos, tratamiento de fibrosis quística, agonistas del receptor de dopamina, tratamiento de endometriosis, terapia de disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores e inmunosupresores, potenciadores de la memoria, preparaciones de migraña, relajantes musculares, análogos de nucleósidos, tratamiento de osteoporosis, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, fármacos usados para enfermedades cutáneas, esteroides y hormonas.

El núcleo del sistema de retención gástrica de la presente invención incluye un agente capaz de generar presión interna. El agente que genera presión interna puede seleccionarse de agentes generadores de gas, uno o más polímeros altamente hinchables, superdisgregantes y mezclas de los mismos. El agente generador de gas usado en el núcleo del sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de la presente invención puede incluir un componente sencillo que genera gas tras su contacto con el fluido gástrico, o puede incluir un par generador de gas. Los componentes generadores de gas que pueden usarse en la presente invención incluyen sólidos que liberan gas, especialmente dióxido de carbono o nitrógeno, por ejemplo bajo la acción de fluido corporal o los iones de hidrógeno presentes en el mismo. Los ejemplos incluyen carbonatos tales como carbonato cálcico, bicarbonatos tales como bicarbonato sódico o potásico, sulfitos tales como sulfito sódico, bisulfito sódico o metabisulfito sódico y similares, cationes de amonio o azida sódica o mezclas de los mismos. Estas sales pueden usarse solas o en combinación con una fuente de ácido como un par generador de gas. La fuente de ácido puede ser un ácido orgánico comestible, una sal de un ácido orgánico comestible o mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos orgánicos que pueden usarse incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido alginico, ácido acrílico y sus sales, y mezclas de los mismos. Se usa bicarbonato sódico como el agente generador de gas preferido. El ácido orgánico puede ser también un polímero, por ejemplo polímeros y copolímeros de ácido acrílico tales como polímeros de acrilato disponibles con los nombres comerciales Carbopol®, Eudragit®, L-100-55, Eudragit® S-100, Noveon® AA1, que reaccionan con carbonatos o bicarbonatos de compuestos de metales alcalinos o alcalinotérreos para generar gas. Estos se usan generalmente como fuentes de ácido auxiliares y también pueden tener propiedades para generar por sí mismos presión interna hinchándose cuando entran contacto con un medio acuoso. El agente generador de gas se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

Los ejemplos de polímeros altamente hinchables que pueden usarse en la presente invención como agentes capaces de generar presión interna incluyen, pero sin limitación, óxido de polietileno de alto peso molecular, polímeros de ácido acrílico y copolímeros que tienen alta capacidad de hinchamiento, copolímero de ácido acrílico con vinil glicol, tales como los disponibles con el nombre comercial Noveon® y similares, y mezclas de los mismos. Los polímeros altamente hinchables pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo. Los ejemplos de superdisgregantes que pueden usarse como el agente capaz de generar presión interna incluyen, pero sin limitación, carboximetil celulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio, resinas de intercambio iónico y mezclas de los mismos. Los superdisgregantes pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo.

El núcleo del sistema de retención gástrica de la presente invención puede ser un comprimido preparado por compresión obtenido comprimiendo un agente capaz de generar presión interna con excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente incluyendo además un agente terapéuticamente activo, o el núcleo puede ser una cápsula que comprende una mezcla del agente capaz de generar presión interna con excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente incluyendo además un agente terapéuticamente activo. El núcleo puede ser homogéneo o heterogéneo, es decir, (i) puede ser una mezcla del agente activo con el agente capaz de generar presión interna, en la que la mezcla puede estar comprimida, o (ii) puede ser un núcleo estratificado, en el que el agente activo y el agente capaz de generar presión interna están presentes en dos capas separadas, además en el que las capas pueden ser laminares o concéntricas. Puede obtenerse un núcleo de comprimido o cápsula usando métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Pueden usarse diversos punzones y troqueles para obtener el núcleo, tales como, por ejemplo, en forma de cápsula, formas cóncavas, ovales, triangulares convencionales y otras usadas convencionalmente en la técnica farmacéutica.

El núcleo del sistema de retención gástrico se reviste con una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles. Los polímeros formadores de película usados convencionalmente y conocidos por los expertos en la materia son adecuados para su uso en la composición de revestimiento de la presente invención. Los ejemplos de polímeros formadores de película que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico reticulados con vinil glicoles y mezclas de los mismos. El polímero formador de película puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 70% en peso de la composición de revestimiento.

La presente invención también proporciona un sistema de retención gástrica en el que el revestimiento expandible comprende (a) un primer revestimiento formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un

agente capaz de generar presión interna en el revestimiento, y (b) un segundo revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el primer revestimiento. Ya se han definido anteriormente agentes que pueden usarse para generar presión interna, como se usa en el primer revestimiento. La presente invención proporciona de este modo dos tipos de sistemas de retención gástrica: (1) un sistema de retención gástrica que comprende un núcleo de cápsula o comprimido y un revestimiento expandible que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles, y (2) un sistema de retención gástrica que comprende un núcleo de cápsula o comprimido, un primer revestimiento que comprende un agente capaz de generar presión interna y un segundo revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles. Puede observarse que el revestimiento expandible en el primer sistema es similar al segundo revestimiento en el segundo sistema, y puede denominarse un revestimiento exterior. El primer revestimiento del segundo sistema puede denominarse subrevestimiento. Los sistemas son capaces de flotación rápida y capacidad de expansión hasta un tamaño adecuado para retención del sistema en el estómago.

Los componentes expandibles que pueden usarse en la composición de revestimiento exterior se seleccionan del grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros altamente hinchables, superdisgregantes y mezclas de los mismos. Los agentes generadores de gas que pueden usarse y las cantidades en las que pueden usarse se han definido anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos de los polímeros altamente hinchables que pueden usarse en la presente invención incluyen:

- calidades altamente hinchables de éteres de celulosa tales como hidroxi C<sub>1-4</sub> alquil C<sub>1-4</sub> alquil celulosas, carboxialquil celulosas, hidroxi C<sub>1-4</sub> alquil celulosas preferentemente hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, más preferentemente un grado de alta viscosidad de hidroxietilcelulosa;
- gomas de origen vegetal, animal, mineral o sintético, tales como (i) agar, alginatos, carragenina, furcellarano derivado de plantas marinas, (ii) goma guar, goma arábica, goma de tragacanto, goma karaya, goma de algarrobo, pectina derivada de plantas terrestres, (iii) polisacáridos microbianos, tales como dextrano, goma gellan, goma rhamsan, goma welan, goma de xantano y (iv) gomas sintéticas o semisintéticas tales como alginato de propilenglicol, guar de hidroxipropilo y almidones modificados como glicolato de almidón sódico;
- polímeros y copolímeros de ácido acrílico, tales como polímero reticulado de ácido acrílico con vinil glicol y polímeros conocidos habitualmente como policarbofilos, disponibles con el nombre comercial Carbopol® y similares;
- un polímero de vinilpirrolidona tal como polivinilpirrolidona reticulada o crosprovidona; copolímeros de vinilpirrolidona y vinil acetato; o mezclas de los mismos.

Los polímeros altamente hinchables pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de revestimiento. Los ejemplos de superdisgregantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, almidón de carboximetilo, almidón de carboximetilo sódico, copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, alcoholes polivinílicos, amilosa, amilosa reticulada, derivados de almidón, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, derivados de dextrina y alfa, beta y gamma ciclodextrina. El superdisgregante puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de revestimiento. El núcleo se reviste hasta un aumento de peso de hasta aproximadamente dos veces el peso del núcleo con la composición de revestimiento. En una realización de la presente invención, el revestimiento se obtiene usando una mezcla que comprende glicolato de almidón sódico, bicarbonato sódico, al menos un polímero de ácido acrílico y policarbofilo.

La composición de revestimiento exterior puede comprender adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como formadores de canales seleccionados de excipientes solubles en agua tales como manitol, lactosa, sales halógenas de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares y mezclas de los mismos. Estos formadores de canales pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% en peso de la composición de revestimiento. La composición de revestimiento puede comprender adicionalmente modificadores de pH tales como sales de carbonato y bicarbonato de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, aminoazúcares tales como meglumina, ácidos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Estos modificadores de pH pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso de la composición de revestimiento. La composición de revestimiento puede comprender agentes antiadhesivos tales como talco, sílice coloidal y similares. Los agentes antiadhesivos pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de la composición de revestimiento. La composición de revestimiento puede comprender adicionalmente plastificantes tales como Tweens, dietil ftalato, polietilenglicoles y similares, y mezclas de los mismos. Estos plastificantes pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso de la composición de revestimiento. La composición de revestimiento también puede comprender aglutinantes usados convencionalmente en la técnica. Los aglutinantes pueden usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso de la composición de revestimiento.

El primer revestimiento, o el subrevestimiento como se puede denominar en la presente memoria, comprende un agente capaz de generar presión interna en el revestimiento. Los ejemplos de excipientes farmacéuticos que pueden usarse como el agente capaz de generar presión interna, y las cantidades en las que pueden usarse éstos se han definido anteriormente en la presente memoria. La primera composición de revestimiento puede comprender adicionalmente un superdisgregante seleccionado del grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón sódico, resinas de intercambio iónico y mezclas de los mismos. El superdisgregante puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de la composición de revestimiento. El subrevestimiento se reviste hasta un aumento de peso de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso del núcleo. En una realización, se usa una mezcla de ácido algínico, bicarbonato sódico y glicolato de almidón sódico para obtener el subrevestimiento. El primer revestimiento puede proporcionarse en el núcleo por revestimiento de compresión, revestimiento de película o tecnología de revestimiento de polvo seco conocida por un experto en la materia.

El revestimiento exterior se obtiene revistiendo el núcleo de cápsula o comprimido con una composición de revestimiento, que se obtiene mezclando el polímero formador de película y el o los componentes expandibles, de modo que el componente o los componentes expandibles se suspenden en un vehículo no disolvente. Como alternativa, el núcleo puede revestirse con una solución o suspensión del polímero formador de película y un revestimiento de polvo seco del o los componentes expandibles usando tecnología de revestimiento de polvo conocida.

La presente invención también proporciona un nuevo método de revestimiento. El subrevestimiento se deposita en el núcleo de cápsula o comprimido usando una suspensión que comprende un agente capaz de generar presión interna, tal como por ejemplo un par generador de gas, en un vehículo no disolvente. El uso de un vehículo no disolvente asegura que el agente generador de gas no comience a reaccionar o generar gas cuando el núcleo se está revistiendo, y hasta que el sistema entre en contacto con un medio acuoso. El revestimiento exterior se deposita usando una suspensión del polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en un disolvente. La película formada de este modo es capaz de expandirse, tiene fuerza física excepcional y al mismo tiempo se forma de manera relativamente fácil. El nuevo método de revestimiento usado en la presente invención hace posible depositar cantidades mayores de sólidos en el núcleo, lo que no habría sido posible mediante los métodos de revestimiento de película convencionales conocidos en la técnica. El nuevo método de revestimiento también hace posible usar polímeros formadores de película que tengan un alto peso molecular y polímeros que tengan alta viscosidad. Los métodos de revestimiento convencionales hacen conveniente usar solamente polímeros de bajo peso molecular que tienen viscosidad moderada a baja. No se ha conocido en la técnica que el uso de polímeros de alto peso molecular y/o alta viscosidad proporcione películas continuas que sean capaces de expandir y mantener su integridad física durante períodos prolongados de tiempo en condiciones de uso. El nuevo método de revestimiento de la presente invención también es útil en el revestimiento de cápsulas de gelatina que se ha sabido en la técnica que son difíciles o imposibles de revestir. Por lo tanto, la presente invención proporciona una nueva composición de revestimiento y un nuevo método para revestir comprimidos así como cápsulas, siendo capaz dicho método de depositar una cantidad mayor de sólidos en comparación con métodos de revestimiento convencionales y proporcionar aún una forma de dosificación revestida que es compacta. Puede observarse que aunque es posible depositar una cantidad mayor de sólidos en un núcleo usando métodos tales como revestimiento de compresión, la forma de dosificación revestida obtenida de este modo es relativamente grande y puede ser difícil de tragar.

El sistema de la presente invención pueden incluir también diversos excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo disgregantes tales como almidón, derivados de celulosa, gomas, polímeros reticulados y similares; aglutinantes tales como almidón, gelatina, azúcares, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona y similares; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, derivados de celulosa tales como carboxialquil celulosa y sus sales alcalinas, y similares; y mezclas de los mismos.

El sistema de la presente invención puede incluir adicionalmente un revestimiento superior que rodea el revestimiento exterior, en el que el revestimiento superior se obtiene aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera inmediatamente. El agente terapéuticamente activo en el revestimiento superior puede ser el mismo que o diferente del agente terapéuticamente activo que puede estar presente en el núcleo del sistema. El revestimiento superior utiliza polímeros formadores de película conocidos por un experto en la materia y usados convencionalmente en la técnica de revestimiento farmacéutico. Adicionalmente, el sistema puede comprender un revestimiento de sellado inerte entre el revestimiento exterior y el revestimiento superior. El revestimiento de sellado se obtiene aplicando una composición de revestimiento que comprende agentes formadores de película convencionales. El revestimiento de sellado también puede estar presente entre el núcleo y el subrevestimiento o revestimiento exterior.

El sistema de la presente invención se hincha rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en fluidos gastrointestinales y no se rompe o estalla. Se consigue una densidad baja por atrapamiento del gas generado por el agente generador de gas de modo que el sistema flote en fluidos gástricos. El hinchamiento y atrapamiento de gas puede producirse rápidamente de modo que el sistema, en el que el núcleo es un comprimido, es capaz de conseguir flotación en menos de 30 minutos, preferentemente en menos de 15 minutos, cuando se sitúa en un medio acuoso. El sistema de retención gástrica en el que el núcleo es una cápsula es capaz de flotar

instantáneamente, cuando se sitúa en un medio acuoso. El sistema de retención gástrica de la presente invención es capaz de hincharse hasta al menos el doble de su volumen original en aproximadamente 30 minutos, cuando se sitúa en un medio acuoso. El revestimiento exterior es expandible en la naturaleza y conserva su rigidez en expansión, conservando de este modo la forma original del dispositivo, incluso aunque el núcleo puede disgregarse. El hinchamiento, flotación e integridad física del revestimiento exterior del sistema juntos aseguran y aumentan el tiempo de retención del sistema en el medio gástrico.

El agente terapéuticamente activo en el sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de la presente invención puede estar disponible en forma de liberación inmediata o en forma de liberación modificada o una combinación de forma de liberación inmediata y forma de liberación modificada. El sistema puede comprender uno o más agentes terapéuticamente activos. En caso de sistemas que proporcionen liberación controlada del agente o los agentes terapéuticamente activos, un excipiente de control de la velocidad de liberación farmacéuticamente aceptable está presente en mezcla con el agente o los agentes terapéuticamente activos. La expresión "en mezcla con" como se usa en la presente memoria incluye una mezcla física del excipiente de control de velocidad con el agente activo en el núcleo, así como una membrana de control de la velocidad que cubre una composición de agente terapéuticamente activo. Por ejemplo, el agente terapéuticamente activo puede estar en forma de multipartículas de liberación controlada, es decir, en forma de gránulos, microgránulos, perlas o minipíldoras que comprenden el agente terapéuticamente activo en mezcla con uno o más excipientes de control de la velocidad de liberación. Las multipartículas pueden estar presentes en el núcleo o en el revestimiento del sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de la presente invención. Las multipartículas son útiles al proporcionar control independiente para la liberación del agente terapéuticamente activo, y también proporcionan aislamiento del agente terapéuticamente activo de excipientes incompatibles. Los excipientes de control de la velocidad usados en la presente invención son los que se conocen por un experto en la materia y se usan convencionalmente.

Pueden resumirse características de la presente invención como sigue:

Un sistema de retención gástrica como se ha descrito anteriormente, en el que el agente capaz de generar gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de la composición de revestimiento.

E4. Un procedimiento para revestir un núcleo de cápsula o comprimido que comprende aplicar una composición de revestimiento que comprende componentes expandibles en una forma de polvo seco o suspendidos en un vehículo no disolvente.

Los siguientes ejemplos no limitan el alcance de la invención y se usan meramente como ilustraciones.

#### Ejemplo comparativo 1

Se obtuvo un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende metformina como se menciona en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Clorhidrato de metformina	1000,0	81,97
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E50 LV)	20,0	1,64
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	20,0	1,64
Crospovidona	40,0	3,28
Bicarbonato sódico	15,0	1,23
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	100,0	8,19
Dióxido de silicio coloidal	7,0	0,57
Talco	9,0	0,74
Estearato de magnesio	9,0	0,74

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Subrevestimiento</b>		
Ácido algínico	107,81	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato sódico	21,56	
Glicolato de almidón sódico	53,9	
Manitol SD 25	26,95	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	25,15	
Talco	6,47	
Tween 20	2,16	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	105,78	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Tween 20	0,74	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,86	
Talco	2,97	

5 Se mezclaron clorhidrato de metformina, HPMC E50LV, crospovidona PVP K-90F y se granularon usando agua purificada. Los gránulos obtenidos de este modo se secaron, molieron y mezclaron con bicarbonato sódico, crospovidona, Prosolv SMCC 90, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio. La mezcla obtenida de este modo se comprimió para obtener el núcleo. Este núcleo se revistió después con una suspensión que comprendía ácido algínico, bicarbonato sódico, glicolato de almidón sódico, manitol, PVP K-90F, talco y Tween 20 en alcohol isopropílico hasta un aumento de peso de 20% en peso del núcleo para obtener el subrevestimiento. Este se revistió adicionalmente con una composición de revestimiento que comprendía Eudragit L-100-55, Tween 20, PEG 400 y talco en alcohol isopropílico hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido.

10 Los comprimidos obtenidos de este modo, cuando se situaron en 100 ml de ácido clorhídrico 0,01 N, no flotaron durante hasta 8 horas. Los comprimidos tampoco se hincharon lo suficiente, es decir se descubrió que se hinchaban hasta solamente aproximadamente 1,5 veces su volumen después de 20 horas. Por lo tanto, los comprimidos de este ejemplo no poseían características deseables para retención gástrica uniforme y prolongada.

### Ejemplo comparativo 2

15 Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende el núcleo como se ha mencionado en el ejemplo comparativo 1, y que se reviste con un subrevestimiento como se menciona en el ejemplo comparativo 1, se revistió con un revestimiento exterior como se menciona en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5)	13,04	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Eudragit L-100-55	73,91	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

20 El comprimido subrevestido se preparó como se ha mencionado en el ejemplo comparativo 1 anterior. El revestimiento exterior se obtuvo revistiendo con una solución de HPMC E5, Eudragit L-100-55 y los adyuvantes de

revestimiento en alcohol isopropílico y diclorometano, hasta un aumento de peso de 8,5% en peso del núcleo subrevestido.

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 3 a continuación.

5

Tabla 3

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento después de 30 minutos
HCl 0,01 N	No flotó hasta ~ 7 horas	1,1
Tampón pH 4,5	No flotó hasta ~ 7 horas	1,1

Los comprimidos no flotaron hasta aproximadamente 7 horas. Se vieron pequeñas ampollas en el revestimiento después de 30 minutos, el revestimiento se rompió en un periodo de una hora y se observó que se escapaba gas en forma de burbujas. Un revestimiento tal no sería por tanto adecuado para un sistema de retención gástrica.

10 **Ejemplo 1**

Se obtuvo un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende metformina, como se menciona en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Clorhidrato de metformina	750,0	81,97
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E50 LV)	15,0	1,64
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	15,0	1,64
Crospovidona	30,0	3,28
Bicarbonato sódico	11,25	1,23
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	75,0	8,19
Dióxido de silicio coloidal	5,25	0,57
Talco	6,75	0,74
Estearato de magnesio	6,75	0,74
<b>Subrevestimiento</b>		
Ácido algínico	76,00	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato sódico	15,30	
Glicolato de almidón sódico	38,00	
Manitol SD 25	19,00	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	17,70	
Talco	4,50	
Tween 20	1,50	

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	5,64	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5%
Bicarbonato sódico	11,30	
Eudragit L-100-55	45,12	
Manitol SD 25	45,12	
Glicolato de almidón sódico	13,16	
Tween 20	0,75	
PEG 400	1,90	
Talco	3,01	
<b>Revestimiento superior</b>		
Clorhidrato de metformina	250,0	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 24%
Opadry YS-2-7013 Transparente	35,0	

El núcleo subrevestido se obtuvo como se ha mencionado en el Ejemplo comparativo 1 anterior. Este se revistió adicionalmente con una composición de revestimiento que comprendía Noveon AA1, bicarbonato sódico, Eudragit L-100-55, manitol, glicolato de almidón sódico, Tween 20, PEG 400, talco y alcohol isopropílico hasta un aumento de peso de 8,5% en peso. Los comprimidos obtenidos de este modo se revistieron con un revestimiento superior que comprendía una fracción de liberación inmediata de clorhidrato de metformina hasta un aumento de peso de aproximadamente 24% usando una solución de revestimiento que comprendía clorhidrato de metformina y Opadry.

Las soluciones de revestimiento usadas para obtener el subrevestimiento del revestimiento exterior, en este y todos los demás ejemplos, se prepararon mezclando los ingredientes de la composición de revestimiento y suspendiéndolos en un vehículo adecuado, agitando la mezcla con un agitador superior, seguido de introducción de la mezcla en un molino coloidal. La mezcla se molió durante aproximadamente 30 minutos y la dispersión obtenida de este modo se usó para revestimiento.

Los comprimidos se sometieron a estudios de disolución usando aparato de disolución de la farmacopea de Estados Unidos, tipo II, 50 rpm, usando 1000 ml del medio de disolución. Los resultados se registran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Tiempo (horas)	% acumulado disuelto		
	HCl 0,01 N	Tampón pH 3,0	Tampón pH 4,5
0	0	0	0
1	19	23	21
2	23	24	24
4	36	35	44
8	63	65	80
12	82	81	92
16	89	89	96
20	93	96	98
24	96	97	100

Los comprimidos se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el

índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los comprimidos se introdujeron en 100 ml de HCl 0,01 N y tampón a pH 4,5 para evaluarlos. El índice de hinchamiento de las formas de dosificación de la presente invención se calculó como sigue. Se asumió que la forma de dosificación como se fabrica, aunque sea una cápsula o un comprimido encapsulado, tenía el volumen equivalente a un cilindro sólido tridimensional, es decir, los extremos curvados de la cápsula/comprimido encapsulado se omitieron y el volumen se calculó en consecuencia. El índice de hinchamiento se calculó como el aumento de volumen de la forma de dosificación después de 30, 60, 120 y 240 minutos, asumiendo que la masa hinchada también era un cilindro. Los resultados se registran en la Tabla 6 a continuación, en la que el tiempo de flotabilidad está en minutos, y el índice de hinchamiento es el número de veces que aumenta el volumen de la forma de dosificación en función del tiempo.

5

10

**Tabla 6**

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento		
		30 minutos	60 minutos	120 minutos
HCl 0,01 N	33	~1,8	~2,14	~2,5
Tampón pH 3,0	27	~1,8	~1,9	~2,5
Tampón pH 4,5	12	-	~2,26	~3,15

Resulta por lo tanto evidente a partir del ejemplo anterior que la composición del revestimiento exterior afecta significativamente a la flotabilidad y el índice de hinchamiento del sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de la presente invención.

**Ejemplo 2**

15 Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionada en la Tabla 7 a continuación.

**Tabla 7**

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	13,46	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Eudragit L-100-55	45,28	
Manitol SD 25	22,64	
Glicolato de almidón sódico	13,46	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 8 a continuación.

20

**Tabla 8**

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento		
		30 minutos	60 minutos	120 minutos
HCl 0,01 N	~10-12	2,3	2,3	2,4
Tampón pH 4,5	~8-9	4	5,38	9,9

**Ejemplo 3**

Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía un núcleo subrevestido

similar al usado en el ejemplo 1 con una composición de revestimiento exterior mencionada en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	52,17	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Manitol SD 25	26,08	
Glicolato de almidón sódico	15,21	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

5 Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento			
		30 minutos	60 minutos	120 minutos	24 horas
HCl 0,01 N	~13-14	2,6	2,4	3	16,6
Tampón pH 4,5	~13-14	2,5	2,5	3	11,2

#### Ejemplo 4

10 Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionada en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	2,29	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Bicarbonato sódico	9,16	
Eudragit L-100-55	36,64	
Manitol SD 25	36,64	
Glicolato de almidón sódico	10,69	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

15 Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento			
		30 minutos	60 minutos	120 minutos	24 horas
HCl 0,01 N	~7	2	2,8	3,5	5,5
Tampón pH 4,5	~7	2,7	4,1	5	10,5

**Ejemplo 5**

Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionada en la Tabla 13 a continuación.

5

Tabla 13

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	40,68	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Bicarbonato sódico	10,17	
Glicolato de almidón sódico	16,95	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 14 a continuación.

10

Tabla 14

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento
		<b>24 horas</b>
HCl 0,01 N	~1	8,2
Tampón pH 4,5	~5-6	9,1

**Ejemplo 6**

Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionada en la Tabla 15 a continuación.

15

**Tabla 15**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	33,89	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Hidroxipropil metilcelulosa	11,86	
Bicarbonato sódico	10,17	
Glicolato de almidón sódico	11,86	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 16 a continuación.

5

**Tabla 16**

<b>Medio usado</b>	<b>Tiempo de flotabilidad (minutos)</b>	<b>Índice de hinchamiento</b>		
		<b>30 minutos</b>	<b>60 minutos</b>	<b>120 minutos</b>
HCl 0,01 N	~6	2,6	2,7	3,6
Tampón pH 4,5	~6	2,8	2,9	3,6

**Ejemplo 7**

Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionado en la Tabla 17 a continuación.

10

**Tabla 17**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	32,88	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Noveon AA1	4,11	
Bicarbonato sódico	8,22	
Glicolato de almidón sódico	9,59	
Manitol SD 25	41,09	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 18 a continuación.

Tabla 18

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento		
		30 minutos	60 minutos	120 minutos
HCl 0,01 N	~8-12	1,7	2,8	3,5
Tampón pH 4,5	~8-9	1,7	4,2	5

**Ejemplo 8**

Se revistió un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprende un núcleo subrevestido similar al usado en el ejemplo 1, con una composición de revestimiento exterior mencionado en la Tabla 19 a continuación.

5

Tabla 19

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Eudragit L-100-55	40,68	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subrevestido
Noveon AA1	5,08	
Bicarbonato sódico	10,17	
Glicolato de almidón sódico	11,86	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos de este modo se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento		
		30 minutos	60 minutos	120 minutos
HCl 0,01 N	~8	2,8	2,5	3,3
Tampón pH 4,5	~8-	3,5	3,5	5,9

10 **Ejemplo 9**

Se preparó un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía baclofeno como se menciona en la Tabla 21 a continuación.

Tabla 21

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Baclofeno	22,5	5,49
Ácido fumárico	10,0	2,44
Manitol SD 200	264,5	64,5
Hidroxipropil celulosa (HXF)	68,0	16,59

ES 2 389 729 T3

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (mg/comprimido)</b>	<b>Cantidad (% p/p)</b>
Bicarbonato sódico	30,0	7,32
Dióxido de silicio coloidal	5,0	1,22
Talco	5,0	1,22
Estearato de magnesio	5,0	1,22
<b>Subrevestimiento</b>		
Ácido algínico	54,35	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 25% en peso del núcleo
Bicarbonato sódico	10,87	
Glicolato de almidón sódico	27,17	
Manitol SD 25	13,59	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	16,30	
Talco	3,26	
Tween 20	1,09	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	4,41	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 18% en peso
Bicarbonato sódico	8,82	
Eudragit L-100-55	35,29	
Eudragit S-100	8,82	
Manitol SD 25	35,29	
Glicolato de almidón sódico	10,29	
Tween 20	0,59	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,47	
Talco	2,35	
Dietil ftalato	6,62	
<b>Revestimiento superior</b>		
Baclofeno	7,5	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 1,5%
Polivinilpirrolidona (Povidona K-30)	1,50	
Talco	2,25	
Tween 20	0,40	

Se mezclaron baclofeno, ácido fumárico, manitol, hidroxipropil celulosa, bicarbonato sódico, dióxido de silicio coloidal, talco y ftalato de magnesio para obtener una mezcla y esta se cargó en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0. Las cápsulas rellenas se revistieron con una suspensión de revestimiento que contenía ácido algínico, bicarbonato sódico, glicolato de almidón sódico, manitol, povidona, talco, Tween 20 en alcohol isopropílico hasta un aumento de peso de aproximadamente 25% en peso de las cápsulas del núcleo. Esto se siguió de introducción del revestimiento exterior usando una solución de revestimiento que comprendía Noveon AA1, bicarbonato sódico, Eudragit L-100-55, Eudragit S-100, manitol, glicolato de almidón sódico, Tween 20, PEG, talco y dietil ftalato en alcohol isopropílico, revistiéndose la solución hasta aproximadamente 18% en peso. Finalmente, se introdujo un revestimiento superior que comprendía baclofeno, povidona K-30, talco y Tween 20 en las cápsulas hasta un aumento de peso de aproximadamente 1,5%, usando una solución de revestimiento en agua purificada.

5

10

Se descubrió que las cápsulas obtenidas de este modo flotaban inmediatamente después de inmersión en un medio acuoso. Las cápsulas se evaluaron con respecto a índice de hinchamiento, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22

Medio usado	Índice de hinchamiento		
	30 minutos	60 minutos	120 minutos
HCl 0,01 N	~2,12	~2,5	~3,0
Tampón pH 4,5	~2,84	~3,15	~3,53

## 5 Ejemplo 10

Se preparó un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía carbidopa y levodopa como se menciona en la Tabla 23 a continuación.

Tabla 23

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Carbidopa monohidrato	41,3	7,5
Levodopa	150,0	27,27
Ácido fumárico	10,0	1,82
Manitol SD 200	161,7	29,4
Crospovidona	25,0	4,55
Dióxido de silicio coloidal	3,0	0,55
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	150,0	27,27
Talco	4,5	0,82
Estearato de magnesio	4,5	0,82
<b>Subvestimiento</b>		
Ácido algínico	54,35	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato sódico	10,87	
Glicolato de almidón sódico	27,17	
Manitol SD 25	13,59	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	16,30	
Talco	3,26	
Tween 20	1,09	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	4,41	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 14,5% en peso del núcleo revestido con el subvestimiento
Bicarbonato sódico	8,82	
Eudragit L-100-55	32,35	
Eudragit S-100	2,94	

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
Manitol SD 25	44,11	
Glicolato de almidón sódico	10,29	
Tween 20	0,59	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,47	
Talco	2,35	
Dietil ftalato	5,29	
<b>Revestimiento de sellado</b>		
Opadry blanco YS-1-7003	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 3%	
<b>Revestimiento superior</b>		
Carbidopa	12,50	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 11% en peso del núcleo revestido sellado
Levodopa	50,0	
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	12,50	
Talco	20,83	
Tween 20	3,33	

Las cápsulas revestidas se prepararon como se ha mencionado en los ejemplos anteriores.

#### Ejemplo 11

Se preparó un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía baclofeno como se menciona en la Tabla 24 a continuación.

5

**Tabla 24**

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Baclofeno	22,5	5,49
Ácido fumárico	10,0	2,44
Manitol SD 200	200,5	48,90
Noveon AA1	108,0	26,34
Bicarbonato sódico	54,0	13,17
Dióxido de silicio coloidal	5,0	1,22
Talco	5,0	1,22
Estearato de magnesio	5,0	1,22

El núcleo se obtuvo mezclando los excipientes con baclofeno y cargándolos en una cápsula de gelatina dura. La cápsula se revistió después con un subrevestimiento y un revestimiento exterior similar a los ejemplos anteriores.

#### Ejemplo 12

Se obtuvo un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica que comprendía baclofeno como se menciona en la Tabla 25 a continuación.

10

Tabla 25

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Núcleo</b>		
Baclofeno	22,5	3,38
Ácido fumárico	10,0	1,50
Manitol SD 200	264,50	39,77
Crospovidona	55,0	8,27
Bicarbonato sódico	30,0	4,51
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	253,0	38,05
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	15,0	2,26
Dióxido de silicio coloidal	5,0	0,75
Talco	5,0	0,75
Estearato de magnesio	5,0	0,75
<b>Revestimiento de sellado</b>		
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 5 cps)	20,49	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 3% en peso del núcleo
<b>Subrevestimiento</b>		
Ácido algínico	60,39	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo revestido sellado
Bicarbonato sódico	12,08	
Glicolato de almidón sódico	30,20	
Manitol SD 25	15,10	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	18,12	
Talco	3,26	
Tween 20	1,21	
<b>Revestimiento exterior</b>		
Noveon AA1	4,00	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 12% en peso del núcleo con el revestimiento de sellado y el subrevestimiento
Bicarbonato sódico	8,00	
Eudragit L-100-55	31,29	
Eudragit S-100	8,00	
Manitol SD 25	31,99	
Glicolato de almidón sódico	9,33	
Tween 20	0,53	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,33	
Talco	2,13	
Dietil ftalato	4,00	

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
<b>Revestimiento superior</b>		
Baclofeno	7,50	Revestido hasta un aumento de peso de aproximadamente 1,2% en peso del núcleo revestido
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	1,50	
Talco	2,25	
Tween 20	0,40	

Los comprimidos revestidos se obtuvieron como se ha mencionado en los ejemplos anteriores. El núcleo revestido con el subrevestimiento se situó en 100 ml de HCl 0,01 N y tampón de pH 4,5. Se descubrió que los comprimidos subrevestidos permanecían en la base del recipiente y comenzaron a disgregarse después de aproximadamente 3 minutos, y se disgregaron completamente en aproximadamente 6 minutos.

- 5 Los núcleos subrevestidos se revistieron con el revestimiento exterior y se situaron en 100 ml de HCl 0,01 N y tampón de pH 4,5. Los comprimidos se evaluaron con respecto al tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotabilidad, y el índice de hinchamiento, es decir aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registran en la Tabla 26 a continuación.

**Tabla 26**

Medio usado	Tiempo de flotabilidad (minutos)	Índice de hinchamiento			
		30 minutos	120 minutos	180 minutos	210 minutos
HCl 0,01 N	9	~2,44	~3,50	~3,82	~4,20
Tampón pH 4,5	9	~3,08	~4,93	~5,25	~6,77

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica en forma de un comprimido revestido que comprende:
  - (a) un núcleo en forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna en el revestimiento, y
  - (b) un revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el núcleo del comprimido, por lo que el revestimiento expandible forma una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.
2. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente capaz de generar presión interna se selecciona del grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros altamente hinchables, superdisgregantes y mezclas de los mismos.
3. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos.
4. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 3 en el que el o los agentes terapéuticamente activos están presentes en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata del o los agentes terapéuticamente activos y/o una dosis de liberación modificada de los mismos o diferentes agente o agentes terapéuticamente activos.
5. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 4 en el que el sistema tiene un tiempo de flotación de menos de 15 minutos, cuando se sitúa en un medio acuoso.
6. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica en forma de una cápsula o comprimido revestido que comprende
  - (a) un núcleo
  - (b) un primer revestimiento que comprende un agente capaz de generar presión interna y
  - (c) un segundo revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el primer revestimiento, por lo que el segundo revestimiento forma una película capaz de expandirse y mantener su integridad física en el medio gástrico.
7. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos.
8. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica en forma de una cápsula revestida que comprende:
  - (a) un núcleo en forma de una cápsula, comprendiendo el núcleo un agente capaz de generar presión interna en el revestimiento y
  - (b) un revestimiento expandible formado aplicando una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expandibles en el núcleo de la cápsula, por lo que el revestimiento expandible forma una película capaz de expandirse y mantener su integridad física en el medio gástrico.
9. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el agente capaz de generar presión interna se selecciona del grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros altamente hinchables, superdisgregantes y mezclas de los mismos.
10. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos.
11. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el o los agentes terapéuticamente activos están presentes en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata del o los agentes terapéuticamente activos y/o una dosis de liberación modificada de los mismos o diferentes agente o agentes terapéuticamente activos.
12. Un sistema de suministro de fármaco de retención gástrica de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el sistema es capaz de flotar instantáneamente cuando se sitúa en un medio acuoso.

- 5 13. Un procedimiento para preparar un comprimido o cápsula de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende formar un revestimiento expandible en un núcleo de cápsula o comprimido que comprende aplicar al núcleo de cápsula o comprimido, en una forma de polvo seco o suspendida en un vehículo no disolvente, una composición de revestimiento que comprende un polímero formador de película y componentes capaces de expandirse.