

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 348**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2002 E 10165807 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2238975**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica**

30 Prioridad:

04.07.2001 IN MU06122001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LTD (100.0%)
17/B MAHAL INDUSTRIAL ESTATE MAHALKALI
CAVES ROAD ANHERI (E)
400093 MUMBAI, IN**

72 Inventor/es:

**DUDHARA, KAMLESH MOHANLAL;
DHARMADHIKARI, NITIN BHALACHANDRA y
DHAVSE, VAISHALI VIJAY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 348 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 controlada por retención gástrica.

La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica que tiene un patrón de liberación bifásico.

5 Antecedentes de la invención

Los sistemas de administración controlada de fármacos liberan fármacos en el cuerpo de forma que establecen niveles en sangre del ingrediente activo terapéuticamente eficaces y que una vez que se han obtenido estos niveles en sangre continúan manteniendo niveles en sangre constantes a largo plazo liberando el fármaco en el cuerpo con la misma tasa con la que el cuerpo elimina el fármaco. Al evitar los picos y valles en los niveles sanguíneos asociados con las formas de dosificación convencionales, los sistemas de administración controlada de fármacos disminuyen la incidencia de los efectos adversos o de los efectos secundarios. De forma muy importante, los sistemas de administración controlada de fármacos reducen la frecuencia de dosificación, lo que permite obtener la conveniencia del paciente en lo que respecta a la dosificación y el cumplimiento de los regímenes de dosificación especificados.

De forma general, se sabe que la tasa a la que un sistema de administración controlada de fármacos libera el fármaco en la sangre no es la misma que la tasa a la que se libera el fármaco en un fluido acuoso de ensayo debido al pH, composición y cambio en la intensidad de agitación en el tracto gastrointestinal con la localización específica del sistema de administración del fármaco en el tracto gastrointestinal, es decir del estómago al colon, estado de ayuno o saciedad, tipo y cantidad de comida ingerida, y también varía de un individuo a otro. Además, el fármaco puede no ser absorbido de la misma forma y propensión al ir del estómago al colon. Algunos fármacos tienen una "ventana de absorción", es decir se absorben solo en las partes superiores del tracto gastrointestinal, mientras que hay otros cuya absorción en el colon no es uniforme o completa. Por lo tanto, la localización del sistema de administración controlada de fármacos en el tracto gastrointestinal así como la velocidad a la que el sistema de administración controlada de fármacos se mueve del estómago al colon representan factores importantes que deben ser considerados en el diseño de un sistema de administración controlada de fármacos por vía oral. Por lo tanto, los expertos en la técnica saben que una administración controlada por vía oral se debe diseñar no solo con un control de la tasa a la que se libera el fármaco durante el periodo de tiempo de administración del fármaco (control temporal) sino también con un control del lugar en el que se libera (control espacial). El control espacial se puede obtener 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 presentar variabilidad en la absorción debido a variabilidad entre- e intra-individuos en el vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal. Esta variación en la absorción puede ser abordada mediante la administración de una forma de dosificación que comprende el fármaco de forma que una pequeña parte del fármaco esté disponible por liberación inmediata, y una parte grande esté disponible por liberación controlada o sostenida.

Uno de los enfoques que han sido utilizados para obtener el control espacial implica el aumento de la retención gástrica de los sistemas de administración de fármacos sostenida o controlada usando una composición que contenga polímeros muy hinchables mezclados con un agente generador de gas para formar sistemas que son de gran tamaño así como capaces de flotar en los fluidos gástricos. Ahora ha llegado a ser muy reconocido por los expertos en la técnica que los sistemas que contienen polímeros hinchables flotarán instantáneamente en los fluidos gástricos porque el gas generado y atrapado en el sistema disminuye 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 presentan un vaciado gástrico retardado en condiciones de saciedad pero aún pueden ser vaciados desde el estómago porque su tamaño es menor que el del esfínter pilórico. Incluso los sistemas flotantes con un tamaño menor de 5 a 7 mm pueden ser vaciados si el paciente está en posición supina. El diámetro medio del píloro en reposo es de aproximadamente 13 + 7 mm y se ha informado de que las formas de dosificación con un tamaño de aproximadamente 12-18 mm de diámetro en su estado expandido quedarían generalmente excluidos del paso por el esfínter pilórico. El sistema sería también capaz de retener este tamaño en los fluidos gástricos durante largos periodos en las condiciones de agitación creadas por la motilidad gástrica. Dichos sistemas grandes intactos no pueden ser vaciados hasta la llegada del complejo motor migratorio interdigestivo al principio de la fase interdigestiva. La combinación del aumento de tamaño y la flotación produce un aumento de la retención gástrica del sistema. A continuación se describe la técnica anterior que ha dado lugar a este estado de la técnica actual.

La patente estadounidense N° 4.101.650 ('650) cedida a Zaidan Hojin Biseibutsu Kagatu Kenkyu Kai describe una formulación en la que gránulos que contienen bicarbonato de sodio, lactosa y polivinilpirrolidona están revestidos con una capa de hidroxipropilmetilcelulosa. A continuación, son revestidos con una suspensión que contiene el ingrediente activo, pepstatina e hidroxipropilmetilcelulosa, para formar minicápsulas flotantes con un diámetro en el intervalo de 0,1 a 2 mm. El inconveniente de este sistema es que las minicápsulas tienen un tamaño mucho menor que el necesario para tiempos largos de retención en el estómago.

La patente estadounidense N° 4.777.033 ('033) cedida a Tejin Limited, describe una preparación farmacéutica de liberación sostenida que comprende un éter de alquilo inferior de celulosa, ácido poliacrílico o su sal farmacéuticamente aceptable, un fármaco, y una cantidad eficaz de un agente espumante efervescente. Los comprimidos elaborados con la composición, sin embargo, todavía mantienen las desventajas principales citadas anteriormente asociados con la patente '650 de la técnica anterior, en cuanto a que los comprimidos del sistema '033 no permanecen intactos cuando se someten al ensayo de disolución.

La patente estadounidense N° 4.844.905, cedida a Eisai Co., describe gránulos que comprenden un fármaco que contiene un núcleo; una capa generadora de gas que comprende bicarbonato de sodio y un ácido orgánico; y una capa externa de una película de un polímero expansible. Aunque están previstos para que permanezcan en el estómago, los gránulos tienen la desventaja de su pequeño tamaño.

La patente japonesa N° 63014715 cedida a Zeria Shinyaku Kogyo KK describe una composición de liberación lenta que comprende (A) un polímero soluble en agua de elevada viscosidad, preferiblemente éter de celulosa o alcohol polivinílico, (B) polivinilpirrolidona insoluble reticulada, y (C) un componente formador de espuma en contacto con el jugo gástrico, preferiblemente carbonato, especialmente carbonato de calcio o carbonato de calcio precipitado. El sistema, sin embargo, no contiene una parte del fármaco en forma de liberación inmediata y una parte en forma de liberación controlada y no proporciona un patrón bifásico de liberación. Por lo tanto, incluso en el inicio del régimen de dosificación en el que no hay fármaco disponible en el cuerpo, el sistema puede comenzar con una tasa relativamente lenta de liberación en comparación con la de una composición de liberación inmediata. Otra desventaja es que mientras que los polímeros que son muy hinchables así como los que son rápidamente hinchables pueden ser adecuados para obtener la retención gástrica, se ha encontrado que varios éteres de celulosa no satisfacen estos requisitos.

La patente estadounidense N° 5.651.985, cedida a Bayer AG, reivindica una composición farmacéuticamente activa que comprende un compuesto farmacológicamente activo dispersado en una mezcla homogénea a nivel molecular de la polivinilpirrolidona y un polímero de ácido metacrílico que tiene un número ácido entre 100 y 1.200 mg de KOH/g de sustancia polimérica sólida, y opcionalmente un aditivo formador de gas. El sistema, sin embargo, no contiene una parte del fármaco en forma de liberación inmediata y una parte en forma de liberación controlada y no proporciona un patrón bifásico de liberación. La velocidad de hinchamiento de estos sistemas también es lenta, de forma que no se obtiene un tamaño grande deseado en un periodo corto de 15 a 30 minutos. Además, con el fin de obtener una homogeneidad de los dos polímeros a nivel molecular, es necesario un procedimiento complicado y caro, tal como la liofilización.

La publicación PCT N° WO 00/15198 cedida a Ranbaxy Laboratories, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un fármaco, un componente generador de gas, un agente de hinchamiento, un agente aumentador de la viscosidad, y opcionalmente un polímero formador de gel. Los agentes generadores de gas utilizados son carbonatos o bicarbonatos. El agente de hinchamiento es un superdisgregante, tal como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada y almidón glicolato de sodio. El agente aumentador de la viscosidad es una goma hidrocarbonada que aumenta la viscosidad instantáneamente. El sistema, sin embargo, no contiene una parte del fármaco en forma de liberación inmediata y una parte en forma de liberación controlada y no proporciona un patrón bifásico de liberación.

La publicación PCT N° WO 01/10419, cedida a Ranbaxy Laboratories, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un fármaco, un aceite inerte, un azúcar, un diluyente y un agente generador de gas. Sin embargo, estos sistemas no son capaces de producir un hinchamiento hasta el gran tamaño deseable para la retención gástrica, ya que no contienen ninguna sustancia de hinchamiento.

La publicación PCT N° WO 00/23045, cedida a Sanofi-Synthelabo describe una composición farmacéutica que contiene dos o tres capas y que contiene un principio activo asociado con un excipiente que modifica su liberación y un sistema capaz de generar dióxido de carbono en una matriz hidrofílica de polímero de hinchamiento. Se proporcionan ejemplos en los que el principio activo está en una capa que contiene los polímeros de hinchamiento como el excipiente que modifica su liberación y la segunda capa contiene el polímero de hinchamiento asociado con un carbonato. La composición está en forma de comprimidos de dos o tres capas. El sistema, sin embargo, no contiene una parte del fármaco en forma de liberación inmediata y una parte en forma de liberación controlada y no proporciona un patrón bifásico de liberación.

La publicación PCT N° WO 01/10417, cedida a Galenix Development, describe y reivindica una composición farmacéutica que contiene al menos una fase que comprende un principio activo asociado con uno o varios excipientes y una segunda fase denominada no activa, que consta de al menos un sistema generador de gas y al menos un polímero hidrofílico o un compuesto mineral poroso; y en la que la fase activa comprende al menos 80% de principio activo. La limitación de usar no más de 20% de un excipiente para controlar la velocidad de liberación limita la flexibilidad que el formulador tiene para obtener la tasa de liberación deseada proporcionando al mismo tiempo un mayor nivel de garantía de reproducibilidad del perfil de liberación entre lotes. Por otra parte, cuando se eligen prudentemente los excipientes que controlan la tasa de liberación, de forma que proporcionen un perfil de liberación muy reproducible incluso cuando se usan en pequeñas cantidades, estos no pueden hincharse mucho y

rápidamente. El sistema del documento WO 01/10417 usa la fase no activa para obtener la flotación, que se obtiene mediante la baja densidad producida por el atrapamiento del dióxido de carbono en la matriz de la fase no activa.

Objetivo de la invención

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica, que comprende:

a.- un núcleo de liberación controlada que comprende baclofeno, un polímero muy hinchable y un agente generador de gas, siendo capaz dicho núcleo de hincharse y alcanzar la flotación rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados, y

10 b.- una composición de revestimiento de liberación rápida que comprende baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición de revestimiento rodea el núcleo de forma que el sistema proporciona una liberación bifásica de baclofeno en los fluidos gastrointestinales.

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración de fármacos controlada por vía oral para una terapia de una toma diaria que comprende baclofeno presente en una cantidad que va de 15 mg a 80 mg y excipientes que controlan la liberación, donde dicho sistema libera el baclofeno de forma controlada, con lo que la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor que 0,6 ng/ml/mg en cualquier momento entre 1 hora a 24 horas.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica que comprende:

20 a.- un núcleo de liberación controlada que comprende baclofeno, un polímero muy hinchable y un agente generador de gas, siendo capaz dicho núcleo de hincharse y alcanzar la flotación rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados, y

25 b.- una composición de revestimiento de liberación rápida que comprende baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición de revestimiento rodea el núcleo de forma que el sistema proporciona una liberación bifásica de baclofeno en los fluidos gastrointestinales.

La presente invención proporciona además un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica, en el que el núcleo de liberación controlada es capaz de hincharse rápidamente en al menos aproximadamente dos veces su volumen original, y manteniendo su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados.

30 La presente invención también proporciona un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica que comprende baclofeno o su sal farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción del dibujo

35 La figura 1 muestra la concentración en plasma frente al perfil temporal obtenido por la administración de un modo de realización del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención que tiene 30 mg de baclofeno.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica que comprende:

40 a.- un núcleo de liberación controlada que comprende baclofeno, un polímero muy hinchable y un agente generador de gas, siendo capaz dicho núcleo de hincharse y alcanzar la flotación rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados, y

b.- una composición de revestimiento de liberación rápida que comprende baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición de revestimiento rodea el núcleo de forma que el sistema proporciona una liberación bifásica de baclofeno en los fluidos gastrointestinales.

45 El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención es útil para proporcionar una administración de fármacos mejorada.

50 El baclofeno se puede usar en el sistema en una cantidad que varía entre aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg. En el sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención, el baclofeno se usa en una cantidad de 30 mg. El sistema se diseña de forma que una gran parte de la dosis de 30 mg de baclofeno está presente en el núcleo y está disponible por liberación controlada,

mientras que una pequeña parte del fármaco (es decir, baclofeno) está presente en el revestimiento y está disponible por liberación inmediata. Por lo tanto, se proporciona una liberación bifásica del baclofeno mediante el sistema de administración de la presente invención.

5 En un modo de realización preferido de la presente invención, el sistema de administración de fármacos controlada por vía oral para una terapia de una toma diaria que comprende baclofeno en una cantidad de 30 mg, libera el baclofeno de forma controlada de forma que la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor que 0,629 ng/ml/ng en cualquier momento entre 1 hora y 24 horas. Más preferiblemente, la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor de 2,06 ng/ml/mg durante el periodo de 1 hora a 13 horas.

10 Según esta invención, el núcleo alcanza un elevado grado de hinchamiento en un tiempo corto. Este elevado grado de hinchamiento puede obtenerse usando polímeros que pueden hincharse mucho y rápidamente o evitando una presión elevada de compactación de los polímeros hinchables, o usando polímeros que puedan hincharse mucho y que se compriman inherentemente hasta una densidad pequeña. Cuando el núcleo está comprimido tiene una baja densidad, el núcleo tiene suficiente robustez, de forma que si tiene que ser revestido adicionalmente por compresión, puede ser transferido mecánicamente desde la primera unidad de compresión, donde es comprimido, hasta la segunda unidad de compresión, donde se forma el revestimiento por compresión; o si debe ser revestido adicionalmente por pulverización, entonces pueda soportar la severidad de la agitación en el equipo de revestimiento.

Los ejemplos de polímeros muy hinchables que se pueden usar en la presente invención incluyen:

- 20 - grados muy hinchables de éteres de celulosa, tales como hidroxi alquil C₁₋₄ alquil C₁₋₄ celulosas, carboxialquilcelulosas, hidroxi alquil C₁₋₄ celulosas, preferiblemente hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, más preferiblemente un grado de alta viscosidad de hidroxietilcelulosa;
- 25 - gomas de origen vegetal, animal, mineral o sintético tales como (i) agar, alginatos, carragenano y furcellarón derivados de plantas marinas, (ii) goma de guar, goma arábica, goma de tragacanto, goma karaya, goma de garrofín y pectina derivados de plantas terrestres; (iii) polisacáridos microbianos, tales como dextrano, goma de gelano, goma de ramsan, goma welan, goma de xantano, y (iv) gomas sintéticas o semisintéticas, tales como alginato de propilenglicol, hidroxipropil guar y almidones modificados como almidón glicolato de sodio;
- 30 - un polímero superdisgregante, tal como una polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno, alcoholes polivinílicos, amilosa, amilosa reticulada, derivados del almidón, celulosa microcristalina y derivados de la celulosa, alfa-, beta- y gamma-ciclodextrina y derivados de la dextrina;
- un polímero de ácido acrílico, tal como un polímero reticulado disponible con la marca registrada Carbopol®,
- un polímero de vinilpirrolidona, tal como polivinilpirrolidona reticulada o crosopovidona; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; o sus mezclas.

35 En modos de realización preferidos, el polímero altamente hinchable es una mezcla de un superdisgregante y uno o más agentes aglutinantes, eligiéndose el agente aglutinante entre los polímeros hidrofílicos, preferiblemente polímeros muy hinchables. En modos de realización preferidos, el polímero hidrofílico usado es un derivado de celulosa de elevada viscosidad que tiene una viscosidad en disolución acuosa que varía de aproximadamente 500 mPas a aproximadamente 1.200.000 mPas. En un modo de realización de la presente invención se usa como

40 polímero hinchable preferido una mezcla de almidón glicolato de sodio y una hidroxietilcelulosa con un grado de viscosidad elevado. En todavía otro modo de realización, el polímero altamente hinchable es una mezcla de almidón glicolato de sodio, una hidroxietilcelulosa con un grado de alta viscosidad e hidroxipropilmetilcelulosa.

45 El almidón glicolato de sodio es una sal sódica de carboximetil éter de almidón que tiene un peso molecular en el intervalo de 500.000 a 1.000.000 Dalton, y que está disponible comercialmente como Explotab® y Primojel®. El almidón glicolato de sodio produce la disgregación mediante la absorción rápida de agua seguida por un rápido y enorme hinchamiento. La ventaja de usar el almidón glicolato de sodio como superdisgregante es que su eficacia no se ve afectada por la presencia de excipientes hidrofóbicos, tales como lubricantes, o por una presión de compresión aumentada. Es capaz de hincharse en 300 veces su volumen en agua. El almidón glicolato de sodio se usa como el superdisgregante preferido en la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a

50 aproximadamente 50% en peso del núcleo, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso del núcleo.

La hidroxietilcelulosa es un polímero no iónico, soluble en agua, que es un poli(hidroxietil) éter de celulosa parcialmente sustituido, y está disponible en diferentes grados que varían en viscosidad y grado de sustitución. Está disponible comercialmente como Cellosize de Amerchol Corp., y Natrosol® de Aqualon. Preferiblemente, como

55 polímero hidrofílico de la presente invención se usa una hidroxietilcelulosa que tiene una viscosidad en disolución acuosa que varía de 9.000 mPas a 30.000 mPas para una disolución acuosa del 2% p/v. Se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso del núcleo.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada), disponible en diferentes grados que varían en viscosidad. El peso molecular de la HPMC varía entre 10.000 y 1.500.000. Está disponible comercialmente como Benecel MHPC, Methocel y Metolose. En un modo de realización de la presente invención, se usa HPMC de grado K4M como polímero hinchable en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso del núcleo.

En modos de realización preferidos, se usa una mezcla de hidroxietilcelulosa con grado de alta viscosidad y almidón glicolato de sodio como polímero altamente hinchable, preferiblemente en una relación en peso que varía en el intervalo de 1:9 a 9:1, más preferiblemente de 3:7 a 7:3, y todavía más preferiblemente de 4:6 a 6:4, de hidroximetilcelulosa:almidón glicolato de sodio. Los núcleos formados con esta mezcla son capaces de hincharse rápidamente y obtener la flotación manteniendo a la vez su integridad física durante un periodo prolongado de tiempo.

El agente generador de gas usado en el núcleo del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención puede incluir un único componente que genera gas en 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 carbonatos, tales como carbonato de calcio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio o de potasio, sulfitos tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio o metabisulfito de sodio, y similares. Estas sales se pueden usar solas o en combinación con una fuente ácida como par generador de gas. La fuente ácida puede ser un ácido orgánico comestible, una sal de un ácido orgánico comestible o sus mezclas. 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 y sus sales y sus mezclas. El agente generador de gas se usa en una cantidad que va de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% en peso del núcleo. Como agente generador de gas preferido se usa bicarbonato de sodio.

El polímero muy hinchable puede comprender además un excipiente que aumente la velocidad de hinchamiento del sistema de administración. El excipiente puede ser un compuesto soluble en agua que induce osmosis, o un agente de drenaje tal como una celulosa microcristalina, que favorece el flujo de agua en el sistema. Los compuestos solubles en agua adecuados para inducir la osmosis, es decir agentes osmóticos o de osmogénesis, incluyen todos los compuestos solubles en agua farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente inertes mencionados como tales en las farmacopeas, tal como en la Farmacopea de Estados Unidos, así como en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Se prefieren las sales solubles en agua farmacéuticamente aceptables de los ácidos orgánicos o inorgánicos, o los compuestos orgánicos no iónicos con solubilidad en agua elevada, por ejemplo carbohidratos tales como azúcares, o aminoácidos. Los ejemplos de agentes usados para inducir la osmosis incluyen sales orgánicas, tales como cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, sodio o potasio, hidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, dihidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, sales de ácidos orgánicos tales como acetato de sodio o de potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, citrato de sodio o ascorbato de sodio; carbohidratos, tales como manito, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa o rafinosa; aminoácidos solubles en agua, tales como glicina, leucina, alanina o metionina; urea y similares, y sus mezclas. En los modos de realización preferidos, el núcleo del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica incluye uno o más agentes osmóticos que aumentan la velocidad de hinchamiento del sistema. Preferiblemente, el agente osmótico se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 40% en peso del núcleo.

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención también puede incluir varios excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo disgregantes tales como almidón, gelatina, azúcares, derivados de la celulosa, polivinilpirrolidona y similares; lubricantes tal como talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, derivados de la celulosa y similares; y sus mezclas.

En modos de realización preferidos, se usa hidroxipropilmetilcelulosa como aglomerante. Preferiblemente, se usa HPMC K4M como aglomerante en una cantidad que va de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2% en peso del núcleo.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse en la presente invención incluyen 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 carboxialquilcelulosa y sus sales con metales alcalinos, y sus mezclas. En los modos de realización preferidos, el lubricante usado es una mezcla de celulosa microcristalina silicificada, talco y polietilenglicol. La celulosa microcristalina silicificada es una mezcla íntima y sinérgica de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 20 a 200 μm , y contiene generalmente 2% en peso de dióxido de silicio coloidal. Está disponible comercialmente como Prosoolv® SMCC, y tiene una propiedad de compactación mejorada en comparación con la celulosa microcristalina. El polietilenglicol (PEG) usado es PEG 8000. La mezcla se usa como lubricante en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso del núcleo, preferiblemente de aproximadamente 5% a

aproximadamente 30% en peso del núcleo, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso del núcleo.

El núcleo del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica está rodeado por una composición de revestimiento de liberación rápida que comprende el mismo fármaco que el núcleo (es decir, baclofeno) y excipientes farmacéuticamente aceptables. En un modo de realización preferido de la presente invención, la composición de revestimiento comprende baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes formadores de película, plastificantes y similares. Los agentes de formación de película se eligen entre un grupo que comprende éteres de celulosa y ésteres, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); polímeros de ácido acrílico, tales como copolímeros de metacrilato y metacrilato de metilo y similares, y sus mezclas. En los modos de realización preferidos se usa hidroxipropilmetilcelulosa como agente formador de película en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso del núcleo, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso del núcleo. La composición de liberación rápida puede contener además uno o más plastificantes elegidos entre un grupo que comprende glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato tal como citrato de trietilo y ésteres de ftalato tales como ftalato de dietilo. En los modos de realización preferidos se usa propilenglicol como plastificante. Alternativamente, una disolución de revestimiento de hidroxipropilmetilcelulosa, disponible comercialmente como Opadry® II de Colorcon, se puede mezclar con el fármaco y usarla para revestir los núcleos de liberación controlada.

La elaboración de comprimidos revestidos se puede realizar en dos etapas. En la primera etapa la composición del núcleo se añade a la cavidad del molde en la primera unidad de compresión, se comprime y se expulsa por medio de un punzón inferior. La segunda etapa consiste en aplicar un revestimiento sobre el núcleo mediante métodos convencionales, tales como revestimiento por pulverización o revestimiento por compresión. El revestimiento por pulverización comprende exponer las superficies del núcleo haciéndolo rodar en un recipiente de revestimiento adecuado o fluidizándolo en un equipo de fluidización; y aplicar composiciones de revestimiento que contienen el fármaco y los polímeros de revestimiento. El fármaco se incorpora bien en la misma composición que contiene el polímero de revestimiento en un vehículo líquido o bien está estratificado como un polvo. El revestimiento por compresión comprende rellenar la composición de revestimiento para la mitad inferior de la tableta en el molde en una segunda unidad de compresión, transferir el núcleo de la primera unidad de compresión a la segunda unidad de compresión y colocarlo en el centro de la composición de revestimiento que se encuentra ya en el molde, rellenar la mitad superior de la composición de revestimiento en el molde, una fase de compresión para formar el comprimido revestido y una fase de expulsión que sirve para retirar el comprimido revestido por compresión del molde por medio del punzón inferior.

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención, se hincha rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados. Se obtiene una baja densidad mediante el atrapamiento del gas generado por el agente generador de gas, de forma que el sistema flota en los fluidos gástricos. El hinchamiento y el atrapamiento del gas pueden producirse rápidamente, de forma que el sistema sea capaz de obtener la flotación en un baño con una disolución que contiene HCl 0,1N en 15 minutos, preferiblemente en menos de 10 minutos.

Ejemplos

Ejemplo 1

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica se obtuvo como se indica en la tabla 1.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Baclofeno	20,0
Lactosa	30,0
Hidroxietilcelulosa (HEC 250H)	400,0
Almidón glicolato de sodio	150,0
Bicarbonato de sodio	40,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M)	136,0
Extragranular	

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	90,0
Talco	24,0
Polietilenglicol (PEG 8000)	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M)	100,0
Revestimiento	
Baclofeno	10,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry II)	45,0

- 5 El núcleo del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica se obtuvo pasando el baclofeno, lactosa, hidroxietilcelulosa, almidón glicolato de sodio, bicarbonato de sodio y una parte de la HPMC K4M a través de un tamiz #40 ASTM (American Society for Testing and Materials) y mezclando los ingredientes para obtener una mezcla de polvo seco. A continuación se usó una disolución acuosa de HPMC K4M para granular la mezcla en polvo seco. Los gránulos obtenidos de esta forma, se pasaron a través de un tamiz adecuado y se secaron. Los gránulos secos se lubricaron usando una mezcla de Prosolv SMCC 90, talco, PEG 8000 y HPMC K4M y se comprimieron para obtener los núcleos. A continuación se revistieron los núcleos con una disolución acuosa que contenía baclofeno y Opadry II para obtener el sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención.
- 10 Los comprimidos así obtenidos se sometieron a ensayos de disolución a 37°C usando un aparato de disolución de Tipo II (paleta) de la Farmacopea de Estados Unidos a 50 rpm. El medio de disolución usado fue 1.000 ml de HCl 0,1N. Los comprimidos presentaron flotación en aproximadamente 10 minutos. Los resultados de los ensayos de disolución se recogen en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Tiempo	% de fármaco liberado en HCl 0,1N
0	0
1	39
2	44
4	53
6	60
8	66
12	77

15 Ejemplo 2

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica se obtuvo como se indica en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Baclofeno	22,5
Manitol	260,0
Hidroxietilcelulosa (HEC 250 HX Pharma)	200,0
Almidón glicolato de sodio	250,0
Bicarbonato de sodio	80,0
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M)	4,50
Extragranular	

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Núcleo	
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 90)	90,0
Talco	24,0
Polietilenglicol (PEG 8000)	10,0
Revestimiento	
Baclofeno	7,5
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5)	24,0
Talco	10,0
Propilenglicol	5,0
Óxido de titanio	11,0

- 5 El núcleo del sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica se obtuvo pasando el baclofeno, manitol, hidroxietilcelulosa, almidón glicolato de sodio y bicarbonato de sodio a través de un tamiz #40 ASTM (American Society for Testing and Materials) y mezclando los ingredientes para obtener una mezcla de polvo seco. A continuación se usó una disolución acuosa de HPMC K4M para granular la mezcla de polvo seco. Los gránulos obtenidos de esta forma, se pasaron a través de un tamiz adecuado y se secaron. Los gránulos secos se lubricaron usando una mezcla de Prosoolv SMCC 90, talco y PEG 8000 y se comprimieron para obtener los núcleos. Los núcleos se revistieron a continuación con una disolución hidroalcohólica de una mezcla de baclofeno, HPMC E5, talco, propilenglicol y dióxido de titanio para obtener el sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica de la presente invención.
- 10 Los comprimidos así obtenidos se sometieron a ensayos de disolución a 37°C usando un aparato de disolución de Tipo II (paleta) de la Farmacopea de Estados Unidos a 50 rpm. El medio de disolución usado fue 1.000 ml de HCl 0,1N. Los comprimidos presentaron flotación en aproximadamente 6 minutos. Los resultados de los ensayos de disolución se recogen en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Tiempo	% de fármaco liberado en HCl 0,1N
0	0
1	55
2	63
4	75
6	83
8	91
12	99

15 Ejemplo 3

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica se obtuvo como se indica en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Baclofeno	30,0
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 H)	197,5
Almidón glicolato de sodio	217,5
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	435,0
Bicarbonato de sodio	10,0
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	22,0
Talco	9,0

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Estearato de magnesio	9,0

5 Una parte del baclofeno, la hidroxietilcelulosa, una parte del almidón glicolato de sodio, una parte de la celulosa microcristalina y una parte de la polivinilpirrolidona, se mezclaron juntos y se granularon con isopropanol y se lubricaron con talco y con estearato de magnesio para formar la granulaci3n del n3cleo. Las partes restantes del baclofeno, la celulosa microcristalina, la polivinilpirrolidona y el almid3n glicolato de sodio se mezclaron juntas y se granularon con agua para formar la granulaci3n del revestimiento. Las granulaciones del n3cleo se comprimieron y el revestimiento se aplic3 sobre el n3cleo usando un revestimiento por compresi3n. El sistema de administraci3n de f3rmacos controlada por retenci3n g3strica as3 obtenido, en forma de comprimidos revestidos, muestra un grado elevado de hinchabilidad en un tiempo corto, tiene suficiente robustez para ser manipulado as3 como para permanecer intacto en los fluidos acuosos y es capaz de proporcionar un perfil de liberaci3n controlada bif3sico.

10 Ejemplo 4

Se estudi3 la farmacocin3tica del baclofeno despu3s de la administraci3n del sistema de administraci3n de f3rmacos controlada por retenci3n g3strica que comprende 30 mg de baclofeno (ejemplo 2). Para ello se realiz3 un estudio en dosis m3ltiples y dosis 3nica, de etiqueta abierta, aleatorizado, comparativo y de doble cruce.

15 La evaluaci3n farmacocin3tica se bas3 en los niveles de baclofeno en plasma medidos en muestras de sangre. Las muestras de sangre se obtuvieron antes de la dosis y a los siguientes tiempos despu3s de la administraci3n de la medicaci3n de ensayo: 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 15, 16, 20 y 24 horas.

20 El estudio se realiz3 con doce varones sanos voluntarios y todos ellos completaron el estudio. Los sujetos se mantuvieron en ayuno durante la noche y se les di3 un desayuno rico en grasas antes de la dosis. Se les prohibi3 beber agua desde 2 horas antes de la dosis y hasta 2 horas despu3s, pero se les permiti3 hacerlo *ad lib* en cualquier otro momento. Se les proporcionaron comidas est3ndar 4 horas y 8 horas despu3s de la dosis y en los momentos adecuados a continuaci3n. Los planes de alimentaci3n fueron id3nticos durante ambos periodos.

Los sujetos recibieron un solo comprimido de liberaci3n controlada por retenci3n g3strica de baclofeno (30 mg) con 240 ml de agua a temperatura ambiente despu3s del ayuno, durante cinco d3as.

25 La concentraci3n en plasma de baclofeno se determin3 en las muestras recogidas en diferentes momentos y se promedi3 para los doce voluntarios. Los datos se dan en la tabla 6 siguiente. La concentraci3n en plasma frente al perfil temporal se representa en la figura 1.

Tabla 6

Tiempo (horas)	Concentraci3n media en plasma (ng/ml) del comprimido de liberaci3n controlada por retenci3n g3strica de baclofeno (30 mg)
0	0
0,25	0,97
0,5	12,95
1,0	81,57
1,5	117,42
2,0	141,46
2,5	154,1
3,0	157,67
4,0	172,88
6,0	155,77
8,0	119,55
12,0	67,38
12,5	65,28
13,0	60,20
13,5	57,01
14,0	52,26

Tiempo (horas)	Concentración media en plasma (ng/ml) del comprimido de liberación controlada por retención gástrica de baclofeno (30 mg)
15,0	48,18
16,0	40,07
20,0	28,03
24,0	18,87

5 Puede observarse que el sistema de administración de fármacos controlada por vía oral para terapia de una toma diaria que comprende baclofeno en una cantidad de 30 mg libera el baclofeno de forma controlada, de forma que la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor que 0,649 ng/ml/mg en cualquier momento entre 1 hora y 24 horas. Además, la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor que 2,06 ng/ml/mg durante el período entre 1 hora y 13 horas.

El sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica fue adecuado para la administración una toma diaria.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un sistema de administración de fármacos controlada por vía oral para una terapia de una toma diaria que comprende baclofeno presente en una cantidad que varía de 15 mg a 80 mg y excipientes controladores de la liberación, en el que dicho sistema libera baclofeno de forma controlada, de forma que la relación entre el nivel máximo de baclofeno en plasma y la dosis de baclofeno es mayor que 0,6 ng/ml/mg en cualquier momento de 1 hora a 24 horas.
- 2.- Un sistema de administración de fármacos controlada por vía oral según la reivindicación 1, en la que la concentración media en plasma durante un periodo de 24 horas después de la dosis es equivalente a la concentración en plasma mostrada en la figura 1 para una dosis de 30 mg de baclofeno.
- 10 3.- Un sistema de administración de fármacos controlada por vía oral según la reivindicación 1 ó 2, donde la relación es mayor que 2 ng/ml/mg para el periodo de 1 hora a 13 horas.
- 4.- Un sistema de administración de fármacos controlada por retención gástrica que comprende:
- 15 a.- un núcleo de liberación controlada que comprende baclofeno, un polímero muy hinchable y un agente generador de gas, siendo capaz dicho núcleo de hincharse y alcanzar la flotación rápidamente manteniendo a la vez su integridad física en los fluidos gastrointestinales durante periodos prolongados, y
- b.- una composición de revestimiento de liberación rápida que comprende baclofeno en el núcleo y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición de revestimiento rodea el núcleo de forma que el sistema proporciona una liberación bifásica de baclofeno en los fluidos gastrointestinales.

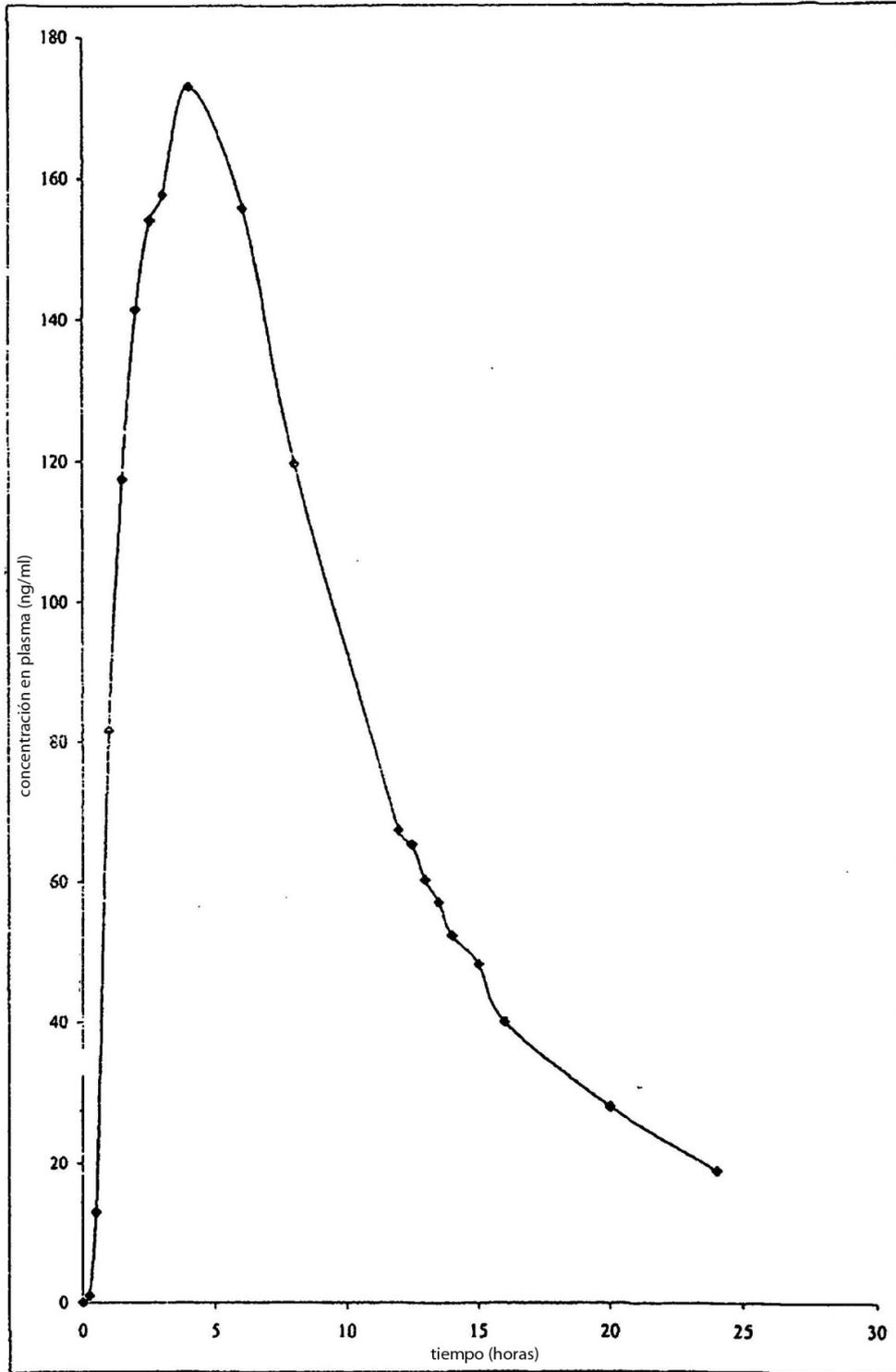


FIGURA 1