

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 501**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.1999 E 99909726 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1061906**

54 Título: **Comprimido monolítico para liberación controlada de fármacos**

30 Prioridad:

09.03.1998 US 37096

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2014

73 Titular/es:

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (100.0%)
BROAD STREET AND MONTGOMERY AVENUE
PHILADELPHIA, PA 19122, US**

72 Inventor/es:

**PILLAY, VINESS y
FASSIHI, REZA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 457 501 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

Comprimido monolítico para liberación controlada de fármacos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica de liberación controlada, basada en una composición de matriz hidrófila modificada.

10 Las formas farmacéuticas de liberación controlada han recibido mucha atención en los últimos años y son muy deseables para proporcionar un nivel constante de un agente farmacéutico a un paciente durante un período de tiempo prolongado. El uso de formas farmacéuticas unitarias únicas o múltiples como dispositivos de liberación controlada de fármacos engloba una amplia variedad de tecnologías e incluye excipientes poliméricos así como no poliméricos. Estas formas farmacéuticas optimizan el ritmo del aporte de fármaco a la circulación sistémica, mejoran el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente, minimizan los efectos secundarios, y maximizan la eficacia del producto farmacológico.

15 Frecuentemente, el uso de productos de liberación controlada es necesario para la administración crónica de un fármaco, tal como en la administración de los bloqueantes de los canales de calcio, nifedipino y diltiazem, y del bloqueante beta-adrenérgico propranolol, en el tratamiento de la angina y de la hipertensión. Para el diseño de un sistema de liberación, las propiedades fisicoquímicas y las características intrínsecas del fármaco, tales como alta o baja solubilidad, adsorción limitada, o metabolismo presistémico, pueden imponer restricciones específicas durante el desarrollo del producto.

20 Los avances de los medicamentos de liberación prolongada han tenido lugar por la convergencia simultánea de muchos factores, incluyendo el descubrimiento de nuevos polímeros, la optimización de la formulación, el mejor entendimiento de las restricciones fisiológicas y patológicas, el coste prohibitivo del desarrollo de nuevos fármacos, y la introducción de características biofarmacéuticas en el diseño de un medicamento.

25 Un aspecto de la investigación acerca de los sistemas de administración de liberación controlada incluye el diseño de un sistema que produzca niveles plasmáticos constantes del fármaco, lo que se denomina también cinética de liberación del fármaco de orden cero. Para cumplir este objetivo, se han intentado numerosas variaciones de diseño, y sus principales mecanismos de control incluyen difusión/disolución, reacciones químicas, el uso de dispositivos de bombeo osmótico, y diseños de comprimidos de múltiples capas, todos los cuales incorporan numerosas etapas de fabricación y muchos mecanismos asociados de liberación de fármacos. Los complicados procesos implicados en la fabricación de estos mecanismos contribuyen a la larga al aumento de los costes para el consumidor.

30 Un diseño atractivo para la liberación potencial de fármaco de orden cero es el uso de matrices hidrófilas hinchables. La difusión del fármaco desde la matriz se consigue mediante hinchamiento, disolución y/o erosión. El principal componente de estos sistemas es un polímero hidrófilo. En general, la difusividad es alta en los polímeros que contienen cadenas flexibles y baja en los polímeros cristalinos. Con cambios en las características morfológicas, cambiará la movilidad de los segmentos de polímero y se puede controlar la difusividad. La adición de otros
35 componentes, tales como un fármaco, otro polímero, agentes de carga solubles o insolubles, o disolventes, puede alterar las fuerzas intermoleculares, el volumen libre, la temperatura de transición vítrea, y en consecuencia, puede alterar los mecanismos de transporte. El coste es también un factor en estas composiciones modificadas. Una liberación de fármaco desde estas composiciones dependiente del tiempo y todavía mejor controlada, es un objetivo continuo de investigación en este área, como son las composiciones de difusividad controlada que se fabrican más
40 fácilmente. Dichas composiciones, que se fabrican más fácilmente, tienen el potencial de reducir el coste de la forma farmacéutica.

Sumario de la invención

45 La presente invención es una nueva forma farmacéutica monolítica que administra agentes farmacéuticamente activos en un modo de liberación controlada, y que es fácil de fabricar. Esta forma farmacéutica, en una forma tal como un comprimido monolítico, puede alcanzar una liberación de orden cero de fármacos que son de alta o de baja solubilidad. Esta forma farmacéutica o comprimido está constituida por una matriz hidrófila hinchable, en la que está dispuesto un agente farmacéuticamente activo y una sal, como se define en las reivindicaciones. La sal, ya esté o no en combinación con el fármaco, u otra sal después de reacción en un medio acuoso, produce una reacción de endurecimiento de la matriz. La velocidad de difusión hacia el exterior se controla mediante la exposición del
50 producto a un medio acuoso. Esto, a su vez, hace que tenga lugar una reacción de endurecimiento de un modo dependiente del tiempo desde las capas límites externas hacia las capas límites internas del producto; el producto de la reacción endurecido, limita a su vez la difusión hacia el exterior del fármaco ya que el paso del medio acuoso hacia el interior produce un endurecimiento progresivo desde las capas límites externas de la forma farmacéutica o comprimido en una dirección hacia el núcleo interno de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención y las formulaciones A1-A5 de la Tabla 1.

5 La Figura 2 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente invención y las formulaciones B1-B5 de la Tabla 2.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 3 de la presente invención y las formulaciones E1-E5 de la Tabla 3.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 4 de la presente invención y las formulaciones F1-F5 de la Tabla 4.

10 La Figura 5 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de propranolol HCl a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 5 de la presente invención y las formulaciones G1-G2 de la Tabla 5.

La Figura 6 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de propranolol a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 6 de la presente invención y las formulaciones H1-H2 de la Tabla 6.

15 La Figura 7 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de verapamilo HCl a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 7 de la presente invención y las formulaciones I1-I2 de la Tabla 7.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de verapamilo HCl a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 8 de la presente invención y las formulaciones J1-J2 de la Tabla 8.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 9 de la presente invención y las formulaciones K1-K2 de la Tabla 9.

20 La Figura 10 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 12 de la presente invención y las formulaciones L1-L2 de la Tabla 10.

La Figura 11 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 11 de la presente invención y las formulaciones M1-M4 de la Tabla 11.

25 La Figura 12 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 12 de la presente invención y la formulación N1 de la Tabla 12.

La Figura 13 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de metoprolol a partir de comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 13 de la presente invención y las formulaciones O1-O3 de la Tabla 13.

30 La Figura 14 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem a partir de comprimidos que utilizan combinaciones de sal de bisulfato de sodio, bicarbonato de potasio, sulfato de magnesio, y cloruro de calcio.

La Figura 15 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de la formulación A5 de la presente invención durante la exposición a cambios continuos de los niveles de pH.

La Figura 16 es una representación esquemática que describe la disolución del comprimido de matriz monolítica flotable, a lo largo del tiempo.

35 Descripción detallada de la invención

La invención engloba formulaciones para la liberación controlada, preferiblemente liberación de orden cero, de un material bioactivo a partir de un nuevo sistema monolítico.

40 Estas formulaciones se basan en un simple comprimido de matriz monolítica, hinchable, hidrodinámicamente equilibrada, en la que se pueden incorporar una variedad de fármacos bioactivos solubles en agua (de poco solubles a muy solubles) y sales. La liberación prolongada o liberación de orden cero se alcanza mediante la nueva aplicación de modificación de una matriz polimérica, como se detalla más adelante, mediante la incorporación de una sal en una matriz hinchable.

45 Cuando un comprimido pasa a través del tracto digestivo humano, es sometido a valores de pH que varían de 1,5 a 7,4. La saliva de la boca tiene un pH neutro, el estómago tiene un pH que varía de 2,0-4,0, y el pH del intestino es un pH entre 5,0-7,5. Por lo tanto, es importante considerar los efectos de este intervalo de pH sobre la disolución de un fármaco en un comprimido. Para que un fármaco alcance una liberación de orden cero, su disolución debe ser independiente del pH del entorno circundante.

A través de procesos de interacción/complejación molecular y iónica y/o la propia asociación entre un fármaco y una sal o combinaciones de sal/fármaco, dispersadas homogéneamente en un polímero hinchable tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), se modifican las propiedades dinámicas de la velocidad de hinchamiento de la matriz y la erosión del polímero hinchable, de acuerdo con variaciones en el pH del entorno exterior que varía de 1,5-7,0.

Estas interacciones dan como resultado un endurecimiento controlado de la matriz. Dicho endurecimiento es responsable del control de la erosión/disolución del polímero y de las velocidades de liberación del fármaco. Mediante diseño, el disolvente penetra en la periferia del comprimido y una rápida interacción inicial entre el fármaco y la sal insertada en la matriz polimérica produce el endurecimiento inmediato de la capa límite exterior del comprimido, la velocidad de endurecimiento disminuye sistemáticamente hacia el centro del núcleo de la matriz de un modo dependiente del tiempo durante un largo período de tiempo (p.ej. 24 horas).

La naturaleza efervescente del bicarbonato de sodio causa la generación de gas dentro del comprimido y la producción de burbujas de aire. Estas burbujas de aire pueden dar como resultado la flotación del comprimido, lo que puede aumentar el tiempo de residencia gástrica del comprimido y producir una liberación prolongada del fármaco en el entorno ácido. En adición, esto aumenta el tiempo medio total de residencia gastrointestinal y permite un aumento de la biodisponibilidad. Esto se muestra esquemáticamente en la Figura 16, donde el comprimido pasa a lo largo del tiempo desde un estado intacto y no hinchado hasta una matriz flotable que es suelta y límpida.

La velocidad diferencial del endurecimiento de la matriz es el principio conductor en el nuevo sistema de la presente invención, que es dependiente y está controlado por la velocidad de entrada de líquido al núcleo del comprimido. Con la disminución simultánea, dependiente del tiempo, de la integridad de la capa de gel, disminuye la velocidad de difusión del fármaco. Este fenómeno compensa el aumento en la ruta de difusión y la disminución en el área superficial del núcleo que se reduce, que resulta de la propiedad de hinchamiento del polímero. Por lo tanto, se alcanza una liberación de fármaco mejor controlada, preferiblemente de orden cero. El proceso de liberación del fármaco se puede programar para que dure hasta 24 horas. El control de los cambios en la dureza del núcleo y en la sincronización del frente gomoso/hinchable y los límites de la fase descrita que se reduce así como la erosión de la capa límite del frente de disolución (esto es, la erosión de la periferia del comprimido) da como resultado la liberación controlada de fármaco, incluyendo preferiblemente una cinética de orden cero. Opcionalmente, se alcanza también fácilmente el endurecimiento de la matriz polimérica mediante la interacción de una sal doble. Esta combinación binaria de sal se dispersa también de modo uniforme en la matriz polimérica, lo cual a través de la interacción /complejación/molecular y iónica y/o la propia asociación, aumenta la resistencia relativa y la rigidez de la matriz, dando como resultado la liberación controlada de fármaco con un mecanismo similar al que se ha descrito anteriormente.

En la presente invención se han utilizado fármacos tales como los bloqueantes de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y el bloqueante beta-adrenérgico propranolol (como las sales hidrocloreto), con solubilidades en agua de 50, 8 y 5 % respectivamente.

Un material de matriz hidrófila útil en la presente invención es la HPMC K4M. Este es un polímero hidrófilo hinchable fabricado por "The Dow Chemical Company" con la marca de fábrica "Methocel". La HPMC K4M se abrevia también como HPMC K4MP, en la cual la "P" se refiere a éter de celulosa de alta calidad (premium) diseñado para las formulaciones de liberación controlada. El "4" en la abreviatura indica que el polímero tiene una viscosidad nominal (al 2 % en agua) de 4000. Los tantos por ciento de grupos metoxilo e hidroxipropilo son 19-24 y 7-12, respectivamente. En su forma física, HPMC K4M es un polvo casi blanco, fluido, con una limitación del tamaño de partícula de 90 % de partículas <100 mallas. Hay otros tipos de HPMC tales como K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP y E10MP CR con viscosidades nominales de 100, 1500, 100000, 4000, y 10000 respectivamente.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir bicarbonato de potasio. La Figura 14 ilustra el uso de algunas sales con hidrocloreto de diltiazem.

Se cree que una interacción entre el fármaco y la sal forma un complejo en la matriz hinchable circundante en forma de capas porque tiene lugar de una manera dependiente del tiempo cuando el medio disolvente para la liberación de fármaco penetra en el interior del comprimido. Asimismo, debido a que el catalizador para la iniciación de la liberación del fármaco es la entrada de líquido, de este modo también la velocidad de liberación del fármaco es controlada por el endurecimiento progresivo en el interior del complejo de sal.

La cantidad de sal a utilizar puede ser determinada fácilmente, por los expertos en la técnica, teniendo en cuenta la solubilidad del fármaco, la naturaleza del polímero y el grado requerido de endurecimiento de la matriz deseada. En el caso de hidrocloreto de diltiazem en una matriz de HPMC, 100 mg de bicarbonato de sodio proporcionan un endurecimiento de la matriz adecuado para una liberación controlada de orden cero, mientras que en el caso de la misma cantidad de fármaco en un polímero diferente tal como óxido de polietileno, 50 mg de bicarbonato de sodio parece ser ideal para alcanzar la liberación controlada de orden cero.

Sobre la base de los perfiles de liberación de fármaco presentados en la Figura 12, el cambio en el pH del medio de disolución, de ácido a básico, no cambia sensiblemente el modelo excepto para un efecto de liberación inmediata (efecto burst) a $\text{pH} \geq 5,4$, que no es un factor limitante considerando el hecho de que el comprimido no será expuesto inmediatamente a $\text{pH} 5,4$ en el tracto gastrointestinal, y por el contrario deberá pasar en primer lugar a través de un entorno gástrico ácido. Esto ha sido confirmado sometiendo la formulación (A5) a un ensayo cuidadosamente sincronizado de cambio continuo del entorno de pH simulando el tracto gastrointestinal. Se ha conseguido esto con ayuda del Bio Dis Release Rate Tester (Vankel Instruments). El perfil de liberación de fármaco resultante se proporciona en la Figura 15. La adición de sal en la formulación no se utiliza como un agente modificador de pH. Por lo tanto, la proporción relativa de sal es esencialmente irrelevante con respecto a los cambios de pH.

Ejemplos

Las formulaciones de la invención se ilustran por los siguientes ejemplos. Todos los ingredientes se pesan inicialmente individualmente y se incorporan simultáneamente. La premezcla se mezcla en un mezclador en V. El polvo homogéneo resultante se comprime en comprimidos utilizando tecnologías convencionales.

Ejemplo 1

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)				
	A1 (control)	A2*	A3*	A4*	A5*
Diltiazem HCl	100	100	100	100	100
HPMC K4M	200	200	200	200	200
Bicarbonato de sodio	0	10	50	75	100
Peso total del comprimido	300	310	350	375	400

* Muestra de referencia

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

Como se muestra en la Figura 1 los resultados de este ejemplo reflejan una disminución progresiva en la liberación de hidrócloruro de diltiazem con un aumento en el contenido de bicarbonato de sodio dentro de la matriz de HPMC. Este aumento del contenido de sal va acompañado de un aumento en la linealidad de los perfiles de liberación del fármaco. En particular, la formulación A5, que contiene 100 mg de bicarbonato de sodio proporciona una liberación del fármaco que se aproxima muy estrechamente al orden cero durante un período de 24 horas.

Ejemplo 2

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)				
	B1 (control)	B2*	B3*	B4*	B5*
Diltiazem HCl	100	100	100	100	100
PEO 4M	200	200	200	200	200
Bicarbonato de sodio	0	10	50	75	100
Peso total del comprimido	300	310	350	375	400

* Muestra de referencia

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

5 Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

10 Este ejemplo demuestra, como se representa en la Figura 2, que la liberación controlada de fármaco inducida por la sal se observa también con óxido de polietileno como matriz polimérica. Esto da a entender que la presente invención no está limitada a un polímero. La linealidad de los perfiles se observa incluso a la concentración más baja de sal, 10 mg. A concentraciones más altas (por encima de 50 mg), los perfiles tienden a ser cóncavos, lo que sugiere que el nivel de sal requerido para la liberación lineal de fármaco es más bajo para el óxido de polietileno que para la HPMC.

Ejemplo 3

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)				
	E1 (control)	E2*	E3*	E4*	E5*
Diltiazem HCl	100	100	100	100	100
HPMC K4M	200	200	200	200	200
Bicarbonato de potasio	0	10	50	75	100
Peso total del comprimido	300	310	350	375	400

* Muestra de referencia

15 Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

20 Como se representa en la Figura 3, el Ejemplo 3 demuestra el uso de bicarbonato de potasio como la sal incorporada. Se observa un retraso lineal de la liberación de fármaco después de una fase inicial de liberación inmediata (burst) que corresponde a aproximadamente un 10 % del fármaco. Este fenómeno tiene importancia en la provisión de una mini-dosis de carga previa a la dosificación gradual del fármaco que puede ser útil en algunas combinaciones.

25 Ejemplo 4

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)				
	F1 (control)	F2*	F3*	F4*	F5*
Diltiazem HCl	100	100	100	100	100
PEO 4M	200	200	200	200	200
Bicarbonato de potasio	0	10	50	75	100

Peso total del comprimido	300	310	350	375	400
---------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

* Muestra de referencia

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

5 RPM: 50

En este ejemplo, el bicarbonato de potasio se incorpora a un sistema de matriz de polietileno. El resultado se representa gráficamente en la Figura 4. Se alcanza una inhibición de la liberación de fármaco mientras se mantiene una liberación lineal de fármaco. En adición, la inhibición de la liberación del fármaco se mantiene prácticamente inmodificada a concentraciones de sal por encima de 50 mg/comprimido.

10 Ejemplo 5

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	G1 (control)	G2
Propranolol HCl	100	100
HPMC K4M	200	200
Bicarbonato de potasio	0	100
Peso total del comprimido	300	400

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

15 Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

20 Este ejemplo, como se representa en la Figura 5, demuestra que la HPMC y el bicarbonato de sodio son una combinación adecuada para la liberación de fármacos tales como propranolol. La presencia de bicarbonato de sodio da como resultado una inhibición sustancial de la liberación del fármaco, en comparación con el uso de HPMC sola.

Ejemplo 6

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	H1 (control)	H2
Propranolol HCl	100	100
PEO 4M	200	200
Bicarbonato de sodio	0	100
Peso total del comprimido	300	400

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

5 RPM: 50

Como se representa en la Figura 6, el Ejemplo 6 demuestra el uso de bicarbonato de potasio como la sal incorporada con óxido de polietileno como la matriz polimérica. Se observa un retraso lineal en la liberación del fármaco después de la adición de 100 mg de sal.

Ejemplo 7

10 Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	I1 (control)	I2
Verapamilo HCl	100	100
HPMC	200	200
Bicarbonato de sodio	0	100
Peso total del comprimido	300	400

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

15 Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

El uso de verapamilo HCl en la presente invención se demuestra en el Ejemplo 7 y se representa en la Figura 7. Como se muestra, el uso de 100 mg de bicarbonato de sodio produce una disminución de la velocidad de liberación de verapamilo HCl desde una matriz. Las formulaciones I1-I2 de la Tabla 7 son particularmente relevantes a este respecto.

20

Ejemplo 8

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	J1 (control)	J2
Verapamilo HCl	100	100
PEO 4M	200	200
Bicarbonato de sodio	0	100
Peso total del comprimido	300	400

Condiciones de disolución

25 Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

- 5 El Ejemplo 8 demuestra y la Figura 8 ilustra que mediante la selección de un polímero adecuado para la matriz, se puede efectuar un retraso más controlado del hidrocloreto de verapamilo. Aunque la curva de liberación se desvía de la linealidad hacia la concavidad, es deseable dicho perfil cuando se prefiere un inicio más lento de la acción del fármaco. La concavidad de la liberación es evidente solamente con óxido de polietileno. Esto es debido a la sensibilidad, en esta combinación, del perfil de liberación del fármaco a un bajo contenido en sal.

Ejemplo 9 (Comparativo)

10 Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	K1 (control)	K2
Diltiazem HCl	100	100
HPMC K4M	200	200
Lactosa	0	150
Peso total del comprimido	300	450

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

15 RPM: 50

- 20 La Figura 9 es un gráfico de los datos del Ejemplo 9 (comparativo), que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem desde comprimidos de matriz hidrófila en ausencia de sal y con lactosa como sustituto de la sal. La adición de 150 mg de lactosa, en comparación con la adición de sal de otros ejemplos, no produjo ningún cambio significativo en el modelo de liberación. En este caso la alta solubilidad de diltiazem es el factor dominante en la determinación de la velocidad de liberación.

Ejemplo 10

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	L1 (control)	L2
Diltiazem HCl	100	100
HPMC K4M	200	200
Bicarbonato de sodio	100	100
Lactosa	0	150
Peso total del comprimido	400	550

Condiciones de disolución

25 Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

- 5 En el Ejemplo 10, como se representa en la Figura 10, se modifican composiciones como las del Ejemplo comparativo 9 por la adición de bicarbonato de sodio. En cada caso, las formulaciones L1-L2 de la Tabla 10 presentan una velocidad de liberación del fármaco más lineal, en comparación con la muestra control del Ejemplo comparativo 9. Esto ilustra que la presencia de cantidades relativamente grandes de excipientes tales como lactosa no altera el principio de liberación de un fármaco que se basa en la velocidad de endurecimiento diferencial dentro de la matriz y a su vez, da como resultado un potencial mayor en la flexibilidad de la formulación.

10 Ejemplo 11

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)			
	M1 (control)	M2	M3**	Dilacor XR® M4*
Diltiazem HCl	240	240	240	240
HPMC K4M	200	200	250	n/a
Bicarbonato de sodio	0	100	100	n/a
Peso total del comprimido	300	310	330	936

* Preparación comercial de multicomprimidos, multicapas

** Muestra de referencia

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

- 15 Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

- 20 La Figura 11 es un gráfico que muestra la liberación fraccionada de hidrocloreto de diltiazem desde comprimidos de matriz hidrófila de acuerdo con el Ejemplo 11 de la presente invención y las formulaciones M1-M4 de la Tabla 11. El sistema de comprimido monolítico hinchable, flotable, cuando se formula con una sal tal como bicarbonato de sodio (100 mg) presenta un perfil de liberación de fármaco que es similar al sistema comercial de multicomprimidos, multicapas de Dilacor® XR. Cada cápsula comercial de Dilacor® XR contiene 4 comprimidos de tres capas equivalentes a 240 mg de hidrocloreto de diltiazem.

Ejemplo 12

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)
	N1
Diltiazem HCl	100
HPMC K4M	200
Bicarbonato de sodio	100
Peso total del comprimido	400

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5, tampón de fosfato de potasio pH 5,4, 6, 6,4 y 6,8.

Volumen: 900 ml

5 Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

10 La Figura 12 demuestra la influencia del pH del medio de disolución sobre la liberación de diltiazem HCl. En la exposición de los comprimidos a un entorno crecientemente básico, se observa un efecto *burst* (liberación inmediata) más pronunciado, mientras que todavía se aproximan a una liberación del fármaco de orden cero. Comparativamente, un cambio en el pH del medio de disolución no produce ninguna variación marcada en la liberación del fármaco en comparación con la liberación a pH 1,5.

Ejemplo 13

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)		
	O1 (control)	O2	O3*
Metoprolol tartrato	100	100	100
HPMC K4M	200	200	200
Bicarbonato de sodio	-	100	200
Cloruro de calcio	-	100	200
Peso total del comprimido	300	500	700

* Muestra de referencia

Condiciones de disolución

15 Medio: Agua desionizada pH 5,5

Volumen: 900 ml

Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

20 La Figura 13 ilustra la influencia de la interacción de la sal doble sobre el control del fármaco 100 % soluble en agua, tartrato de metoprolol. Cuando aumenta el contenido de sal de 100 a 200 mg, en ambos casos, hay una disminución progresiva en la liberación del fármaco. Esto es indicativo de un aumento del endurecimiento de la matriz cuando se usan en la formulación más altos contenidos en sal, lo que a su vez causa un efecto ralentizador de la liberación del fármaco.

Ejemplo 14

25 Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)
	P2
Diltiazem HCl	100
HPMC K4M	200
Bisulfato de sodio	0

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)
	P2
Bicarbonato de potasio	100
Cloruro de magnesio	0
Cloruro de calcio	0
Peso total del comprimido	400

Condiciones de disolución

Medio: Tampón de cloruro de potasio pH 1,5

Volumen: 900 ml

5 Aparato: Paletas rotatorias

RPM: 50

El Ejemplo 14, como se representa en la Figura 14, demuestra que la liberación controlada de fármaco se puede alcanzar mediante el uso de otras sales. Como resultado, la formulación no está restringida a bicarbonato de sodio. La cantidad de sal utilizada dicta el grado de inhibición de la liberación de fármaco que se acerca al orden cero.

10 Ejemplo 15

Formulaciones

Ingredientes	Formulaciones (mg/comprimido)	
	Q1 (control)	Q2
Diltiazem HCl	100	100
HPMC K4M	200	200
Bicarbonato de sodio	-	100
Peso total del comprimido	300	400

Condiciones de disolución

Medio: Serie 1 - Tampón de cloruro de potasio pH 1,5 (6 recipientes)

15 Serie 2 - Tampón de cloruro de potasio pH 3 (6 recipientes)

Serie 3 - Tampón de fosfato de potasio pH 5,4 (6 recipientes)

Serie 4 - Tampón de fosfato de potasio pH 6 (6 recipientes)

Serie 5 - Tampón de fosfato de potasio pH 6,4 (6 recipientes)

Serie 6 - Tampón de fosfato de potasio pH 6,8 (6 recipientes)

20 Tiempo empleado por los comprimidos en cada serie:

Serie 1 – 4 horas

Serie 2 – 0,5 horas

Serie 3 – 0,5 horas

Serie 4 – 6 horas

Serie 5 – 6 horas

Serie 6 – 7 horas

Duración total del ensayo: 24 horas

Volumen de medio en cada recipiente: 220 ml

5 Aparato: Bio Dis Release Rate Tester (Vankel Instruments)

Bajadas por minuto (dpm): 10

El Ejemplo 15, como se representa en la Figura 15, ilustra que mediante la realización de un ensayo continuo utilizando medio que simula el medio gastrointestinal así como simulando el tiempo de tránsito gastrointestinal, la liberación del fármaco desde la formulación Q2 mantiene esencialmente una liberación controlada de orden cero.

10 Esto indica que la formulación es relativamente insensible a los cambios del pH gastrointestinal.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada que comprende:
 - una matriz hidrófila hinchable, en donde dicha matriz es hidroxipropilmetilcelulosa u óxido de polietileno; en la cual está dispuesto
- 5 un agente farmacéuticamente activo,
 - una sal homogéneamente dispersada en dicha hidroxipropilmetilcelulosa u óxido de polietileno a una concentración en una cantidad de 50 % en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa o del óxido de polietileno; en donde dicha sal se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.
- 10 2. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada como se describe en la reivindicación 1, en donde dicha sal, sola o en combinación con dicho agente farmacéuticamente activo, después de reacción en un medio acuoso, forma el área endurecida dentro de la matriz, limitando dicha área endurecida la difusión hacia el exterior de dicho agente farmacéuticamente activo.
3. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada como se describe en la reivindicación 1, en donde dicha matriz hidrófila hinchable es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 15 4. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada como se describe en la reivindicación 1, en donde dicho agente farmacéuticamente activo es diltiazem, propranolol, o verapamilo.
5. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada como se describe en la reivindicación 1, en donde dicha sal es bicarbonato de sodio.
- 20 6. Un comprimido monolítico para administración de un fármaco de liberación controlada como se describe en la reivindicación 1, en donde la disolución del fármaco es independiente del pH en el entorno circundante.

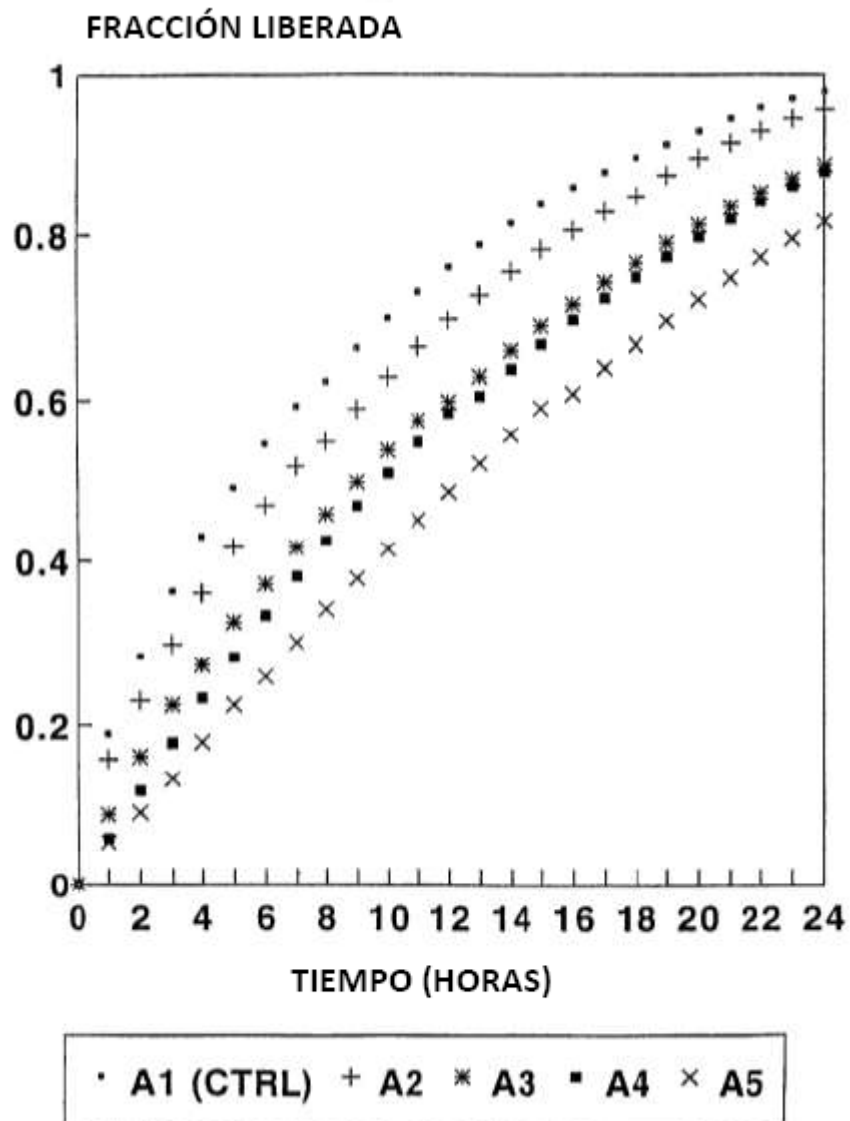


FIG. 1

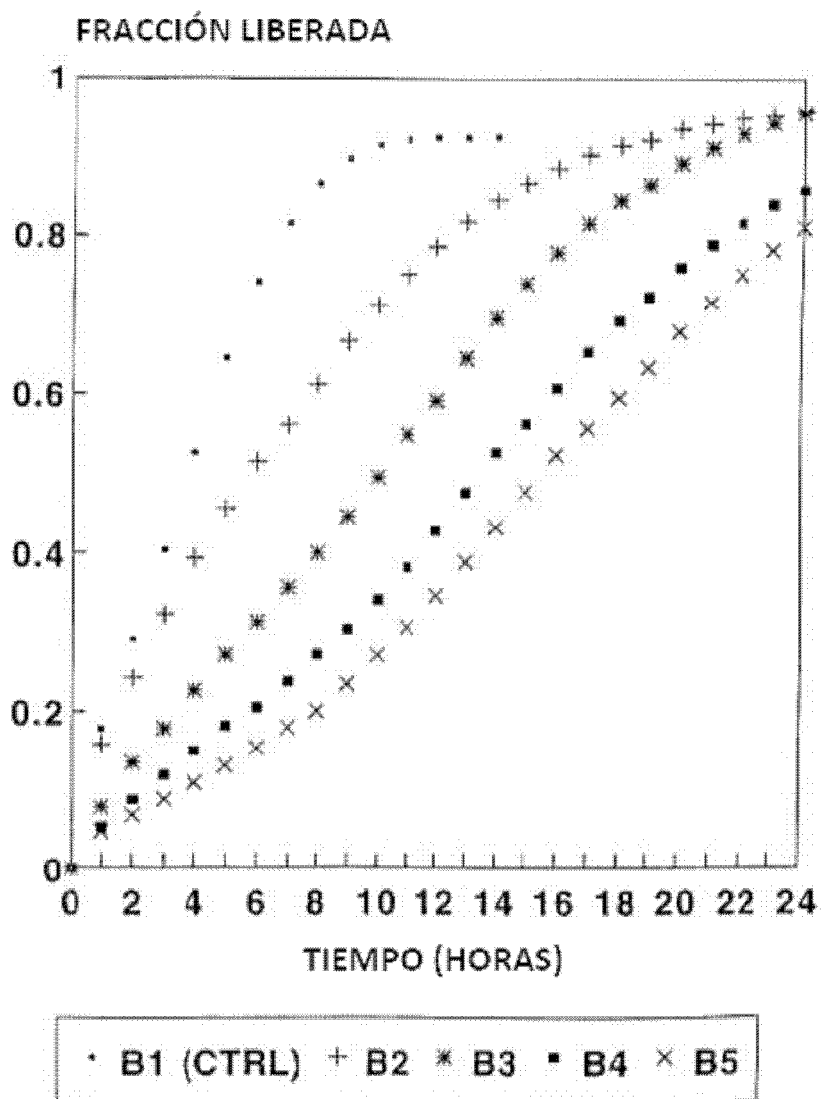


FIG. 2

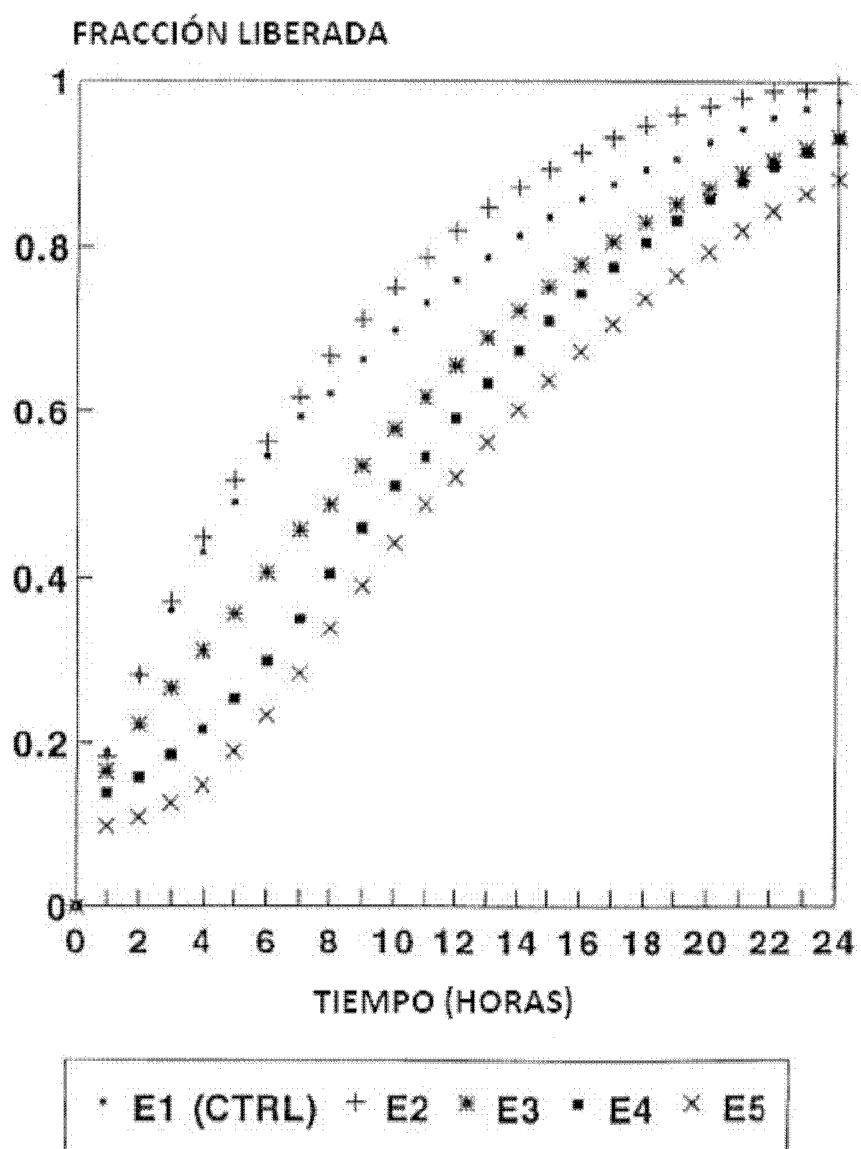


FIG. 3

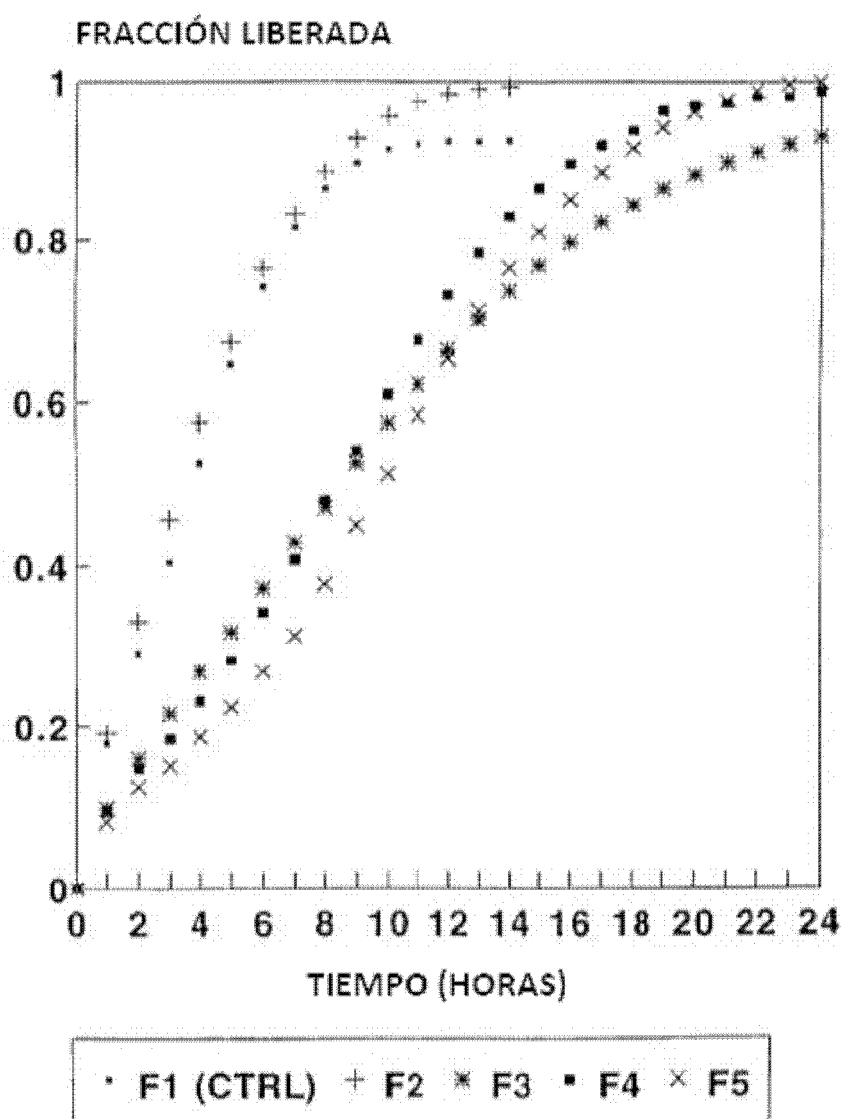


FIG. 4

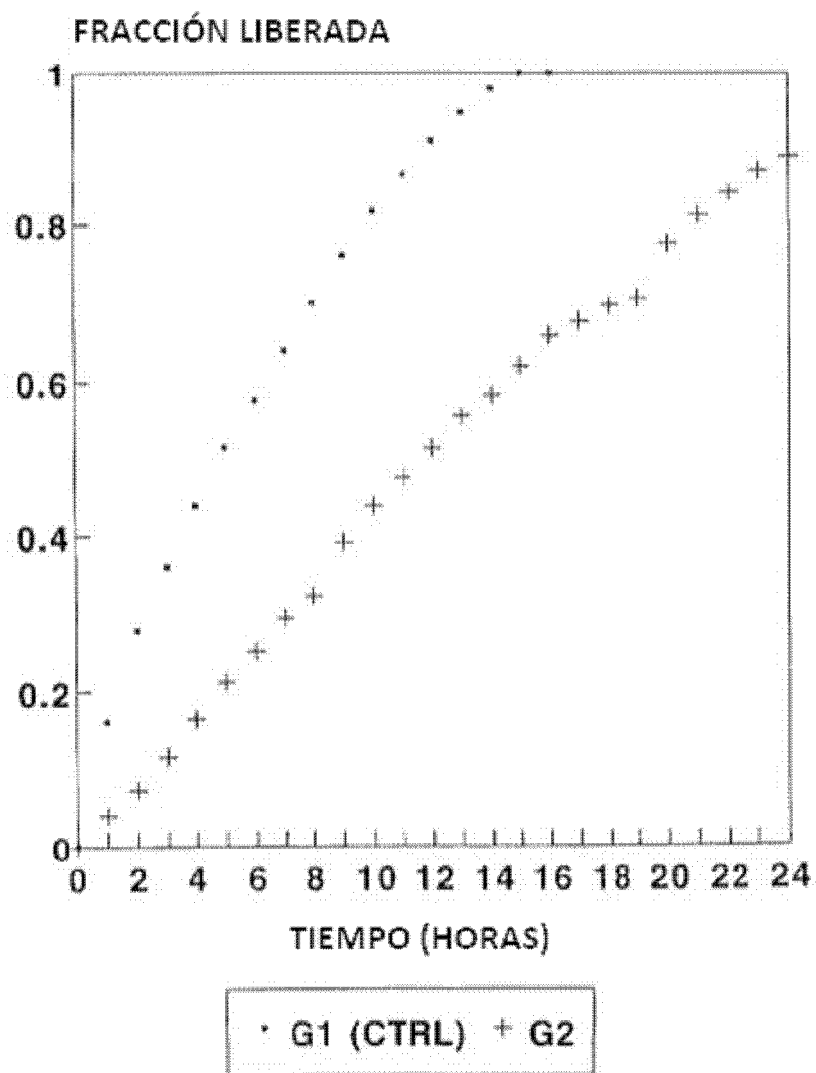


FIG. 5

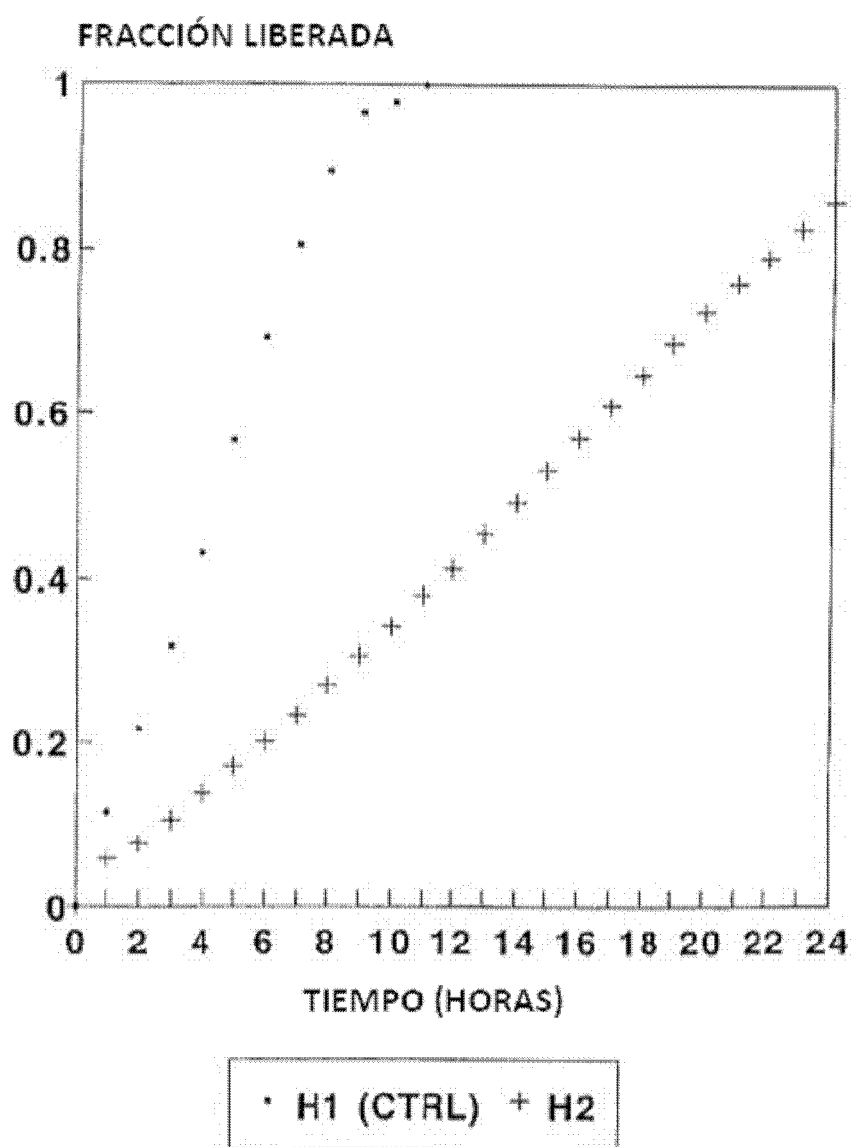


FIG. 6

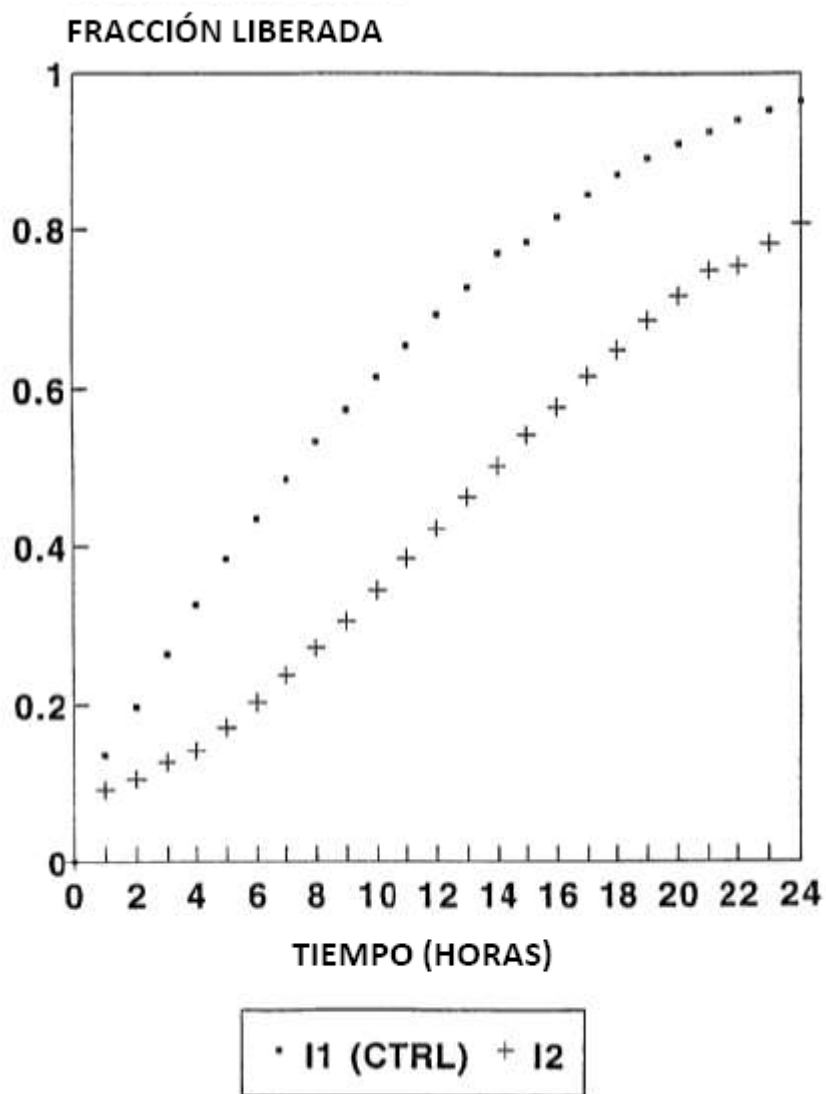


FIG. 7

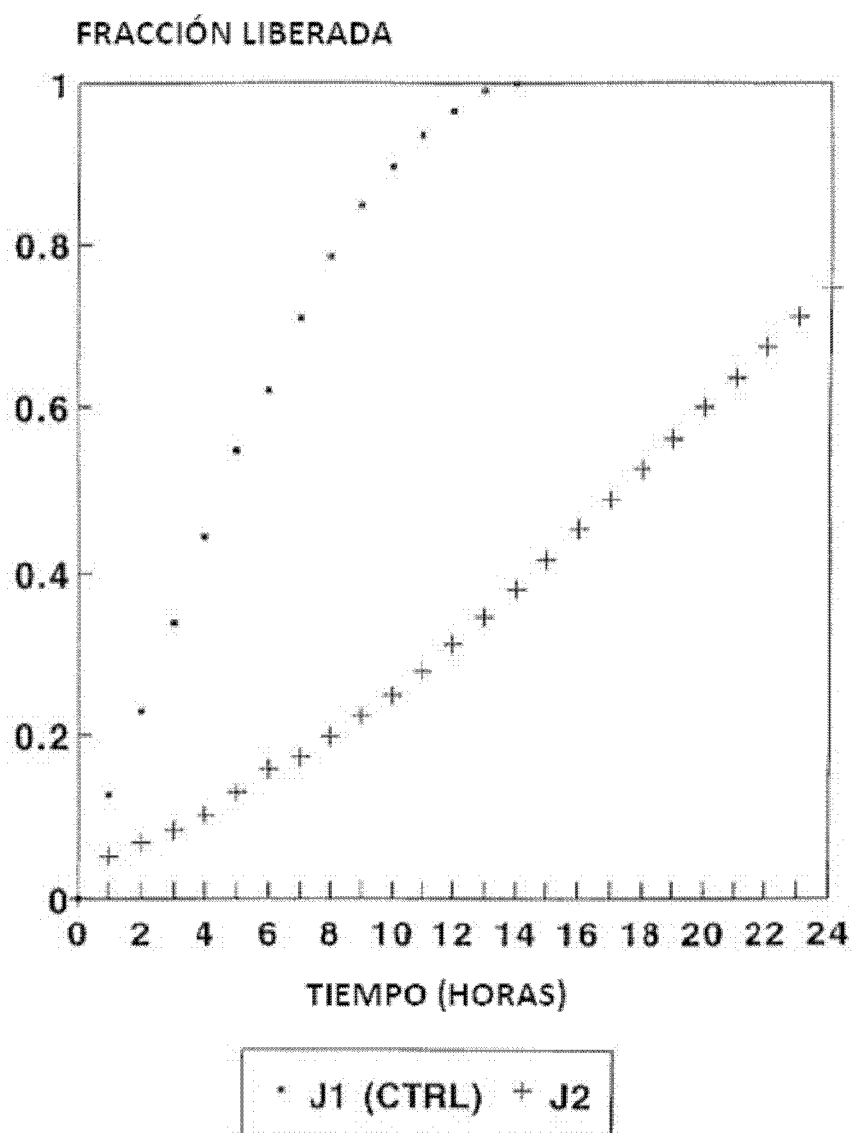


FIG. 8

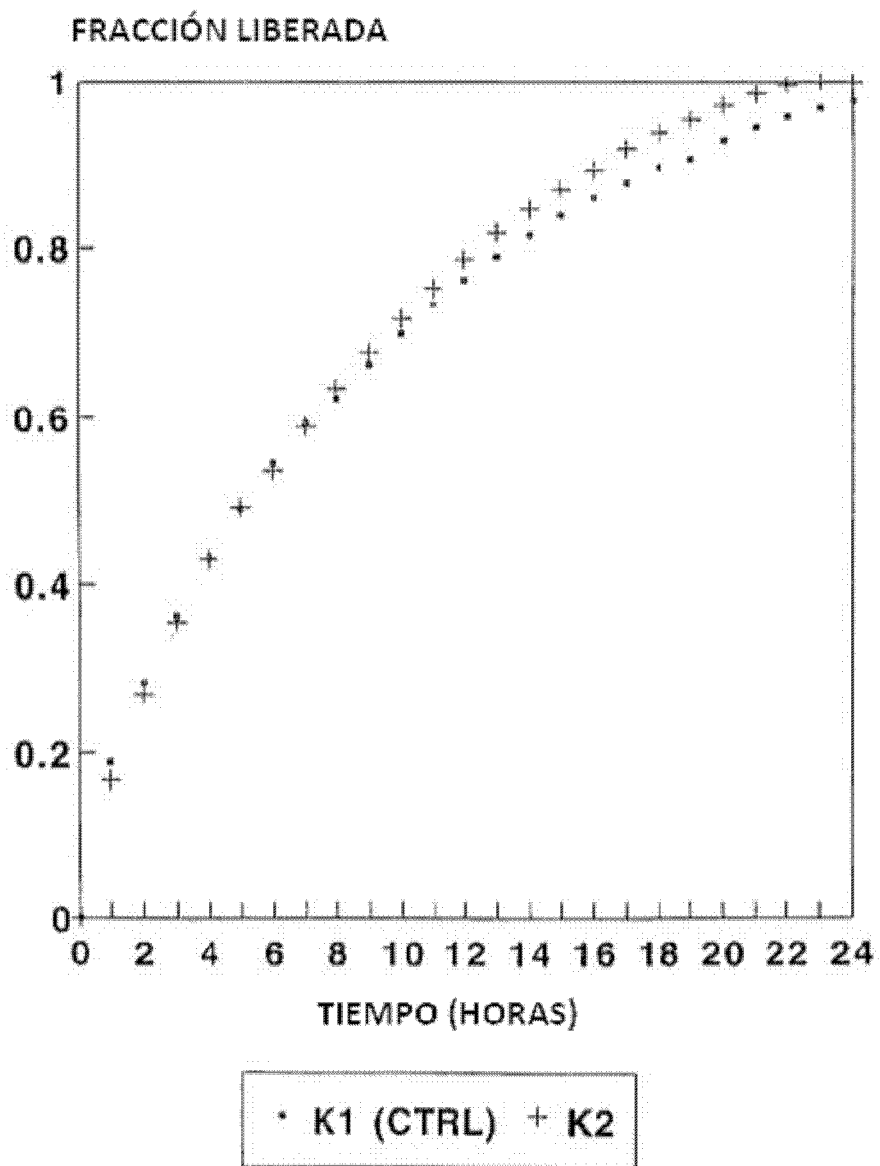


FIG. 9

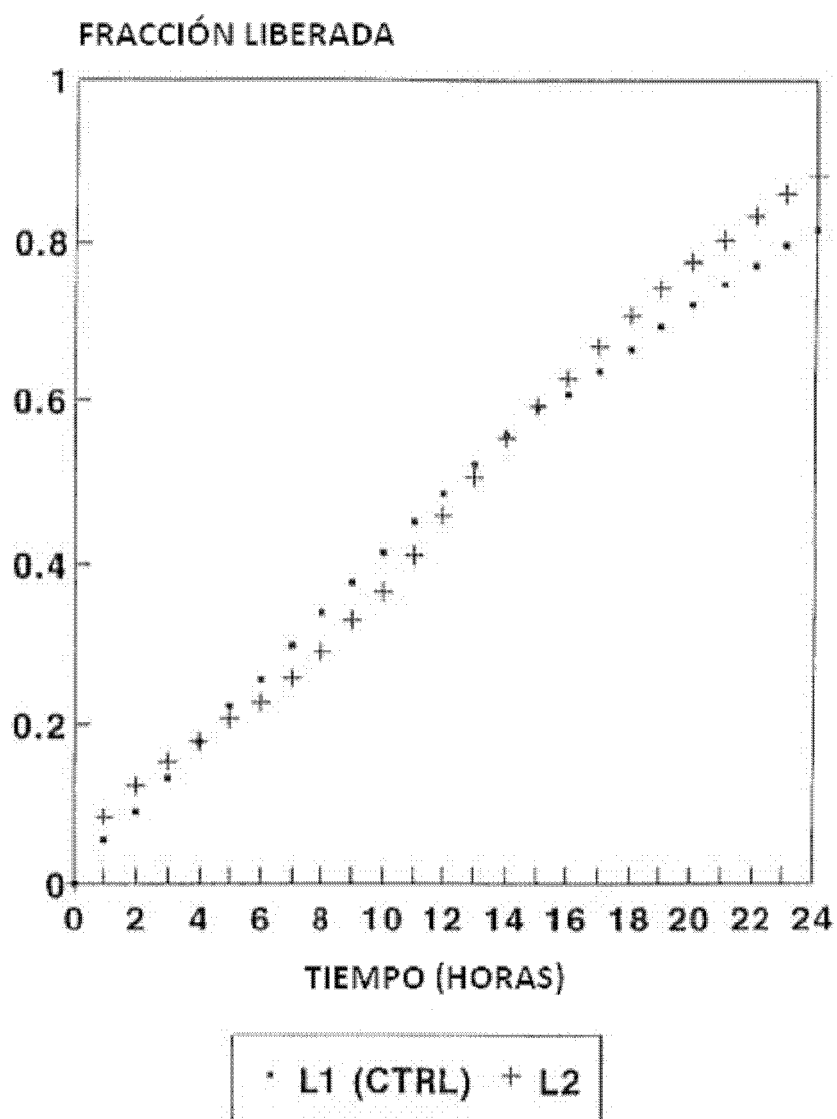


FIG. 10

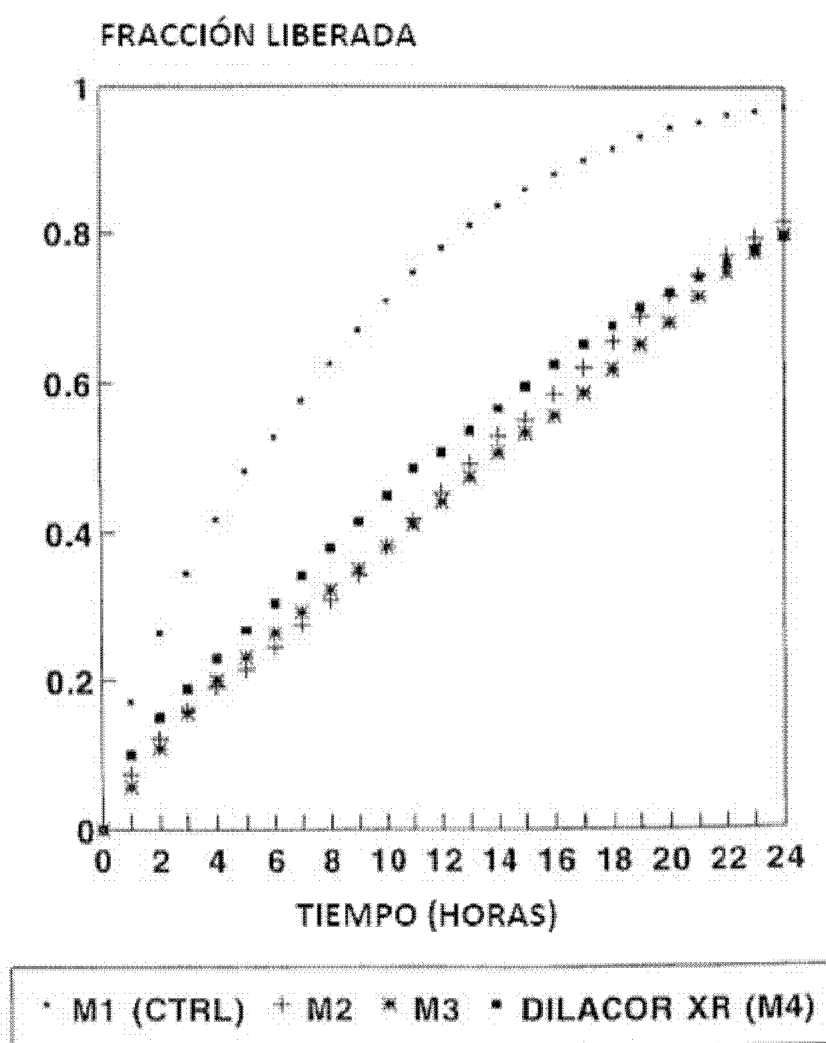


FIG. 11

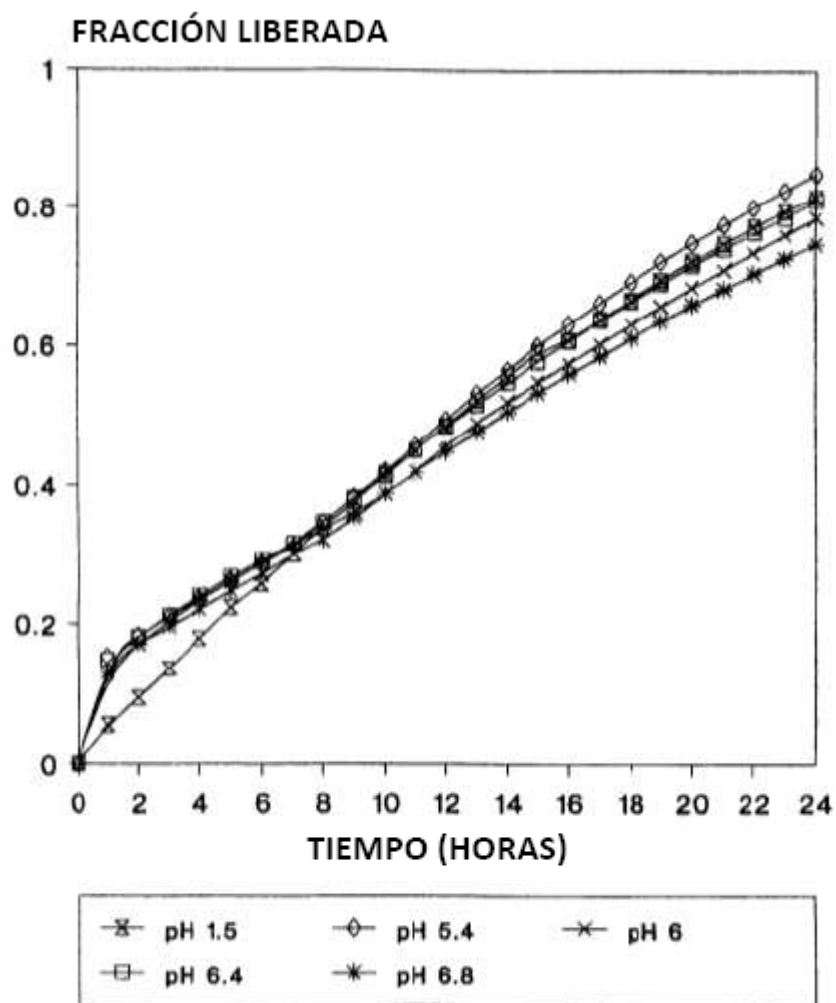


FIG. 12

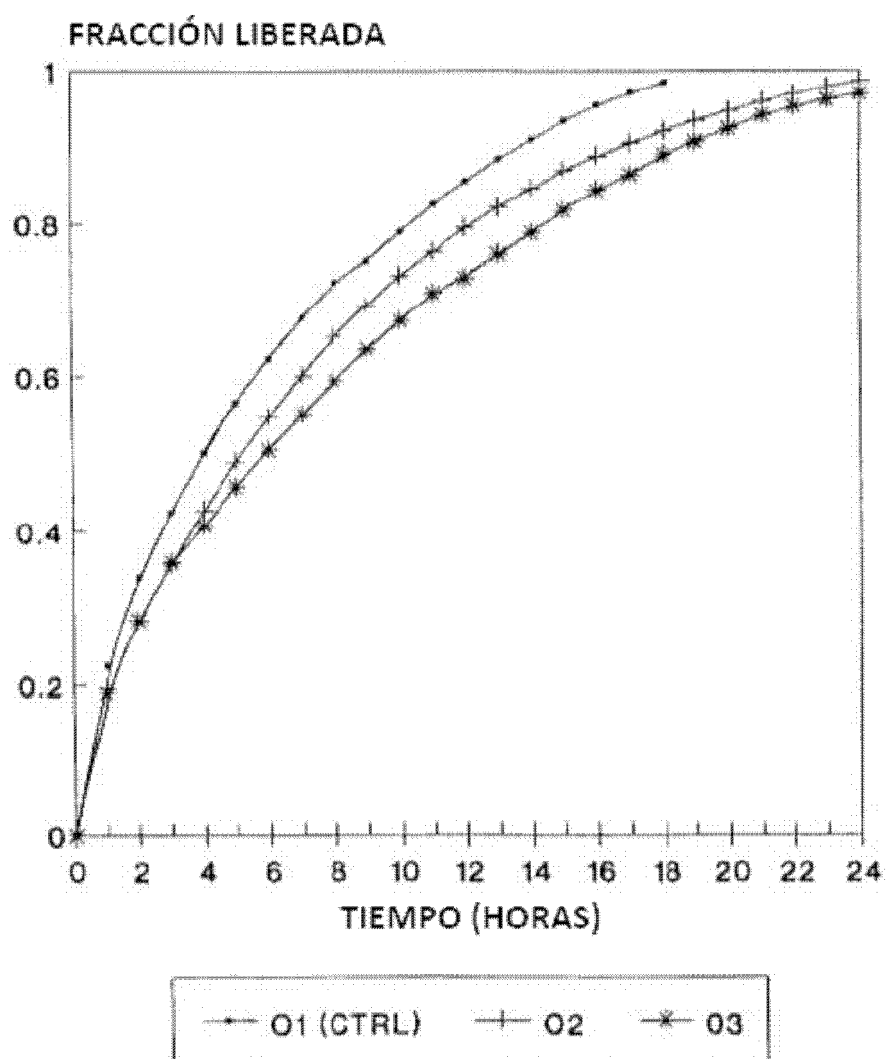


FIG. 13

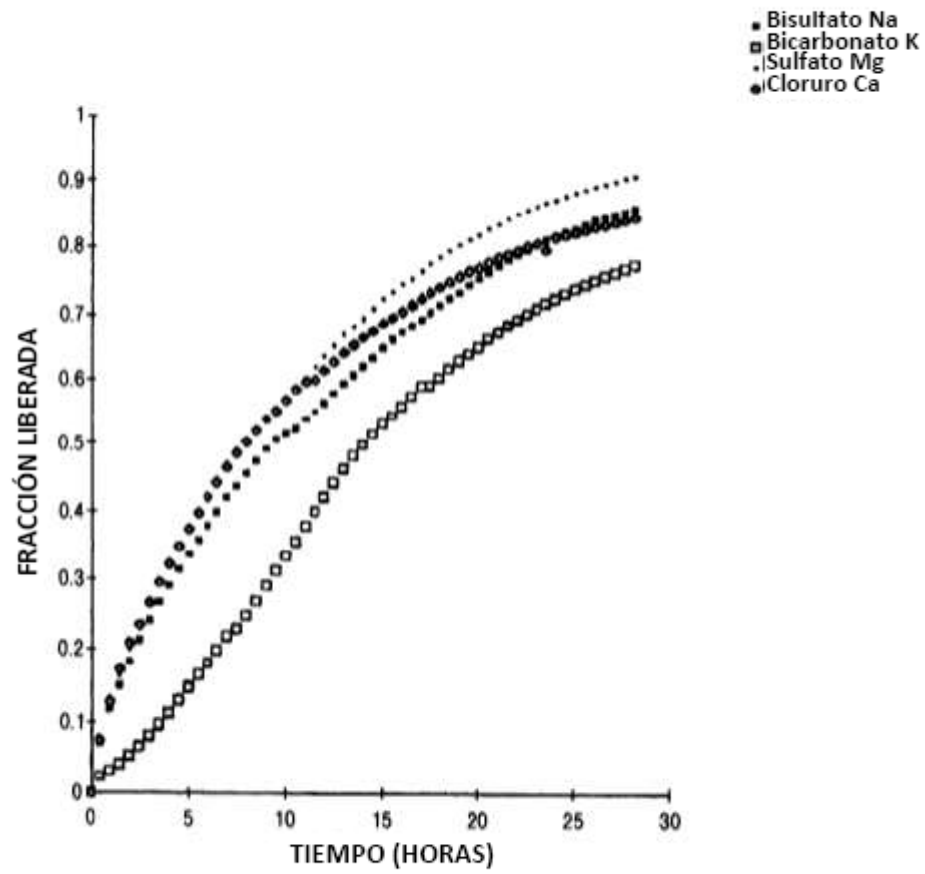


FIG. 14

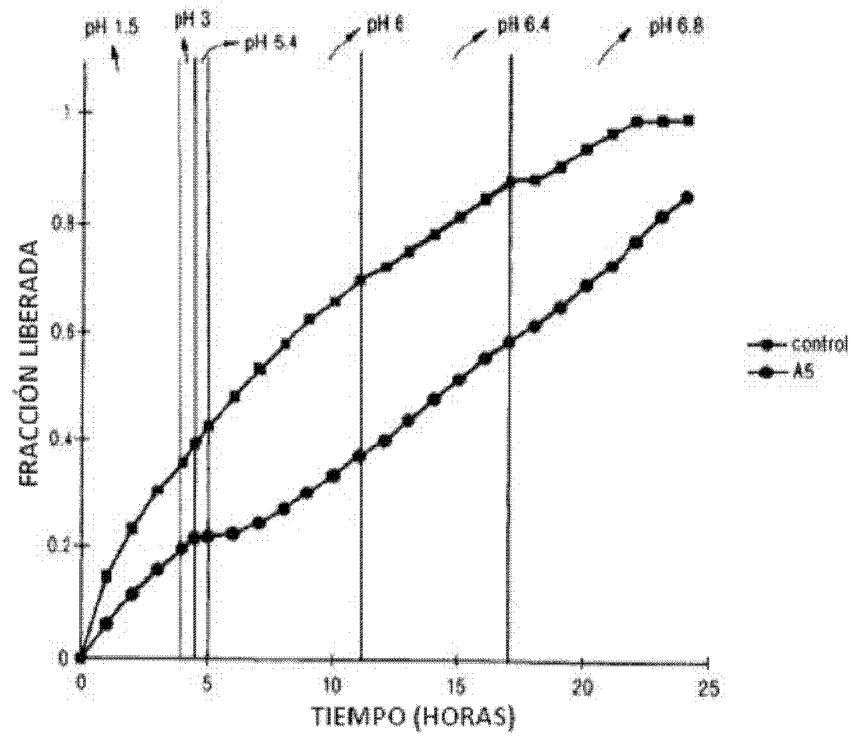


FIG. 15

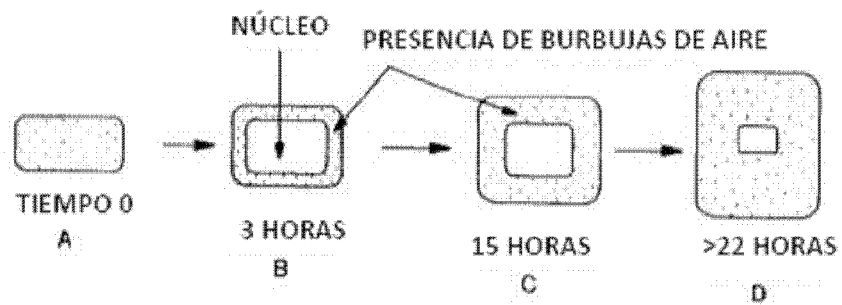


FIG. 16