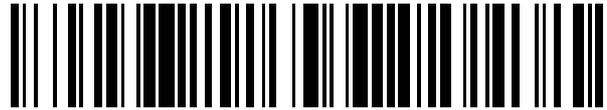


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 975**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2003 E 03732728 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1513508**

54 Título: **Sistema de administración de medicamento gastroretentivo comprendiendo un polímero hidratable extruido**

30 Prioridad:

18.06.2002 GB 0214013

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

24.06.2014

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, Avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo , LU**

72 Inventor/es:

HASSAN, MOHAMMAD

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 470 975 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 medicamento gastroretentivo comprendiendo un polímero hidratable extruido

[0001] La presente invención hace referencia a un producto farmacéutico.

5 **[0002]** Más en particular, la presente invención hace referencia a productos farmacéuticos que se retienen en el estómago. En un aspecto asociado, la invención está relacionada con un sistema para administrar un medicamento con una liberación controlada para su permanencia gástrica prolongada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0003]** Pese a que los sistemas para administrar medicamentos de manera oral con una liberación prolongada han llamado la atención de manera considerable durante al menos los últimos cuarenta años, las tecnologías para la prolongación del tiempo de permanencia gástrica de los medicamentos son razonablemente recientes. El vaciado gástrico puede variar de menos de una hora a más de seis horas entre los diferentes sujetos e incluso en el mismo sujeto. Además, existe una variación considerable en la absorción de medicamento de una ubicación a otra dentro del tracto gastrointestinal. Estos dos aspectos pueden afectar de manera negativa el nivel de biodisponibilidad y el grado de prolongación de un nivel de plasma efectivo alcanzable mediante una formas farmacéuticas de liberación prolongada convencional. La prolongación de permanencia en el estómago de un sistema de formas farmacéuticas con propiedades de liberación prolongada de un medicamento puede tener un efecto intensificador significativo sobre la biodisponibilidad y por lo tanto sobra la efectividad del medicamento. Siendo el fármaco liberado continua y lentamente a la velocidad predeterminada en el estómago puede alcanzar el lugar de absorción en el intestino delgado en un estado absorbible, es decir como una solución o una dispersión fina.

15

20

[0004] Durante los últimos 15 años, las tecnologías como los polímeros hinchables, los polímeros bioadhesivos y los dispositivos inflables tanto en sistemas de unidad múltiple como única que se han investigado de manera activa. Pese a que la retención de medicamento y la liberación de medicamento probadas *in vitro* a partir de la mayoría de los sistemas de liberación oral de permanencia prolongada pueden preverse y mantenerse entre límites razonables, la falta de correlación in vivo ha sido evidente.

25

[0005] Se ha descubierto que los factores fisiológicos como el pH y la motilidad del estómago y el estado en ayunas o alimentado de los sujetos tienen un impacto profundo en el tiempo de permanencia gástrica de los sistemas de administración de medicamento. Debido a que el estómago casi nunca se considera un lugar de absorción de medicamento, la mayoría, si no todas, las formas farmacéuticas de liberación prolongada se han diseñado para liberar el medicamento a través del tracto gastrointestinal.

30

[0006] Un estudio reciente sugiere que el microorganismo *Helicobacter pylori* es un factor importante en el desarrollo de una úlcera gástrica. También se ha descubierto que aproximadamente un 60% y un 40% del *Helicobacter pylori* se integra en el fundus y las regiones del cuerpo del estómago, respectivamente. Para un tratamiento eficaz, una liberación prolongada en una ubicación específica del antibiótico en la mucosa gástrica es ventajosa.

35

[0007] La función natural del estómago consiste en almacenar temporalmente, descomponer de manera mecánica y alterar mediante ácido (ácido clorhídrico secretado por células parietales) y enzimas (pepsinógeno secretado por las células principales y convertido por el ácido gástrico en pepsina) los enlaces químicos asociados con la comida ingerida. El estómago es un órgano elástico hueco que varía de forma y tamaño entre individuos y en un único individuo, dependiendo del tamaño y tipo de comida ingerida.

40

[0008] Anatómicamente, el estómago puede dividirse en cuatro regiones principales:

- i) Cardias: la parte más pequeña del estómago y a 3 cm de la unión con el esófago. El cardias es rico en glándulas mucosas cuya secreción es necesaria para proteger el esófago del ácido y enzimas del estómago.
- ii) Fundus: la parte superior del estómago superior a la unión entre el cuerpo de estómago y el esófago.
- 45 iii) Cuerpo: la parte más amplia del estómago, responsable de mezclar la comida ingerida y de secretar gastrina.
- iv) Píloro: la parte curvada inferior del estómago que conecta el cuerpo con el canal pilórico que vacía el contenido del estómago en el duodeno. Las glándulas pilóricas participan principalmente en la secreción de mucosa.

[0009] La actividad del estómago puede dividirse en tres fases:

v) La fase cefálica en la que la secreción de fluidos gástricos como ácidos, enzimas y sales y la motilidad del sistema digestivo se estimula viendo, oliendo, probando o incluso pensando en comida.

5 vi) La fase gástrica, que es la continuación a la fase anterior y se estimula con la llegada de comida al estómago. La fase gástrica se asocia con el esfuerzo del estómago y aumenta en la secreción de ácido clorhídrico y enzimas. En sujetos en ayunas, el pH del estómago puede llegar hasta 1,5. La ingestión de comida (particularmente leche) neutralizará inicialmente el contenido estomacal hasta un pH tan alto como 6,0 (7) durante el que la amilasa salival continúa actuando sobre el carbohidrato. La presencia de comida en el estómago desencadena una mayor secreción de ácido clorhídrico, que puede continuar hasta durante 2
10 horas. Un pH bajo del contenido estomacal inhibirá la actividad de amilasa para crear un nuevo entorno para la actividad de pepsina.

vii) La fase intestinal que normalmente se inicia algunas horas después de la llegada de comida y cuando el primer quimo se envía al duodeno. La llegada del quimo al intestino desencadena nuevos conjuntos de hormonas, enzimas y soluciones amortiguadoras que coordinan las actividades.

15 **[0010]** Existen varios principios básicos por los que el medicamento a partir de una forma farmacéutica sólida oral puede administrarse al estómago tanto para absorción local como sistémica. Cada principio tiene sus propias ventajas y limitaciones. Entre estas tecnologías existen:

1. Sistemas de expansión y de hinchamiento

20 **[0011]** Las formas farmacéuticas que se hinchan y cambian su densidad en relación con su entorno, el contenido gástrico, pueden retenerse en el contenido estomacal durante más tiempo que el resto de formas farmacéuticas convencionales. En primer lugar, el dispositivo puede sumergirse en el contenido gástrico y después, cambiando físicamente, puede adquirir una densidad baja y por lo tanto flotar hasta la superficie. Un dispositivo monolítico comprendiendo medicamento y un agente de hinchamiento puede absorber agua e hincharse para formar una suave superficie exterior gelatinosa y flotar sobre la superficie pese a que mantiene su integridad durante un
25 tiempo predeterminado. La hidratación y el hinchamiento por sí solos no serían suficientes para cambiar de manera significativa la densidad del dispositivo. Por lo tanto, la adición de una pequeña cantidad de material graso puede ser necesaria para impedir la humectación y mejorar la flotación (4). El nivel y el tipo de agente de hinchamiento y las sustancias grasas tienen un efecto significativo en las características de hinchamiento y flotación finales del dispositivo. El hinchamiento también conlleva aumentos significativos en el tamaño de la
30 forma farmacéutica, que también se ha descubierto que influye en las propiedades de tránsito. El estómago descarga su contenido incluyendo la forma farmacéutica sólida no desintegrada, a través del píloro hasta el intestino.

35 **[0012]** Una forma farmacéutica sólida no desintegrante con un tamaño manejable para poder tragarla y que pueda pasar libremente por el píloro. Una forma farmacéutica sólida que puede hincharse bastante rápido en los contenidos gástricos puede retenerse en el estómago hasta que se reduce su tamaño, por ejemplo, por erosión. Dichas formas farmacéuticas aumentadas no deberían bloquear el píloro y la reducción de tamaño debería ser gradual para prolongar su permanencia. El vaciado gástrico prematuro de la forma farmacéutica podría llevar al hinchamiento y la obstrucción del duodeno.

40 **[0013]** Existen varios informes contradictorios sobre el efecto del tamaño de la forma farmacéutica sobre la permanencia. Un tamaño de corte definitivo de la forma farmacéutica para una retención gástrica adecuada es muy difícil de especificar debido a las variaciones individuales o entre estar en ayunas o alimentado (5,6).

45 **[0014]** El enfoque más común con este tipo de tecnología consiste en encapsular un núcleo que contiene medicamento y un agente de hinchamiento. Dichos agentes pueden expandirse de 2 a 50 veces (7) cuando el fluido gástrico se infiltra a través del revestimiento. Cuando todo el contenido soluble se libera el dispositivo colapsa y descarga a través del píloro.

50 **[0015]** Otro enfoque es una forma farmacéutica sólida que contiene medicamento, agente de hinchamiento y uno o más polímeros erosionables como la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad y el ácido soluble Eudragit E. En el medio gástrico el dispositivo hinchado a un tamaño mayor no puede pasar a través del píloro hasta que el tamaño se reduce mediante erosión. El tiempo de permanencia gástrica puede prolongarse mientras se mantenga comida y agua en el estómago.

[0016] La tecnología ha atraído muchas organizaciones académicas y comerciales pero hasta ahora ha fracasado en su desarrollo en más de un producto (8). La variación en el interior de los individuos y entre ellos y la dificultad de mantener el estado alimentado son obstáculos que se necesitan superar para permitir una mayor

progresión de esta tecnología.

[0017] Una forma farmacéutica de lámina doblada para aumentar el tiempo de permanencia fue el tema de una patente anterior (24) para uso veterinario. Inicialmente, el medicamento se carga en un polímero difusible insoluble en agua y moldeado en una fina lámina. La lámina se enrolla entonces de manera manual y se alimenta al animal con ella ya sea directamente o tras su encapsulación (24). En el estómago la lámina doblada se vuelve a abrir con su tamaño y forma originales. La lámina abierta debería ser lo suficientemente larga como para no pasar el esfínter pilórico.

[0018] Varios estudios en humanos sobre el tránsito de la forma farmacéutica sólida no desintegrada han mostrado que el esfínter pilórico sólo puede pasar un objeto sólido inferior a 8 mm. Se ha llevado a cabo un estudio similar utilizando una forma geométrica de polietileno no desintegrante (tetraedro de 20mm) dotado con un marcador radioactivo. El dispositivo mostró un tiempo de retención medio de 6,5 horas en sujetos alimentados pero menos significativo, 3 horas de tiempo medio en sujetos en ayunas (25).

[0019] En un estudio en animales, se retuvieron comprimidos con forma de cápsula no desintegrante (22,0 x 8,5 x 5,1 mm) en el estómago de cerdo durante un máximo de 6,0 horas. En cambio, un polvo fino y una solución se transportaron fuera del estómago de una manera más rápida (26).

[0020] Por lo tanto, una lámina rectangular totalmente abierta, 10 mm² o mayor en área, prácticamente no debería pasar por el esfínter pilórico a no ser que se fragmente o colapse. El entorno ácido y la presencia de enzimas gástricas también podrían desempeñar una función importante en la disrupción y eliminación de la lámina después de un tiempo de permanencia predeterminado. Las limitaciones de esta tecnología son la reproducción del corte, el doblado y el mantenimiento de la forma así como la integración de la lámina doblada en envolturas de cápsula.

2. Sistema de flotación y sustentación

[0021] El principio básico de este sistema consiste en atrapar gases dentro de núcleos encapsulados y sellados que pueden flotar por encima del contenido gástrico y retenerse así en el estómago durante más tiempo (9-12). Debido al efecto de sustentación, este sistema puede proporcionar una capa de protección que evita el reflujo de contenido gástrico hacia la región esofágica y también puede utilizarse para dispositivos de liberación controlada.

[0022] El desarrollo de este sistema se basa en dos técnicas principales. El primer sistema se hace con núcleos huecos que contienen medicamento y se revisten con una membrana de protección. El aire atrapado en los núcleos ayudará al sistema a flotar sobre el contenido gástrico hasta que todos o la mayoría de ingredientes solubles se liberen y el sistema se colapse.

[0023] El segundo sistema se elabora con núcleos que, además del medicamento, contienen sustancias químicas, que generan gases al activarse. Los núcleos revestidos, por ejemplo, conteniendo carbonato y/o bicarbonato generan dióxido de carbono en la reacción con el ácido clorhídrico en el estómago o con el ácido orgánico incorporado en el sistema. El dióxido de carbono generado y atrapado dentro del núcleo encapsulado ayuda a la flotación del dispositivo. El dispositivo hinchado después colapsa y desaparece del estómago cuando el gas generado se filtra a través del revestimiento de protección.

[0024] Los mayores inconvenientes de estas tecnologías son el diferente nivel de hidratación e hinchamiento de los agentes bajo diferentes condiciones del estómago. El pH gástrico y la presencia de agua y comida tienen un efecto impredecible sobre los agentes de hinchamiento. El tiempo requerido para el hinchamiento y la deflación y/o la erosión dictan el éxito del sistema y el tiempo de permanencia gástrica. El retraso en el hinchamiento o la rápida deflación o erosión causarán un tránsito temprano del dispositivo al duodeno.

[0025] Está muy observado y documentado que la presencia de comida y agua en el estómago tiene un efecto significativo sobre la permanencia de dispositivos flotantes y no flotantes (12-14). Un estudio en humanos del tiempo de retención de los dispositivos de cápsulas y comprimidos flotantes puede retenerse durante 4 horas en sujetos alimentados en comparación con sólo 2 horas en sujetos en ayunas (15). Otros factores que afectan la velocidad y el grado de hidratación cambiarán inevitablemente el tiempo de permanencia de la forma farmacéutica flotante. El polímero que forma la película debería elegirse con cuidado para satisfacer las necesidades específicas. La hidratación y permeabilidad de la película son dos factores importantes a considerar cuidadosamente. Estas publicaciones recomiendan que la película permita fácilmente el agua y que el ión de cloruro (si es necesario para el desarrollo del gas), tenga una buena elasticidad, así como liberar el medicamento a la vez que retiene el gas desarrollado durante un tiempo considerable.

[0026] En general, la efectividad del sistema de flotación se determina por las condiciones de los sujetos (en ayunas y alimentado), la presencia de agua y el estado del cuerpo (posición) las ondas domésticas (en la fase 3

del complejo mioeléctrico migratorio interdigestivo, IMMC, que ocurre cada 1-2 horas (8)) y las propiedades del dispositivo como el tamaño, la densidad, el mecanismo de inflación y otros factores de formulación.

3. Sistema bioadhesivo

5 **[0027]** Se han llevado a cabo estudios intensivos desde que este enfoque se publicó por primera vez por Park y Robinson en 1984 (16), en una amplia gama de polímeros naturales y sintéticos por sus propiedades bioadhesivas. Los polímeros aniónicos como la carboximetilcelulosa de sodio tienen mejores propiedades bioadhesivas que los polímeros catiónicos y neutrales. Este descubrimiento se rebatió más tarde cuando se probaron con éxito otros polímeros catiónicos (17). Los polímeros bioadhesivos pueden proporcionar un buen medio para administrar medicamentos a un número de superficies mucosas además de la mucosa gástrica. El sistema puede diseñarse mediante la incorporación del medicamento y otros excipientes dentro de los polímeros bioadhesivos. Al tragarlo, el polímero se hidrata y se adhiere a la membrana mucosa del estómago. El mecanismo de la adhesión está pensado para pasar a través de la formación del enlace electrostático y de hidrógeno en la barrera polímero-mucosa.

15 **[0028]** Un grupo de investigadores (18) ha aplicado el sucralfato disponible en el mercado (una sal de aluminio de un disacárido utilizado en la curación de úlcera duodenal y gástrica) como un polímero bioadhesivo. Para un sistema de retención gástrica en combinación con metocel de alta viscosidad, se descubrió que el comprimido se adhiere a una superficie vídriosa y permanece intacto durante al menos 24 horas en un ácido clorhídrico 0,1N. En este medio, el sucralfato reacciona con el ácido clorhídrico para formar un gel muy adherente. Se cree que el sucralfato ejerce su acción curativa no neutralizando el ácido excedente sino adhiriéndose mecánicamente al exudado proteináceo en el lugar de la úlcera.

25 **[0029]** Idealmente, el polímero muco-adhesivo debería adherirse a la capa de mucosa gástrica hasta que se elimine de manera espontánea de la superficie mediante varios factores fisiológicos. Las diferencias en la naturaleza físico-química de estos polímeros y la variación interna y entre individuos de los factores fisiológicos como la peristalsis y la tasa de recambio de mucina, el pH gástrico y el estado en ayunas/alimentado y los tipos de comida hacen que la predicción de eliminación sea difícil.

30 **[0030]** Pese a que existe una cantidad sustancial de bibliografía relacionada con las propiedades gastroadhesivas de una amplia gama de materiales poliméricos, todavía queda descubrir un exitoso candidato apropiado. La selección y evaluación adecuadas de un polímero gastroadhesivo bueno incluye desarrollar varios métodos reproducibles *in vitro* e *in vivo* para medir la interacción entre el polímero y la superficie mucosa bajo diferentes condiciones extremas. Todos los factores que afectan directa o indirectamente las propiedades de adhesión deberían estudiarse con cuidado y en profundidad.

35 **[0031]** Se ha registrado que el carbopol y el policarbófilo tienen excelentes propiedades mucoadhesivas cuando se han probado en animales. Pese a estos éxitos en animales, las pruebas en humanos han mostrado unos resultados bastante decepcionantes. Aunque existe un retraso de aproximadamente 3 horas en el vaciado gástrico en el estado alimentado de los animales, sólo existe un retraso de 1-1,5 horas en humanos alimentados (19, 20). A pesar de las excelentes propiedades bioadhesivas del policarbófilo y del carbopol a través de numerosos enlaces de hidrógeno proporcionados por el grupo carboxilo, se cree que los resultados decepcionantes son debidos a la rápida tasa de recambio de mucina gástrica en una persona.

4. Resina de intercambio iónico.

40 **[0032]** En un estudio publicado (21), comprimidos secados mediante congelación de rápida disolución conteniendo una resina de intercambio iónico aniónico (Duolite AP-143) reveló una permanencia gástrica prolongada y una distribución uniforme de la resina dentro del estómago independientemente a su distribución de tamaño de partícula. La resina de intercambio iónico, al contrario que el marcador no absorbible soluble en agua el ácido dietilentriamina penta acético coadministrado con la resina se retuvo en el estómago hasta un máximo de 5 horas. Se ha sugerido que la resina de intercambio iónico contenida en la forma farmacéutica puede tener propiedades bioadhesivas inherentes similares a polímeros altamente cargados. Ya que solo se llevó a cabo un estudio *in vivo*, se requieren estudios adicionales *in vitro* e *in vivo* bajo diferentes condiciones físicas y fisiológicas para justificar si la resina de intercambio aniónico es un candidato adecuado como agente gastroadhesivo.

50 **[0033]** En otro estudio en humanos (10, 11), la resina de intercambio iónico marcada por radio con iones de bicarbonato y revestida con etilcelulosa que reside en el estómago un tiempo significativamente más largo que la resina de intercambio iónico no cargada tratada de la misma manera. En el estómago, los iones de cloruro intercambian fácilmente los iones de bicarbonato para generar dióxido de carbono. El dióxido de carbono liberado hincha la membrana revestida, ayudando a la resina a flotar. La resina sigue flotando mientras que existen iones de bicarbonato disponible y listo para intercambiarse con iones de cloruro en el estómago. Prolongar la

permanencia gástrica mediante un sistema de flotación aumenta la probabilidad de liberar medicamento en el fundus y las regiones cardíacas del estómago para uso local.

5. Permanencia gástrica controlada magnéticamente.

5 **[0034]** Se ha desarrollado un comprimido de dos capas comprendiendo una capa de medicamento hecha de medicamento, hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC y lactosa y una capa magnética hecha con ferrita ultra fina y HPMC. Cada capa se comprimió por separado en comprimidos. La capa magnética comprimida se revistió entonces con copolímero etil vinilo acetato insoluble en agua. Después de su secado, la capa magnética revestida se pegó a la capa de medicamento con adhesivo tipo cianoacrilato.

10 **[0035]** Se realizó un estudio *in vivo* en animales comparando comprimidos de una capa administrados de manera oral (una capa de medicamento sin la capa magnética) con comprimidos de dos capas (con las dos capas tanto la magnética como la de medicamento). Para aumentar el tiempo de permanencia gástrica, se aplicó un campo magnético de 1000-2600 G. La permanencia gástrica y la biodisponibilidad del medicamento de los comprimidos con dos capas aumentaron de manera significativa mediante la aplicación del campo magnético.

15 **[0036]** En una serie de estudios, se mostró que este concepto funciona pero es bastante difícil de emprender de manera práctica y realizar una forma farmacéutica viable para uso comercial. Localizar la posición exacta del campo magnético sobre la forma farmacéutica magnética en el estómago para cada individuo puede no resultar sencillo. Además, la seguridad al aplicar un campo magnético de más de 1000-G no se ha probado.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 **[0037]** De acuerdo con la presente invención se proporciona el proceso de las reivindicaciones 1 y 5 para producir un producto farmacéutico para su retención en el estómago. El producto se produce mediante extrusión. El uso de la extrusión permite al producto tomar muchas formas útiles.

25 **[0038]** La tecnología es un sistema versátil que puede utilizarse para administrar medicamentos en un modo de liberación prolongada para la absorción local y sistémica. Puede proporcionarse una forma farmacéutica especialmente diseñada, un sólido de forma y tamaño característico diferente que puede permanecer en el estómago durante un tiempo predeterminado. Durante la permanencia en el estómago, el medicamento se libera del sistema de una manera prolongada para proporcionar medicación para uso local y/o sistémico.

[0039] Un sistema de permanencia gástrica prolongada de esta invención puede proporcionar las siguientes ventajas;

30 1. La administración de medicamentos que actúan de manera local como antiácidos, enzimas y antibióticos para úlceras provocadas por bacterias.

2. La ruta modificada para medicamentos que están degradados en la parte inferior del intestino que la hace inadecuada para una formulación CR convencional Metropol es conocido por absorberse bien en el intestino grueso pero también se ve afectado por una alta depuración presistémica en el área (1).

35 3. La biodisponibilidad mejorada de medicamentos que (a) son poco solubles en el entorno de pH alto del intestino, o (b) tienen una ventana de absorción estrecha.

40 4. Los medicamentos que son bastante solubles en el medio ácido en el estómago pueden permanecer en solución incluso después del tránsito a la región alcalina del duodeno. Los medicamentos administrados en la región de pH más alto del aparato digestivo en un modo de concentración baja prolongada permanecerán en solución o precipitado en una forma coloidal independientemente de su solubilidad en el medio. Mantener el medicamento de baja solubilidad en solución o en dispersión fina tendrá una influencia significativa sobre su absorción y biodisponibilidad.

45 5. Los medicamentos que se absorben desde la parte proximal del intestino delgado, como nitrofurantoína, riboflavina, levodopa, ácido p-aminobenzoico y alopurinol (2,3) se administran mejor en un dispositivo retentivo gástrico para mejorar su biodisponibilidad.

6. La liberación controlada de medicamentos con limitaciones de absorción específicas. Medicamentos que se absorben rápidamente a partir del aparato digestivo, como la amoxicilina, se liberan mejor lentamente en el estómago. Estos medicamentos pueden formularse en un dispositivo retentivo para expandir su ventana terapéutica.

7. La biodisponibilidad total mejorada de medicamentos aumentando el tiempo de retención gastrointestinal

total. La habilidad para retener la forma farmacéutica en el estómago proporcionaría una corriente constante de suministro del medicamento sobre un área de absorción más amplia. Esto proporcionará condiciones óptimas maximizando la absorción de medicamento.

8. Usando antibióticos de manera efectiva con menos probabilidad de afectar la flora intestinal inferior.

5 **[0040]** El tratamiento de enfermedades locales asociado con la esofagitis por reflujo, la hernia de hiato y la infección por *Helicobacter pylori* podría beneficiarse de un sistema flotante de liberación prolongada. Este sistema proporciona una protección mecánica a la región superior afectada del estómago además de una liberación de medicamento prolongada (p.ej., antibiótico) y/o una neutralización continua del ácido excedente. En un estudio reciente (22) se publicó que el tratamiento combinado de omeprazol (análogos de prostaglandina) 20
10 mg BD, amoxicilina (antibiótico) 500 mg td y metronidazol (antimicrobiano contra bacterias anaeróbicas) 400 mg td es más efectivo en la erradicación de *Helicobacter pylori* y al aliviar los síntomas de dispepsia no ulcerosa que el omeprazol sólo. La alta dosis de amoxicilina y metronidazol se requiere por su acción sistémica en lugar de por su acción local. Se informa de que el tránsito del medicamento a través del estómago es de aproximadamente 1 hora. La retención con liberación prolongada de medicamento en el estómago beneficiará la acción local y por lo
15 tanto, la reducción en la dosis total requerida.

[0041] Además, se ha demostrado (23) que, en un 60% de aquellos que sufren *Helicobacter pylori*, se descubrió el organismo en la región del fundus del estómago, en un 45% en el cuerpo y en un 14% en el antro gástrico (32% con el microorganismo en más de una región del estómago). Por lo tanto, para la mayoría de personas que lo sufren, la *Helicobacter pylori* se encuentra en la región superior del estómago. El dispositivo sostenido que
20 flota no sólo proporciona el medicamento para uso local sino que también proporciona el medicamento donde se necesita.

[0042] En un modo de realización, el producto de esta invención comprende una lámina de polímero hidratable, siendo la lámina hidratada de un tamaño que no pasará el del estómago. Típicamente la lámina hidratada es de al menos 8mm por 8mm, quizá al menos 12mm por 12mm. La lámina se elabora mediante la extrusión de una
25 mezcla de ingrediente activo y polímero, junto con otros ingredientes opcionales. La mezcla se extruye como una lámina formada y por ejemplo toma la forma de un rodillo. Después de extruirse, el rodillo se corta a cierto tamaño. El rodillo cortado puede alimentar entonces una cápsula. Al tragarla, la cápsula se disuelve y el rodillo se rehidrata y se desenrolla. Pueden emplearse otras configuraciones para la lámina de polímero hidratable y por ejemplo, puede ser una lámina doblada.

30 **[0043]** Las láminas de esta invención pueden elaborarse mediante fundición de extrusión. Rediseñar sólo el molde de extrusión puede producir una lámina pre-doblada que puede tanto tomarse de manera oral directamente o después de introducirla en cápsulas. La lámina plana abierta proporciona beneficios tanto por su mayor tamaño, evitando que pase a través del esfínter pilórico como por el polímero de baja densidad no desintegrante que debería ayudar a la flotación del dispositivo. Con una amplia gama de polímeros formando gel,
35 puede variarse cada característica individual de flotación (diferencial de alta densidad) y tamaño (mayor a 8 mm). La lámina abierta podría combinar tanto el área amplia como las características de flotación requeridas para prolongar el tiempo de permanencia en el estómago.

[0044] Según se ha mencionado anteriormente, la lámina doblada podría rellenar capsulas utilizando un mecanismo para rellenar comprimidos. Las dimensiones de la lámina doblada pueden variar entre 5,0-9,0 mm de diámetro y 14,2-24,4 mm de longitud tanto para igualar las dimensiones para una administración directa como
40 para rellenar cápsulas alargadas de tamaño 4-0.

[0045] Un sistema preferido comprende una única lámina doblada abierta plana tras su hidratación en el medio gástrico. El polímero de densidad media a baja y el tamaño y forma geométricos de la lámina garantizan una permanencia prolongada en el estómago. La presencia de agua y comida en el estómago podría ser un factor vital para mantener la flotación de ambos sistemas necesaria para evitar un tránsito temprano del sistema fuera
45 del estómago. La lámina puede incluir ácido o materiales degradables de enzima, por ejemplo polímeros, que finalmente se digerirán y por lo tanto cambiarán la estructura física, por ejemplo al fragmentarse la lámina y la harán susceptible a la evacuación con los contenidos del estómago.

[0046] En otro modo de realización, el producto de esta invención comprende un material de extrusión tubular hueco sellado. Una mezcla de ingredientes adecuados incluyendo el ingrediente activo se extruye como un tubo y se corta cuando todavía es flexible para sellar los extremos cortados, resultando en una partícula hueca con ingrediente activo en las paredes. La gravedad específica de la partícula es tal que flota sobre los jugos gástricos y libera de manera gradual el agente activo.
50

[0047] Este producto puede elaborarse mediante fundición de extrusión. El cabezal de fundición de extrusión

puede modificarse para extruir tubos huecos en lugar de cables sólidos. Estos tubos pueden elaborarse con diferentes diámetros internos y externos y también pueden cortarse con cualquier longitud predeterminada.

5 **[0048]** El método para ejecutar el corte mientras los materiales de extrusión (cables sólidos o tubos huecos) están calientes y son flexibles se llama corte superficial. Las cuchillas de corte se montan sobre la placa de matriz para proporcionar un corte inmediato que cierra el borde del corte del tubo mientras está todavía en un estado semi-fundido. Los tubos extrudidos huecos producidos proporcionan un producto de baja densidad con una potencia de flotación significativa. En esta forma farmacéutica el medicamento puede estar tanto cargado en la pared del tubo dentro del polímero de liberación modificado protector como incluido libremente dentro del hueco del tubo usando un segundo tornillo único de extrusión montado sobre el lado del cabezal de extrusión. Se cree que el tubo hueco se extrude con dos extremos sellados permanecerá flotando sobre los contenidos del estómago hasta que la densidad diferencial entre la forma farmacéutica y el contenido disminuyan. Esto ocurrirá después de que el medicamento y otros componentes solubles en agua se liberen de la forma farmacéutica. Esta eliminación de la pared del tubo creará poros permitiendo la penetración de agua en los huecos del tubo. Esto equilibrará el diferencial de densidad y por lo tanto los multiparticulados se sumergirán y transportarán con otros contenidos gástricos.

20 **[0049]** Los tubos huecos se termosellan en ambos extremos. El aire atrapado dentro del hueco proporciona propiedades de flotación al dispositivo. La densidad final de la forma farmacéutica sólida propuesta será mucho menor que los contenidos gástricos. Los polímeros de baja transición vítrea Tg con o sin plastificante (p.ej.: Eudragit RSPO, etilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo y otros) pueden cargarse con el medicamento y extruirse como tubos huecos. La peletización por corte superficial estimulará el sellado de los dos extremos de los tubos.

[0050] Un dispositivo de flotación de unidad múltiple cargado con antibiótico y con capacidad de neutralización del ácido puede diseñarse para el tratamiento de la úlcera gástrica provocada por *Helicobacter pylori*.

REFERENCIAS

25 **[0051]**

1. Warrington S J Barclay S P , Jo vV A, Shotton P A, Wardle H M, Good W. 1985Br. Jour. Clin. Pharmc. 19, 219S.
2. Ichikawa M., Watnabe s., y Miyake Y. 1991J. Pharm. Sci. Vol. 80, No. 11, 1062-1066
3. Ichikawa M., Kato T., Kawahara M., Watanabe S., y Kayano, M. 1991J. Pharm. Sci. 80, 1153
- 30 4. Oth M., Franz M., Timmermans J., y Moes A., 1992Pharm. Res. 9, 298.
5. Meyer J H., Dressman J., Fink, A., y Amidon G. 1985 Gastroenterology, 89, 805.
6. Khosla R., Feely L C., y Davis S S., 1989Int. J. Pharm 53, 107.
7. Deshpande A A., Rhodes C T., Shah N H., y Malick A W., 1996 Drug Dev. Ind. Pharm. 22 (6) 531-539
- 35 8. Hwang S J., Park H., y Park K., 1998Therap. Drug Carrier Syst. 15 (3), 243.
9. Groning R., y Heun G., 1984Drug Dev. Ind. Pharm. 10, 527.
10. Atyabi F., Sharma H., Mohammad H A H., y Fell J T., 1996J. Cont. Drug Rel. 42, 25.
11. Atyabi F., Sharma H., Mohammad H A H., y Fell J T., 1996J. Cont. Drug Rel. 42, 105.
12. Ichikawa M., Watnabe S., y Miyake Y., 1991J. Pharm. Sci. 80, 1062.
- 40 13. Khatar D., Ahuja A., y Khar R. K., 1990Pharmazie 45, 356
14. Mazer N., Abisch E., Gfeller J C., Laplanche R., Bauerfeind P., Cucala, M., Lukachich M., y Blum A. 1988.J. Phar. Sci. 77, 647.
15. Davis S S., 1986.STP Phar. Pratiques 2, 1015.

16. Park K., y Robinson J R., 1984. *Int. J. Pharm.* 19, 107.
17. Singla A K Et. Al. 1999 The 18th Pharmaceutical Technology Conference. *Página* 397
18. Li S P., Pendharkar C M., Mehta G N., Karth M G., y Feld K M., 1993 *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (19), 2519.
- 5 19. Harris D., Fell J T., Sharma H L., y Taylor D C., 1990 *J. Cont. Rel* 12, 45
20. Harris D., Fell J T., Sharma H L., y Taylor D C., 1990 *J. Cont. Rel* 12, 55
21. Burton S Washington N., Steele R J C., Musson R., y Feely L., 1995 *J. Phar. Pharm.* 47, 901-906
22. McColl K Et Al 1998, *New Eng. J. med.* 339, 1869
23. Altherton J C., Balsitis M., Kirk G E., Hawkey C J., y Spiller R C., 1995 *Gut* 36, 670.
- 10 24. UK Patent 1 601 923 (Beecham Group Ltd) 1977
25. Fix A., Cargill R., y Engle K. 1993 *Pharma. Rese. Vol. 10 No.5* 1087
26. Davis s.s., Illum L. y Hinchcliffe 2001 *Pharm. Pharmaco. Vol.53*, 33

REFERENCIAS ADICIONALES:

[0052]

- 15 Agyilirah G A., Green M., duCret R., y Banker G S., 1991 *Int. J. Pharm.* 75, 241-247
- Burns S. J., Corness D., Hay G., Higginbottom S., Whelan I., Attwood D., y Barnwell S G., 1995 *Int. J. Pharm.* 121, 37-44
- Cargill R., Caldwell L J., Engle K., Fix J A., Porter P A., y Gardner C R., 1988 *Pharm. Res.* 5, 8, 533-536
- 20 Chueh H R., Zia H., Y Rhodes C T., 1995 *Drug Dev. Ind. Phar.* 21 (15) 1725-1747
- Deshpande A A., Shah N H., Rhodes C T., y Mal- ick W., 1997 *Int. J. Pharm.* 159, 255-258
- Deshpande A A., Shah N H., Rhods C T., Malick W., Al. 1997 *Pharm. Res.* 14, . 6, 815-819
- Fujimori J., Macida Y., Tanaka S., y Nagai T., 1995 *Inter. J. Pharm.* 119, 47-55
- Dong L C., 1999 Patent WO9907342-A1
- 25 Iannuccelli V., Coppi G., bernabei M T., cameroni R., 1998 (part 1) *Int. J. of Pharm.* 174, 47-54
- Iannuccelli V., Coppi G., bernabei M T., cameroni R., 1998. (part 2) *Int. J. of Pharm.* 174, 55-62
- Kawashima Y., Niwa T., Takeuchi H., Hino T., y Itoh Y., 1992 *J. Pharm. Scie.* 81, .2, 135-140
- Longer M A. 1985 *J. Pharm. Scie.* 74, .4, 406-410
- Park K. y Robinson J. R. 1984 *Inter. J. of Pharm.* 19, 107-127
- 30 Timmermans J., y Moes A J., 1994 *J. Pharm. Scie.* 83, . 1, 18-24
- Whitehead L. Fell J T., Collet J H., Sharma H L., Smith A M., 1998 *J. Cont. Rel.* 55, 3-12

Reivindicaciones

- 5 1. Un proceso para producir un sistema para administrar medicamento de manera oral con una liberación sostenida, que es un producto farmacéutico destinado a su retención en el estómago, cuyo método comprende la extrusión de una mezcla de polímero hidratable y un ingrediente activo utilizando un molde de extrusión diseñado para proporcionar un material extruido con una configuración de enrollado o previamente doblado o un material extruido que consiste en un tubo hueco; y cortar el material extruido para producir una pluralidad de láminas enrolladas, láminas previamente dobladas o tubos sellados.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lámina enrollada o doblada puede hidratarse para producir una lámina hidratada de al menos 8 mm por 8mm.
- 10 3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde la lámina enrollada o doblada puede hidratarse para producir una lámina que flota.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde los tubos sellados flotan en jugos gástricos.
- 15 5. Un proceso para producir un sistema para administrar un medicamento de manera oral con una liberación sostenida, que es un producto farmacéutico destinado a su retención en el estómago, cuyo método comprende la extrusión de un polímero hidratable utilizando un molde de extrusión con un cabezal de extrusión diseñado para proporcionar un material extruido que es un tubo hueco, extruyendo a partir de un segundo tornillo extrusor montado sobre el lado del cabezal de extrusión un ingrediente activo para envasar con holgura el tubo con el ingrediente activo y cortar el material extruido para proporcionar una pluralidad de tubos sellados que contienen un ingrediente activo.
- 20 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende también rellenar cápsulas con las láminas enrolladas o dobladas o los tubos sellados.