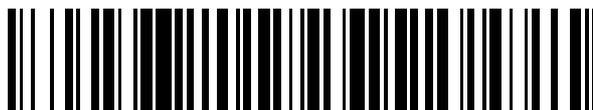


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 450**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2009 E 09778448 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2344140**

54 Título: **Método para la producción de matrices compactas bioadhesivas**

30 Prioridad:

12.09.2008 EP 08425600

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

23.01.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA (100.0%)
Via Balbi 5
16145 Genova, IT**

72 Inventor/es:

**CAVIGLIOLI, GABRIELE;
PARODI, BRUNELLA;
RUSSO, ELEONORA;
CAFAGGI, SERGIO;
BIGNARDI, GAETANO y
CIRRINCIONE, PAOLA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 527 450 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

Método para la producción de matrices compactas bioadhesivas

Campo de la aplicación

La presente invención se refiere al campo de la industria química en general, y en particular al campo de la industria farmacéutica.

En particular, la invención se refiere a un método para la producción de matrices compactas, que pueden ser comprimidos o dispositivos que pueden usarse para la liberación de sustancias activas, caracterizados por una liberación prolongada, y a las matrices compactas así obtenidas. Más en particular, la invención se refiere a un método para la preparación de matrices compactas, que pueden constituir comprimidos o dispositivos para la liberación de sustancias activas, que proporcionan una etapa de compresión directa de componentes específicos y una etapa de tratamiento térmico.

Técnica anterior

Durante aproximadamente 40 años, la investigación farmacéutica ha estudiado y desarrollado nuevos sistemas para modificar y controlar la liberación de sustancias activas a organismos vivos.

Las modificaciones tienden a prolongar la liberación (liberación extendida o prolongada) de los fármacos en el organismo, con el fin de reducir la frecuencia de administración y posiblemente controlar la tasa de liberación de las sustancias activas (liberación controlada, CR), tratando de obtener una cinética de liberación de orden cero, es decir independiente de la dosis del fármaco cargada en la forma de dosificación (Extended Release and Targeted Drug Delivery System, en Remington The Science and Practice of Pharmacy 21ª edición, capítulo 47 páginas 939-936).

Otras modificaciones pretenden hacer que la liberación del fármaco se produzca en una zona específica del organismo, en función de estímulos específicos (pH, temperatura, actividades enzimáticas, fuerza iónica) (Morishita M. *et al.* J Drug Deliv Sci Technol 16(1):19-24, 2006) o tras un determinado periodo de tiempo o con intervalos de tiempo preestablecidos (liberación retardada o pulsátil) Gazzaniga *et al.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 68(1):11-18, 2008).

En particular, en las formas de administración oral, la liberación prolongada de un fármaco puede obtenerse a través del uso de polímeros adecuados, usados en pequeñas cantidades como película de recubrimiento o en mayores cantidades con el fin de formar sistemas de matriz. En ambos casos, la composición de la película o matriz puede influir en la liberación de las sustancias activas, y en muchos casos la tasa de liberación puede diseñarse por tanto de antemano y verificada a través de estudios de disolución *in vitro* apropiados (Kanjickal DG, Lopina ST. Modeling of drug release from polymeric delivery systems - A review. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 21(5):345-386, 2004).

Las películas pueden emplearse directamente en el recubrimiento de comprimidos o en el recubrimiento de gránulos o microgránulos que pueden administrarse o bien como tal o bien tras encapsulación o conversión en comprimidos.

Los polímeros usados para formar las matrices controlan la liberación de los fármacos a través de sus diferentes velocidades de disolución o erosión, o a través de la difusión de la sustancia activa en la matriz, que en el caso de polímeros hidrófilos pueden hincharse y gelificarse y erosionarse más o menos fácilmente (Brazel CS, Peppas NA. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. Polymer 40(12):3383-3398, 1999).

Hay sistemas más "sintéticos" denominados sistemas de administración de fármacos (DDS) o dispositivos que pueden obtenerse a través de procedimientos industriales más complejos y caros (Hilt JZ, Peppas NA, International Journal of Pharmaceutics 306(1-2):15-23, 2005). El prototipo de DDS son los denominados sistemas "osmóticos" que utilizan membranas semipermeables y la presión osmótica generada en el interior de estas membranas para prolongar la liberación del fármaco. La liberación del fármaco en disolución o en suspensión se produce a través de los microorificios producidos por medio de un rayo láser sobre la superficie del comprimido, a velocidad constante según una cinética de liberación de orden cero (documentos US 4.160.020; WO 03/075894 A1). Tales sistemas pueden conducir al inconveniente de la liberación masiva de toda la dosis cargada, fenómeno conocido como "dosis de descarga", con efectos tóxicos relacionados para el organismo, vinculados con el tipo de sustancia activa transportada. Desde este punto de vista, las formas "microgranuladas" ofrecen más garantías, también en la etapa de control de calidad de la producción industrial.

Los sistemas de matriz utilizan sistemas hidrófobos o no dispersables en agua como etilcelulosa o polímeros hidrófilos que pueden hincharse en presencia de fluidos acuosos tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, que en función de su peso molecular y grado de sustitución también pueden formar geles que no son muy erosionables.

Estos sistemas de matriz se producen en general a través de un procedimiento de granulación o "microgranulación",

- tanto para obtener una homogeneización mejorada de los componentes como para evitar los fenómenos de segregación en la mezcla de polvos y durante su compresión, y para hacer posible la formación de una matriz que controla de manera eficaz la liberación del fármaco. Tales procedimientos pueden desarrollarse en condiciones en húmedo (granulación en húmedo, secado por pulverización) o condiciones en seco (granulación en seco o compactación con rodillos y extrusión por fusión en caliente) (Oral Solid Dosage Forms, in Remington The Science and Practice of Pharmacy 21ª edición, capítulo 45, páginas 889-928).
- Naturalmente, se consideran los procedimientos industriales que implican una etapa de granulación poco económica, y por tanto las industrias tienden a emplear procedimientos de compresión directa, también gracias a los excipientes desarrollados y puestos en el mercado para este fin (Gohel MC, Jogani PD. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 8(1):76-93, 2005; Goto K, *et al.* *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25(8):869-878, 1999; Michoel A, *et al.* *Pharmaceutical Development and Technology* 7(1):79-87, 2002).
- La mayoría de los sistemas de CR en el mercado (Colombo *et al.* Swelling matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Technol Today* 3(6), 2000) controlan la liberación de los fármacos a través de matrices basándose en el uso de polímeros hidrófilos (Peppas NA *et al.* Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50(1):27-46, 2000).
- Tal como se ha comentado, en general los sistemas que controlan de manera eficaz la liberación de sustancias activas a través de una matriz polimérica se obtienen a través de un procedimiento de granulación en húmedo (documento EP 1 681 051 A1; patente US 5.549.913).
- De hecho, no hay muchos ejemplos de liberación controlada a través de matrices poliméricas obtenidas mediante compresión directa. Por ejemplo, M.E. Pina y colaboradores notificaron (*Pharmaceutical Development and Technology* 11(2):213-228, 2006) una liberación modificada para ibuprofeno, un fármaco que no es muy soluble en agua, a través de una matriz, obtenida a través de compresión directa, compuesta principalmente por el polímero hidrófilo que se hincha en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en medio acuoso. Peppas y Siepman (*Advanced Drug Delivery Reviews* 48(2-3): 139-157, 2001) han revisado detenidamente el modelado de la liberación de fármacos desde matrices compuestas por HPMC.
- E Crowley y colaboradores (*International Journal of Pharmaceutics* 269(2):509-522, 2004) notifican una liberación modificada para guaifenesina, fármaco soluble en agua, a través de una matriz, obtenida a través de compresión directa, compuesta por el polímero hidrófobo, etilcelulosa.
- Los procedimientos para obtener matrices para CR que implican tratamientos térmicos merecen una mención particular, especialmente la tecnología emergente de la extrusión de polímeros termoplásticos conocida como extrusión por fusión en caliente (HME), que genera matrices monolíticas que pueden utilizarse para obtener granulados o, directamente, formas geométricas regulares que pueden usarse como "comprimidos".
- Este método implica la fusión del polímero, en presencia de posibles adyuvantes de procedimiento, por medio de un calentamiento hasta una temperatura 10-60°C mayor que la transición vítrea (Tg) de los polímeros amorfos o la temperatura de fusión de los polímeros semicristalinos. Una masa fundida de ese tipo, tras haber adquirido una viscosidad adecuada, se fuerza a fluir a través de una rendija de sección regular, adoptando por tanto la forma de tal sección para su posterior enfriamiento (Repka MA, *et al.* *Drug Development and Industry Pharmacy Parte I* 33(9):909-926 y *Parte II* 33(10):1043-1057, 2007).
- Se ha encontrado en la técnica anterior que en algunos casos, es posible influir en la liberación de sustancias activas desde comprimidos sometiendo directamente los comprimidos a una etapa de tratamiento térmico.
- Omelczuck *et al.* (*Pharmaceutical Research* 10, 542-548, 1993) notificaron que el tratamiento térmico (entre 40 y 80°C durante 24 h) de comprimidos que contienen poli(ácido dl-láctico) (PLA) y celulosa microcristalina prolongó la liberación de teofilina. A partir de las curvas de disolución notificadas, se deduce que tal liberación se produce siguiendo una cinética compleja, diferente de la cinética de orden cero.
- Azarmi S. *et al.* (*International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002), 171-177) verificaron que comprimidos de indometacina, preparados a través de compresión directa del fármaco con Eudragit RS PO o RL PO y lactosa en una razón de 3:3:4 y sometidos a calentamiento a una temperatura mayor de 50 ó 60°C durante un tiempo de 2-24 horas, tuvieron una liberación prolongada con respecto a comprimidos que no se sometieron a tratamiento térmico, sin modificación apreciable de la resistencia a la tracción.
- Se obtuvieron resultados similares, todavía por Azarmi *et al.* (*Pharmaceutical Development and Technology*, 10: 233-239, 2005) con comprimidos de diclofenaco sódico (obtenidos a través de compresión directa de diclofenaco sódico, Eudragit RS PO o RL PO y lactosa 3:4:3), sometidos a calentamiento a 50-70°C durante 2-24 horas.
- Anteriormente, Billa *et al.* (*Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(1), 45-50, 1998) han investigado el efecto de un tratamiento térmico a 60°C con comprimidos de diclofenaco sódico/Eudragit NE40D/celulosa microcristalina, y han observado el logro de una liberación prolongada asociada con un aumento de la resistencia a la tracción del comprimido.

Las observaciones sobre los efectos del tratamiento térmico de comprimidos sobre las propiedades de liberación de fármacos parecen limitadas a los ejemplos anteriores, es decir a comprimidos basados en Eudragit o que contienen PLA, y los resultados obtenidos, tras largos periodos de calentamiento, son bastante limitados con respecto tanto a la prolongación del tiempo de liberación como a la cinética de liberación obtenida.

- 5 En el campo de la liberación controlada, se conoce también el uso de polímeros reticulados no solubles en agua, que son sin embargo hidrófilos e hinchables en medio acuoso (Brazel CS, Peppas NA 1999. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. *Polymer* 40(12):3383-3398).

10 Pertenece a esta categoría el poliacarbófilo (CAS RN 9003-01-4) (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, quinta edición, Pharmaceutical Press, págs. 539-541, 2006), un polímero de poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol, que se conoce por usarse en la producción de formas farmacéuticas CR, por ejemplo en forma de comprimidos, discos o películas dotados de propiedades bioadhesivas. Como ejemplo, pueden verse las solicitudes de patente WO 2005/065685 y WO 01/95888 y la patente US 5 102 666.

15 El poliacarbófilo se usa en el interior de las formas farmacéuticas, sobre todo por sus propiedades bioadhesivas. Robinson *et al.* (*Journal of Pharmaceutical Sciences* 89(7):850-866, 2000) han revisado las propiedades bioadhesivas del poliacarbófilo y otros polímeros usados en las formas farmacológicas. Repka *et al.* (*Journal of Controlled Release* 70(3):341-351, 2001) han estudiado las propiedades bioadhesivas de películas bucales obtenidas a través de HME que contienen también poliacarbófilo.

20 Cabe destacar también la capacidad dependiente de pH del poliacarbófilo para hincharse, absorbiendo agua hasta 1000 veces su volumen original y 10 veces su diámetro original. Según las prescripciones de la monografía de la Farmacopea de los EE.UU. 31 relacionada con poliacarbófilo, el poder de absorción, con respecto a una disolución de bicarbonato de sodio, no debe ser de menos de 62 g por 1 g de polímero seco. Para estas características, se emplea el poliacarbófilo no sólo en preparaciones farmacéuticas, sino también en complementos alimenticios para el tratamiento de disfunciones intestinales, estreñimiento crónico, diverticulitis y el síndrome del intestino irritable.

25 El documento WO 01/95888 A1 da a conocer comprimidos bioadhesivos de liberación sostenida que comprenden un principio activo que se metaboliza por 5 α -reductasa, un polímero soluble en agua, tal como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, y un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, insoluble en agua, en particular poliacarbófilo. El método para preparar tales comprimidos no comprende ninguna etapa de calentamiento. El documento WO 2005/065685 da a conocer comprimidos bioadhesivos de liberación sostenida que comprenden un principio activo y un sistema polimérico que comprende al menos dos polímeros, en el que uno es un polímero insoluble de ácido y el otro es un polímero bioadhesivo; el sistema polimérico puede incluir por ejemplo etilcelulosa, poliacarbófilo y celulosa microcristalina. No se prevén etapas de calentamiento en el procedimiento de fabricación para los comprimidos según este documento.

35 El documento US 5 707 655 da a conocer un procedimiento para preparar una formulación de medicamento sólida, de liberación controlada, que incluye las etapas de mezclar, en ausencia de disolventes, un compuesto activo poco soluble y termoestable, un éter de celulosa y un copolímero de polivinil-lactama o polioctama, conformar la mezcla sólida y calentar la formulación conformada a una temperatura de entre 50° y 200°C durante al menos 30 minutos para lograr la amorfización o disolución térmica del compuesto activo.

40 El documento FR-A-2 880 273 da a conocer un procedimiento para producir una composición farmacéutica sólida, de liberación controlada, que implica someter una composición sólida que comprende al menos un compuesto activo y al menos un polímero a una presión mayor de 108 Pa y a un tratamiento térmico a una temperatura de entre 10° y 150°C durante al menos un minuto. No se menciona ninguna combinación de poliacarbófilo con una alquilcelulosa.

Sumario de la invención

45 En un primer aspecto de la misma, la presente invención tiene el objeto de proporcionar una matriz compacta que contiene un polímero policarboxílico reticulado, no erosionable y dotado de bioadhesividad, que puede hincharse mediante absorción de agua, formando una capa de gel no erosionable que puede usarse, entre otras cosas, para la liberación prolongada de sustancias activas. Un objeto de ese tipo se alcanza por medio de un método para la preparación de una matriz bioadhesiva compacta, que comprende las siguientes etapas:

- preparar una mezcla uniforme de polvos que comprende al menos una alquilcelulosa o una hidroxialquilcelulosa y un polímero policarboxílico, reticulado, hinchable en agua, no soluble en agua;
- 50 - preparar unidades comprimidas o compactadas partiendo de dicha mezcla de polvos mediante compresión directa o compactación en seco;
- someter las unidades comprimidas o compactadas así obtenidas a calentamiento a una temperatura en el intervalo de 90-250°C durante un tiempo en el intervalo de 1-60 minutos.

55 En otro aspecto de la misma, la invención tiene el objeto de proporcionar una unidad comprimida, que comprende la matriz bioadhesiva, compacta mencionada anteriormente, que puede hincharse en agua, para la liberación de

sustancias activas, caracterizada por una liberación controlada o prolongada. Un objeto de ese tipo se logra mediante un método para la preparación de una matriz compacta tal como se describió anteriormente, en la que la mezcla uniforme de polvos mencionada anteriormente también comprende al menos una sustancia activa.

Con el término “unidad comprimida” se pretende indicar no sólo los comprimidos convencionales para uso farmacéutico, en particular aquellos para la administración oral que pueden liberar sustancias activas o sustancias que restauran condiciones fisiológicas, pero también otros dispositivos que pueden obtenerse mediante compresión de polvo, por ejemplo supositorios uretrales, comprimidos y discos para aplicación vaginal, bucal, nasal, dental, otológica, oftálmica o incluso epidérmica, que pueden liberar sustancias activas que restauran condiciones fisiológicas. No debe pretenderse que la aplicación de tales comprimidos y dispositivos se limite al sector de productos farmacéuticos para uso humano y veterinario, en los que por sustancia activa se entiende las sustancias medicamentosas según la definición facilitada respectivamente en la directiva de la UE 2004/27 CE (art. 1) y 2004/28/CE (art 1), sino que se extienda a otros campos, tales como el de los dispositivos médicos según la definición facilitada en la directiva de la UE 93/42/CEE, el de los alimentos según la definición facilitada en el art. 2 de los Reglamentos de la UE (CE) n.º 178/2002, el de los complementos alimenticios tal como se define por la directiva 2002/46/CE, el de los productos dietéticos y los productos para lactantes tal como se define por la directiva de la UE CE n.º 89/398, el de los productos fitosanitarios, según la definición facilitada por la directiva de la UE 91/414/CE, el del estiércol o los fertilizantes según la definición y clasificación de los reglamentos de la UE (CE) n.º 2003/2003, el de los desinfectantes y desinfectantes y biocidas en general según la definición facilitada en la directiva de la UE 98/8/CE, el de los detergentes. Además pueden portarse productos radiofarmacéuticos, radionúclidos y moléculas marcadas con radionúclidos y liberarse por tal matriz para fines de diagnóstico, terapéuticos y biocidas generales.

La mezcla de polvos mencionada anteriormente también puede comprender un diluyente. El diluyente consiste preferiblemente en lactosa anhidra (CAS RN 63-42-3) o lactosa monohidratada (CAS RN 64044-51-5) en todas las formas físicas amorfas y cristalinas conocidas, también obtenida mediante secado por pulverización o aglomeración como Tabetose[®] y Pharmatose DCL 15[®] y/o celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel PH, Emcocel, Tabulose). También pueden usarse mezclas formadas previamente de lactosa/celulosa microcristalina, tales como por ejemplo un compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina (MicroceLac[®]) o Cellactose[®], u otros excipientes procesados conjuntamente para compresión directa tales como Ludipress, Starlac, Pharmatose DCL 40, Avicel CE 15, Celocal, Proslov.

La alquilcelulosa mencionada anteriormente puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que comprende metilcelulosa (CAS RN 9004-67-5) y etilcelulosa (CAS RN 9004-57-3) y la hidroxialquilcelulosa mencionada anteriormente puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que comprende hidroxipropilcelulosa (CAS RN 9004-64-2 y RN 78214-41-2), hidroxipropilmetilcelulosa (CAS RN 9004-65-3), hidroxietilcelulosa (CAS RN 9004-62-0), hidroxietilmetilcelulosa (CAS RN 9004-42-2).

También es posible usar, en sustitución parcial de la alquil- o hidroxialquilcelulosa, las siguientes sustancias, también en combinación entre sí: crospovidona, povidona (9003-39-8), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (Kollidon[®] VA64), acetato-ftalato de celulosa (CAS RN 9004-38-0), ftalato de hipromelosa (CAS RN 9050-31-1), poli(alcohol vinílico) (CAS RN 9002-89-5), poli(acetato-ftalato de vinilo) (CAS RN 34481-48-6), las diversas ciclodextrinas (tal como se describe en la monografía relacionada del Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, Pharmaceutical Press), diversos tipos de polímeros de metacrilato también vendidos con el nombre de Eudragit (Röhm GmbH) tales como los denominados E, L, S, RS, RL, PO, NE, RSPM, en los diversos tipos producidos también por Eastman Chemical Company y BASF, triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, fosfato de dioctilo, polietilenglicol, poli(óxidos de etileno) (CAS RN 25322-68-3), carboximetilcelulosa cálcica (CAS RN 9050-04-8), carboximetilcelulosa sódica (CAS RN 9004-32-4), inulina (CAS RN 9005-80-5), quitosano (CAS RN 9012-76-4) y sus derivados, goma guar (CAS RN 9000-30-0), goma xantana (11138-66-2) y goma tragacanto (CAS RN 900-65-1), carbómero (CAS RN 9003-01-04 y 96827-24-6), carragenanos (tal como se describen en la monografía relacionada del Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición), ácido algínico (CAS RN 9005-32-7), poloxámero (CAS RN 9003-11-6), poliésteres alifáticos (tal como se describen en la monografía relacionada del Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición), acetato-butirato de celulosa, lactato de quitosano, pectina, poli(etileno-co-acetato de vinilo), polietileno, poli(acetato de vinilo-co-ácido metacrílico), cera de carnauba, hidroxianisol butilado, palmitato de ascorbilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino y soja hidrogenado (Sterotek[®] K), monoestearato de glicerilo, d- α -tocoferol (vitamina E), succinato de vitamina E, vitamina E y TPGS, metilparabeno, estearato de butilo, alcohol estearílico, monopalmitato de sacarosa (sucroéster), ésteres de glicerol y ésteres de PEG (Gelucire 44/14), alquil éteres de polioxietileno, palmitoestearato de glicerilo Precirol[®] ATO 5, aceite mineral, aceite de ricino y excipientes conocidos para formar sistemas o mezclas efervescentes. El polímero policarboxílico reticulado, no soluble en agua mencionado anteriormente que es hinchable en agua consiste preferiblemente en policarbófilo (número de registro CAS 9003-01-04).

La temperatura a la que se calientan las unidades comprimidas está preferiblemente en el intervalo de 90-160°C y el tiempo de calentamiento está de manera conveniente en el intervalo de 1-30 minutos, en particular 1-20 minutos. La velocidad de calentamiento para llevar las unidades comprimidas a la temperatura de tratamiento puede variar desde 1°C/minuto hasta 50°C/minuto.

- La compresión de los polvos que van a someterse a tratamiento térmico posterior puede realizarse trabajando con presiones de entre 100-500 MPa. También pueden obtenerse productos compactos, con baja resistencia a la tracción, que van a someterse a tratamiento térmico posterior, trabajando a presiones de entre 5 kPa-100 MPa. La forma de las unidades comprimidas puede ser cualquier forma geométrica tridimensional regular, y el peso puede variar según las necesidades y el uso (humano o veterinario) hasta superar los 100 g para uso en ganadería.
- A estas unidades comprimidas, en su composición, puede añadirseles, si es necesario, todos los adyuvantes que se emplean normalmente en los procedimientos de compresión y se conocen por los expertos en la técnica: deslizantes, lubricantes, agentes antiadhesivos, agentes disgregantes y agentes superdisgregantes, aromatizantes, edulcorantes y adsorbentes.
- Tales comprimidos pueden recubrirse con los métodos clásicos para recubrimiento de película de polímero y/o recubrimiento en seco (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volumen 1,2,3, editado por H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz, Dekker, segunda edición EE.UU. 1989) con el fin de conferir gastrorresistencia, enterosolubilidad o protección frente al entorno a la sustancia activa.
- Los comprimidos que son el objeto de esta invención pueden usarse como núcleo o capa, que contiene o no la sustancia activa, con el fin de obtener comprimidos conocidos con el nombre de comprimidos de inclusión, comprimidos multicapa y comprimidos de núcleo (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volumen 1, editado por H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz, Dekker, segunda edición EE.UU. 1989). Las diferentes capas adicionales pueden tener una composición cualitativa idéntica a la indicada en el presente documento y/o un contenido diferente de sustancias activas o una sustancia activa adicional, o pueden ser matrices diferentes que ya se han descrito o empleado en este campo.
- En el caso de comprimidos multicapa, la matriz según la invención, representa al menos una capa de un comprimido multicapa.
- En el caso de los comprimidos de núcleo, la matriz descrita en el presente documento puede representar el núcleo o la capa corona, denominada capa externa, con o sin sustancia activa o con diferentes sustancias activas para cada capa.
- En el caso de comprimidos de inclusión, la matriz según la invención puede representar tanto la capa externa como la inclusión y puede contener o no la sustancia activa o varias sustancias activas. Aunque el método según la presente invención sea preferiblemente un método de compresión directa, en determinadas situaciones, con el fin de superar varios inconvenientes que podría provocar el tamaño de partícula de determinadas sustancias activas, las técnicas conocidas por los expertos en la técnica pueden usarse todavía en la preparación de los comprimidos o los núcleos/inclusión o de algunas capas. Tales técnicas conocidas se denominan granulación en húmedo (granulación en húmedo, granulación en lecho fluido, secado por pulverización, coagulación por pulverización) o granulación en seco (granulación en seco o compactación con rodillos); o, posiblemente, el procedimiento de compresión puede aplicarse a microgránulos sometidos a un procedimiento, conocido como esferonización, que produce gránulos de forma esférica y tamaño controlado (Remington 21ª edición, capítulo 45, página 903). Naturalmente, los diversos tipos de granulación requieren una adición mínima de adyuvantes o excipientes necesarios para estos tipos de procedimiento y se conocen por los expertos en esta técnica. En el caso de sustancias activas susceptibles de oxidación, el calentamiento puede llevarse a cabo de manera conveniente en atmósfera inerte, por ejemplo en atmósfera de nitrógeno.
- Para sustancias activas volátiles o sublimables, o en cualquier caso cuando sea necesario, el tratamiento térmico puede llevarse a cabo en una atmósfera natural o inerte, presurizando tal atmósfera hasta 0,5 MPa por encima de la presión ambiental. La etapa de enfriamiento tras el calentamiento puede producirse naturalmente o de manera forzada, por ejemplo controlando el enfriamiento a través de la ventilación de aire seco o gas inerte (N₂, Ar, He) a temperatura ambiente o aire seco o gas inerte enfriado hasta una temperatura inferior a la temperatura ambiente.
- Tras el calentamiento, puede ser necesario un tiempo de condicionamiento en las condiciones ambientales antes del envasado que, dependiendo de la composición elegida, puede durar incluso 24 horas. En general, tal tiempo de espera no afecta a la calidad de la producción, pero es preferible en cualquier caso esperar un tiempo convencional de 5 minutos.
- Una composición de polvo preferida para su uso en el método según la invención comprende una sustancia activa, un compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina (MicroceLac[®]), etilcelulosa y polycarbófilo. El polycarbófilo constituye en general el 5-35% en peso del peso total de la mezcla de polvos antes de la compresión y el tratamiento térmico, preferiblemente el 10-25%.
- La etilcelulosa y el compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina (MicroceLac[®]) están presentes en general en la mezcla de polvos en una razón en peso variable entre 1:2 y 2:1 y preferiblemente entre 0,8:1 y 1,2:1, y constituyen el 45-95% en peso del peso total de la mezcla antes de la compresión y el tratamiento térmico, preferiblemente el 60-80%.
- La etilcelulosa y el polycarbófilo están presentes en general en una razón en peso variable entre 1:5 y 5:1. La

5 sustancia activa está contenida en la mezcla de polvos en una cantidad variable entre 0,001 ppm (partes por millón) y el 50% en peso del peso total de la mezcla antes de la compresión y el tratamiento térmico. Además, dentro de este porcentaje, la sustancia activa puede mezclarse con sustancias adyuvantes adecuadas para el procedimiento de solubilización, formando complejos hidrotrópicos o complejos de inclusión; o con sustancias que promueven los procedimientos de absorción gastrointestinal o en cualquier caso la absorción transmucosa de fármacos, conocidas como potenciadores; o sustancias que estabilizan física o químicamente la sustancia activa.

10 La sustancia activa puede ser de origen natural, de síntesis o semisíntesis con acción farmacológica, que puede emplearse para su uso terapéutico, de diagnóstico o profiláctico en seres humanos o animales, o una sustancia de origen natural, de síntesis o semisíntesis, biológica, física o químicamente activa y que puede emplearse para el cuidado de las especies de plantas (productos fitosanitarios), como fertilizante, como desinfectante y/o desinfectante de personas o el ambiente, o una sustancia que pertenece en general a la categoría de biocidas tal como se define por la UE.

15 La única condición requerida para el uso de una sustancia activa en el método según la presente invención es que tenga una termoestabilidad suficiente en las condiciones de calentamiento (temperatura, tiempo) previstas por el propio método.

A partir de las unidades comprimidas según la presente invención, también pueden liberarse sustancias que tienen un poder nutricional, como complementos dietéticos para seres humanos o animales, incluyendo tanto sujetos normales como sujetos afectados con estados patológicos crónicos o agudos.

20 Estas unidades comprimidas pueden tener un uso como productos cosméticos, según la definición de "cosmético" válida en la UE, si se formulan de manera adecuada con sustancias permitidas para uso cosmético.

25 La presente invención también se refiere a un comprimido de liberación prolongada dotado de características de bioadhesividad y que comprende una sustancia activa, al menos una alquicelulosa o hidroxialquicelulosa y un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, no soluble en agua. Preferiblemente, un comprimido de ese tipo tiene una liberación controlada y una cinética de liberación de la sustancia activa sustancialmente de orden cero en una disolución acuosa a pH 4-8.

El comprimido mencionado anteriormente también contiene preferiblemente un diluyente que consiste en lactosa monohidratada o anhidra en todas las formas físicas amorfas y cristalinas conocidas, y/o celulosa microcristalina. También puede contener mezclas formadas previamente de celulosa microcristalina/lactosa, conocidas por los expertos en la técnica como excipiente de un cuerpo, tal como por ejemplo MicroceLac®.

30 La variación de las razones entre los componentes indicados anteriormente, las condiciones de compresión de los polvos o granulados y las condiciones de calentamiento, temperatura y tiempo de tratamiento térmico permiten controlar la tasa a la que se produce la liberación de la sustancia activa, que en general sigue una cinética de orden cero entre pH 4 y 8.

35 Si la sustancia activa está ausente (0%), tal matriz comprimida y tratada térmicamente todavía puede llevarse a cabo, debido a su capacidad para hincharse en medio acuoso y a sus propiedades bioadhesivas, una acción terapéutica en varias disfunciones gastrointestinales o en varias patologías como en estreñimiento crónico, diverticulitis, síndrome del intestino irritable y en todas las demás patologías en las que estas características pueden ser útiles.

Un comprimido de ese tipo puede obtenerse con el método ilustrado anteriormente.

40 Aprovechando las propiedades de estas matrices, que tras hincharse en agua adquieren de nuevo su tamaño y forma originales a través del secado, varias sustancias activas, particularmente aquellas que son termolábiles o son difíciles de obtener en estado sólido, pueden cargarse en esta matriz a través de imbibición, es decir empapando las matrices, según la invención, preparadas sin el fármaco, en disoluciones acuosas con una concentración adecuada de sustancia activa. Tras un tiempo dado, pueden retirarse los comprimidos hinchados y dejar que se sequen al aire o a través de un método de secado adecuado, mediante ventilación forzada con aire o gas inerte y posible calentamiento leve, o a través de irradiación con lámpara IR o a través de un procedimiento de liofilización con el fin de volver a obtenerlos en su tamaño y forma originales.

Breve descripción de las figuras

50 La figura 1a muestra el perfil de disolución promedio (n = 6) en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 1) (T) en comparación con comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

55 La figura 1b muestra los perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 1) (T) en comparación con DTZ liberado desde comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las

barras representan los intervalos de confianza del 95%.

La figura 1c muestra el perfil de DSC (línea continua) de comprimidos tratados térmicamente (150°C durante 15 minutos) obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 1) en comparación con el perfil de DSC de comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (línea discontinua).

- 5 La figura 2a muestra los perfiles de disolución promedio en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 2) (T) en comparación con DTZ liberado desde comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

- 10 La figura 2b muestra los perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 2) (T) en comparación con DTZ liberado desde comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

- 15 La figura 2c tiene, en la parte inferior, un perfil de DSC de comprimidos obtenidos según la presente invención (ejemplo 2) (línea continua) en comparación con el perfil de comprimidos de composición idéntica pero no tratados térmicamente. En la parte superior, están los perfiles de DSC de diltiazem (línea discontinua) y MicrocelLac (línea de puntos) en comparación con el perfil de DSC de comprimidos de composición idéntica a la de los comprimidos según el ejemplo 2 pero no tratados térmicamente (línea continua).

- 20 La figura 3a muestra los perfiles de disolución promedio (n = 6) en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 3) (T) en comparación con DTZ liberado desde comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

- 25 La figura 3b muestra los perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos obtenidos con el método según la presente invención (ejemplo 3) (T) en comparación con DTZ liberado desde comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

La figura 3c presenta una comparación entre los perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde 6 comprimidos según el ejemplo 3 y desde 6 comprimidos según el ejemplo 2.

La figura 3d muestra, en comparación entre sí, los perfiles de DSC de comprimidos según el ejemplo 3 (línea continua) y de comprimidos de composición idéntica pero no tratados térmicamente (líneas discontinuas).

- 30 La figura 4a muestra una comparación entre perfiles de disolución promedio (n = 6) en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos según la invención (ejemplo 1) (T) y desde comprimidos de composición idéntica que no se tratan térmicamente (NT), recién producidos (t = 0) y tras almacenamiento durante 47 días en envase tipo blíster.

- 35 La figura 4b muestra una comparación entre perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos según la invención (ejemplo 1) (T) y desde comprimidos de composición idéntica que no se tratan térmicamente (NT), recién producidos (t = 0) y tras almacenamiento durante 47 días en envase tipo blíster.

- 40 La figura 5a muestra una comparación entre perfiles de disolución promedio (n = 6) en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos según la invención (ejemplo 2) (T) y desde comprimidos de composición idéntica que no se tratan térmicamente (NT), recién producidos (t = 0) y tras almacenamiento durante 47 días en envase tipo blíster.

- 45 La figura 5b muestra una comparación entre perfiles de disolución promedio en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos tratados térmicamente según la invención (ejemplo 2) (T) y desde comprimidos de composición idéntica que no se tratan térmicamente (NT), recién producidos (t = 0) y tras almacenamiento durante 47 días en envase tipo blíster.

La figura 5c muestra una comparación entre los perfiles de disolución promedio en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos tratados térmicamente según la invención (ejemplo 1) recién preparados (t = 0) y tras un almacenamiento en envase tipo blíster de 13 meses. Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

- 50 La figura 5d presenta un perfil de disolución promedio (n = 6) en HCl 0,05 N de diltiazem (DTZ) liberado desde comprimidos de un lote según el ejemplo 2, tratados térmicamente (T), almacenados en envase tipo blíster durante 32 meses. Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

La figura 5e presenta el perfil de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato (pH 7,2) de diltiazem (DTZ) desde comprimidos de un lote según el ejemplo 2, tratados térmicamente (T), almacenados en envase tipo blíster durante

32 meses. Las barras representan los intervalos de confianza del 95%.

La figura 5f muestra una comparación entre perfiles promedio ($n = 6$) de la fracción de diltiazem (DTZ) disuelto con respecto a la cantidad presente en disolución en el tiempo de 600 minutos en tampón fosfato (pH 7,2), de diferentes lotes de comprimidos tratados térmicamente según el ejemplo 2 (T) y comprimidos de composición idéntica pero no tratados (NT), recién producidos ($t = 0$) y almacenados en envase tipo blíster durante 13 ($t = 13$ meses) y 32 meses ($t = 32$ meses).

La figura 6 muestra los perfiles de disolución de diltiazem en tampón fosfato (pH 7,2) de comprimidos según la presente invención (ejemplo 2), sometidos a diferentes tratamientos térmicos. En particular, esta figura muestra una comparación del efecto de diferentes tratamientos térmicos sobre la liberación de diltiazem (DTZ) en tampón fosfato (pH 7,2) desde comprimidos según el ejemplo 2. Los perfiles de disolución promedio ($n = 6$) de los comprimidos: nt = no tratados; 150-5 = tratamiento a $150^{\circ}\text{C} \times 5$ min.; 90-15 = tratamiento a $90^{\circ}\text{C} \times 15$ min.; 150-15 = tratamiento a $150^{\circ}\text{C} \times 15$ min.; 130-15 = tratamiento a $130^{\circ}\text{C} \times 15$ min.

La figura 7 muestra gráficamente el nivel del porcentaje de hinchamiento (% de S) de comprimidos según la presente invención. En particular, muestra una comparación entre perfiles de hinchamiento promedio ($n = 3$) de los comprimidos tratados térmicamente según los ejemplos 1 y 2. Las barras representan los valores de desviación estándar.

En la figura 7a, se notifican tres fotografías que ilustran comprimidos tratados térmicamente según la presente invención antes de la prueba de disolución y al final de la prueba de disolución en tampón fosfato, cuando éstos han alcanzado el grado de hinchamiento máximo. De izquierda a derecha, se notifican las siguientes fotografías: comprimido en tamaño original de los ejemplos 1 ó 2 antes de la prueba de disolución; comprimido según el ejemplo 2 en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución a 37°C en tampón fosfato; comprimido según el ejemplo 1 en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución a 37°C en tampón fosfato. La figura 7b es una fotografía ampliada de un comprimido tratado térmicamente según la presente invención, en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución. En particular, es una ampliación de la fotografía notificada en la figura 7a en el centro: comprimido según el ejemplo 2 en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución a 37°C en tampón fosfato.

En la figura 7c, se notifican las siguientes dos fotografías: en la parte superior, una fotografía de tres comprimidos según la invención en el grado de hinchamiento máximo, en la parte inferior una vista en perspectiva de un comprimido según la invención en el grado de hinchamiento máximo. En particular se muestran tres fotografías de comprimidos tratados térmicamente según el ejemplo 2 en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución a 37°C en tampón fosfato (pH = 7,2).

La figura 7d notifica un gráfico que ilustra el hinchamiento de matrices comprimidas sin sustancia activa según la invención. Este gráfico muestra, en particular, una comparación entre los perfiles de hinchamiento promedio ($n = 3$) de matrices sin sustancia activa y con razones entre los componentes según el ejemplo 2, obtenidas con dos tratamientos térmicos diferentes (5 ó 15 min. a 150°C) o no sometidas a tratamiento térmico (NT).

La figura 8 muestra los perfiles de disolución promedio ($n = 6$) en tampón fosfato (pH 7,2) de gliclazida liberada desde comprimidos (T) obtenidos con el método de la presente invención (ejemplo 4) (tratados térmicamente a 150°C durante 5 y 15 minutos) en comparación con comprimidos de composición idéntica pero no sometidos a tratamiento térmico (NT). Las barras representan intervalos de confianza del 95%.

La figura 9 muestra una comparación entre el tamaño de un comprimido tratado térmicamente (150°C durante 15 minutos) según la presente invención (ejemplo 2) almacenado en envase tipo blíster durante 38 meses y el de 6 comprimidos del mismo lote, que se sometieron a una prueba de disolución en HCl 0,05 N tras tratamiento térmico (150°C durante 15 minutos) y almacenamiento durante 13 meses en envase tipo blíster, entonces se sometieron a secado con aire a temperatura ambiente y finalmente, tras tal secado a temperatura ambiente, se almacenaron al aire durante 25 meses más.

La figura 10 muestra una comparación entre comprimidos tratados térmicamente (150°C durante 15 minutos) según el ejemplo 2, en el grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución en HCl 0,05 N y un comprimido en su tamaño original. En particular, a la izquierda, se ilustra un comprimido según el ejemplo 2 al grado de hinchamiento máximo alcanzado al final de la prueba de disolución en HCl 0,05 N a 37°C . A la derecha, se ilustra un comprimido según el ejemplo 2 de tamaño original.

La figura 11 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de microscopía de platina caliente del porcentaje de contracción plana de polvo de policarbófilo sometido a diferente calentamiento isotérmico.

La figura 12 muestra una comparación de perfil de DSC (*endo up*), perfil de TGA (porcentaje en peso frente a la temperatura) y perfil de microscopía de platina caliente (HSM) del % de contracción plana (PS) frente a la temperatura del polvo de policarbófilo.

La figura 13 es una microfotografía de SEM de una sección transversal de un producto compacto de policarbófilo (no

sometido a tratamiento térmico). Se obtuvo el producto compacto aplicando una presión de 750 kPa durante 15 min. sobre 100 mg de polvo de policarbófilo.

5 La figura 14 es una microfotografía de SEM de una sección transversal de un producto compacto de policarbófilo tratado térmicamente. Se obtuvo el producto compacto aplicando una presión de 750 kPa durante 15 min. sobre 100 mg de polvo de policarbófilo. Entonces se sometió el producto compacto a calentamiento a 150°C durante 15 min. en un horno de aire caliente.

La figura 15 es una microfotografía de SEM de la misma muestra de la figura 14 a un mayor aumento.

10 La figura 16 es una microfotografía de SEM de una sección transversal de un producto compacto de etilcelulosa/policarbófilo 3:2 tratado térmicamente. Se obtuvo el producto compacto aplicando una presión de 750 kPa durante 15 min. sobre 100 mg de una mezcla en polvo de etilcelulosa/policarbófilo 3:2. Entonces se sometió el producto compacto a calentamiento a 150°C durante 15 minutos en un horno de aire caliente.

La figura 17 es una microfotografía de SEM de polvo de policarbófilo que no se ha sometido a ningún tratamiento térmico.

15 La figura 18 es una microfotografía de SEM de polvo de policarbófilo sometido a calentamiento a 150°C durante 15 minutos en un horno de aire caliente.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se origina a partir del trabajo experimental realizado con mezclas de diferentes excipientes útiles para formular comprimidos, en los que la liberación de sustancia activa podría verse influida por un tratamiento con energía. El objetivo principal fue el de obtener comprimidos que, a través de un calentamiento en condiciones atmosféricas, mostrase una prolongación del tiempo de liberación, sin mostrar degradaciones de los componentes de la formulación.

25 También se trató de obtener una formulación a partir de la cual la liberación de la sustancia activa se produjese desde una matriz no erosionable fácilmente según una cinética de orden cero, de modo que la tasa de liberación con respecto al tiempo fuese independiente de la cantidad residual de sustancia activa en la formulación, lo que es un requisito esencial de las formas farmacéuticas de liberación controlada.

En una primera etapa, se trataron diferentes formulaciones que carecen de fármaco y, basándose en el retardo obtenido en los tiempos de disgregación, se seleccionaron los excipientes que se emplearon en los comprimidos desarrollados. Después, se realizaron pruebas para evaluar la resistencia de estos excipientes a las temperaturas usadas para el tratamiento con energía.

30 Entonces, se seleccionó un fármaco modelo que podría ser útil para la caracterización de la liberación desde los comprimidos. La elección fue clorhidrato de diltiazem, disponible en el mercado tanto en preparaciones de liberación inmediata o convencional como en formulaciones de liberación modificada.

Basándose en las pruebas preliminares, y usando este modelo de fármaco, se prepararon comprimidos de diferente composición.

35 Se evaluó la influencia del tratamiento térmico sobre la liberación de sustancia activa desde estos comprimidos por medio de pruebas de disolución llevadas a cabo tanto en un medio ácido, que simula el entorno gástrico, como en un tampón fosfato, que simula en parte el entorno intestinal. Se investigaron las modificaciones experimentadas por los comprimidos a través de técnicas termoanalíticas, técnicas espectroscópicas y a través de varias pruebas físicas típicas para este tipo de forma farmacéutica.

40 Preparación de las mezclas de sustancia activa con los diversos excipientes.

El mezclado de los componentes, cada uno tamizado opcionalmente, se llevó a cabo en recipientes de vidrio cilíndricos, de color ámbar con tapa roscada equipados con un tapón de Teflon o en recipientes de acero inoxidable adecuados y se realizó en una mezcladora Turbula[®] hasta que la mezcla de los componentes fue completamente uniforme, en general de la siguiente manera:

- 45
1. se formó un núcleo compuesto por el componente minoritario y una cantidad idéntica en peso de sustancia activa
 2. se añadió toda la sustancia activa restante
 3. se añadieron los excipientes mayoritarios en una cantidad en peso idéntica a la cantidad en peso del polvo contenido en el recipiente
 4. se añadió toda la cantidad de los excipientes mayoritarios.

50 Para todas las mezclas, se mezcló cada alícuota de polvo durante un tiempo que depende de las masas en

cuestión, en general para las mayores cantidades hasta un máximo de 30-40 minutos.

Preparación de los comprimidos.

Se prepararon comprimidos con un peso en el intervalo de 150-170 mg por medio de una máquina de preparación de comprimidos alternativa dotada de monopunzón cóncavo.

5 Tratamiento de los comprimidos y polvos.

Se situaron los comprimidos sometidos a tratamiento sobre un soporte metálico, cada uno protegido por una cesta de malla metálica pequeña. Se llevó a cabo el tratamiento en el horno de un cromatógrafo de gases (HP 5890 serie II) y consistió en calentamiento hasta una temperatura de tratamiento predeterminada y mantenimiento de tal temperatura durante un tiempo predeterminado. El programa de temperatura empleado fue el siguiente: 0,1 min. a 25°C, alcanzando la temperatura final con un gradiente igual a 30°/min y mantenimiento de tal temperatura durante el tiempo establecido, entonces enfriamiento forzado o natural de los comprimidos hasta temperatura ambiente.

Tras el tratamiento de cada comprimido, se evaluó el porcentaje de pérdida de masa (% Δm), según la siguiente ecuación:

$$\% \Delta m = (m_0 - m) / m_0 * 100$$

15 en la que m_0 es el peso inicial del comprimido y m es el peso del mismo tras el tratamiento térmico.

Se llevó a cabo el tratamiento de los polvos para las comparaciones en el horno del cromatógrafo de gases en tubos de vidrio Pyrex.

Almacenamiento de los comprimidos.

20 Se almacenaron los comprimidos tratados y no tratados a temperatura ambiente en envase tipo blíster de PVC durante diferentes periodos: 47 días, 13 meses y 32 meses. Al final del periodo de conservación, se evaluó el porcentaje de aumento de masa, (% de Δm), según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de } \Delta m = (m_c - m_0) / m_0 * 100$$

en la que m_c es el peso del comprimido tras el periodo de almacenamiento y m_0 es el peso inicial del mismo. Para los comprimidos tratados, m_0 representa el peso tras el tratamiento térmico.

25 Determinación de la dureza de los comprimidos.

Se llevó a cabo la prueba con comprimidos tratados y no tratados por medio del instrumento apropiado, considerando como resultados válidos sólo aquéllos que se derivan de una rotura radial real del comprimido y no los debidos a fenómenos de deformación o descabezado. El resultado obtenido representa la resistencia a la tracción radial y se expresa en kp (kilopondio = kilogramo-fuerza = 9,80665 Newton).

30 Determinación de la cantidad de agua presente en los comprimidos.

35 Se llevó a cabo el estudio por medio de valoración de Karl Fischer (KF) con un aparato automático adecuado (DL38 de Mettler-Toledo). Como agente de valoración, se usó Hydranal Composite 5 (Riedel-deHaën), normalizado con tartrato de sodio dihidratado (Riedel-deHaën). Se expresó el resultado obtenido en porcentaje (m/m) de agua contenida en una muestra de polvo de 55,0 mg, pesada cuidadosamente, que se deriva del comprimido triturado en mortero de vidrio. También en este caso, se llevó a cabo la prueba con comprimidos tratados y no tratados.

Método para la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Estudios de estabilidad física con las sustancias activas y los excipientes usados en la formulación de los comprimidos.

40 Se colocaron 5,0 mg pesados cuidadosamente de cada excipiente/sustancia en platillos de aluminio, se cerraron con una prensa adecuada y se analizaron por medio de DSC (7 de Perkin Elmer) bajo flujo de nitrógeno; también se llevó a cabo el análisis con los polvos tratados térmicamente. Las condiciones operativas utilizadas fueron las siguientes: temperatura inicial ($T_{inicial}$) = 50°C; temperatura final (T_{final}) = 250°C; gradiente = 10°C/min.

Control de DSC con los comprimidos que contienen la sustancia activa.

45 Se molieron los comprimidos en mortero de vidrio y se analizaron 5,0 mg, pesados cuidadosamente, del polvo obtenido a partir de cada comprimido de la manera descrita anteriormente. También en este caso, se llevó a cabo la prueba tanto con comprimidos no tratados como con comprimidos tratados térmicamente. Se llevaron a cabo todas los barridos en corriente de nitrógeno.

Método para la determinación de las variaciones de masa durante el calentamiento – Análisis termogravimétrico

(TGA)

5 Se realizó la determinación de las variaciones de peso de las sustancias activas y los excipientes, de las mezclas de polvos y los polvos obtenidos triturando los comprimidos a través de TGA 7 de Perkin Elmer, en atmósfera de nitrógeno, usando las mismas temperaturas y los mismos gradientes de calentamiento usados en los tratamientos térmicos.

Prueba de disgregación

Se realizó la prueba usando un instrumento según la monografía Disgregación de Comprimidos y Cápsulas de la Farmacopea Europea 6ª edición. Se mantuvo el medio usado, 1 l de agua desionizada, a la temperatura de $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Se llevó a cabo la prueba con 6 comprimidos a la vez.

10 Prueba de disolución.

15 Se realizó la prueba de disolución en un dispositivo (Distek) según la monografía Prueba de Disolución de Formas de Dosificación Sólidas, aparato de paletas de la Farmacopea Europea 6ª edición. Se termoestató el medio de disolución de 1 l, contenido en un recipiente de vidrio, a $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ y se fijó la velocidad de rotación de las paletas a 50 rpm. Se llevó a cabo la determinación de la sustancia activa disuelta a través de DAD UV-visible Agilent Technologies 8453, automatizado con bomba peristáltica y sistema portador de tubos "Multicell Transport for Agilent 8453", controlado por el software relacionado. Tras cada lectura, se llevó de nuevo el medio de disolución al recipiente de partida. Se fijó el tiempo de muestreo a 5 minutos durante los primeros 20 minutos y entonces a 10 minutos hasta 200 minutos y después se fijó con una progresión dependiente del tiempo de prueba total. Se realizó el análisis a una longitud de onda analítica de 236 nm con un ajuste de ventana de resta de fondo entre 450 y 20 600 nm. Se llevó a cabo la determinación construyendo una curva de calibración en un intervalo de concentración que tiene en cuenta la disolución del 1% y el 100% del contenido teórico de sustancia activa en los comprimidos.

El medio de disolución ácido consistía en un tampón preparado mediante la adición de agua desionizada a una cantidad adecuada de HCl al 37% hasta un volumen tal como para obtener una disolución 0,05 N.

25 El medio de disolución a pH 7,2 consistía en un tampón fosfato 0,05 M, obtenido mediante la disolución en agua desionizada de las cantidades adecuadas de hidrogenofosfato de sodio dihidratado y dihidrogenofosfato de potasio y el ajuste del pH con cantidades adecuadas de ácido fosfórico o hidróxido de sodio.

Para cada prueba, se evaluó el perfil de disolución de 6 comprimidos.

Espectrometría IR.

30 Se adquirieron los espectros IR de las diferentes sustancias y mezclas a través de un espectrómetro 1310 de Perkin Elmer, preparando las muestras en pastillas de KBr.

Pruebas de adhesión.

Se llevaron a cabo tales mediciones a través de una máquina para ensayos de tracción (LLOYD LRX) modificado para mediciones de mucoadhesión (Russo E, Parodi B, Caviglioli G, Cafaggi S, Bignardi *et al.* J Drug Deliv Sci Technol 14(6):489-494, 2004).

35 Con el fin de poder llevar a cabo tal prueba sobre una superficie plana, se produjeron comprimidos cilíndricos, que tenían un peso de aproximadamente 200 mg y un diámetro de aproximadamente 13 mm, aplicando una carga igual 2 toneladas por 1 minuto con una prensa hidráulica accionada manualmente. Se venden tales prensas para preparar pastillas de KBr para la espectrometría IR. El sustrato para la adhesión consistía en comprimidos de mucina (Sigma) que tenían un peso de aproximadamente 250 mg y un diámetro de aproximadamente 13 mm preparados con una 40 prensa para IR, aplicando una carga load de 5 toneladas por minuto.

Se fijó el sustrato para la adhesión a la celda de carga; se humedeció la muestra, fijada sobre el soporte termoestático a 37°C , con 200 μl de tampón fosfato 0,05 M a pH 7,2, también se mantuvo a 37°C , durante 1 minuto.

45 Se aplicó una precarga de 1 N durante 2 minutos a una velocidad de 10 mm/min; para la evaluación de la adhesión, se ajustó un alargamiento de 3 mm a la velocidad de 0,1 mm/s.

Interpretación de los perfiles obtenidos.

A partir de los gráficos obtenidos, se obtuvieron los siguientes parámetros:

♦ Carga máxima [N];

♦ Trabajo [N mm] obtenido como integración del alargamiento x área de carga;

♦ Carga unitaria [MPa] obtenida a partir de la razón entre la carga máxima y el área del comprimido (132,73 mm²).

Se llevaron a cabo las pruebas de adhesión con comprimidos de sólo excipientes (no tratados y tratados térmicamente) y en comprimidos que contenían sustancia activa (no tratados y tratados térmicamente).

Evaluación del grado de hinchamiento.

- 5 Se sumergieron los comprimidos usados en tampón fosfato 0,05 M a pH 7,2 termoestabilizado a 37°C y se mantuvieron con agitación mediante palas rotatorias a 50 rpm. Periódicamente (30 ó 60 minutos), se extrajeron los comprimidos del medio, se drenaron sobre una rejilla metálica durante 30 segundos y se pesaron en una balanza analítica.

Se calculó el grado en porcentaje de hinchamiento, % de S, según la siguiente ecuación:

10
$$\% \text{ de S} = (m_t - m_o) / m_o * 100$$

en la que m_t es el peso de los comprimidos extraídos a tiempo t y m_o el peso inicial de los comprimidos.

Se llevó a cabo esta prueba con comprimidos que contenían, o no, sustancias activas que se han tratado térmicamente, o no se han tratado térmicamente.

- 15 Evaluación del volumen de los comprimidos.

Se sumergieron los comprimidos en una probeta que contenía un volumen conocido de aceite de vaselina. Se evaluó el volumen de tales comprimidos a través de la diferencia con el volumen de líquido inicial.

Se llevó a cabo esta prueba en comprimidos tratados y en los mismos comprimidos tras la prueba de disolución.

- 20 Se sometieron a prueba muchas mezclas de diferentes excipientes con el fin de resolver el problema técnico mencionado anteriormente, usando clorhidrato de diltiazem (DTZ) como modelo de sustancia activa.

Se notifican varios de los excipientes sometidos a prueba en la siguiente tabla 1.

Tabla 1	
	Fabricantes
Glicolato sódico de almidón (SAG)	Blanver, suministrado por Giusto Faravelli S.p.A., Milán
MicroceLac [®] (ML)	Meggle, suministrado por Giusto Faravelli S.p.A., Milán
Crospovidona (Kollidon CL [®]) (CPVP)	BASF, suministrado por BASF Italy, Bérgamo
Etilcelulosa (EC)	Hercules
Tabletose [®] (TAB)	Meggle, suministrado por Giusto Faravelli S.p.A., Milán
Celulosa microcristalina (CM)	Blanver, suministrado por Giusto Faravelli S.p.A., Milán
(Kollidon VA64 [®])	BASF, suministrado por BASF Italy, Bérgamo
Hidroxipropilcelulosa (Klucel 99 HF) (IPC)	Aqualon, suministrado por Eigenmann & Veronelli S.p.A.
Metilcelulosa (Methocel A4C) (MC)	Suministrado por Eigenmann & Veronelli S.p.A.
Acetato-ftalato de celulosa (CAF)	Fluka
Polí(alcohol vinílico) (PVA)	Sigma
β-ciclodextrina (β-CD)	Roquette, suministrado por SPAD
Eudragit RSPM [®] (EUD)	Röhm Pharma, suministrado por Rofarma, Milán
Heptakis-trimetil-β-ciclodextrina (tβ-CD)	Sigma
Policarbófilo (Noveon AA1) (POL)	Noveon, Cleveland (EE.UU.)

Con los excipientes notificados anteriormente y el clorhidrato de diltiazem, se prepararon mezclas con tres, cuatro y cinco componentes y a partir de éstas se prepararon comprimidos con los métodos notificados anteriormente. Entonces se sometieron los comprimidos a las pruebas y determinaciones descritas anteriormente.

- 25 Se verificó que se obtuvieron los resultados deseados en cuanto a liberación controlada cuando la mezcla de polvos comprendía al menos uno de los componentes indicados en la reivindicación 1 adjunta.

Se investigó además el efecto del tratamiento térmico implicado por el método de la presente invención sobre determinados componentes de la matriz compacta bioadhesiva obtenida.

En la figura 11, se muestran los resultados de un estudio sobre la contracción térmica de policarbófilo (contracción frente a tiempo de calentamiento). Tal como puede observarse a partir de esta figura, la contracción plana máxima se produce cuando la muestra de policarbófilo se calienta a 160°C durante 5 minutos.

- 5 El efecto de la contracción plana del polvo puede apreciarse a partir de las microfotografías de SEM de las figuras 17 y 18. En la figura 17, se muestra una morfología similar a un racimo de uvas, en la que las uvas individuales desaparecen en la figura 18, en la que se puede apreciar más bien formaciones que tienen una matriz continua (que parece una rosa) y un volumen global menor: esto es la consecuencia del tratamiento térmico al que se ha sometido el polvo. Además, pueden observarse en la figura 18 puentes que conectan los gránulos individuales, en los que los gránulos de la figura 17 están claramente separados entre sí.
- 10 En el gráfico de la figura 12, los tres perfiles superpuestos (DSC, TGA y HSM) muestran que el fenómeno de contracción, medido como contracción plana en el plano de enfoque del microscopio, no está vinculado con ningún fenómeno de degradación de policarbófilo, pero que está vinculado probablemente con los acontecimientos endotérmicos que se producen en el policarbófilo por encima de 50°C y que alcanzan su pico con una curva endotérmica pequeña entre 128°C y 147°C.
- 15 A partir de una comparación de las microfotografías de SEM de las figuras 13 y 14, puede apreciarse claramente que cuando se somete un producto compacto de policarbófilo a un tratamiento térmico (150°C durante 15 minutos), su estructura cambia drásticamente: en la figura 14, es bastante evidente una matriz trabecular, mientras que no es visible nada similar en la figura 13.

20 La matriz trabecular y los poros que se incluyen en tal matriz pueden apreciarse además a partir de la fotografía en aumento ampliada de la figura 15. También se ha estudiado el efecto combinado de compresión y calentamiento con una mezcla de etilcelulosa y policarbófilo (3:2). Tal como puede observarse a partir de la microfotografía de la figura 16, la interacción entre los dos polímeros da lugar a la oclusión parcial de dos microgránulos de etilcelulosa en los poros de la matriz de policarbófilo recién formada.

25 A continuación se notifican, a modo de ejemplo y no limitativos, varios ejemplos de composiciones adaptadas para emplearse en el método según la presente invención, que contienen además de clorhidrato de diltiazem (DTZ) también gliclazida (GLZ).

Ejemplo 1

Se mezclaron los siguientes componentes según los métodos operativos ilustrados anteriormente hasta obtenerse un polvo uniforme:

Clorhidrato de diltiazem	20%
Etilcelulosa	35%
MicroceLac	35%
Policarbófilo	10%

30 Los porcentajes indicados en el texto de la presente solicitud, cuando no se especifiquen de otro modo, deben entenderse como porcentajes en peso del peso total de la mezcla de polvos antes de la compresión y antes del tratamiento térmico.

A partir de esta mezcla de polvos, se prepararon comprimidos mediante compresión directa según el procedimiento ilustrado anteriormente.

35 Se sometió una parte de estos comprimidos a un tratamiento térmico con los modos ilustrados anteriormente, manteniéndolos a la temperatura de tratamiento de 150°C durante un tiempo de tratamiento de 15 minutos. Después de que hubo transcurrido ese tiempo, se enfrió inmediatamente el horno hasta temperatura ambiente por medio de ventilación forzada. Tiempo de acondicionamiento mínimo a temperatura ambiente antes del envasado: 5 minutos.

40 Los comprimidos no tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua promedio, según KF, igual al 2,57% (desviación estándar D.E. = 0,09) en peso/peso de comprimido y una dureza promedio de 307,8 N (31,4 kp; D.E. = 1,2) mientras que aquéllos tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua igual al 0,88 (D.E. = 0,08) y una dureza de 405,9 N (41,4 kp; D.E. = 1,1).

45 Los comprimidos tratados térmicamente (denominados T) mostraron el perfil de disolución en HCl 0,05 N representado en la figura 1a, en la que también se representa el perfil de disolución de los comprimidos no tratados térmicamente (denominados NT) correspondientes.

Las curvas representan los valores promedio de seis comprimidos no tratados y seis comprimidos tratados térmicamente.

La modificación producida por el tratamiento térmico de los comprimidos resulta clara a partir de la figura 1a, con respecto a la liberación del clorhidrato de diltiazem en un entorno ácido. El tratamiento térmico actúa sobre los componentes del comprimido, generando una matriz que ralentiza considerablemente la liberación del fármaco, que se produce siguiendo una cinética de orden cero.

5 En la fase inicial, antes de alcanzar el 20% de liberación de fármaco, las liberaciones de ambos comprimidos parecen solaparse entre sí, probablemente debido a un efecto de estallido que precede a la hidratación y gelificación de las matrices de los comprimidos T. En la primera fase, la liberación de los comprimidos tratados en cualquier caso parece ligeramente más rápida, de hecho tras 30 minutos la matriz libera más del 11%.

10 En la figura 1b, se notifica el perfil de disolución en tampón fosfato (pH = 7,2) de los comprimidos T en comparación con el de los NT correspondientes.

También en este caso, las curvas representan los valores promedio de seis comprimidos no tratados y seis comprimidos tratados térmicamente.

15 El efecto del tratamiento sobre la liberación de DTZ en tampón fosfato es incluso más evidente. La matriz que se genera tras tal tratamiento libera el fármaco mucho más lentamente; de hecho, entre 100 y 850 minutos libera aproximadamente el 47% del fármaco cargado. El t_{50} (tiempo en el que se libera el 50% del fármaco) es igual a 4 horas para los NT, mientras que para los T es igual a aproximadamente 14 horas. De hecho, los T tras 4 horas liberan sólo el 33% del fármaco cargado, y tras 850 minutos aún no se han alcanzado la liberación máxima del DTZ cargado.

20 También en este tampón, los comprimidos T tienen una liberación que sigue una cinética de orden cero tras un breve periodo inicial de ajuste relacionado con el efecto de estallido.

25 Al pH del tampón fosfato, la matriz formada en los comprimidos T tras el tratamiento térmico absorbe el medio de disolución acuoso, hinchándose y por tanto aumentando su volumen, formando una capa exterior gelatinosa (véase la figura 7a, la última a la derecha), debido a lo cual el mecanismo de liberación de fármaco se actúa según una cinética de orden cero. Además, se observa que las matrices hinchadas de los comprimidos que experimentaron el procedimiento de calentamiento permanecen integrales, es decir no experimentan fenómenos de erosión durante toda la prueba de disolución (véase también el hinchamiento) y una vez recuperados y dejados secar vuelven a adquirir la forma y el tamaño de los comprimidos a partir de los que se originaron, de manera similar a lo que sucede para el ejemplo 2 (figura 9).

30 De manera similar a lo que sucede para el ejemplo 2 (figura 10), también se observa en un entorno ácido, en un grado menor, la formación de una corona gelatinosa.

35 La comparación con el comprimido NT permite confirmar que el tratamiento térmico con la mezcla de componentes forma una matriz no erosionable que libera el fármaco manteniendo constante la tasa de liberación (% de liberación / tiempo de liberación) durante un periodo de tiempo prolongado. Además, puede observarse visualmente una corona gelificada y translúcida, que probablemente es responsable del control de la liberación de fármaco, que se forma a partir de esta matriz particular a través de un fenómeno de hinchamiento gradual.

El control de la tasa de liberación puede atribuirse tanto al fenómeno de hinchamiento de la matriz como a la difusión molecular del fármaco, disuelto en el medio acuoso que produce el hinchamiento de la matriz, a través de la capa gelificada de la matriz. Tales fenómenos no pueden observarse en los comprimidos NT, que al final de la prueba de disolución se disgregaron completamente.

40 La formación de una modificación correlacionada con la formación de la matriz también resulta evidente a partir del aumento de la dureza del comprimido de 98,04 N (10 kp).

Se muestran las transformaciones inducidas por el tratamiento térmico que generan las matrices mediante el perfil de DSC como en figura 1c.

Ejemplo 2

45 Se mezclaron los siguientes componentes según los procedimientos operativos ilustrados anteriormente con el fin de obtener un polvo uniforme:

Clorhidrato de diltiazem	20%
Etilcelulosa	30%
MicroceLac	30%
Polcarbófilo	20%

A partir de esta mezcla de polvos, se prepararon comprimidos mediante compresión directa según el procedimiento

ilustrado anteriormente.

5 Se sometió una parte de estos comprimidos a un tratamiento térmico de la manera ilustrada anteriormente, manteniéndolos a la temperatura de tratamiento de 150°C durante un tiempo de tratamiento de 15 minutos. Después de que hubo transcurrido ese tiempo, se enfrió inmediatamente el horno hasta temperatura ambiente por medio de ventilación forzada. Tiempo de acondicionamiento mínimo a temperatura ambiente antes del envasado: 5 minutos.

Los comprimidos no tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua promedio, según KF, igual al 2,57% (desviación estándar D.E. = 0,08) en peso/peso de comprimido y una dureza promedio de 247,1 N (25,2 kp) (D.E. = 1,3), mientras que aquéllos tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua promedio igual al 1,26 (D.E. = 0,05) y una dureza de 401,0 N (40,9 kp) (D.E. = 1,1).

10 Los comprimidos tratados térmicamente (T) mostraron el perfil de disolución en HCl 0,05 N representado en la figura 2a, en la que también se representa el perfil de disolución de los comprimidos no tratados térmicamente (NT) correspondientes.

Las curvas representan los valores promedio de seis comprimidos no tratados y seis comprimidos tratados térmicamente.

15 En la figura 2a, se observa la prolongación considerable de la liberación de DTZ que puede obtenerse tras el tratamiento térmico de estos comprimidos. Se observa claramente el efecto del tratamiento térmico sobre la diferente composición cuantitativa de este ejemplo; en este ejemplo, se dobla el contenido en poliacarbófilo. Esto se refleja en la liberación del DTZ en el entorno ácido. Se observa una prolongación mayor de la liberación, que no alcanza su máximo ni siquiera tras 10 horas, mientras que los comprimidos NT alcanzan su máximo tras 5 horas. Al mismo tiempo, la liberación inicial se vuelve más rápida con respecto a la de los NT; puede observarse una liberación que sigue una cinética de orden cero entre 40 y 210 minutos.

En la figura 2b, se notifica el perfil de disolución en tampón fosfato (pH = 7,2) de seis comprimidos tratados térmicamente T en comparación con el de seis comprimidos no tratados NT correspondientes.

25 Cada curva representa el valor promedio de los seis comprimidos, mientras que las barras verticales representan el intervalo de confianza del 95%.

30 Como para el ejemplo anterior, los comprimidos tratados tienen una liberación que sigue una cinética de orden cero, establecida tras un breve periodo de ajuste inicial. El aumento del contenido en poliacarbófilo determina una reducción adicional de la tasa de liberación con respecto al ejemplo anterior, de hecho tras 840 minutos de disolución, los NT liberan el 80% del fármaco cargado, mientras que los T liberan aproximadamente el 41%. Estos últimos liberan tras 1400 minutos (figura 3C) aproximadamente el 66% del fármaco cargado.

También en este caso, se observa durante la prueba, en los comprimidos tratados térmicamente, un aumento de volumen junto con la formación de una corona de material gelificado transluciente, más transparente con respecto al ejemplo 1, que rodea un núcleo sólido muy visible (véanse las figuras 7a, fotografía central; 7b, 7c), que contiene la cantidad de fármaco aún no disuelto.

35 La formación de una corona gelificada, menor con respecto a la que se forma en la disolución a pH 7,2, también puede observarse en la disolución a pH ácido (figura 10).

40 La figura 9, relacionada con comprimidos obtenidos según el presente ejemplo, demuestra que, tal como se notificó anteriormente, los comprimidos según la presente invención, tras hincharse en agua, vuelven a adquirir su forma y tamaño originales tras el secado. Esto permite extender la aplicación del método según la presente invención también a sustancias activas que son termolábiles o difíciles de obtener en estado sólido, que pueden cargarse por medio de imbibición con disoluciones acuosas de tales sustancias de una matriz comprimida que carece de sustancia activa obtenido con el presente método, procediendo luego al secado de la matriz impregnada e hinchada.

45 El aumento de la dureza de los comprimidos que se sometieron al tratamiento térmico representa, como en el ejemplo 1, la prueba de la formación de la matriz en el interior del comprimido. En este ejemplo, el aumento promedio de la dureza es mayor que el del ejemplo anterior, igual a 135,3 N (13,8 kp), y está probablemente correlacionado con la consistencia diferente del gel de la matriz hidratada que rodea el núcleo sólido y que se refleja en la reducción de la tasa de liberación registrada por la prueba de disolución.

50 La figura 2c es un perfil de DSC, obtenido con los modos notificados anteriormente, de comprimidos T en comparación con el perfil de DSC de comprimidos NT. En la parte superior, se notifican los perfiles de DSC de la mezcla física de los polvos del presente ejemplo, de MicroceLac (ML) y clorhidrato de diltiazem (DTZ).

Se muestran las transformaciones inducidas por el tratamiento térmico que generan las matrices mediante el perfil de DSC como en la parte inferior de la figura 2c.

Ejemplo 3

Se mezclaron los siguientes componentes según los métodos operativos ilustrados anteriormente con el fin de obtener un polvo uniforme:

Clorhidrato de diltiazem	40%
Etilcelulosa	22,5%
MicroceLac	22,5%
Policarbófilo	15%

A partir de esta mezcla de polvos, se prepararon comprimidos mediante compresión directa según el procedimiento ilustrado anteriormente.

- 5 Se sometió una parte de estos comprimidos a un tratamiento térmico de la manera ilustrada anteriormente, manteniéndolos a la temperatura de tratamiento de 150°C durante un tiempo de tratamiento de 15 minutos. Después de que hubo transcurrido ese tiempo, se enfrió inmediatamente el horno hasta temperatura ambiente por medio de ventilación forzada. Tiempo de acondicionamiento mínimo a temperatura ambiente antes del envasado: 5 minutos.

- 10 Los comprimidos no tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua promedio, según KF, igual al 3,14% (desviación estándar D.E. = 0,1) en peso/peso de comprimido y una dureza promedio de 236,3 N (24,1 kp; D.E. = 0,8), mientras que aquéllos tratados térmicamente (muestra n = 20) tenían un contenido en agua promedio igual al 1,26 (D.E. = 0,09) y una dureza de 259,8 N (26,5 kp; D.E. = 1,4).

- 15 Los comprimidos tratados térmicamente (T) mostraron el perfil de disolución en HCl 0,05 N representado en la figura 3a, en la que también se representa el perfil de disolución de los comprimidos no tratados térmicamente (NT) correspondientes.

Cada curva representa el valor promedio del perfil de disolución de seis comprimidos, mientras que las barras verticales representan el valor del intervalo de confianza del 95%.

- 20 En la figura 3b, se notifica el perfil de disolución en tampón fosfato (pH = 7,2) de los comprimidos tratados térmicamente (T) en comparación con el de los comprimidos no tratados (NT) correspondientes. También en este caso, las curvas representan los valores promedio de seis comprimidos no tratados y seis comprimidos tratados térmicamente.

- 25 Puede observarse a partir de los perfiles de disolución cómo, incluso cuando se dobla la carga de fármaco (con respecto a los ejemplos anteriores), la matriz que es el objeto de la patente continúa controlando la liberación del fármaco. El efecto del tratamiento térmico es, como en los casos anteriores, más evidente en tampón fosfato que en HCl. La cinética de liberación, tras una fase inicial, se vuelve de orden cero, tal como se confirma mediante las progresiones rectilíneas de los perfiles de disolución, excepto para los comprimidos no tratados (NT) cuyo perfil en tampón fosfato se desvía de la linealidad, probablemente debido a fenómenos de erosión que preceden a la disgregación completa de los comprimidos.

- 30 En un entorno ácido, los comprimidos T liberan el fármaco más rápidamente en los primeros 30 minutos, entonces se establece una cinética de orden cero en la que se libera aproximadamente el 50% del DTZ cargado. La liberación para los comprimidos T se completa tras aproximadamente 400 minutos, mientras que los NT la completan en el plazo de 230 minutos.

En tampón fosfato, los comprimidos NT alcanzan la liberación completa tras aproximadamente 560 minutos, mientras que los comprimidos T la alcanzan tras 1400 minutos.

- 35 También en este caso, se observa un hinchamiento de los comprimidos tratados que, después de haberse sometido a la prueba de disolución en HCl, permanece integrales; después de la prueba en tampón fosfato, se hinchan los comprimidos en un grado mucho mayor y están rodeados por una capa gelatinosa, y pueden recuperar su forma original tras haberse recuperado y secado.

- 40 La comparación es bastante interesante (figura 3c) entre los perfiles de disolución en tampón fosfato de este ejemplo y el perfil análogo del ejemplo 2. A partir del paralelismo entre las secciones lineales de los dos perfiles, puede deducirse que la matriz del ejemplo 3, generada con una composición que tiene la misma razón EC/policarbófilo que el ejemplo 2, puede controlar la liberación de DTZ con la misma tasa que ese ejemplo, incluso cuando se dobla la carga del fármaco. Por supuesto, el efecto de estallido es mayor en el ejemplo 3.

- 45 La figura 3d muestra un perfil de DSC, obtenido de la manera mencionada anteriormente, de comprimidos T en comparación con el perfil de DSC de comprimidos NT. Las transformaciones inducidas por el tratamiento térmico que generan la matriz se resaltan de manera reproducible mediante el perfil de DSC, tal como se muestra a partir de la figura 3d.

Evaluación de la estabilidad en almacenamiento

Se estudiaron los comprimidos obtenidos según los ejemplos 1 (figuras 4a y 4b) y 2 (figuras 5a y 5b) tras el almacenamiento durante 47 días en envase tipo blíster con el fin de verificar si el efecto del tratamiento era reversible con el tiempo o no. Se compararon los perfiles de disolución relevantes, en HCl 0,05 N (4a) y en tampón fosfato (4b), del promedio de los seis comprimidos, T y NT, a t = 0 y a t = 47 días.

En la siguiente tabla 2, se muestran varios parámetros que se obtuvieron a partir de los comprimidos según los ejemplos 1 y 2, almacenados en envase tipo blíster.

Tabla 2

Comprimidos	% de Δw (p/p)	Contenido en agua (%) t = día 0	Contenido en agua (%) t = día 47	Dureza N t = día 0	Dureza N t = día 47
Ej. 1 NT	0,5	2,57	3,67	307,8	285,3
Ej. 1 T	1,6	0,88	1,43	405,9	369,6
Ej. 2 NT	0,9	2,56	3,24	247,1	296,1
Ej. 2 T	1,9	1,26	2,42	396,1	397,1

El % de Δw (aumento de masa en porcentaje) representa el agua adquirida durante el almacenamiento.

10 Tal como se observa a partir de las figuras 4 y 5, no hay diferencias significativas en la liberación de los dos tipos de comprimido tras el almacenamiento, aunque los comprimidos volvieran a adquirir una determinada cantidad de agua, tal como se muestra en la tabla 2. En el estudio de estabilidad realizado durante 32 meses con los comprimidos del ejemplo 2, conservados en envase tipo blíster a temperatura ambiente, los contenidos en agua medidos según Karl Fisher son de entre el 2,1% y el 2,5%, por tanto en la práctica, se confirma la restauración del contenido en agua a los valores originales con el tiempo. Esto conduce a la idea de que la prolongación de la liberación tras el tratamiento térmico no se debe a la pérdida de agua por la matriz, sino a una modificación del estado físico de los componentes que genera tal matriz, que resultó ser irreversible durante el tiempo de almacenamiento. Otros datos de prueba, obtenidos tras un tiempo de almacenamiento durante 2-3 años, confirmaron lo anterior.

20 En la figura 5c, se muestra el perfil de disolución promedio, en tampón fosfato, de seis comprimidos según el ejemplo 1, recién producidos y tras haber sido almacenados en envase tipo blíster durante 13 meses a temperatura ambiente.

Se observa que los dos perfiles son prácticamente superponibles.

25 En la figura 5d, se muestra el perfil de disolución promedio en HCl 0,05 N de seis comprimidos según el ejemplo 2, tras almacenamiento durante 32 meses en envase tipo blíster y en la figura 5e se muestra el perfil de disolución promedio en tampón fosfato de seis comprimidos según el ejemplo 2 tras el mismo periodo de almacenamiento.

30 En la figura 5f, se notifican los perfiles de disolución como fracción de DTZ disuelto con respecto a la cantidad disuelta tras 600 minutos. Tal manera de representación es útil para subrayar los mecanismos de liberación, aunque no proporciona información sobre la tasa de liberación ni sobre la prolongación de la liberación de sustancia activa. En tal figura, se comparan los perfiles de disolución promedio (n = 6) en tampón fosfato de diferentes lotes de comprimidos según el ejemplo 2 y comprimidos de composición idéntica pero no tratados térmicamente (NT).

35 A partir de esta comparación, queda claro que el mecanismo de liberación de fármaco a partir de las matrices de diferentes lotes es completamente superponible y no se modifica, ni siquiera tras el almacenamiento en envase tipo blíster durante 32 meses. Además este modo de representación subraya el mecanismo de liberación diferente a partir de las matrices comprimidas según la presente invención en comparación con los comprimidos no tratados. Además, el mecanismo de liberación para estos últimos es menos reproducible.

40 Comparando los resultados de la prueba de dureza de la tabla 2 con aquéllos obtenidos antes del almacenamiento, se observa una disminución de la resistencia a la tracción de los comprimidos según el ejemplo 1 y su aumento en el caso de los comprimidos NT según el ejemplo 2. En la tabla 3, se notifican los datos de dureza de comprimidos según el ejemplo 2, almacenados durante 32 meses.

Tabla 3

Dureza en N para comprimidos según el ejemplo 2, almacenados durante 32 meses.

Tiempo (meses)	0	13	32
	396,1	403,9	413,7
	400,0	403,9	418,6
	409,8	396,1	430,4

Promedio	402,0	401,0	420,6
Desviación estándar	7,1	4,5	8,6

Investigaciones de procedimiento térmico

Entonces se llevó a cabo una investigación para observar si el efecto de prolongación sobre la liberación de la sustancia activa, obtenido por medio del tratamiento térmico de los comprimidos, también podría obtenerse sometiendo previamente la mezcla de excipientes o incluso excipientes individuales al mismo tratamiento, añadiendo posteriormente la sustancia activa y entonces procediendo con la compresión.

Se encontró experimentalmente que sometiendo la mezcla física de todos los componentes según el ejemplo 2 a un calentamiento a 150°C durante 15 minutos, o sometiendo un excipiente cada vez al mismo calentamiento (por ejemplo poliacarbófilo, etilcelulosa o MicroceLac) antes de la compresión, se obtuvieron comprimidos, tras la posterior adición de los demás componentes, que no tenían el perfil de liberación de diltiazem deseado. El calentamiento de clorhidrato de diltiazem a 150°C durante 15 minutos, según investigaciones de HPLC, termoanalíticas (DSC, TGA y HSM) y espectroscópicas, no implicaron ninguna modificación física o química de tal sustancia activa. El clorhidrato de diltiazem así pretratado y empleado para producir los comprimidos del ejemplo 2 no modificó los perfiles de disolución de tales matrices, ni modificó la liberación de los comprimidos NT de composición idéntica.

A partir de estas observaciones, se deduce que el tratamiento térmico da lugar a la constitución de la matriz según la solicitud de patente, sólo si se lleva a cabo con un comprimido en el que los componentes, en mezcla uniforme entre sí, se ponen en contacto estrecho entre sí por las fuerzas de plastificación o espesamiento que se generan durante el procedimiento de compactación o compresión.

Entonces se variaron los modos de tratamiento térmico de los comprimidos según el ejemplo 2: se trataron algunos durante 15 minutos a 90°C o a 130°C, se trataron otros a 150°C durante 5 minutos. En la figura 6 se notifican los perfiles de disolución obtenidos, en comparación con la curva relacionada con comprimidos tratados de la manera notificada en el ejemplo 2, y comprimidos NT.

Se observa a partir de la figura 6 que todos los comprimidos muestran una cinética de liberación de orden cero, aunque los comprimidos tratados a 150°C durante 5 ó 15 minutos tengan una prolongación acentuada de la liberación de sustancia activa con respecto a los tratados a 130°C. Estos últimos comprimidos en cualquier caso muestran una prolongación de la liberación de la sustancia activa con respecto a los comprimidos NT y un grado de hinchamiento apreciable tras la prueba de disolución, aunque ambos son de menor grado que los observados con los comprimidos tratados a 150°C.

Estos datos coinciden con la observación de que, tras la prueba de disolución en tampón fosfato, en los comprimidos tratados a 130° durante 15 minutos, el hinchamiento es mínimo y la capa gelatinosa difícil de apreciar, y en los tratados a 90°, pero durante sólo 15 minutos; no se observó ninguna modificación visual con respecto a los NT.

Estos datos indican que la tasa de liberación de sustancia activa también puede modularse a través de la elección de parámetros de tiempo y temperatura de tratamiento térmico adecuados.

Pruebas de adhesión

Entonces se prepararon comprimidos sin DTZ, que contenían los tres excipientes del ejemplo 2 en las mismas razones en peso recíprocas: se realizó una prueba de adhesión con estos comprimidos y con los comprimidos según el ejemplo 2, según del procedimiento notificado anteriormente, llevado a cabo por medio de un tensiómetro. Las tablas 3bis y 4 muestran el contenido en agua de los comprimidos analizados y los resultados obtenidos a partir de tal prueba.

Tabla 3bis

Comprimidos	Composición	Contenido en agua (%)
NT (sin diltiazem)	37,5% de ML, 37,5% de EC, 25% de POL	3,84
T (sin diltiazem) NT	20% de DTZ, 30% de ML, 30% de EC, 20% de POL	0,68 2,77
T (150°Cx15 min.)		0,53
T' (130°Cx15min)		1,57

NT = no tratado; T = tratado a 150°C durante 5 minutos; T' = tratado a 130°C durante 15 minutos.

DTZ = diltiazem; ML = MicroceLac; EC = etilcelulosa; POL = poliacarbófilo.

Tabla 4

Comprimidos (N)	Carga máxima (N)	Desviación estándar (N)	Trabajo (Nxmm)	Desviación estándar (Nxmm)	Carga unitaria (MPa)	Desviación estándar (MPa)
NT(sin DTZ)	6,96	0,19	0,84	0,20	0,052	0,002
T(sin DTZ)	4,30	0,24	0,63	0,11	0,032	0,002
NT	4,41	0,36	0,57	0,08	0,033	0,002
T	4,87	0,81	0,83	0,19	0,037	0,007
(150°Cx15 min.)						
T'	2,94	1,03	0,38	0,15	0,022	0,008
(130°Cx15 min.)						

NT = no tratado; T = tratado a 150°C durante 5 minutos; T' = tratado a 130°C durante 15 minutos.

Tabla 4: datos obtenidos a partir de las pruebas de adhesión llevadas a cabo en los comprimidos sin DTZ y en los comprimidos según el ejemplo 2 y desviaciones estándar relacionadas. Los resultados notificados representan los valores promedio de tres mediciones para cada tipo de comprimido.

Tal como puede observarse a partir de los datos presentados en la tabla 4, los comprimidos NT sin DTZ muestran una determinada adhesión al sustrato (mucina) que simula la mucosa gastrointestinal, que disminuye tras el tratamiento, un fenómeno que está probablemente correlacionado con las modificaciones estructurales de las matrices producidas mediante el tratamiento térmico.

En cuanto a los NT, los comprimidos que contienen el fármaco muestran menos adhesión que aquéllos formulados sólo con los excipientes. Este podría deberse a las diferentes composiciones; de hecho, aunque las razones entre los componentes se mantengan constantes, los comprimidos sin DTZ contienen una cantidad absoluta de policarbófilo que es mayor en el 25% con respecto al ejemplo 2. Los resultados obtenidos a partir de los comprimidos tratados muestran una disminución de la adhesión en el caso de tratamiento a 130°C con respecto a los NT que contienen el fármaco, mientras que tras el tratamiento a 150°Cx15 minutos, las propiedades adhesivas no disminuyeron.

Pruebas de hinchamiento

Se estudió el procedimiento de hinchamiento en los comprimidos obtenidos según los ejemplos 1 y 2, a 37°C en tampón fosfato a pH 7,2, condiciones de pH en las que el fenómeno es particularmente evidente. La figura 7 muestra el grado de hinchamiento en porcentaje (% de S) de los dos tipos de comprimido según los ejemplos 1 y 2. Las curvas obtenidas describen el hinchamiento promedio de tres comprimidos por tipo, las barras indican la desviación estándar.

En la tabla 5, se notifican lo siguiente: % de S_{60} , % de $S_{máx.}$, el peso y el volumen de los comprimidos tras 24 horas de inmersión en tampón fosfato y las densidades relevantes.

Tabla 5

Parámetros	Comprimidos T, ejemplo 1	Comprimidos T, ejemplo 2
% de S_{60}	82,8	161,0
% de $S_{máx.}$	832,9	1450,0
$T_{máx.}$ (horas)	24	24
Peso (mg)	1546,5	2669,7
Volumen (ml)	1,30	2,60
Densidad (g/ml)	1,19	1,03

Tabla 5: varios parámetros evaluados con comprimidos tratados según los ejemplos 1 y 2; los valores representan el promedio de tres comprimidos por tipo. % de S_{60} representa el grado de hinchamiento tras la primera medición (60 minutos), % de $S_{máx.}$ representa el nivel de hinchamiento máximo obtenido, $T_{máx.}$ el tiempo en el que se logra el hinchamiento máximo.

Tal como se observa en la figura 7, los comprimidos tratados según el ejemplo 2 tienen una tasa y un grado de hinchamiento que es mayor con respecto a los comprimidos tratados según el ejemplo 1, tal como se muestra también en la tabla 5: esta propiedad parece estar correlacionada con la concentración del policarbófilo en la mezcla. Debe observarse que para ambos hay un aumento de masa, basándose en el cual se calcula S, que es constante con el tiempo durante los primeros 120 minutos.

Los comprimidos según el ejemplo 1 alcanzan un tiempo máximo de 1440 minutos (24 horas) más allá del que no se hinchan adicionalmente, pero permanecen sumergidos sin disgregación durante hasta 1830 minutos (30,5 horas), mientras que no se visualiza este fenómeno para los comprimidos según el ejemplo 2, puesto que después de haber alcanzado el máximo a las 24 horas (tiempo en el que se realizó la última medición) los comprimidos tienden a

disgregarse completamente entre 24 y 30 horas. Se observan estos fenómenos en las condiciones de medición *in vitro*, que implican un alto volumen de medio acuoso y agitación continua.

5 En la figura 7, se notifican los perfiles de hinchamiento de los comprimidos según los ejemplos 1 y 2 en tampón fosfato a 37°C. En la figura 7a, están las fotografías de los comprimidos, según los dos ejemplos, tomadas en su grado de hinchamiento máximo, en comparación con la fotografía del comprimido en su tamaño original antes de la prueba de disolución.

En la figura 7b, se notifica la ampliación del comprimido según el ejemplo 2 en su grado de hinchamiento máximo, en la que se observa claramente el núcleo central sólido .

10 En la figura 7C, están las fotografías de comprimidos hinchados según el ejemplo 2, desde diferentes perspectivas en las que se observa claramente la formación de una matriz consistente.

15 También se midió el hinchamiento en matrices sin sustancia activa. En la figura 7d, se notifican los perfiles de hinchamiento de comprimidos que contienen todos los componentes del ejemplo 2 excepto DTZ pero en las mismas razones que en el ejemplo. Se logra el mayor hinchamiento por las matrices producidas con el tratamiento térmico más largo, 150°C durante 15 minutos: éstas alcanzan el valor de aumento de peso máximo, igual al 1744%, tras 5 horas, y resisten la erosión, producida por la agitación continua, durante otras dos horas.

Las matrices producidas con el calentamiento durante 5 minutos alcanzan el valor de aumento de peso máximo (1282%) tras dos horas y resisten la erosión durante otros 60 minutos.

20 La presencia del fármaco en las matrices obtenidas a través del calentamiento ralentiza el fenómeno de hinchamiento debido a la difusión del medio acuoso en la matriz de hinchamiento. La ralentización está correlacionada con el proceso de masa inversa, es decir la difusión hacia el exterior de la sustancia activa. La simultaneidad de los dos fenómenos podría explicar la cinética de liberación de la sustancia activa según el modelo de orden cero.

25 El efecto del tratamiento térmico sobre la formación de la matriz también queda claro a partir del comportamiento de los comprimidos NT, registrado durante el estudio de hinchamiento. De hecho, éstos se hinchan muy poco, sólo el 80%, en la primera hora y entonces se disgregan completamente tras 120 minutos.

Ejemplo 4

Glicazida	20%
Etilcelulosa	30%
MicroceLac	30%
Policarbófilo	20%

A partir de esta mezcla de polvos, se prepararon comprimidos mediante compresión directa según el procedimiento ilustrado anteriormente.

30 Se sometió una parte de estos comprimidos a un tratamiento térmico de la manera ilustrada anteriormente, manteniéndolos a la temperatura de tratamiento de 150°C durante un tiempo de 5 ó 15 minutos. Después de que hubo transcurrido ese tiempo, se enfrió inmediatamente el horno hasta temperatura ambiente por medio de ventilación forzada. Tiempo de acondicionamiento mínimo a temperatura ambiente antes del envasado: 5 minutos.

35 En la figura 8, se notifica el perfil de disolución promedio de seis comprimidos para cada tipo de tratamiento (150°C durante 15 minutos y 150°C durante 5 minutos) en comparación con el perfil de disolución promedio de los NT en tampón fosfato a pH 7,2.

El efecto del tratamiento térmico sobre la formación de la matriz queda claro a partir del control sobre la tasa de liberación de gliclazida y visualmente a partir del hinchamiento de las unidades para la formación de una corona de gel compacta.

40 Queda claro que el efecto del tratamiento térmico también varía en función del tipo de sustancia activa, debido a las diferentes interacciones con los componentes de la matriz.

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de una matriz compacta bioadhesiva, que comprende las etapas de:
 - preparar una mezcla uniforme de polvos que comprende al menos una alquilcelulosa o una hidroxialquilcelulosa y un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, no soluble en agua;
- 5 - preparar unidades comprimidas o compactas a partir de dicha mezcla de polvos mediante compresión directa,
 - someter las unidades comprimidas o compactas así obtenidas a calentamiento a una temperatura en el intervalo de 90-250°C, preferiblemente de 90-160°C, durante un tiempo de 1-60 minutos, preferiblemente de 1-30 minutos.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, para la preparación de unidades comprimidas bioadhesivas, que contiene al menos una sustancia activa y adaptadas para una liberación controlada o prolongada de dicha al menos una sustancia activa, en el que dicha mezcla de polvos uniforme también comprende al menos una sustancia activa.
- 15 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha mezcla de polvos uniforme comprende además un diluyente, seleccionado de lactosa monohidratada o anhidra, en cualquier forma física amorfa o cristalina, y celulosa microcristalina o mezclas de la misma, opcionalmente también formada previamente, en particular un compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina.
- 20 4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha alquilcelulosa se selecciona del grupo que comprende metilcelulosa y etilcelulosa y dicha hidroxialquilcelulosa se selecciona del grupo que comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa.
- 25 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, no soluble en agua es policarbófilo.
- 30 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha mezcla de polvos uniforme comprende además uno o más componentes seleccionado de crospovidona, povidona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hipromelosa, poli(alcohol vinílico), poli(acetato-ftalato de vinilo), ciclodextrina, polímeros de metacrilato, triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, fosfato de dioctilo, polietilenglicol, poli(óxidos de etileno), carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, inulina, quitosano, goma guar, goma xantana, goma tragacanto, carbómero, carragenanos, ácido algínico, poloxámero, poliésteres alifáticos, acetato-butilato de celulosa, lactato de quitosano, pectina, poli(etileno-co-acetato de vinilo), polietileno, poli(acetato de vinilo-co-ácido metacrílico), cera de carnauba, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, palmitato de ascorbilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino y soja hidrogenado, monoestearato de glicerilo, d- α -tocoferol (vitamina E), succinato de vitamina E, vitamina E y TPGS, metilparabeno, estearato de butilo, alcohol estearílico, monopalmitato de sacarosa (sucroéster), ésteres de glicerol y ésteres de PEG, alquil éteres de polioxietileno, palmitoestearato de glicerilo, aceite mineral, aceite de ricino.
- 35 7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha mezcla de polvos uniforme comprende al menos una sustancia activa, un compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina, etilcelulosa y policarbófilo.
- 40 8. Método según la reivindicación 7, en el que el policarbófilo constituye el 5-35%, preferiblemente el 10-25%, en peso del peso total de dicha mezcla de polvos.
- 45 9. Método según la reivindicación 8, en el que la etilcelulosa y el compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina están presentes en dicha mezcla de polvos en una razón en peso que varía entre 1:2 y 2:1 y preferiblemente entre 0,8:1 y 1,2:1, y constituyen en conjunto el 45-49%, preferiblemente el 60-80%, en peso del peso total de dicha mezcla de polvos, y la etilcelulosa está presente en una razón en peso con el policarbófilo que varía entre 1:5 y 5:1.
- 50 10. Método según la reivindicación 8 ó 9, en el que dicha al menos una sustancia activa está contenida en dicha mezcla de polvos en una cantidad que varía entre 0,001 ppm y el 50% en peso del peso total de la mezcla.
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha unidad comprimida es un comprimido farmacéutico y dicha sustancia activa es una sustancia farmacológicamente activa.

12. Comprimido bioadhesivo que comprende al menos una alquilcelulosa o una hidroxialquilcelulosa y un polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, no soluble en agua, constituido preferiblemente por policarbófilo, que puede obtenerse con el método según la reivindicación 1.
- 5 13. Comprimido bioadhesivo según la reivindicación 12, que comprende además al menos una sustancia activa y adaptado para una liberación controlada o prolongada de dicha al menos una sustancia activa, que puede obtenerse con el método según la reivindicación 2.
14. Comprimido bioadhesivo según la reivindicación 13, caracterizado porque tiene una liberación controlada y una cinética de liberación de la sustancia activa sustancialmente de orden cero en una disolución acuosa a valores de pH en el intervalo de 4-8.
- 10 15. Comprimido según la reivindicación 13 ó 14, en el que dicha al menos una alquilcelulosa es etilcelulosa y dicho polímero policarboxílico reticulado hinchable en agua, no soluble en agua es policarbófilo, que comprende además un diluyente, seleccionado de lactosa monohidratada o anhidra, en cualquier forma física amorfa o cristalina, y celulosa microcristalina o mezclas de la misma, opcionalmente también formada previamente, en particular un compuesto secado por pulverización que contiene el 75% de alfa-lactosa monohidratada y el 25% de celulosa microcristalina.
- 15

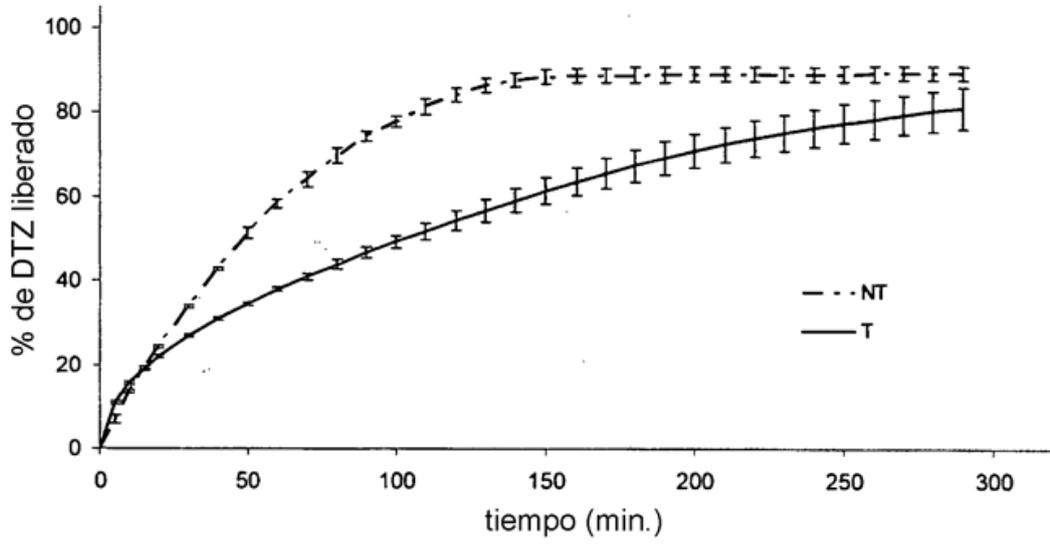


Fig. 1a

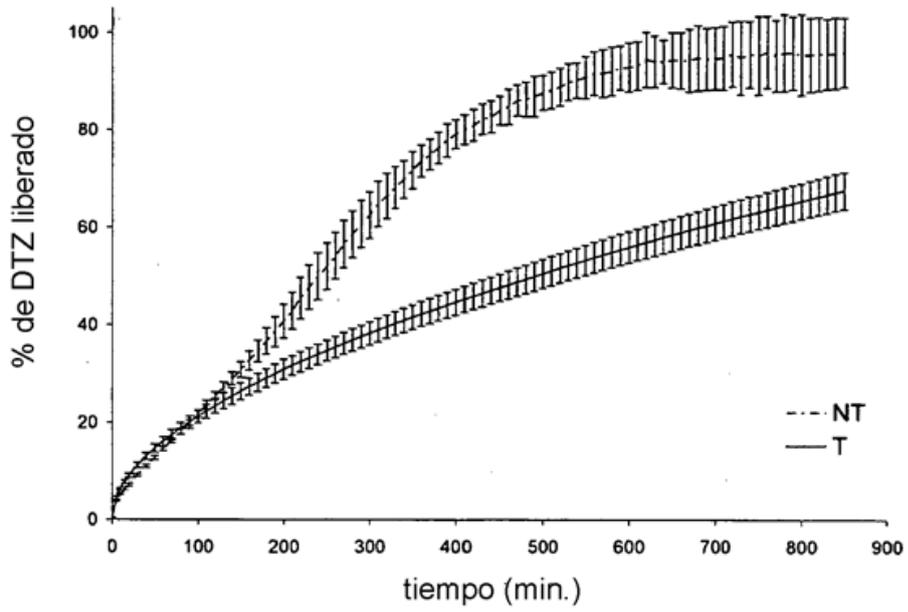


Fig. 1b

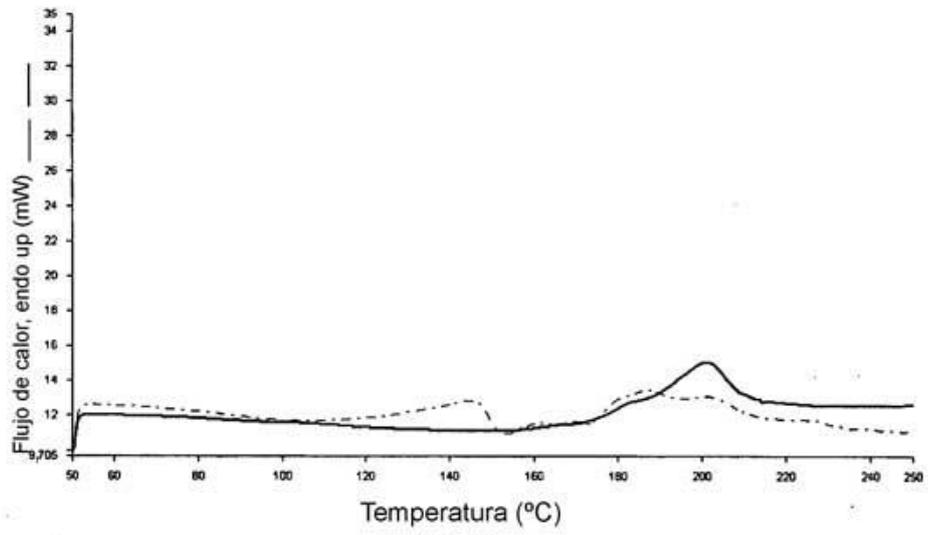


Fig. 1c

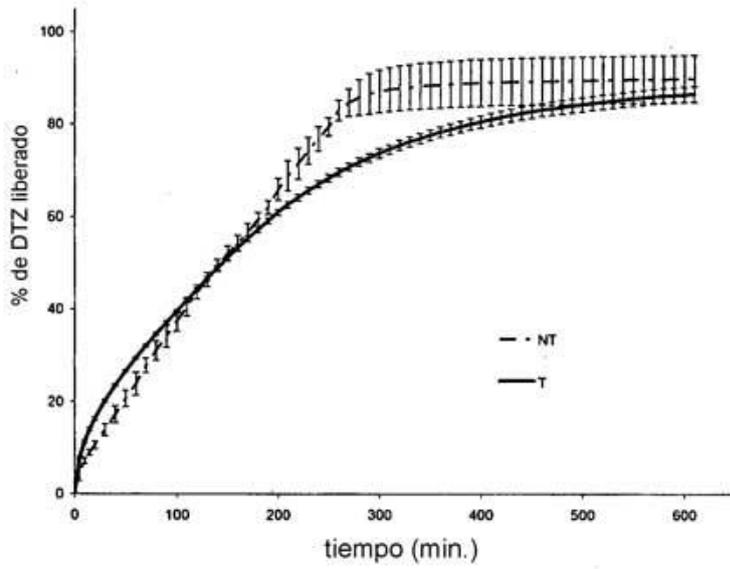


Fig. 2a

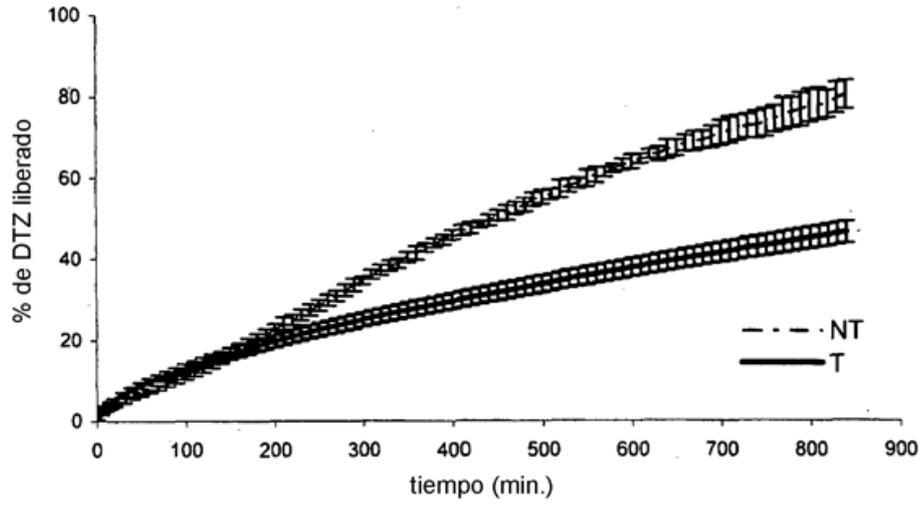


Fig. 2b

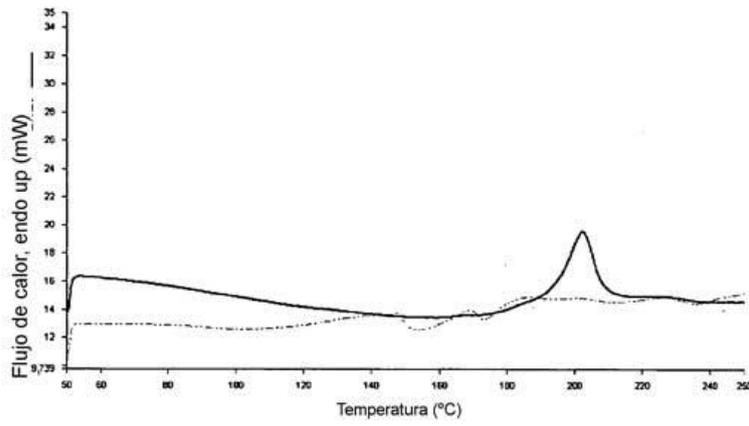
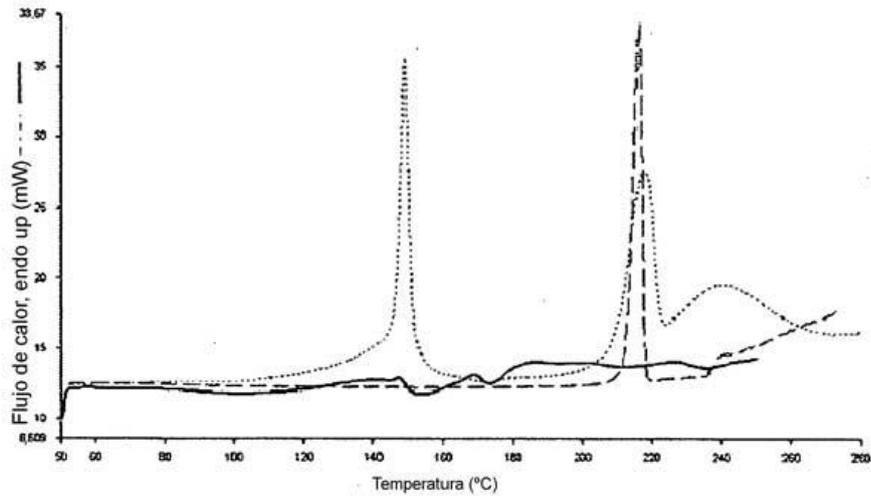


Fig.2c

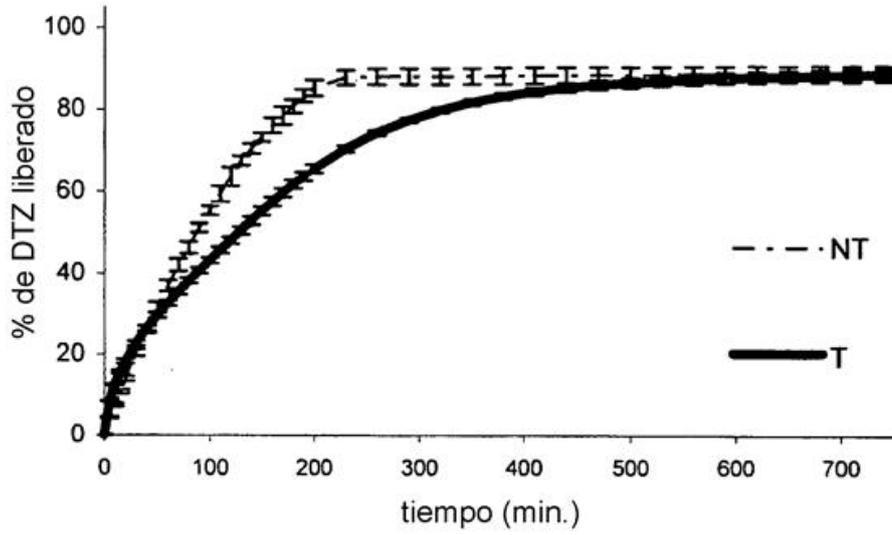


Fig. 3a

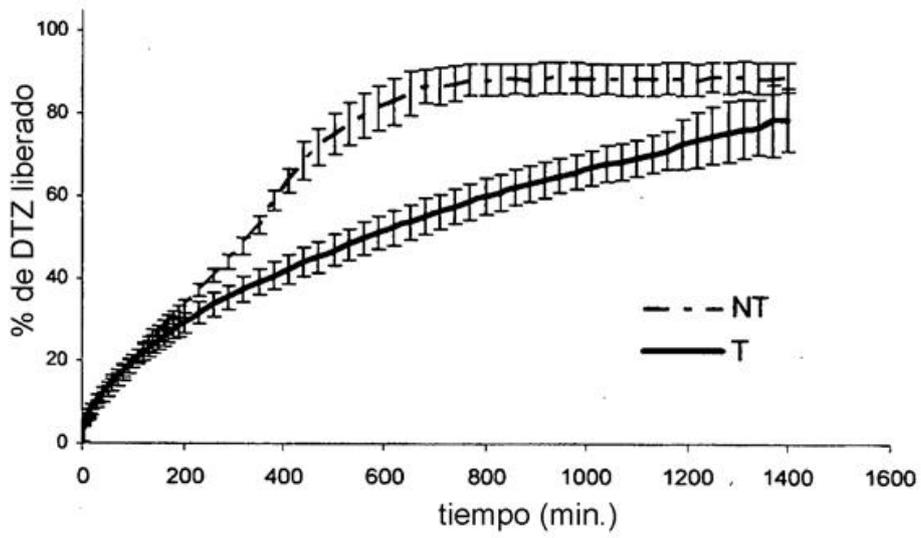


Fig. 3b

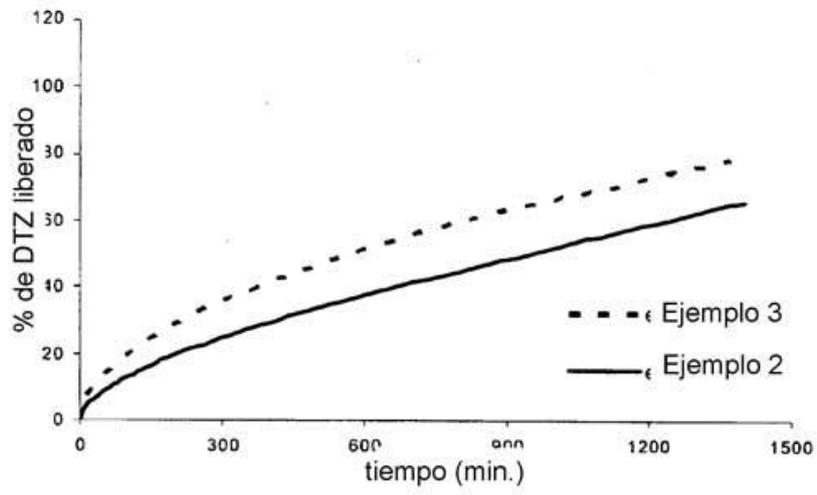


Fig. 3c

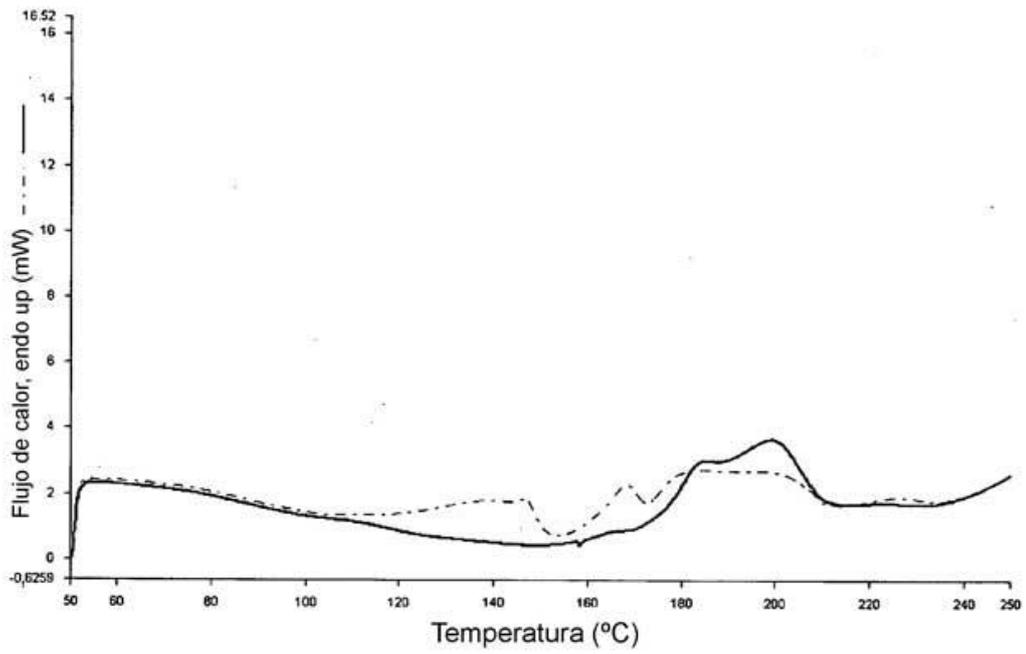


Fig. 3d

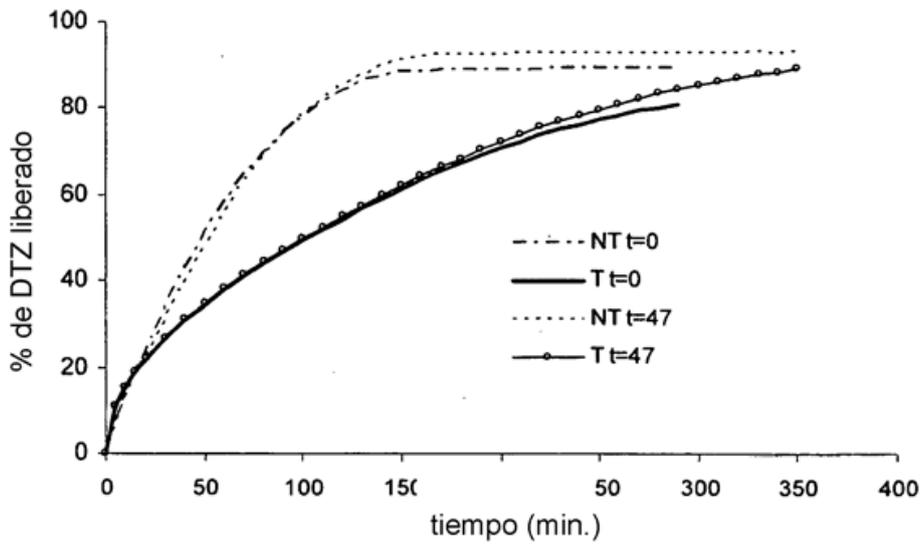


Fig. 4a

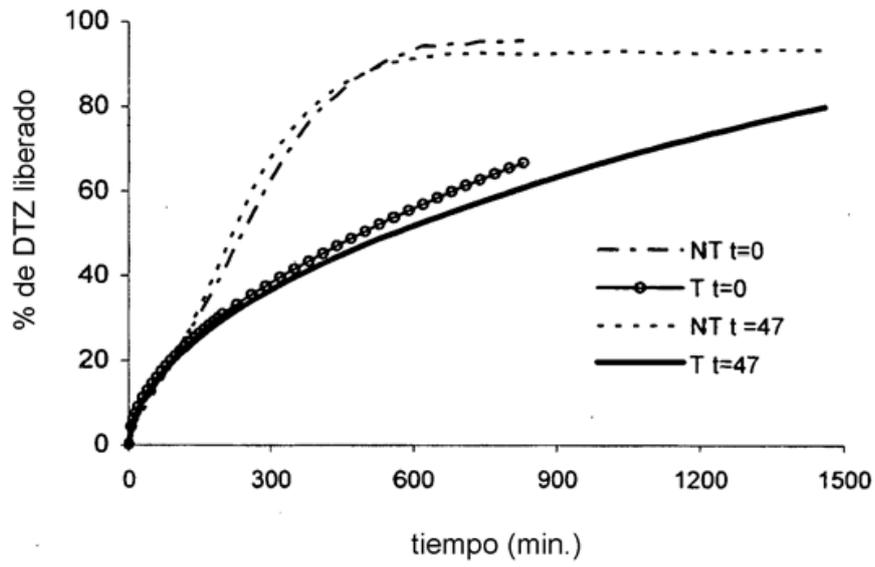


Fig. 4b

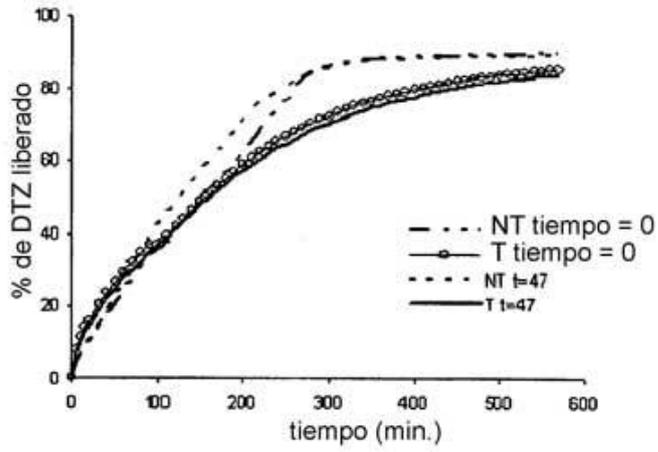


Fig. 5a

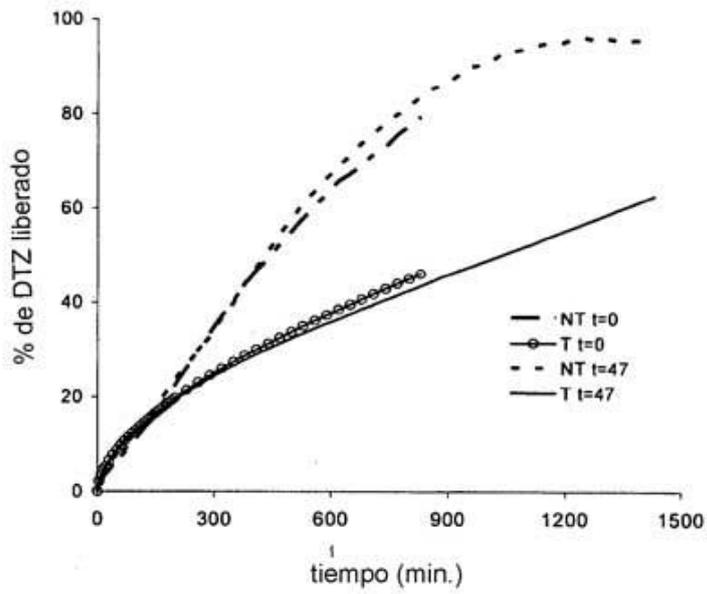


Fig. 5b

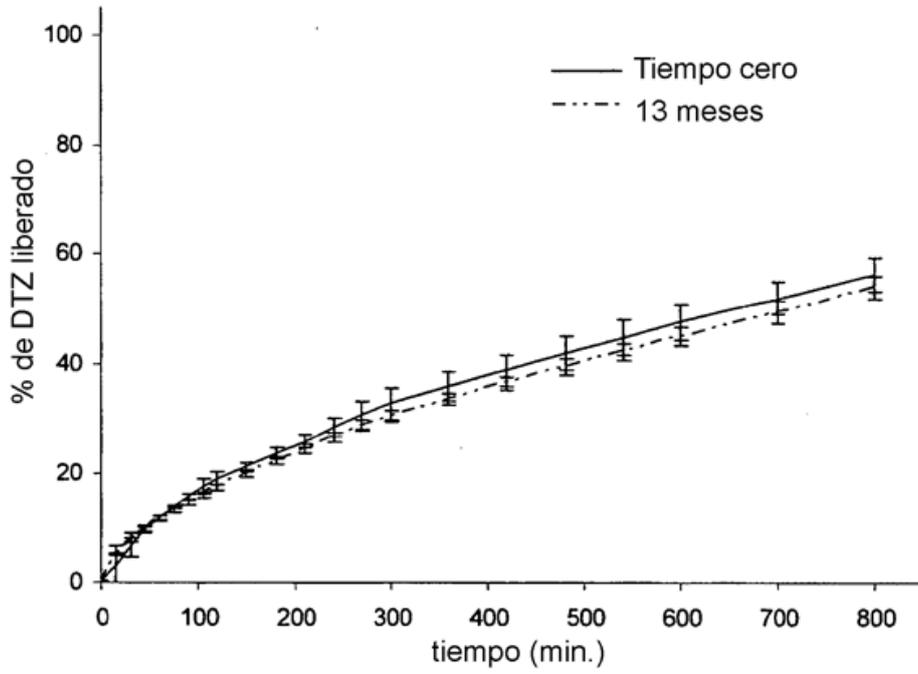


Fig. 5c

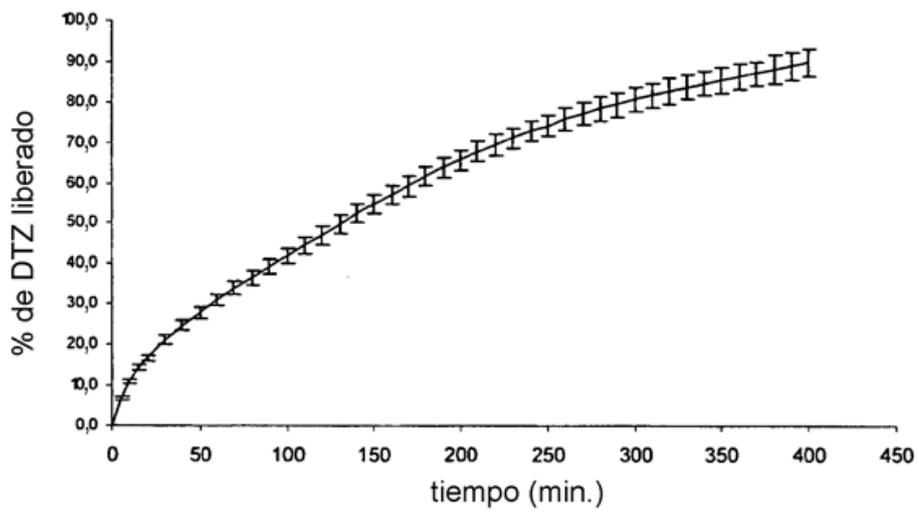


Fig. 5d

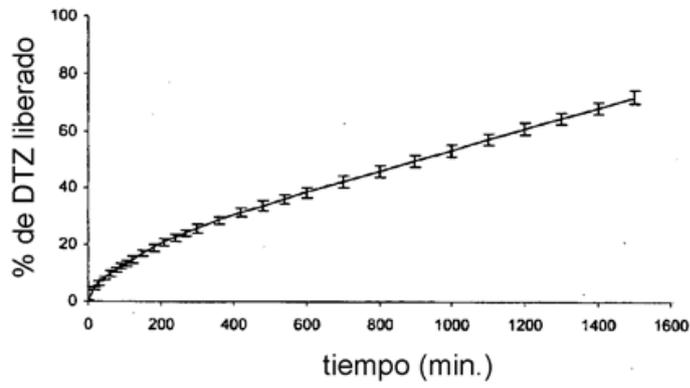


Fig. 5e

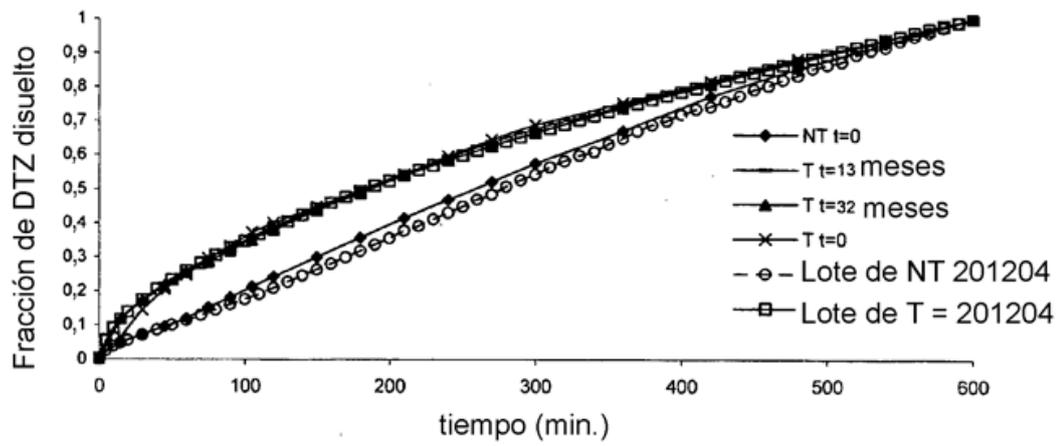


Fig. 5f

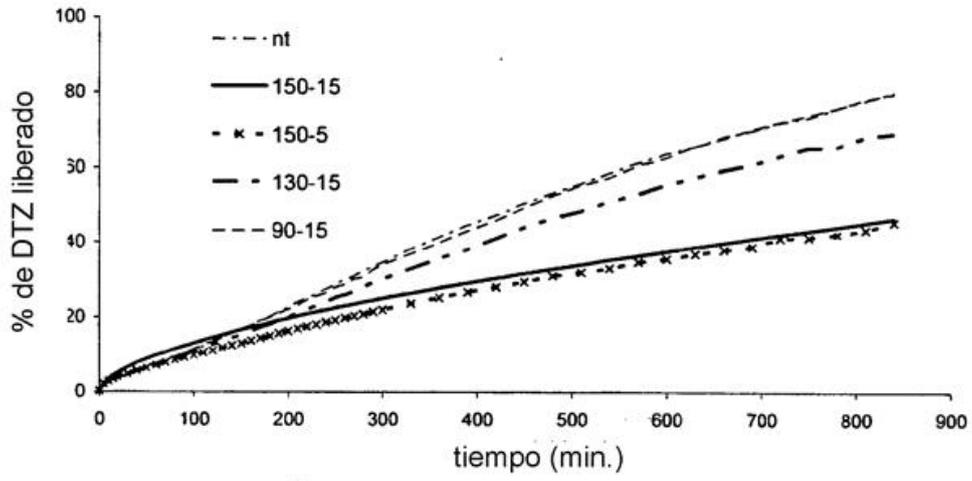


Fig. 6

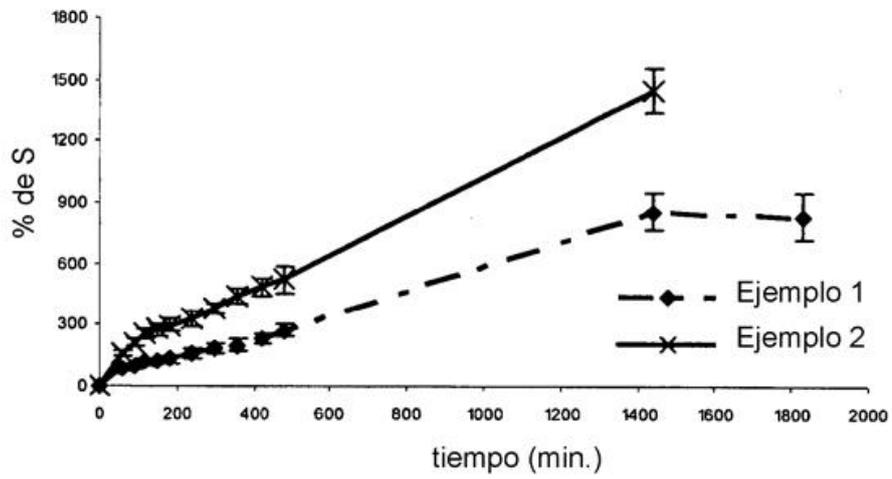


Fig. 7

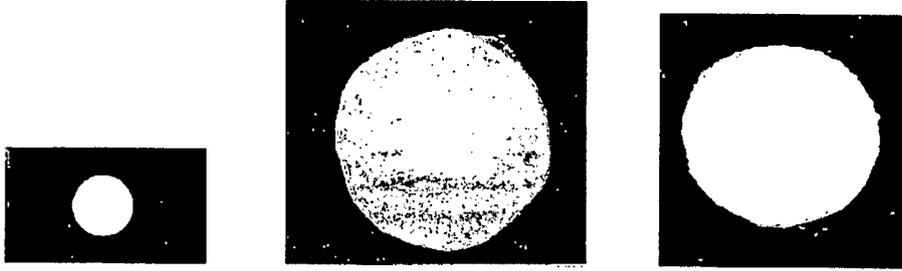


Fig. 7a

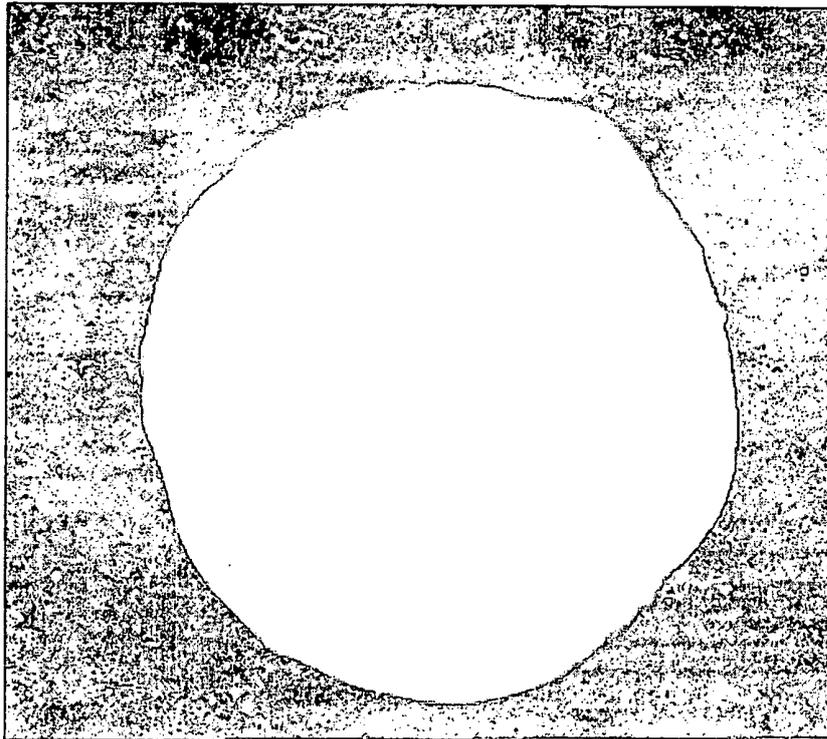


Fig. 7b

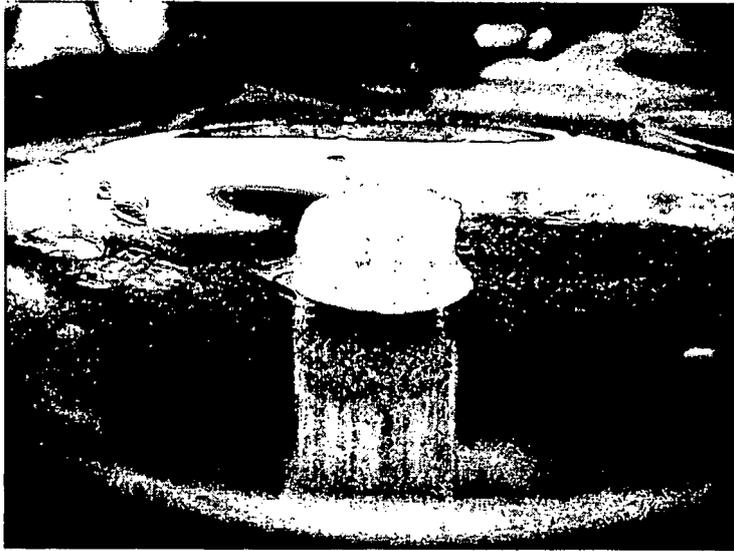
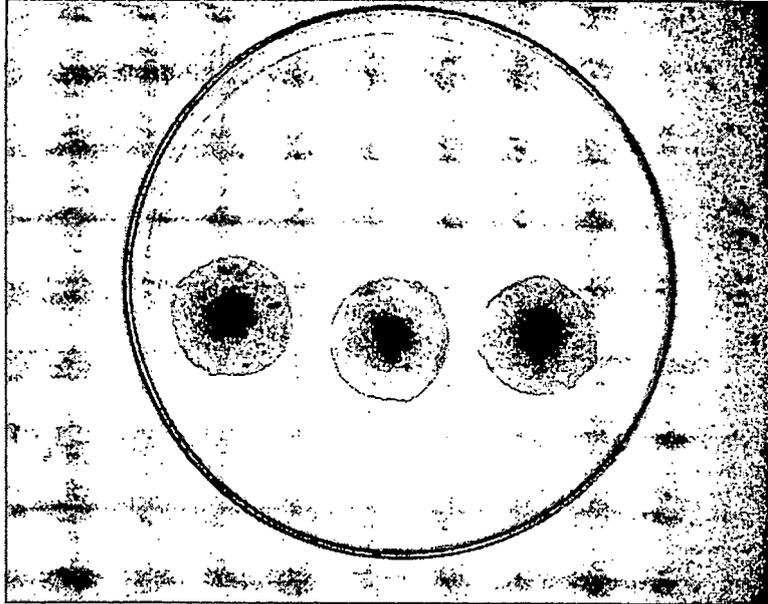


Fig. 7c

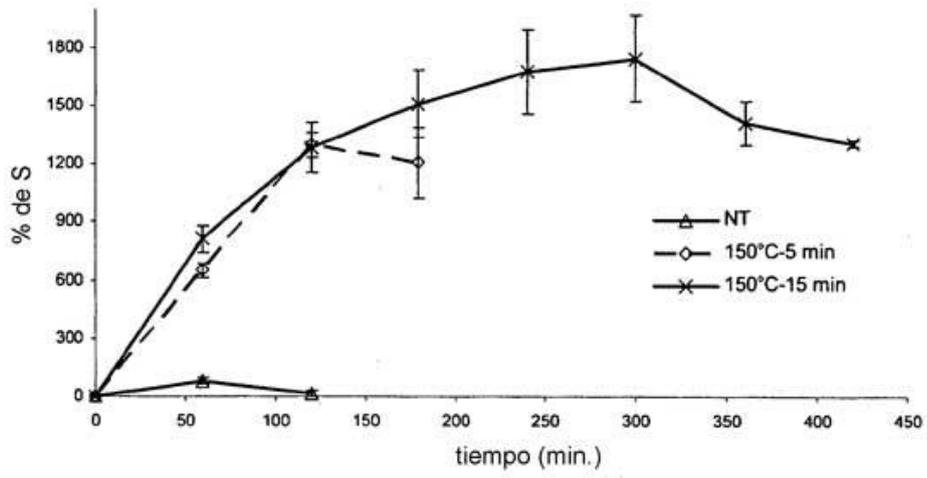


Fig. 7d

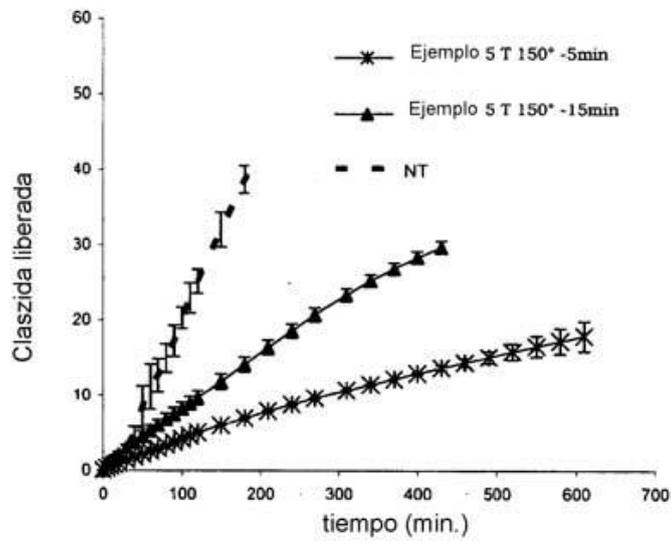


Fig 8

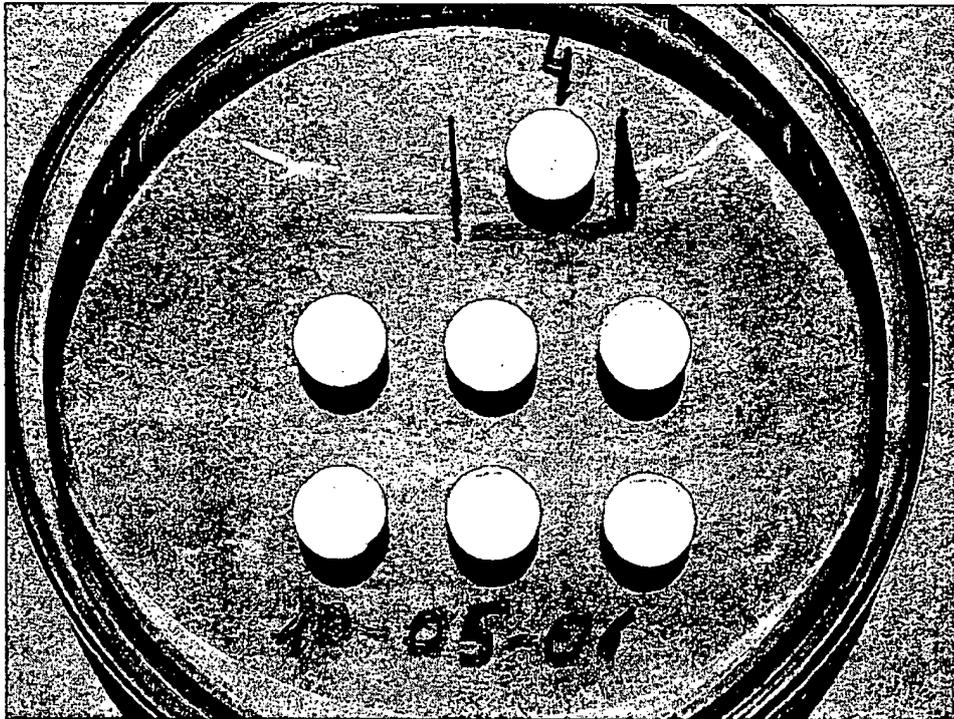


Fig. 9

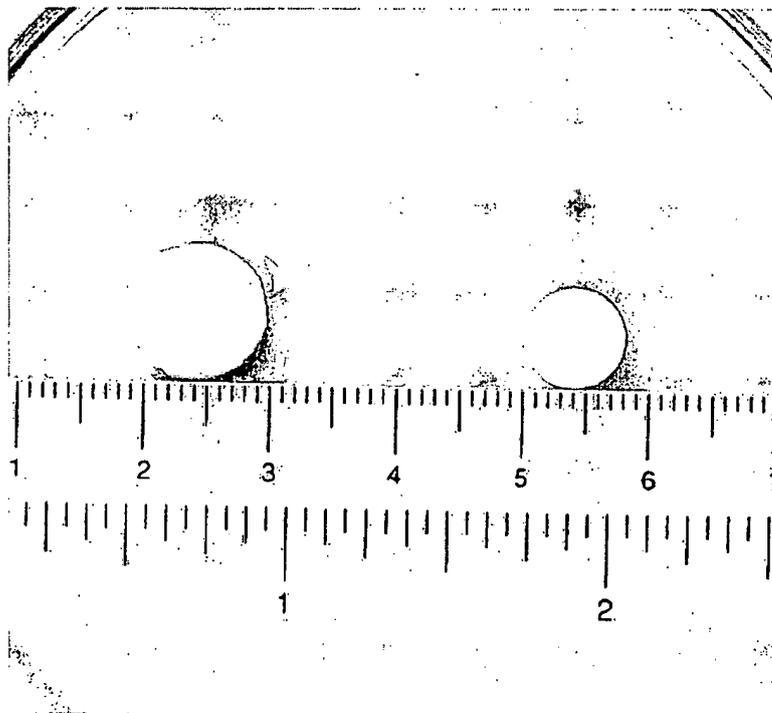


Fig. 10

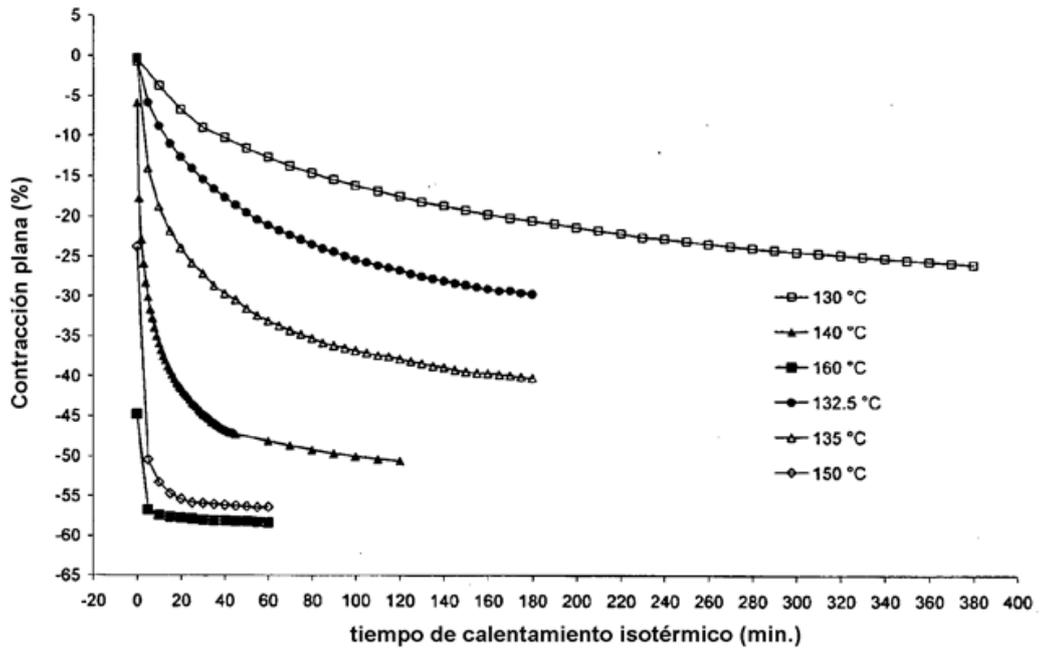


Fig. 11

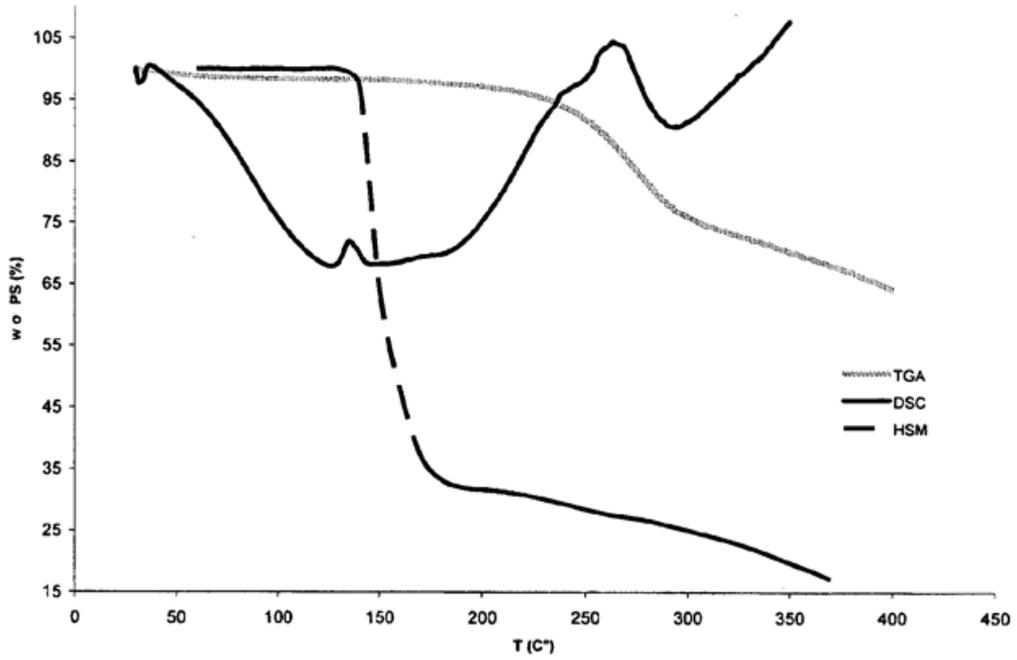


Fig. 12

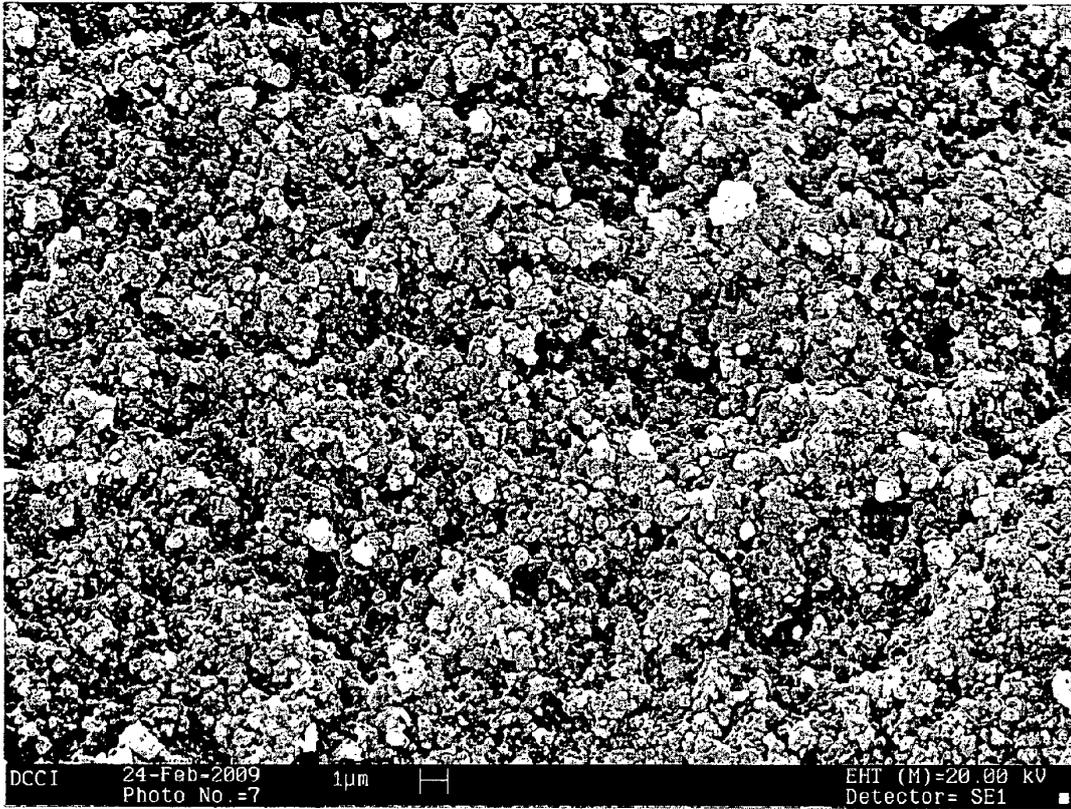


Fig. 13

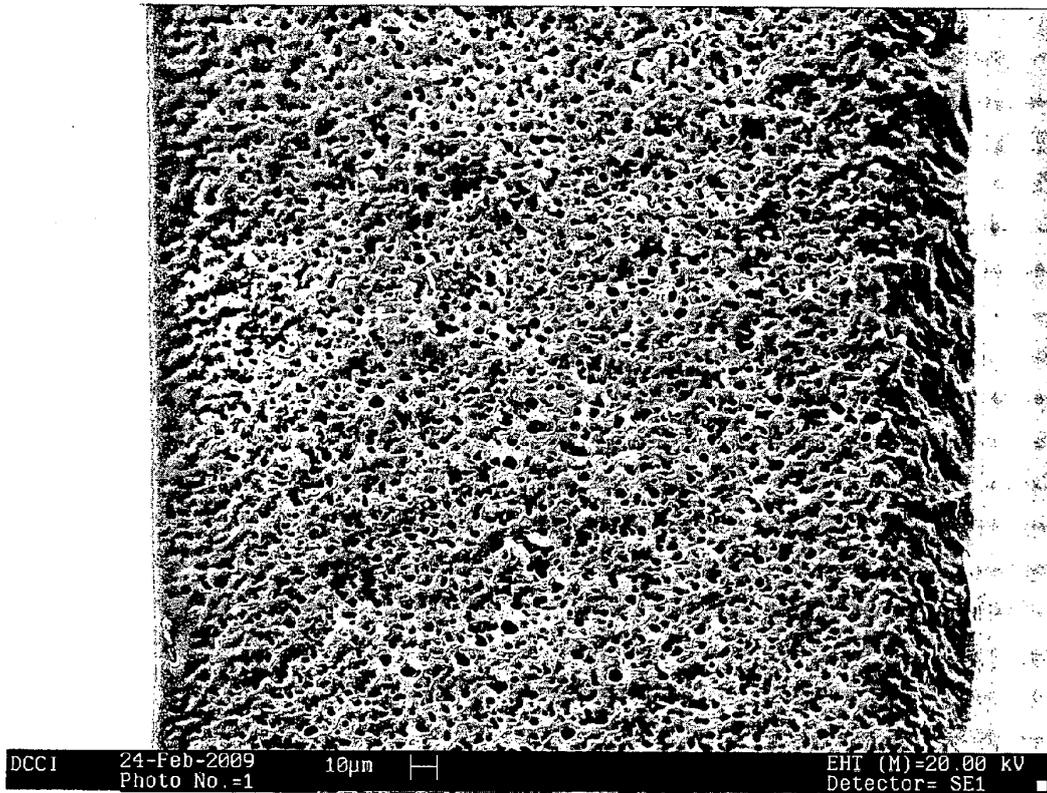


Fig. 14

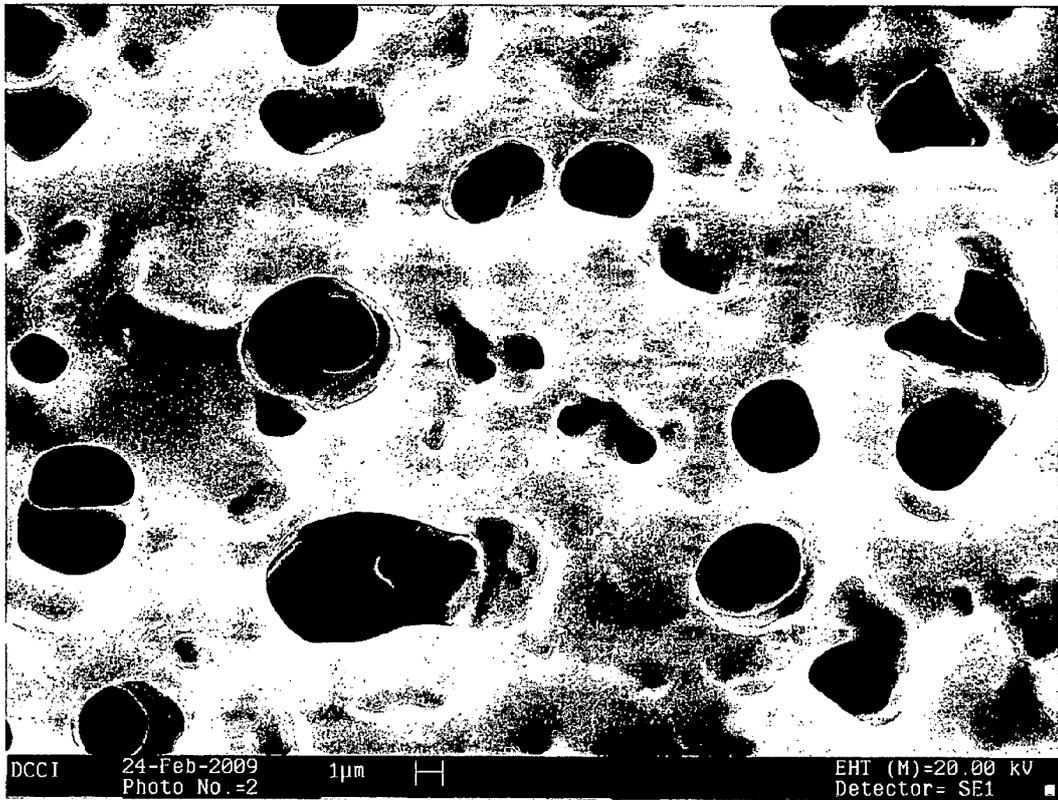


Fig. 15

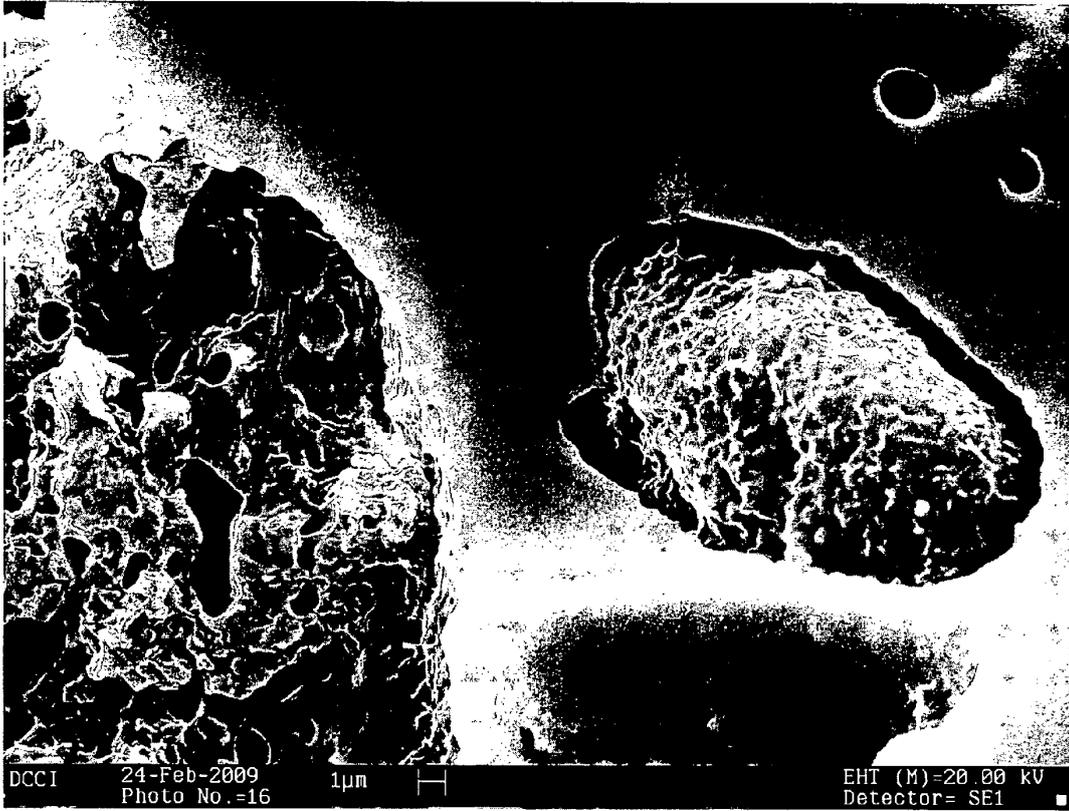


Fig. 16

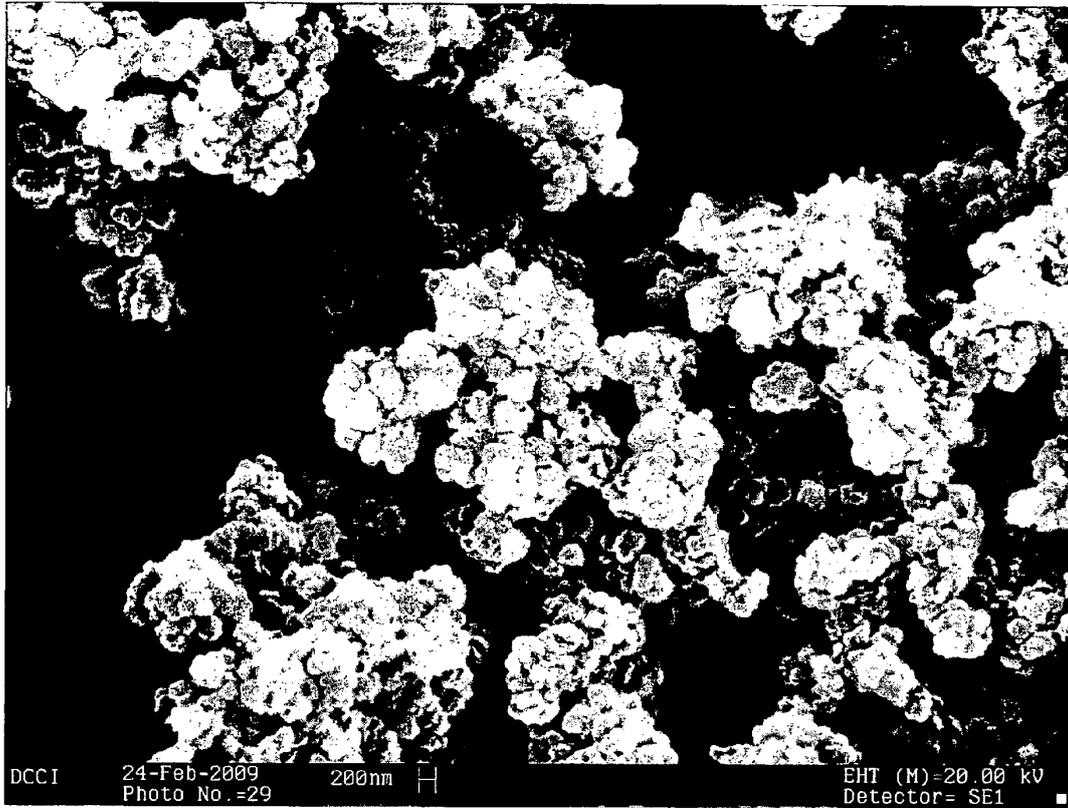


Fig. 17

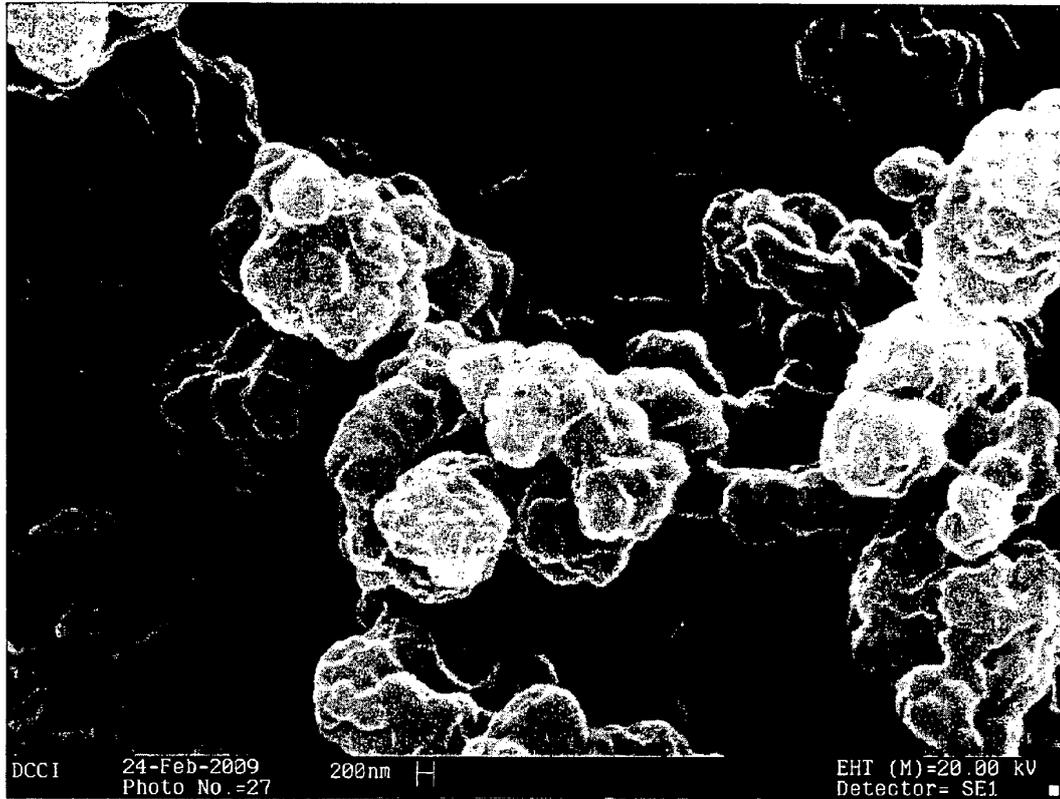


Fig 18