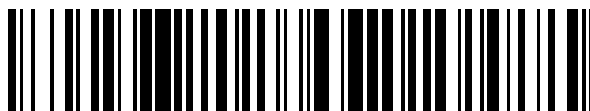


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 929**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2006 E 06720247 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 1843755**

54 Título: **Sistema de administración de retención gástrica y liberación controlada**

30 Prioridad:

01.02.2005 US 649436 P

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

14.07.2015

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
240 CEDAR KNOLLS ROAD
CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US**

72 Inventor/es:

**LIAO, JUN;
LIU, PUCHUN;
DINH, STEVEN;
SINGH, BRAHMA;
MAJURU, SHINGAI;
BHARGAVA, PRATEEK N. y
DHOOT, NIKHIL**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 540 929 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de retención gástrica y liberación controlada

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un sistema de administración de retención gástrica y/o liberación controlada que incluye un compuesto de agente de administración.

Antecedentes de la invención

10 Los medios convencionales para administrar fármacos están a menudo gravemente limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Normalmente, estas barreras las impone el entorno a través del cual se produce la administración, el entorno de la diana para la administración y/o la propia diana. Los ejemplos de barreras físicas incluyen la piel, bicapas lipídicas y diversas membranas de órganos que son relativamente impermeables a determinados fármacos pero que deben atravesarse antes de alcanzar una diana, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero no se limitan a, variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas de degradación. Estas barreras son de particular importancia en el diseño de sistemas de administración oral. La administración oral de muchos fármacos requiere a menudo que se administren mayores cantidades de fármaco que si el fármaco se administrase por una vía diferente.

15 Además de estas barreras físicas, hay barreras con respecto al sitio de absorción del agente activo. Determinados agentes no sólo se absorben en el estómago o en el intestino delgado y el paso de partículas a través de esta zona se completa generalmente en el plazo de tres a cinco horas, independientemente del tamaño de partícula, la forma de dosificación (por ejemplo, líquida, microencapsulada) o la presencia de alimento. Este tiempo de tránsito puede proporcionar una ventana de oportunidad que es demasiado corta como para facilitar la absorción de cantidades terapéuticas de agente activo. Tales agentes requieren la administración de dosis frecuentes, una inconveniencia y un gasto para pacientes y médicos, y que a menudo da como resultado un no cumplimiento por parte del paciente y el fracaso de la terapia.

20 Las formas de dosificación de liberación controlada proporcionan normalmente una liberación prolongada de agentes activos y una tasa de administración constante de agentes activos. Sin embargo, a menudo es preferible administrar el agente activo a un sitio o sitios seleccionados como diana, tales como el estómago, duodeno o intestino delgado.

25 Las patentes previas y las solicitudes publicadas describen varias formulaciones que se retienen en el estómago durante periodos de tiempo prolongados. Véanse, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.797.283, la patente estadounidense n.º 4.851.232, la patente estadounidense n.º 4.871.548, la patente estadounidense n.º 4.767.627, la patente estadounidense n.º 5.443.843, la patente estadounidense n.º 5.007.790, la patente estadounidense n.º 5.582.837, la solicitud internacional publicada n.º WO 99/07342, la patente estadounidense n.º 4.290.426, la patente estadounidense n.º 5.256.440, la patente estadounidense n.º 4.839.177, la patente estadounidense n.º 5.780.057, el documento U.S. 5.534.263 y las patentes estadounidenses n.ºs 3.845.770, 3.995.631, 4.034.756, 4.111.202, 30 4.320.755, 4.327.725, 4.449.983, 4.765.989, 4.892.778, 4.940.465, 4.915.949 y 5.126.142.

35 El documento WO 00/48589 se refiere a formas de dosificación oral sólidas que comprenden heparina en combinación con un portador; el documento WO 2004/080401 se refiere a terapias con insulina por vía oral; el documento EP 1424069 describe formas de dosificación de fármaco que se retienen en el estómago y administran gradualmente fármacos poco solubles o materia particulada insoluble a lo largo de un periodo de tiempo de varias horas; el documento US 2004/0001887 se refiere a composiciones bioadhesivas, bioerosionables para la liberación controlada y extendida de agentes activos; el documento US 2003/0152622 se refiere a formas de dosificación oral de liberación controlada de diuréticos; el documento WO 03/035041 describe formas de dosificación oral de retención gástrica con liberación de fármaco restringida en el tracto gastrointestinal inferior. Lee, J.W. *et al.* "Bioadhesive-based dosage forms: The next generation". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 89, 7(2000): 850-866, describen formas de dosificación a base de bioadhesivo. El documento US 2004/0180088 se refiere a un sistema de administración de fármaco controlado de retención gástrica que tiene un patrón de liberación bifásico. Makeni Chemicals Ltd. Technical Data Sheet of Kollidon® 90F (2004), da a conocer polivinilpirrolidona como aglutinante en gránulos y comprimidos. Bühler, V. "Kollidon®: Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry". BASF 4ª ed. (1998): 36, da a conocer el peso molecular de Kollidon®. Chawla, G., *et al.* "Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption". *Pharmaceutical Technology*, julio de 2003: 50-68, describen sistemas de administración de fármaco de gastroretención para mejorar la biodisponibilidad de fármacos que presentan absorción específica de sitio.

40 Sigue habiendo una necesidad de formulaciones farmacéuticas orales de agentes activos que proporcionen administración prolongada y controlada en zonas del tracto gastrointestinal, particularmente para agentes que necesitan retenerse en el estómago y/o que normalmente no están biodisponibles por vía oral.

Sumario de la invención

El problema de la presente invención se soluciona basándose en las reivindicaciones 1 a 14. La presente invención proporciona una composición farmacéutica de dos capas que comprende una capa que comprende un agente biológicamente activo, un compuesto de agente de administración, un polímero de control de la liberación, y una segunda capa que comprende un polímero hinchable. El agente activo que se incorpora en composiciones farmacéuticas de la presente invención es heparina, y el compuesto de agente de administración es ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino) caprílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas que contienen un polímero hinchable se retienen en el estómago durante un periodo de tiempo prolongado, administrando de ese modo más agentes activos a través del estómago que una composición similar sin el polímero hinchable o microadhesivo. Debido a que los agentes activos en presencia de un compuesto de agente de administración generalmente se absorben mejor en el estómago que en otras zonas del tracto gastrointestinal, la retención de la composición farmacéutica en el estómago da como resultado una absorción y biodisponibilidad mejoradas del agente activo.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica se administra por vía oral. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden administrarse una vez al día, una vez a la semana o una vez al mes. En otras realizaciones, las formulaciones pueden administrarse más frecuentemente, por ejemplo dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

Una realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oral que es una formulación de dos capas, tal como un comprimido o comprimido oblongo, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo, y al menos un agente de administración. Una capa contiene el agente activo, el agente de administración y un polímero de control de la liberación (por ejemplo, un poli(óxido de etileno), que tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 200.000). La segunda capa contiene un polímero hinchable (por ejemplo, poli(óxido de etileno) que tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 7.000.000). En diversas realizaciones, esta formulación proporciona, tras su ingestión por un ser humano, uno o más de lo siguiente:

(a) una absorción del agente activo que comienza en de aproximadamente 15 a 30 minutos desde la administración que dura al menos aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 3,0 horas o aproximadamente 6,0 horas tras la administración;

(b) una forma de dosificación que aumenta aproximadamente de tamaño en al menos de aproximadamente el 10 al 15%, aproximadamente duplica su tamaño, mientras se encuentra en el estómago en el plazo de 30 minutos desde la administración;

(c) proporciona un perfil de liberación sostenida de agente activo durante la mayoría de la duración mientras la dosificación permanece en el estómago; o

(d) permanece en el estómago durante al menos 4 horas, 6 horas o 12 horas y/o hasta 24 horas, preferiblemente mientras permanece sustancialmente intacta.

Una realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende (a) una primera capa que contiene un agente activo farmacéuticamente aceptable, metabolito o profármaco del mismo, al menos un agente de administración y un polímero de control de la liberación y (b) una segunda capa que comprende un polímero hinchable, estando dicho polímero hinchable en una cantidad suficiente como para hincharse hasta un tamaño aceptable para su retención dentro del estómago durante hasta 1,5 horas, o hasta 3 horas, o hasta 6 horas. Realizaciones adicionales de la presente invención pueden contener un hidroatrayente.

En una realización, el polímero hinchable es poli(óxido de etileno) que tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 9.000.000 Dalton (por ejemplo, 7.000.000 Dalton). En una realización, el polímero de control de la liberación es poli(óxido de etileno) que tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 100.000 - 300.000 Dalton (por ejemplo, 200.000 Dalton).

Descripción detallada de la invenciónDefiniciones

El término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular tal como se determina por un experto habitual en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o se determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1, o más de 1 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. De manera alternativa, "aproximadamente" con respecto a las formulaciones puede significar un intervalo de hasta el 10%, preferiblemente de hasta el 5%.

Los términos "alquilo", "alquenilo", "alcoxilo", "alquileno", "alquenileno", "alquil(arileno)" y "aril(alquileno)" incluyen grupos alquilo, alquenilo, alcoxilo, alquileno, alquenileno, alquil(arileno) y aril(alquileno) lineales y ramificados, respectivamente.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a compuestos o composiciones que pueden tolerarse fisiológicamente y no producen normalmente una reacción no deseada alérgica o similar, tal como molestias gástricas, mareo, cuando se administra a un mamífero.

5 El término “agente activo” tal como se usa en el presente documento incluye racémicos así como sus enantiómeros ópticamente puros. El término “agente activo” también incluye solvatos, metabolitos activos, profármacos y todos los hidratos y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Una “cantidad eficaz de agente activo” significa la cantidad de agente activo, sal o sales, sus solvatos, metabolitos activos, profármacos o racematos o enantiómeros de los mismos que, cuando se administran a un mamífero para tratar o prevenir un estado, trastorno o afección es suficiente como para efectuar tal tratamiento o prevención. La “cantidad eficaz” variará dependiendo del principio activo, el estado, el trastorno o la afección que va a tratarse y su gravedad, y de la edad, el peso, el estado físico y la capacidad de respuesta del mamífero que va a tratarse. Una “cantidad eficaz de agente de administración” se refiere a una cantidad del agente de administración que promueve la absorción de una cantidad deseada del agente activo a partir, por ejemplo, del tracto gastrointestinal.

15 Una “cantidad eficaz de la formulación farmacéutica” es una cantidad de la formulación farmacéutica descrita que es eficaz para tratar o prevenir un estado en un sujeto al que se le administra a lo largo de un periodo de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado. Generalmente, una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica incluye cantidades de agente activo, que cuando se administra con al menos un agente de administración, trata o previene el estado deseado a lo largo de un periodo de tiempo deseado (es decir, una cantidad eficaz de agente de administración y una cantidad eficaz de agente activo).

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar” incluye uno o más de lo siguiente:

(a) detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de un trastorno) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de un trastorno;

(b) mitigar o aliviar al menos un síntoma de un trastorno en un mamífero; o

25 (c) mitigar o aliviar la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un mamífero incluyendo los que son en respuesta a un estímulo dado (por ejemplo, presión, lesión tisular o temperatura fría). El término “tratar” también incluye prevenir profilácticamente, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, paliar, mejorar o afectar a un estado (por ejemplo, una enfermedad), los síntomas del estado o la predisposición hacia el estado.

30 Los términos “liberación sostenida”, “liberación prolongada” o “de acción larga” tal como se usa en el presente documento se refiere a la liberación de un principio activo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado que conduce a concentraciones plasmáticas pico inferiores y a una T_{max} prolongada en comparación con formulaciones de “liberación inmediata” o “liberación regular” del mismo principio activo.

El término “biodisponibilidad” se refiere a la tasa y al grado en el que el principio activo o resto activo se absorbe a partir de un producto farmacológico y se vuelve disponible de manera sistemática.

35 El término “polimorfo” se refiere a las formas cristalográficamente distintas de una sustancia.

El término “hidrato” tal como se usa en el presente documento incluye (i) una sustancia que contiene agua combinada en la forma molecular y (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización o un material cristalino que contiene agua libre.

40 El término “SNAC” tal como se usa en el presente documento se refiere a ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino) caprílico y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal de monosodio y disodio. El término “ácido libre de SNAC” se refiere a ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino) caprílico. A menos que se indique de otro modo, el término “SNAC” se refiere a todas las formas de SNAC, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de SNAC, tales como el trihidrato de SNAC y las descritas en las solicitudes provisionales estadounidenses n.ºs 60/619.418 y 60/569.476. El término “trihidrato de SNAC” tal como se usa en el presente documento se refiere a una forma cristalina de SNAC en la que se asocian tres moléculas de agua con cada molécula de SNAC. SNAC puede prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en la patente estadounidense n.º 5.650.386 y las publicaciones internacionales n.ºs WO 00/46182 y WO 00/59863.

50 El término “SNAD” tal como se usa en el presente documento se refiere a ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino) decanoico y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal de monosodio. A menos que se indique de otro modo, el término “SNAD” se refiere a todas las formas de SNAD, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de SNAD.

El término “4-MOAC” se refiere a ácido 8-(N-2-hidroxí-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo. A menos que se indique de otro modo, el término “4-MOAC” se refiere a todas las formas de 4-MOAC, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de 4-MOAC.

El término "5-CNAC" se refiere a ácido N-(8-[2-hidroxi-5-clorobenzoil]-amino) octanoico (también conocido como ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico) y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal de monosodio. A menos que se indique de otro modo, el término "5-CNAC" se refiere a todas las formas de 5-CNAC, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de 5-CNAC.

- 5 El término "4-CNAB" se refiere a 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzoil)amino]butanoato (también conocido como ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)amino]butanoico) y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal de monosodio. A menos que se indique de otro modo, el término "4-CNAB" se refiere a todas las formas de 4-CNAB, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de 4-CNAB. El término "4-CNAB de sodio" y "4-CNAB de monosodio" se refieren a 4-[(2-hidroxi-4-clorobenzoil)amino]butanoato de monosodio, incluyendo la forma anhidra, el monohidrato y solvatos de isopropanol del mismo y formas amorfas y polimórficas del mismo (incluyendo las descritas en la publicación internacional n.º WO 03/057650), a menos que se indique de otro modo.

El término "solvato" tal como se usa en el presente documento incluye un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con moléculas o iones de un agente de administración o agente activo.

- 15 El término "agente de administración" se refiere a cualquiera de los compuestos de agente de administración dados a conocer o incorporados como referencia en el presente documento.

- 20 El término "polímero de control de la liberación" incluye polímeros, preferiblemente de peso molecular de bajo a medio que permiten una erosión superficial gradual del complejo de agente activo-agente de administración, permitiendo por tanto que este complejo entre intacto en el estómago y/o el intestino delgado, y permitiendo por tanto que el agente activo entre en la circulación sistémica. Estos polímeros deben ser ligeramente solubles en agua y permitir que entre agua en el complejo de agente activo-agente de administración. Los polímeros representativos incluyen (poli(óxido de etileno) y derivados de celulosa de bajo peso molecular, tales como Klucel.

El término "polímero hinchable" se refiere a polímeros de alto peso molecular y que tienen preferiblemente una fuerte resistencia a las fuerzas de cizalladura de los procesos digestivos del estómago, que se expanden cuando se consumen por vía oral para proporcionar retención gástrica.

25 Sistema de administración de fármaco de gastrorretención

- 30 Un sistema de administración de fármaco de gastrorretención (GRDDS) también puede denominarse dispositivo o forma de dosificación de retención gástrica. A menudo incorpora un sistema de administración controlada que puede retenerse en el estómago durante un periodo de tiempo prolongado, normalmente de desde 4 horas hasta 24 horas, durante el cual libera de manera continua el/los agente(s) activo(s) en el estómago de manera controlada. Los agentes activos liberados pueden absorberse en el estómago o dispersarse desde el estómago hasta el duodeno o intestino delgado donde pueden absorberse.

- 35 El GRDDS puede aumentar la absorción y mejorar el efecto terapéutico de fármacos caracterizados por una ventana de absorción limitada y estrecha en la parte superior del tracto GI, así como en fármacos destinados a tratar enfermedades locales en el estómago y el duodeno. Tales enfermedades incluyen úlceras gástricas, mucositis inducida por quimioterapia e inducida por radioterapia o infección con un microorganismo, tal como *Helicobacter pylori*. Estas formas de administración podrían usarse para dirigir y retener agentes quimioterápicos en el estómago, tracto gastrointestinal superior y órganos asociados (por ejemplo, páncreas, hígado), aumentando de ese modo la eficacia del tratamiento contra el cáncer en estas zonas. Además, la forma de administración de retención y liberación controlada podría ser útil para fines de diagnóstico, y usarse para administrar sulfato de bario, otros colorantes radiopacos o trazadores radiactivos, tales como I_{131} , sales de galio.

- 40 Las formas de dosificación oral convencionales atraviesan el tracto GI y proporcionan una concentración de fármaco específica en la circulación sistémica sin ofrecer ningún control sobre la administración del fármaco. El sitio de administración de fármaco es incierto. En comparación con la forma de dosificación convencional, el GRDDS es generalmente un sistema de administración de fármaco de liberación más controlada. El sitio de administración de fármaco se localiza en el estómago y la liberación del fármaco está diseñada a menudo para producirse de manera controlada. Estas ventajas se vuelven incluso más significativas para un fármaco que tiene una ventana de absorción relativamente estrecha. En comparación con la absorción insignificante del fármaco liberado a partir de una forma de dosificación convencional en la región que precede a la ventana de absorción, el fármaco disuelto se libera de manera continua desde el GRDDS en el estómago y se absorbe de manera continua a través de la ventana de absorción, dando como resultado un tiempo de absorción mucho más largo y por tanto una mayor biodisponibilidad del fármaco. El patrón de motilidad gastrointestinal afecta a la retención gástrica de GRDDS. Existen dos patrones distintos, correspondientes a los estados de ayuno y alimentado. El estado alimentado se induce inmediatamente tras la ingestión de alimento y persiste siempre que quede alimento, normalmente de tres a cuatro horas. El alimento se mezcla y se digiere parcialmente. A medida que el estómago experimenta
- 45
- 50
- 55
- contracciones, el material digerido se descarga al interior del intestino delgado y el alimento no digerido retrocede para su digestión adicional. Al final del periodo digestivo, el estómago entra en el estado de ayuno. En el estado de ayuno, el estómago comienza un ciclo denominado CMMI (complejo motor migratorio interdigestivo), que incluye cuatro fases. El tiempo de ciclo total es de aproximadamente una a dos horas. Todo el contenido, si no es

demasiado grande, se expulsa del estómago por las intensas contracciones (ondas de barrido) que se producen durante la fase III.

5 Puede diseñarse una forma de dosificación de retención gástrica basándose en una variedad de mecanismos tales como flotabilidad, tamaño y bioadhesión, para lograr retención gástrica. Los sistemas de flotación tienen suficiente flotabilidad como para flotar sobre el contenido gástrico y permanecer en el estómago durante un periodo prolongado. Los sistemas bio/mucoadhesivos se adhieren a la superficie de células epiteliales gástricas, o mucina, y prolongan la retención gástrica aumentando la intimidad y duración del contacto entre el GRDDS y la membrana biológica.

10 Sistemas de alta densidad, que tienen una densidad de $\sim 3 \text{ g/cm}^3$, se retienen en el cuerpo del estómago, que anatómicamente está por debajo del esfínter pilórico, y pueden resistir sus movimientos peristálticos. La densidad umbral para tal GRDDS es de 2,4 - 2,8 g/cm^3 . Se formulan sistemas de hinchamiento/expandibles con polímeros expandibles. Para una administración fácil, se fabrican en formas de dosificación razonablemente pequeñas. Tras el contacto con fluido gástrico, el polímero absorbe agua y se hincha hasta un gran tamaño que impide que el GRDDS pase a través del píloro. Puede lograrse liberación sostenida/controlada seleccionando un polímero con peso molecular y propiedades de hinchamiento apropiados. El sistema hinchado finalmente perderá su integridad debido a pérdida de resistencia mecánica provocada por abrasión o erosión. Puede disolverse, erosionarse o disgregarse en fragmentos pequeños en presencia de jugo gástrico. Tras completarse la liberación del fármaco, se eliminará de manera completa y segura del tracto GI por el organismo.

Compuestos de agente de administración

20 En la presente invención, el agente de administración es SNAC. En una realización, el agente de administración es una sal de sodio de SNAC. En una realización, el agente de administración es la sal de disodio de SNAC.

25 También se describen agentes de administración de la presente invención en las solicitudes estadounidenses publicadas n.^{os} 20040110839, 20040106825, 20040068013, 20040062773, 20040022856, 20030235612, 20030232085, 20030225300, 20030198658, 20030133953, 20030078302, 20030072740, 20030045579, 20030012817, 20030008900, 20020155993, 20020127202, 20020120009, 20020119910, 20020102286, 20020065255, 20020052422, 20020040061, 20020028250, 20020013497, 20020001591, 20010039258 y 20010003001. También se describen agentes de administración de la presente invención en las publicaciones internacionales n.^{os} WO 2004/4104018, WO 2004080401, WO 2004062587, WO 2003/057650, WO 2003/057170, WO 2003/045331, WO 2003/045306, WO 2003/026582, WO 2002/100338, WO 2002/070438, WO 2002/069937, WO 02/20466, WO 02/19969, WO 02/16309, WO 02/15959, WO 02/02509, WO 01/92206, WO 01/70219, WO 01/51454, WO 01/44199, WO 01/34114, WO 01/32596, WO 01/32130, WO 00/07979, WO 00/06534, WO 00/06184, WO 00/59863, WO 00/59480, WO 00/50386, WO 00/48589, WO 00/47188, WO 00/46182, WO 00/40203, WO 99/16427, WO 98/50341, WO 98/49135, WO 98/34632, WO 98/25589, WO 98/21951, WO 97/47288, WO 97/31938, WO 97/10197, WO 96/40076, WO 96/40070, WO 96/39835, WO 96/33699, WO 96/30036, WO 96/21464, WO 96/12475 y WO 9612474.

30 Los compuestos de agente de administración representados como ácidos carboxílicos pueden estar en forma del ácido carboxílico o sales del mismo. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como de sodio (por ejemplo, sales de monosodio y disodio), potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como de magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferiblemente, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales de monosodio y sales de disodio. Las sales pueden ser también solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

40 Los compuestos de agentes de administración representados como aminas pueden estar en forma de la amina libre o sales de la misma. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de sodio, sales de sulfato, sales de clorhidrato, sales de fosfato, sales de fluoruro, sales de carbonato, sales de tartrato, oxalatos, óxidos, formiatos, acetato o citrato.

45 Las sales de los compuestos de agentes de administración de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sales de sodio disolviendo el compuesto de agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido de sodio acuoso.

50 Cuando el agente de administración tiene un resto amina y un resto ácido carboxílico, pueden usarse poliaminoácidos y péptidos que comprenden uno o más de estos compuestos. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tenga al menos un grupo amina libre e incluye aminoácidos que se producen de manera natural y sintéticos. Los poliaminoácidos son cualquier péptido (que son dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace peptídico) o son dos o más aminoácidos unidos por un enlace formado por otros grupos que pueden estar unidos, por ejemplo, por una unión éster o anhídrido. Los péptidos pueden variar en longitud desde dipéptidos con dos aminoácidos hasta polipéptidos con varios cientos de aminoácidos. Uno o más de los aminoácidos o unidades peptídicas pueden acilarse o sulfonarse.

55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden derivarse de aminoácidos y pueden prepararse

fácilmente a partir de aminoácidos mediante métodos dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica, tales como los descritos en las publicaciones internacionales n.^{os} WO96/30036, WO97/36480, WO00/06534, WO00/46812, WO00/50386, WO00/59863, WO01/32596 y WO00/07979 y las patentes estadounidenses n.^{os} 5.643.957, 5.650.386 y 5.866.536.

- 5 Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar el aminoácido individual con el agente de modificación de amina o acilación apropiado, que reacciona con un resto amino libre presente en el aminoácido para formar amidas. Pueden usarse grupos protectores para evitar reacciones secundarias no deseadas tal como conocerán los expertos en la técnica. Con respecto a los grupos protectores, se hace referencia a T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York (1981).
- 10 El compuesto de agente de administración puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos sólidos, solo o unido en tándem. Los sistemas de disolventes de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, acetato de etilo, heptano, agua, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. El fraccionamiento puede realizarse sobre un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; cromatografía de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua o un tampón apropiado como fase móvil. Cuando se realiza una cromatografía de intercambio iónico, se emplea preferiblemente un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

Agentes activos

El agente biológicamente activo de la presente invención es heparina.

20 Polímeros hinchables

En realizaciones de la presente invención, una composición farmacéutica comprende un agente activo, un agente de administración y al menos un polímero hinchable.

- 25 Un polímero hinchable es un polímero que se expande tras su ingestión de manera que la composición farmacéutica se retiene en el estómago durante 30 minutos, 90 minutos, 4 horas, 6 horas, 12 horas o 24 horas o más tras la administración. Por ejemplo, el polímero hinchable puede provocar que la composición farmacéutica aumente de tamaño el 10%, el 15%, el 50%, el 100% o el 200% o más en comparación con su volumen antes de la ingestión.

- 30 Generalmente son más deseables mayores pesos moleculares de los polímeros puesto que proporcionan una velocidad de hinchamiento más rápida, un mayor tamaño hinchado y una resistencia mecánica más fuerte. En una realización de la presente invención, los polímeros hinchables tienen un peso molecular superior a 50.000 Dalton. En otra realización, el polímero hinchable tiene un peso molecular superior a 200.000 Dalton. En otra realización, el polímero hinchable tiene un peso molecular superior a 7.000.000 Dalton.

Los polímeros hinchables incluyen un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileno), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona; un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico, tal como un copolímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, almidón y polímeros a base de almidón.

- 35 Los ejemplos de poli(óxidos de alquileno) incluyen polímeros que contienen como unidad óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de etileno u óxido de propileno. Estos polímeros pueden consistir totalmente en cualquiera de las unidades anteriores (como monómero), combinaciones de cualquiera de las unidades anteriores, tales como un copolímero. En una realización, el polímero hinchable es un copolímero de bloque en el que una de las unidades de repetición consiste en óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de etileno u óxido de propileno.

- 40 Los ejemplos de polímeros de celulosa incluyen celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa) y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de polisacáridos incluyen dextrano, goma xantana, goma gellan, goma welan, goma rhamsan, alginato de sodio, alginato de calcio, quitosano, gelatina y maltodextrina.

- 45 Los ejemplos de polímeros a base de almidón incluyen copolímeros de injerto de almidón hidrolizado-poliacrilonitrilo, compolímeros de almidón-acrilato-acrilamida.

- 50 Los polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen PolyOX 303TM (poli(óxido de etileno), peso molecular 7.000.000); PolyOX WSR N-12K (poli(óxido de etileno), peso molecular 1.000.000), PolyOX WSR N-60K, (poli(óxido de etileno), peso molecular 2.000.000), PolyOX WSR 301 (poli(óxido de etileno), peso molecular 4.000.000), polyOX WSR Coagulant, PolyOX WSR 303, PolyOX WSR 308, NFgradeTM (poli(óxido de etileno) peso molecular 1.000.000); PolyOX WSR N80TM (poli(óxido de etileno), peso molecular 200.000); Methocel F4MTM (hidroxipropilmetilcelulosa); Methocel A15C (metilcelulosa), Methocel A18MTM, Methocel K4MTM (hidroxipropilmetilcelulosa 2208), Methocel K100TM (hidroxipropilmetilcelulosa 2910) Methocel E10MTM (hidroxipropilmetilcelulosa 2910), Methocel E4MTM (hidroxipropilmetilcelulosa); Methocel K15MPTM (hidroxipropilmetilcelulosa); cada uno disponible de Dow Chemical Company, Midland, MI.

- 5 Otros ejemplos de polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen goma de celulosa BLANOSE[®], incluyendo goma de celulosa Blanose, grado 7H4 (carboximetilcelulosa sódica), ECN7 Pharmaceutical Grade[™] (etilcelulosa); y ECN22 Pharmaceutical Grade[™] (etilcelulosa); Klucel HF[™] (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 1.150.000); Klucel NF[™] (hidroxipropilcelulosa); Klucel MF (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 850.000), Klucel GF (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 370.000), Klucel JF (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 140.000), Klucel LF (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 95.000), Klucel EF (hidroxipropilcelulosa, peso molecular 80.000) y Natrosol 250HX (hidroxietilcelulosa), cada uno disponible de Hercules Incorporated, Wilmington, DE (suministrados por Aqualon).
- 10 Otros ejemplos de polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen L-HPC Grade 11[™] (hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución), disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., por medio de Biddle Sawyer Corp., Nueva York, NY;
- Otros ejemplos de polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen Primellose[™] (crocarmelosa sódica); Monkey 4[™] (glicolato sódico de almidón); cada uno (disponible de Avebe, por medio de Generichem Corporation, Totowa, NJ);
- 15 Otros ejemplos de polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen Carbopol 974P[™] (poli(ácido acrílico) reticulado con polialqueniéteres o divinilglicol); Carbopol 934P (poli(ácido acrílico)); Carbopol 971P (poli(ácido acrílico) reticulado con polialqueniéteres o divinil glicol); cada uno disponible de Noveon, Inc., Cleveland, OH.
- Otros ejemplos de polímeros hinchables disponibles comercialmente incluyen poli(alcoholes vinílicos) disponibles de DuPont, tales como Elvanol[®] 71-30, Elvanol[®] 85-30, Elvanol[®] 50-42 y Elvanol[®] HV.
- 20 La adición de hidroatraymentes puede mejorar significativamente las propiedades de hinchamiento de una forma de dosificación de gastrorretención, y por tanto puede constituir un polímero hinchable. Los ejemplos de hidroatraymentes que pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen poli(ácido acrílico) reticulado, polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa reticulada, gránulos de almidón, carboximetilalmidón sódico, alginatos, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC,
- 25 sustitución del 10-13% en peso, Shin-Etsu Chemical Company, Ltd, distribuida por Biddle Sawyer), crocarmelosa sódica (Primellose) (Avebe, distribuida por Generichem), glicolato sódico de almidón (Avebe, distribuido por Generichem), fosfatos de sodio, tales como fosfato de disodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido tánico, azúcares (por ejemplo, manitol, sacarosa, lactosa, fructosa, sorbitol) y aminoácidos naturales.
- 30 Polímeros de control de la liberación
- En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica comprende un agente activo, un agente de administración y al menos un polímero de control de la liberación. La composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, del 1 al 60% en peso del polímero de control de la liberación.
- 35 En una realización adicional de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un agente activo, un agente de administración, un polímero hinchable y al menos un polímero de control de la liberación. En una realización de la presente invención, el polímero de control de la liberación permite que la composición farmacéutica se libere en su superficie. En tales realizaciones, la disolución del comprimido o la forma de dosificación en la superficie reduce el aumento de volumen provocado por el polímero hinchable.
- 40 Los ejemplos de polímeros de control de la liberación incluyen, por ejemplo, poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), alginato, quitosano, polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa y polisacáridos.
- Los polímeros de control de la liberación se seleccionan a menudo de la misma clase que los polímeros hinchables, pero tienen viscosidad y pesos moleculares menores. Algunos polímeros tanto expanden la composición farmacéutica como controlan la liberación de la composición. Por consiguiente, un polímero puede ser tanto un polímero hinchable como un polímero de control de la liberación.
- 45 Los polímeros de control de la liberación disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, PolyOX WSR N750 (poli(óxido de etileno), peso molecular 300.000), PolyOX WSR N80 (poli(óxido de etileno), peso molecular 200.000) y PolyOX WSR N10 (poli(óxido de etileno), peso molecular 100.000), Methocel A15-LV, Methocel A4CP, Methocel A15CP, y Cellosize WP y Cellosize QP disponibles de Dow Chemical Company, Midland, MI.
- 50 Otros polímeros de control de la liberación disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, Natrosol 250 (hidroxietilcelulosa), Klucel JF, Klucel LF y Klucel EF disponibles de Hercules Incorporated, Wilmington, DE (suministrados por Aqualon); Ptosan UP CL/G, Pronova UP LVG, Pronova UP MVG, Pronova UP MVM y Pronova UP LVM, disponibles de FMC Biopolymer, Filadelfia, PA; Gohsenol N, Gohsenol A, Gohsenol G, Gohsenol K disponibles de Nippon Gohsei, Osaka, Japón; Kollidon F, disponible de BASF Corp., Florham Park, NJ.

Mucoadhesivos

En realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica incluye un mucoadhesivo. El mucoadhesivo facilita la retención en el estómago mediante unión a la superficie mucosa del estómago, o mediante asociación con el revestimiento mucoso.

- 5 Los ejemplos de mucoadhesivos incluyen un poli(ácido acrílico) o poliacrilato opcionalmente reticulado con alilsacarosa, alil éteres de sacarosa, alilpentaeritritol, pentaeritritol o divinilglicol; un polímero de carboxilvinilo; una polivinilpirrolidona (PVP); poli(alcohol vinílico); carboximetilcelulosa (CMC) sódica; un polímero de dextrano; un copolímero de poli(metil vinil éter) y anhídrido maleico; hidroximetilcelulosa; metilcelulosa; una goma tragacanto; un ácido algínico; gelatina; goma arábica; y un polisacárido opcionalmente interrumpido con una unidad de D-glucosamina con uniones β -(1-4) y/o una unidad de N-acetil-D-glucosamina, y mezclas de los mismos.

10 En una realización, el mucoadhesivo es Carbopol[®] 934 P. En una aplicación de esta realización, se añade el 5% en peso de Carbopol[®] 934 P a una composición de SNAC/heparina y se prepara como comprimidos.

En una realización alternativa, el mucoadhesivo es quitosano. En una aplicación de esta realización, se añade el 5% de quitosano a una composición de SNAC/heparina y se prepara como comprimidos.

15 Diseño de la forma de dosificación

- La velocidad de hinchamiento, el tamaño hinchado y la resistencia mecánica de la formulación farmacéutica son factores que deben considerarse en el diseño de la forma de dosificación. Con respecto al tamaño, el diámetro del píloro varía entre individuos desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 cm, siendo en promedio de aproximadamente 2 cm. Se notificó que el diámetro en reposo medio en seres humanos era de $12,8 \pm 7,0$ mm. Comprimidos no disgregados que tienen tamaños de hasta 13 mm de diámetro se vacían generalmente desde el estómago. Cuanto mayor es el tamaño, más tiempo se retendrán las formas de dosificación. Comprimidos mayores de 11 mm tienden a vaciarse sólo durante el CMMI. En realizaciones de la presente invención, se fijó que el tamaño de la composición farmacéutica alcanzara 2 - 2,5 cm antes del CMMI en esos pacientes.

- 20 Con respecto a la velocidad/tiempo de hinchamiento, realizaciones que no incluyen polímeros hinchables permanecen en el estómago en promedio durante aproximadamente de 1 a 3 horas, dependiendo del tamaño inicial de la forma de dosificación. Hay una alta probabilidad de que la forma en expansión pueda pasar por el píloro antes de alcanzar el tamaño suficiente como para retenerse. Por tanto, se prefiere tener tiempos de hinchamiento inicial rápidos, preferiblemente hinchamiento en el plazo de 30 - 60 minutos.

- 25 Finalmente, con respecto a la resistencia mecánica, la forma de dosificación hinchada deber ser lo suficientemente rígida como para retenerse en el estómago antes de que se libere por completo el complejo de agente activo-agente de administración de fármaco.

- 30 Debido a la drástica diferencia de solubilidad en fluido gástrico de diversos agentes activos y agentes de administración de la presente invención, a menudo no es posible lograr la liberación simultánea del fármaco y el portador a través de un mecanismo de difusión en el que se basa el GRDDS en la técnica anterior. Por tanto, realizaciones de la presente invención incluyen polímero de control de la liberación que facilita la erosión superficial.

- 35 En una realización, el polímero hinchable era PolyOX WSR 303, el polímero de control de la liberación era PolyOX WSR N80, el agente activo era heparina y el agente de administración era la sal de sodio de SNAC.

Selección del polímero de hinchamiento

- 40 El polímero de hinchamiento desempeña un papel clave en el GRDDS expandible. Se ha notificado que numerosos polímeros pueden hincharse hasta un gran volumen. Sin embargo, los que estaban aprobados para uso farmacéutico son limitados. Hay principalmente tres categorías: (1) serie del poli(óxido de etileno), (2) serie de polisacáridos y (3) serie del poli(ácido acrílico). Los polímeros farmacéuticos usados más frecuentemente para GRDDS expandible fueron la serie del poli(óxido de etileno) (Alza, DepoMed) fabricada por Dow chemicals, tales como PolyOX 303[™] (M = 7.000 K), PolyOX N12K[™] (M = 1,000K) etc., y la serie de la celulosa (Teva, DepoMed) tal como Methocel K1 5PM[™], Methocel F4M[™], Metocel E4M[™] fabricados por Dow y BClucel HF (M = 1.150 K) proporcionado por Hercules.

Aplicaciones farmacéuticas de uso final

- 45 La presente invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado en un animal. Preferiblemente, se administra una cantidad eficaz de la composición para el tratamiento o la prevención de la enfermedad deseada o para lograr el efecto fisiológico deseado. Pueden encontrarse indicaciones específicas para agentes activos en el Physicians' Desk Reference (58^a ed., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), e incorporándose ambos como referencia. Los ejemplos de enfermedades y efectos fisiológicos que pueden tratarse o lograrse administrando una composición farmacéutica de la presente invención se exponen a continuación:

| | |
|---------------|---|
| Agente activo | Enfermedad y efecto fisiológico |
| Heparina | Trombosis, prevención de la coagulación sanguínea |

Tras la administración, el agente activo presente en la composición o forma unitaria de dosificación se capta en la circulación. La biodisponibilidad del agente puede evaluarse fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo un aumento del tiempo de coagulación sanguínea provocado por la heparina, o una disminución de los niveles de calcio circulantes provocada por la calcitonina. Alternativamente, pueden medirse directamente los niveles circulantes del propio agente activo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las partes se facilitan en peso a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1: Comprimidos/comprimidos oblongos de dos capas

10 Se prepara un comprimido oblongo de dos capas que tiene una combinación física de SNAC, heparina y polímero de control de la liberación en una capa, y un polímero hinchable en la otra capa. Esto se muestra en la figura 1.

15 En esta realización, se logra la liberación de heparina/SNAC a través de la erosión superficial del polímero de control de la liberación. Para mantener la heparina y el SNAC en proximidad estrecha a nivel molecular, la heparina y el SNAC se secan conjuntamente y se reducen a polvo antes de la combinación con el polímero de control de la liberación. El polímero hinchable se fija en otra capa, y es responsable del hinchamiento de las formas de dosificación. Se unieron estas dos capas entre sí por medio de los enlaces físicos formados durante la compresión.

Ejemplo 2 de referencia: Comprimidos/comprimidos oblongos de matriz

Se prepara un comprimido oblongo de una capa que tiene SNAC/heparina secados conjuntamente, un polímero de control de la liberación y un polímero hinchable. Esto se muestra en la figura 2.

20 Se comprimen los componentes para dar un comprimido o comprimido oblongo. Se logra la liberación de heparina/SNAC a través de la erosión superficial del polímero de control de la liberación.

Ejemplo 3 de referencia: Preparación de componentes de formulaciones farmacéuticas

Heparina/SNAC secados conjuntamente

25 Se disolvieron heparina (1,2508 g) y SNAC (3,2485 g) en 25 ml de agua desionizada. Se secó la disolución con flujo de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se secó adicionalmente a vacío la torta sólida obtenida durante 24 horas. Entonces se molió el sólido y se tamizó a través de un tamiz de 60 de malla. El polvo de heparina/SNAC secados conjuntamente contenía el 13,1% en peso de agua. Se mantuvo en desecante para su uso adicional.

Fluido gástrico simulado (SGF)

30 Se disolvió cloruro de sodio (2,0 g) en 800 ml de agua desionizada. Se ajustó la disolución a pH 1,2 con ácido clorhídrico (al 37%) y entonces se diluyó hasta 1000 ml con agua desionizada.

Fluido intestinal simulado (SIF)

35 Se disolvió fosfato de potasio monobásico (6,8 g) en 250 ml de agua desionizada. Se añadieron 77 ml de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 ml de agua desionizada a la disolución. Se ajustó la disolución a pH 6,8 con o bien hidróxido de sodio 0,2 N o bien ácido clorhídrico 0,2 N y entonces se diluyó hasta 1000 ml con agua desionizada.

Análisis mediante HPLC de heparina y SNAC

Se midió la concentración de heparina con una columna de SEC (PL aquagel-OH 30 8 μ m, 300 x 7,5 mm), fases móviles: sulfato de sodio 0,2 M (pH 5). Detector: UV 206 nm.

40 Se midió la concentración de SNAC con una columna Phenomenex (Luna 5u C18, 75 x 4,6 mm, 5 Micro), fases móviles: A, TFA al 0,1% en agua; B, TFA al 0,1% en acetonitrilo; detector: UV 280 nm.

Ejemplo 4 - Pruebas de hinchamiento

Se realizaron una serie de pruebas de hinchamiento con diversas combinaciones de polímero hinchable/hidroatrayente que contenían o bien PolyOX 308™ o bien Methocel K15PM™.

45 Se combinaron manualmente el componente de polímero hinchable y estearato de Mg (al 1% en peso). Se comprimió la combinación para dar un comprimido sencillo de caras planas en una prensa de Carver a una presión de 1000 psi. Los comprimidos así preparados oscilaban en peso entre 1000 \pm 50 mg con un diámetro de 13 \pm

0,05 mm y una altura / grosor de $6,5 \pm 0,25$ mm.

Se añadió el comprimido a 40 ml de SGF modificado (sin pepsina) en un vaso de precipitados de 50 ml, que se mantuvo a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Se sacó el comprimido a un tiempo dado con unas pinzas y se secó suavemente con una toallita Kimwipes. Se midieron el diámetro (D) y el grosor (T) con un calibre electrónico calibrado. Se calculó el volumen basándose en D y T. Se evaluó cualitativamente la resistencia del comprimido hinchado con las pinzas.

La figura 5 muestra los perfiles de hinchamiento de poli(óxido de etileno) de tres pesos moleculares diferentes en SGF a 37°C . Mayores pesos moleculares proporcionaron mayores velocidades de hinchamiento iniciales, volúmenes de hinchamiento y resistencia mecánica. PolyOX WSR 303, que tiene un peso molecular promedio de 7.000 K, proporcionó el mejor rendimiento de hinchamiento. Su volumen se duplicó en ~ 30 minutos y siguió aumentando hasta 4 - 4,5 veces en $\sim 3,5$ horas (tiempo máximo de la prueba) sin comprometer su integridad estructural. Se cree que esta formulación puede retenerse en el estómago durante mucho más tiempo que las 4 horas sometidas a prueba. Para PolyOX WSR N12K con un peso molecular promedio de 1.000 K, el hinchamiento fue significativamente más lento alcanzando ~ 3 veces el tamaño inicial en aproximadamente 3,5 horas. Comenzó a perder su resistencia mecánica a las 1 - 1,5 horas. PolyOX WSR N80, que tiene un peso molecular mucho menor, de 200 K, presentó un perfil de hinchamiento único. Se hinchó hasta $\sim 1,5$ veces en ~ 30 minutos con resistencia mecánica debilitada, entonces comenzó a perder volumen debido a disolución. La mayor parte del polímero estaba disuelto al final de la prueba (3,5 horas) y el volumen de la parte restante del comprimido hinchado era aproximadamente la mitad del original. Esta propiedad de hinchamiento única es útil en el control de la velocidad de liberación del fármaco y el portador a través de erosión superficial.

Se sometieron a prueba los efectos de hidroatrayentes sobre el hinchamiento de PolyOX WSR 303 en las mismas condiciones. Tal como se muestra en la tabla 1, la adición del 50% de diversos hidroatrayentes incluyendo L-HPC, Primejel (glicolato de almidón), Primellose (croscarmelosa sódica), Klucel (hidroxipropilcelulosa) o sus combinaciones no mejoró el hinchamiento del polímero. Se observó la misma tendencia para Methocel® K15PM (metilcelulosa), tal como se muestra en la figura 6. Basándose en el resultado de la prueba de hinchamiento, parece que Klucel no mejoró el rendimiento de hinchamiento de Methocel®.

Tabla 1 Hinchamiento de comprimidos con PolyOX WSR 303 que contienen diversos hidroatrayentes

A ---WSR 303 (100%), B ---WSR 303 (50%) + L-HPC (50%),
 C ---WSR 303 (50%) + Klucel HF (20%) + Primejel (30%);
 D---WSR 303 (50%) + Klucel HF (50%), E ---WSR 303 (50%) + Primejel (50%)
 F ---WSR 303 (50%) + Primellose (50%)

| T (min) | A V/V ₀ Resistencia | B V/V ₀ Resistencia | C V/V ₀ Resistencia | D V/V ₀ Resistencia | E V/V ₀ Resistencia | F V/V ₀ Resistencia |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 0 | 1 Fuerte | 1 Fuerte | 1 Fuerte | 1 Fuerte | 1 Fuerte | 1 Fuerte |
| 15 | 1,72 Fuerte | 1,81 Fuerte | 1,60 Fuerte | 1,69 Fuerte | 1,80 Fuerte | 1,73 Fuerte |
| 30 | 2,23 Fuerte | 2,1 Fuerte | 1,89 Fuerte | 1,90 Fuerte | 2,14 Fuerte | 1,96 Fuerte |
| 45 | 2,60 Fuerte | 2,5 Fuerte | 2,06 Fuerte | 2,10 Fuerte | 2,43 Fuerte | 2,31 Fuerte |
| 60 | 2,93 Fuerte | 2,82 Fuerte | 2,18 Fuerte | 2,20 Fuerte | 2,79 Fuerte | 2,51 Fuerte |
| 90 | | 3,1 Media | 2,23 Fuerte | 2,31 Fuerte | 3,05 Fuerte | 2,71 Fuerte |
| 150 | 3,8 Fuerte | (Erosión) | 2,73 Fuerte | 2,75 Fuerte | 4,42 Fuerte | 3,73 Fuerte |
| 19x60 | 8,46 Débil | Disgregado | 6,2 Media | 7,77 Débil | 9,9 Media | 4,95 Débil |
| 24X60 | | | | | | |

Para comprimidos tanto con PolyOX WSR 303™ como con Methocel® K15PM™, el efecto de la presión de compresión no fue significativo, tal como se muestra en las figuras 7 y 8.

Puede resultar eficaz el ajuste cuidadoso de la razón de Methocel®/Klucel o superdisgregante, tal como Primejel o Primellose, para lograr un hinchamiento inicial rápido pero generalmente comprometiéndolo la resistencia mecánica. Para solucionar estos problemas, se añadió algunas veces \sim el 4-5% de ácido tánico. Se realizó una prueba de hinchamiento con estas combinaciones y se enumeraron los resultados en la tabla 2.

Tabla 2 Efectos del ácido tánico y la presión sobre el hinchamiento de comprimidos a base de Methocel®

| Tiempo (min) | A | | B | | C | | D | | E | | F | | G* | | H | |
|--------------|---------------------|---|------------------|---|------------------|---|------------------|---|------------------|---|------------------|---|------------------|-----|------------------|---|
| | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F | V/V ₀ | F |
| 0 | 1 | F | 1 | F | 1 | F | 1 | F | 1 | F | 1 | F | 1 | F | 1 | F |
| 15 | Hinchado disgregado | | muy | | rápidamente, | | 1,6 | F | 1,85 | F | Disgregado | | 3,9 | D/F | 1,67 | F |
| | en 10-15 min | | | | | | en 10 min | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | 2,05 | F | 1,91 | F | | | 9,5 | D | 1,77 | F |
| 45 | | | | | | | 2,16 | F | 1,98 | F | | | 12,4 | D | 1,87 | F |
| 60 | | | | | | | 2,16 | F | 2,1 | F | | | Disgregado | | 1,89 | F |

T = Grosor; D = Diámetro; F = Fuerte; M = Media; D = Débil

• El V/V₀ es un valor estimado, la forma era irregular.

A: Methocel® (23,8%) + Primejel (71,4%) + ácido tánico (4,8%), 2 toneladas

B: Methocel® (23,7%) + Klucel (16,0%) + Primejel (53,3%) + ácido tánico (4%), 2 toneladas

C: Methocel® (26,7%) + Klucel (16,0%) + Primejel (53,3%) + ácido tánico (4%), 2 toneladas

D: Methocel® (15,9%) + Klucel (47,6%) + Primejel (31,7%) + ácido tánico (4,8%), 2 toneladas

E: Methocel® (30%) + Klucel (15%) + Primejel (55%), 0,75 toneladas

F: Methocel® (30%) + Klucel (15%) + Primejel (50,2%) + ácido tánico (4,8%), 0,75 toneladas

G: Methocel® (15,9%) + Klucel (47,6%) + Primejel (31,7%) + ácido tánico (4,8%), 0,75 toneladas

H: Methocel® (31,8%) + Klucel (31,7%) + Primejel (31,7%) + ácido tánico (4,8%), 0,75 toneladas

5 Tal como se muestra en la tabla, la mayoría de las combinaciones (formulaciones A, B, C, F y G) se hincharon muy rápidamente y perdieron su integridad drásticamente (10 - 15 min) debido a la presencia de los superdisgregantes. La adición de ácido tánico del 4-5% no pudo impedir la disgregación de los comprimidos. El ajuste cuidadoso de la razón pudo ayudar a mantener la integridad, sin embargo, el hinchamiento se vio comprometido (formulaciones D y H). La compresión tuvo un efecto significativo sobre el hinchamiento (formulaciones D y G). Cuanto menor es la presión de compresión, más rápido es el hinchamiento asociado con una pérdida más rápida de resistencia mecánica.

10 También se evaluó el efecto de la sal de fosfato inorgánico tal como fosfato de monosodio sobre el hinchamiento del comprimido con polímero. Tal como se muestra en la figura 9, diferentes combinaciones de PolyOX WSR 303™/Primejel o Primellose o Carbopol todas con el 5% de Na₂HPO₄ proporcionaron diferentes patrones de hinchamiento inicial. La adición del 20% de Primellose y el 5% de Na₂HPO₄ parecía mejorar el hinchamiento inicial del comprimido con Poli WSR 303™ sin comprometer la integridad. En 15 min, el comprimido de esta combinación se hinchó hasta 2,2 veces en comparación con ~ 1,7 veces para el comprimido con PolyOX WSR 303 sólo.

15 Tal como se mencionó anteriormente, pudo usarse PolyOX WSR N80™ de menor peso molecular como componente de aditivo para ajustar la velocidad de liberación del fármaco y el portador a través de erosión superficial. Se realizó una prueba para evaluar el efecto de la presencia del polímero sobre el hinchamiento de PolyOX WSR 303™ y Methocel® K15PM. Tal como se muestra en las tablas 3 y 4, tras la adición de hasta el 25% de PolyOX WSR N80™, tanto el perfil de hinchamiento como la resistencia mecánica de comprimidos de matriz de o bien PolyOX WSR 303™ o bien Methocel™ K15PM se mantuvieron bien. Cuando el contenido de PolyOX WSR N80™ estaba por encima del 50%, se vieron comprometidos tanto el hinchamiento inicial como la resistencia mecánica.

Tabla 3 Prueba de hinchamiento de combinaciones de PolyOX WSR 303 / PolyOX WSR N80 (SGF, 37°C)

| Tiempo (min) | WSR 303 (250 mg) WSR N80 (750 mg) | | | | WSR 303 (500 mg) WSR N80 (500 mg) | | | | WSR 303 (750 mg) WSR N80 (250 mg) | | | |
|--------------|--------------------------------------|-------|------------------|-------------|--------------------------------------|-------|------------------|-------------|--------------------------------------|-------|------------------|-------------|
| | T | D | V/V ₀ | Resistencia | T | D | V/V ₀ | Resistencia | T | D | V/V ₀ | Resistencia |
| 0 | 6,6 | 12,95 | 1 | F | 6,61 | 12,95 | 1 | F | 6,65 | 12,95 | 1 | F |
| 15 | 8,48 | 14,70 | 1,66 | F/M | 8,97 | 14,87 | 1,79 | F | 9,22 | 15,07 | 1,88 | F |
| 30 | 9,28 | 14,88 | 1,86 | M | 9,74 | 15,13 | 2,01 | F | 10,07 | 15,50 | 2,17 | F |
| 45 | 9,42 | 15,20 | 1,97 | M | 10,5 | 15,45 | 2,26 | F | 11,04 | 16,30 | 2,63 | F |
| 60 | 9,72 | 15,0 | 1,98 | M | 11,13 | 16,08 | 2,60 | F | 11,34 | 16,53 | 2,78 | F |
| 90 | 9,80 | 14,20 | 1,78 | M | 11,33 | 16,44 | 2,76 | F/M | 11,55 | 16,74 | 2,90 | F |
| 150 | 10,1 | 13,8 | 1,74 | D | 12,1 | 17,4 | 3,30 | M | 12,25 | 17,50 | 3,36 | F |
| 24x60 | Disgregado | | | | Disgregado | | | | Disgregado | | | |

T = Grosor; D = Diámetro; F = Fuerte; M = Media; D = Débil

Tabla 4 Prueba de hinchamiento de combinaciones de Methocel® / PolyOX WSR N80 (SGF, 37°C)

| Tiempo (min) | Methocel® (250 mg) WSR N80 (750 mg) | | | | Methocel® (500 mg) WSR N80 (500 mg) | | | | Methocel® (750 mg) WSR N80 (250 mg) | | | |
|--------------|--|-------|------------------|-------------|--|-------|------------------|-------------|--|-------|------------------|-------------|
| | T | D | V/V ₀ | Resistencia | T | D | V/V ₀ | Resistencia | T | D | V/V ₀ | Resistencia |
| 0 | 6,48 | 12,95 | 1 | F | 6,45 | 12,99 | 1 | F | 5,99 | 12,95 | 1 | F |
| 15 | 8,1 | 13,6 | 1,38 | F | 7,90 | 13,55 | 1,33 | F | 8,21 | 15,07 | 1,60 | F |
| 30 | 8,3 | 13,8 | 1,45 | F/M | 8,95 | 14,26 | 1,67 | F | 0,05 | 15,50 | 1,87 | F |
| 45 | 8,4 | 13,8 | 1,47 | M | 9,50 | 14,56 | 1,85 | F/M | 9,78 | 16,30 | 2,17 | F |
| 60 | 8,5 | 14,2 | 1,58 | M/D | 9,85 | 14,85 | 2,0 | F/M | 10,82 | 16,53 | 2,45 | F |
| 90 | 8,2 | 14,03 | 1,49 | M/M | 10,10 | 15,7 | 2,29 | F/M | 11,42 | 16,74 | 2,63 | F |
| 150 | 8,0 | 13,5 | 1,34 | D | 9,89 | 15,8 | 2,27 | M/D | 12,92 | 17,50 | 3,18 | F |
| 210 | 7,0 | 12,3 | 0,97 | D | 10,5 | 13,8 | 1,81 | D | 13,72 | 16,09 | 3,52 | F |
| 24x60 | Disgregado | | | | Disgregado | | | | Disgregado | | | |

T = Grosor; D = Diámetro; F = Fuerte; M = Media; D = Débil

5 En resumen, tanto PolyOX WSR 303 como Methocel® K15PM mostraron buenas propiedades de hinchamiento. En cuanto a velocidad de hinchamiento inicial/volumen y resistencia mecánica, PolyOX WSR 303 parecía proporcionar mejores resultados que Methocel® K15PM. La adición de hidroatrayentes y/ o superdisgregantes provocó cambios significativos en el hinchamiento del polímero. Poli(óxido de etileno) de menor peso molecular, PolyOX WSR N80, presentó una propiedad de hinchamiento única. El volumen alcanzó el máximo en ~ 30 min seguido por una disminución significativa del volumen debido a disolución. La propiedad de hinchamiento puede usarse para ajustar la velocidad de liberación del fármaco/portador a través de erosión superficial. Considerando su similitud estructural, se seleccionaron PolyOX WSR 303™ y PolyOX WSR N80™ como polímero hinchable y polímero de control de la liberación, respectivamente, para las formas de dosificación cargadas con fármaco/portador que se usaron para los estudios *in vitro* e *in vivo*.

Comprimido cargado con heparina/SNAC

15 Para someter a prueba el hinchamiento de formas de dosificación de GRDDS propuestas, se prepararon un comprimido de matriz cargado con heparina/SNAC y un comprimido de dos capas, con una formulación de este tipo en la que la razón de heparina con respecto a SNAC era de 3:8 (p/p) y la razón de (heparina + SNAC) con respecto a (WSR 303 + WSR N80) era de ~ 4:5 (p/p). Para el comprimido que contenía WSR N80, la razón de WSR N80 con respecto a WSR 303 era de 1:3. Los comprimidos pesaban 940-960 mg. Se preparó el comprimido de matriz a partir de una combinación física de todos los componentes (véase la figura 2); el comprimido de dos capas contenía el polímero hinchable en una capa y los componentes restantes en la otra (véase la figura 1).

20 Se sometieron a prueba las propiedades de hinchamiento de estos comprimidos con el mismo método expuesto anteriormente. Tal como se muestra en la figura 10, el hinchamiento inicial del comprimido de matriz cargado con o sin el polímero de control de la liberación (WSR N80) era muy comparable al del comprimido placebo (comprimido que contenía sólo WSR 303), alcanzando 2 - 2,2 veces en ~ 30 min. con fuerte resistencia mecánica. Debido a la erosión superficial provocada principalmente por la disolución de WSR N80, el comprimido de matriz que contenía WSR N80 comenzó a perder resistencia mecánica a ~ los 30-45 min, lo que concordaba con lo reflejado en el perfil de hinchamiento de WSR N80 (véase la figura 5). El comprimido de matriz que no contenía WSR N80 no perdió resistencia mecánica hasta las 3,5 h cuando la heparina/SNAC liberados se hicieron significativos. Debido a la competencia del aumento de volumen a partir del hinchamiento del polímero y la disminución de volumen a partir de la disolución de WSR N80 y la liberación de heparina/SNAC, se observó un volumen hinchado máximo a las 2-2,5 h para el comprimido de matriz con el polímero de control de la liberación y a las 3-4 h para el comprimido de matriz sin el polímero de control de la liberación. Tal como se refleja en los perfiles de hinchamiento, el volumen hinchado podría correlacionarse con la cantidad del polímero hinchable en los comprimidos desde las 0,5 h hasta las 1,5 h puesto que el aumento de volumen dominó la competencia.

35 En comparación con el comprimido de matriz cargado, el hinchamiento inicial del comprimido de dos capas cargado era significativamente más lento (figura 11) debido al diseño único del comprimido a partir del cual la liberación de heparina/SNAC era mucho más rápida y el volumen superficial usado para el hinchamiento era significativamente más pequeño. Tal como se comenta a continuación, cuando la capa de agente activo/agente de administración no contenía el polímero de control de la liberación, es decir, WSR N80, se completó la liberación en ~ 30-45 min en comparación con 4-5 h para capas que contenían el polímero de control de la liberación (véase la figura 12). Para el comprimido de dos capas con el polímero de control de la liberación, el volumen alcanzó una meseta máxima de 2,2 veces a los 45 - 60 min que duró ~ 4 h. Durante este periodo de tiempo, el aumento de volumen a partir del hinchamiento equilibró la disminución de volumen a partir de la erosión de la capa de fármaco/portador.

Ejemplo 5 -- Liberación / disolución *in vitro*

45 Al menos tres procesos están implicados en la absorción de heparina / SNAC cuando se administra la forma de dosificación de retención gástrica --- liberación de heparina / SNAC en el estómago (en precipitado o en disolución),

disolución de heparina / SNAC en el estómago y disolución de heparina / SNAC en el intestino. Se sometieron a prueba los tres procesos en fluido simulado a 37°C.

Se sometieron a compresión los comprimidos a 1000 psi (1,5 toneladas), pesando 1000 ± 50 mg con un diámetro de $13 \pm 0,05$ mm y una altura / grosor de $6,5 \pm 0,25$ mm.

5 Liberación de heparina/SNAC en el estómago

Se llevaron a cabo los experimentos de liberación *in vitro* en SGF (40 ml / comprimido) a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ con agitación suave. Se sacó el comprimido del matraz en el punto de tiempo dado. Los medios de SGF que contenían precipitado/disolución de SNAC/heparina liberado se ajustaron a pH 9-10 con NaOH 5 N, y entonces se diluyeron hasta 50 ó 100 ml. Se midieron las concentraciones tanto de heparina como de SNAC mediante HPLC.

10 Se sometieron a prueba tres formas de dosificación. La primera forma de dosificación fue el comprimido de matriz mostrado en la figura 2. La segunda forma de dosificación fue el comprimido de dos capas mostrado en la figura 1, que contenía el 13% en peso de polímero de control de la liberación (WSR N80). La tercera forma de dosificación fue la forma de dosificación de dos capas de la figura 1, pero sin el polímero de control de la liberación (WSR N80).

15 Tal como se muestra en la figura 12, se logró la liberación simultánea de heparina y SNAC a partir de las tres formas de dosificación a través de un proceso de erosión superficial. Pudo ajustarse la velocidad de liberación ajustando la cantidad del polímero de control de la liberación (véanse las figuras 14-15 comentadas a continuación). Se observó una liberación inmediata para el fármaco/portador para el comprimido de dos capas sin el polímero de control de la liberación, mientras que en presencia del 13% de WSR N80, se logró una liberación sostenida del fármaco/portador debido a la erosión gradual de la capa de fármaco/portador.

20 Se correlacionaron el hinchamiento del comprimido y la liberación de heparina/SNAC para el comprimido de dos capas con WSR N80. En la figura 13, se muestran los resultados.

25 El perfil de liberación ligeramente en forma de S para el comprimido de dos capas refleja probablemente los efectos del hinchamiento sobre la erosión superficial. El área superficial aumenta con el aumento del volumen del comprimido provocando un aumento en la erosión superficial y por tanto en la velocidad de liberación. La mayor parte del fármaco y el portador se liberaron tras 1,5 h, disminuyendo por tanto la velocidad de liberación.

En el caso del comprimido de matriz que contenía el 13% de WSR N80, el polímero de control de la liberación se distribuyó de manera homogénea por todo el comprimido. El proceso de erosión superficial se volvió mucho más lento provocando una disminución drástica de la velocidad de liberación en comparación con el comprimido de dos capas. La velocidad de liberación se hizo más significativa tras 1,5 h con el aumento del volumen de hinchamiento.

30 Puede ajustarse la velocidad de liberación del agente activo (heparina) y el agente de administración (SNAC) a partir del comprimido de dos capas, variando la cantidad del polímero de control de la liberación. Tal como se muestra en las figuras 14 y 15, la velocidad de liberación aumentó con la disminución de la cantidad de WSR N80 en la capa de fármaco.

Disolución de heparina/SNAC en el estómago

35 La heparina y el SNAC tienen una solubilidad muy diferente en agua ácida a 37°C, > 500 mg/ml para heparina y $< 0,1$ mg/ml para SNAC (forma de ácido libre). Por tanto, tras liberarse del comprimido, casi todo el SNAC debe existir en el SGF como un precipitado mientras que la heparina debe estar en disolución en SGF.

40 La figura 16 muestra los perfiles de liberación de heparina y SNAC a partir del mismo comprimido de dos capas que contiene el 13% de WSR N80, basándose en las concentraciones de disolución de los dos componentes en el SGF ácido. Tal como se esperaba, había muy poca cantidad de SNAC ($< 0,1\%$) medida en la disolución de SGF mientras que la cantidad de heparina en la disolución era muy significativa.

En los primeros 60 min, la cantidad de heparina en la disolución era comparable a la cantidad total de heparina liberada a partir del comprimido (~ 30%).

Disolución de heparina y SNAC en SGF en condición de exceso de medio de disolución de 5X

45 Las condiciones de exceso de medio de disolución se refieren a la capacidad de solubilización en exceso del medio de disolución. Una condición de exceso de medio de disolución de 5X significa cinco veces el volumen necesario para disolver por completo el material en cuanto a la solubilidad. Para este fin, se determinó que la solubilidad de SNAC en SGF a 37°C con HPLC era de 0,07 mg/ml. Se llevó a cabo el experimento en SGF a 37°C en el sistema SR 8-Plus de Hanson (disponible de Hanson Research, Chatsworth, CA) a 75 rpm. Se usaron un comprimido de dos capas de 50 mg, que contenía 12,84 mg de SNAC y 4,82 mg de heparina, con un diámetro de 7,1 mm y 950 ml de SGF.

50 Se midieron el SNAC y la heparina disueltos mediante HPLC. Para SNAC, se aplicó un volumen de inyección grande, 1 ml; para heparina, se tomó un volumen de muestreo grande, 8 ml, y entonces se concentró hasta 0,25 ml.

Se realizó el experimento en SGF a 37°C usando o bien una cesta giratoria o bien un dispositivo de paletas. Se midió la disolución tanto de heparina como de SNAC a partir del mismo comprimido de dos capas. En las figuras 17 y 18, se muestran los perfiles de disolución para SNAC y heparina. En la condición de exceso de medio de disolución de 5X en SGF, la velocidad de disolución de heparina era más rápida que la de SNAC. La agitación provoca una influencia significativa sobre las velocidades de disolución, y el dispositivo de paletas proporcionó una mayor velocidad de disolución en comparación con la cesta giratoria con la misma velocidad de agitación (75 rpm).

También se sometieron a prueba comprimidos de dos capas similares que contenían el 0% o el 5% de WSR N80 en las mismas condiciones usando el dispositivo de paletas para estudiar el efecto de la presencia del polímero de control de la velocidad en la capa de fármaco/portador sobre la disolución del fármaco y el portador. En las figuras 19 y 20, se muestran los resultados.

Las figuras 21 y 22 resumen los perfiles de disolución tanto de SNAC como de heparina. En todos los casos, la disolución de la heparina fue más rápida que la del SNAC. La velocidad de disolución inicial tanto de heparina como de SNAC parecía disminuir con el aumento del contenido del polímero de control de la liberación.

Disolución de SNAC/heparina a partir del comprimido de dos capas en SIF

Se midió la disolución tanto de SNAC como de heparina a partir del comprimido de dos capas en fluido intestinal simulado (SIF). La liberación tanto de heparina como de SNAC a partir de la forma de dosificación de retención gástrica de dos capas se prolongó significativamente (desde ~ 30 min hasta ~ 180 min) debido a la presencia del PolyOX WSR N80 en la capa de fármaco/portador (figura 23).

Basándose en el perfil, el SNAC parece disolverse más rápidamente que la heparina. Esto se debe probablemente a una difusión más lenta de la heparina macromolecular a través del polímero, en comparación con el SNAC molecular pequeño.

En resumen, la liberación simultánea de heparina y SNAC a partir de la forma de dosificación de retención gástrica en SGF se logró a través del proceso de erosión superficial mediado por el polímero de control de la liberación. Las velocidades de liberación pueden ajustarse variando la cantidad del polímero de control de la liberación (por ejemplo, WSR N80). La liberación de agente activo/agente de administración es un proceso híbrido de hinchamiento y erosión superficial. Debido a la presencia de WSR N80 en la capa de fármaco/portador, las velocidades de disolución en SIF para tanto heparina como SNAC a partir del comprimido de dos capas son significativamente más lentas.

La absorción de heparina / SNAC debe estar relacionada con los tres procesos, entre los que la liberación de heparina/SNAC a partir del comprimido en SGF puede ser la etapa limitante de la velocidad.

Ejemplo 6 - Estudio *in vivo* en ratas

Estudio de retención gástrica y absorción de heparina/SNAC en ratas

Se sometieron a compresión minicomprimidos de las siguientes cuatro formulaciones para el estudio de retención del comprimido y absorción de heparina en ratas (peso corporal promedio ~ 350 g, n=3). Los niveles de dosis fueron de 30 mg/kg de heparina y de 80 mg/kg de SNAC. Se establecieron los grupos 1 y 2 como dos controles negativos. En el grupo 1, la formulación no contiene un polímero de control de la liberación (WSR N80) en la capa de agente activo/agente de administración. En el grupo 2, no había polímero hinchable (WSR 303) en el comprimido. Se enumeran a continuación las formulaciones con las formas de dosificación correspondientes:

Grupo 1, WSR 303 (45%) + heparina/SNAC (54%) + estearato de Mg (1%), dos capas. WSR 303 estaba en una capa, y heparina/SNAC estaban en la segunda capa.

Grupo 2, WSR N80 (19,5%) + heparina/SNAC (79,5%) + estearato de Mg (1%), una capa.

Grupo 3, WSR 303 (43,3%) + heparina/SNAC (42,6%) + WSR N80 (13%) + estearato de Mg (1%), dos capas. WSR 303 estaba en una capa, y WSR N80 y heparina/SNAC estaban en la segunda capa.

Grupo 4, WSR 303 (50%) + heparina/SNAC (44%) + WSR N80 (5%) + estearato de Mg (1%), dos capas. WSR 303 estaba en una capa, y WSR N80 y heparina/SNAC estaban en la segunda capa.

Preparación de los artículos de prueba

Comprimido oblongo de dos capas para el grupo 1: Se mezclaron bien manualmente 388 mg de WSR 303 y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 460 mg del polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%) y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte B. Se pesaron 23,2 mg de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 19,6 mg de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a presiones de ~ 1000 libras en una prensa de Carver para formar un minicomprimido oblongo de 42,8 mg que contenía 5,2 mg de heparina y 13,9 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por rata, los niveles de dosis fueron de

29,7 mg/kg de heparina y de 79,4 mg/kg de SNAC para una rata de 350 g.

5 Comprimido oblongo de dos capas para el grupo 2: Se mezclaron bien 460 mg del polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%), 116 mg de WSR N80 y 4 mg de estearato de magnesio. Se añadieron 29,0 mg de la mezcla al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) y se comprimió a presiones de ~ 1000 libras en una prensa de Carver para formar un minicomprimido oblongo que contenía 5,2 mg de heparina y 13,9 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por rata, los niveles de dosis fueron de 29,7 mg/kg de heparina y de 79,4 mg/kg de SNAC para una rata de 350 g.

10 Comprimido oblongo de dos capas para el grupo 3: Se mezclaron bien manualmente 388 mg de WSR 303 y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 460 mg del polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%), 116 mg de WSR N80 y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte B. Se pesaron 29,0 mg de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 19,6 mg de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a presiones de ~ 1000 en una prensa de Carver para formar un minicomprimido oblongo de 48,6 mg que contenía 5,2 mg de heparina y 13,9 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por rata, los niveles de dosis fueron de 29,7 mg/kg de heparina y de 79,4 mg/kg de SNAC para una rata de 350 g.

15 Comprimido oblongo de dos capas para el grupo 4: Se mezclaron bien manualmente 388 mg de WSR 303 y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 460 mg del polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%), 44 mg de WSR N80 y 4 mg de estearato de magnesio para formar la parte B. Se pesaron 25,4 mg de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 22 mg de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a presiones de ~ 1000 libras en una prensa de Carver para formar un minicomprimido oblongo de 47,4 mg que contenía 5,2 mg de heparina y 13,9 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por rata, los niveles de dosis fueron de 29,7 mg/kg de heparina y de 79,4 mg/kg de SNAC para una rata de 350 g.

Procedimientos con sonda nasogástrica oral

25 Se llevaron a cabo estudios con ratas en ratas Sprague Dawley (el peso corporal era de aproximadamente 350 gramos) mediante administración por sonda nasogástrica oral. Se sometieron a ayuno las ratas durante aproximadamente 24 horas y se anestesiaron mediante administración intramuscular de ketamina (44 mg/kg) y torazina (1,5 mg/kg). A intervalos de tiempo predeterminados, se extrajeron muestras de sangre de los vasos retroorbitarios y se prepararon apropiadamente o bien como plasma o bien como suero para bioensayos de glucosa e insulina. Se sacrificó el animal al final del experimento y se observó la mucosa GI de la rata para detectar cualquier signo de toxicidad local.

30 Basándose en el hinchamiento del polímero, se diseñó la GRDF para proporcionar un sistema de liberación sostenida que puede administrar tanto el fármaco como el portador al mismo tiempo en el mismo sitio (estómago). Se espera que los perfiles PK / PD del fármaco deban ser diferentes de los de las formas de dosificación sin liberación sostenida. Normalmente la C_{max} puede ser menor mientras que el intervalo de tiempo de acción debe ser más largo siempre que la forma de dosificación de retención gástrica pueda retenerse en el estómago durante un tiempo suficientemente largo como para que se complete la liberación del agente activo y el agente de administración. Se realizaron estudios tanto en ratas como en primates para comprobar si pueden lograrse retención gástrica y un perfil PD de heparina sostenido con el comprimido de dos capas.

35 Se administraron por vía oral los minicomprimidos, dos para cada animal, a las ratas y se extrajeron muestras de sangre en cada punto de tiempo predeterminado (0, 15, 30, 45 y 60 min para el grupo 1; 0, 30, 90, 120 y 180 min para los grupos 2, 3 y 4) para la medición de la absorción de heparina/SNAC. Se comprobaron las retenciones gástricas de los comprimidos y el pH del estómago a través de necropsia al final del experimento. En la tabla 5, se enumeran los resultados. En las figuras 24-32, se muestran los perfiles de absorción de heparina / SNAC de las cuatro formulaciones a partir de este estudio en ratas y también se resumen en la tabla 6. Las figuras 29 - 31 exponen las concentraciones de SNAC/C3, en las que C3 es el metabolito de 3 carbonos de SNAC.

Tabla 5 Retención gástrica de comprimidos y el pH del estómago correspondiente en ratas

| N.º de grupo / rata | Comprimidos encontrados en el estómago | pH del fluido del estómago |
|---------------------|--|----------------------------|
| G1 - 1 | 2 | 6 -7 |
| G1 - 2 | 1 (uno disgregado) | |
| G1 - 3 | 0 | |
| G2 - 1 | 0 | 4-5 |
| G2 - 2 | 0 | 4-5 |
| G2 - 3 | 0 | 1-2 |
| G3 - 1 | 1 (uno disgregado) | 4-5 |
| G3 - 2 | 2 | 5-6 |
| G3 - 3 | 1 (uno disgregado) | 4-5 |
| G4 - 1 | 2 | 4-5 |
| G4 - 2 | 2 | 4-5 |
| G4 - 3 | 1 (no disgregado) | 4-5 |

Tabla 6 Datos de absorción del experimento en ratas de comprimido pequeño

| N.º de rata | heparina (Fxa, UI/ml) | | | | SNAC+C3 (uM) | | | |
|-------------|-----------------------|-------|------|---------|--------------|-------|------|---------|
| | Cmax | AUC | Tmax | Anchura | Cmax | AUC | Tmax | Anchura |
| G2 - 4 | 0,96 | 60,8 | 30 | 90 | 140,4 | 9444 | 30 | 90 |
| G2 - 5 | 0,6 | 38,3 | 90 | 90 | 44,9 | 4655 | 180 | 60 |
| G2 - 6 | 1,85 | 159,3 | 30 | 120 | 288,7 | 19270 | 30 | 90 |
| G3 - 7 | 0,73 | 55,4 | 30 | 120 | 61,9 | 5756 | 90 | 90 |
| G3 - 8 | 0,26 | 23 | 120 | 90 | 46,2 | 5558 | 90 | 90 |
| G3 - 9 | 1,49 | 80,1 | 30 | 90 | 350,5 | 21752 | 30 | 90 |
| G4 - 10 | --- | 0 | --- | --- | 87,2 | 6433 | 90 | 90 |
| G4 - 11 | 1,79 | 158 | 30 | 120 | 81,5 | 6800 | 30 | 120 |
| G4 - 12 | 8,55 (?) | 536 | 120 | 30 | 95,6 | 7575 | 30 | 90 |

5 Tal como se muestra en la tabla 5, se encontraron dos comprimidos residuales en cada animal de los grupos 1, 3 y 4, formulaciones que incluían el polímero hinchable, PolyOX WSR 303. En las ratas del grupo 2, que recibieron los comprimidos que no contenían PolyOX WSR 303, no se observó retención del comprimido en el estómago. El pH del estómago estaba en su mayor parte en el intervalo de 4 - 6, ligeramente mayor de lo esperado debido a la liberación de SNAC (una base débil).

10 La tabla 6 expone la absorción de heparina y SNAC tras la administración oral de los comprimidos de dos capas que contenían el polímero de control de la liberación, WSR N80, en la capa de fármaco/portador. (Por tanto, se esperaba un perfil de absorción sostenida a partir de los mismos). Tal como se muestra en los perfiles de absorción de heparina, en cuanto a la forma, la absorción de heparina no parece ser sostenida para los perfiles tanto medios como individuales. Normalmente, la Cmax es de ~ 0,6 a 1,8 mientras que el tiempo de acción es de aproximadamente 2 h. No se observó tiempo de acción retrasado.

Ejemplo 7 - Estudio *in vivo* en primates

15 Diseño del estudio

20 Se realizaron dos grupos de estudios cruzados en 4 primates *Cynomolgus* en ayunas, 2 machos y 2 hembras con las dos formas de dosificación, comprimido oblongo y comprimido, de dos formulaciones relacionadas: estudio A (formulación 1, comprimidos oblongos); estudio B (formulación 1, comprimidos); estudio C (formulación 2, comprimidos oblongos); y estudio D (formulación 2, comprimidos). Los experimentos estudio A / estudio B y estudio C / estudio D fueron cruzados, respectivamente con un periodo de lavado de 1 semana. Los niveles de dosis fueron de 30 mg/kg para heparina y de 80 mg/kg para SNAC. La ID del primate y los pesos corporales fueron

estudio A --- 1M (5,1 kg), 3M (5,2 kg), 4F (6,7 kg), 5F(6,4 kg) --- prom. 5,85 kg

estudio B --- 1M (5,5 kg), 3M (5,4 kg), 4F(7,2 kg), 5F (6,2 kg) --- prom. 6,08 kg

estudio C --- 16M (4,4 kg), 17M (3,7 kg), 14F (3,2 kg), 15F (3,1 kg) --- prom. 3,6 kg

25 estudio D --- 16M (4,3 kg), 17M (3,8 kg), 14F (3,1 kg), 15F (3,2 kg) --- prom. 3,6 kg

Se recogieron las muestras de sangre en puntos de tiempo predeterminados (0, 30, 60, 90 min y 2,5 h, 3 h, 4 h y 6 h) y se sometieron a ensayo con respecto a la absorción tanto de heparina (TTPA/FXa) como de SNAC. Se

ilustraron las formas de dosificación y las formulaciones correspondientes sometidas a prueba en los estudios con los siguientes volúmenes de dosis:

estudio A - formulación 1 / comprimidos oblongos (3 comprimidos oblongos / mono)

estudio B - formulación 1 / comprimidos (3 comprimidos / mono)

5 estudio C - formulación 2 / comprimidos oblongos (2 comprimidos oblongos / mono)

estudio D - formulación 2 / comprimidos (2 comprimidos / mono)

En la figura 3, se exponen las formulaciones 1 y 2, en la que los números indican el % en peso.

Procedimientos de preparación de los comprimidos oblongos de dos capas/comprimidos oblongos

10 Comprimidos oblongos de dos capas para el estudio A: Se mezclaron bien manualmente 3,92 g de WSR 303 y 35,2 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 4,82 g del polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 19,06%), 1,172 g de WSR N80 y 52,8 mg de estearato de magnesio para dar la parte B. Se pesaron 0,3022 g de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 0,1978 g de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a una presión de 1,5 toneladas en una prensa de Carver para formar un comprimido oblongo de 500 mg que contenía 53 mg de heparina y 141 mg de SNAC. Basándose en tres comprimidos oblongos por primate, los niveles de dosis fueron de 27 mg/kg de heparina y de 72 mg/kg de SNAC para un primate de 5,85 kg o de 30 mg/kg de heparina y de 80 mg/kg de SNAC para un primate de 5,25 kg.

20 Comprimidos oblongos de dos capas para el estudio C: Se mezclaron bien 4,5 g de WSR 303 y 50 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 4,95 g de polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 19,06%), 0,45 g de WSR N80 y 50 mg de magnesio para dar la parte B. Se pesaron 0,2725 g de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 0,2275 g de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a una presión de 1,5 toneladas en una prensa de Carver para formar un comprimido oblongo de 500 mg que contenía 54,7 mg de heparina y 145,8 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por primate, los niveles de dosis fueron de 30,4 mg/kg de heparina y de 81 mg/kg de SNAC para un primate de 3,6 kg.

30 Comprimidos de dos capas para el estudio B: Se mezclaron bien 4,474 g de WSR 303 y 50 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 5,306 g de polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%), 1,34 g de WSR N80 y 50 mg de magnesio para dar la parte B. Se pesaron 0,2751 g de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido (cilíndrico, diámetro de tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 0,1859 g de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a una presión de 1,5 toneladas en una prensa de Carver para formar un comprimido de 461 mg que contenía 49,3 mg de heparina y 131,4 mg de SNAC. Basándose en tres comprimidos por primate, los niveles de dosis fueron de 25,3 mg/kg de heparina y de 67,4 mg/kg de SNAC para un primate de 5,85 kg o de 28,2 mg/kg de heparina y de 75,1 mg/kg de SNAC para un primate de 5,25 kg.

35 Comprimidos de dos capas para el estudio D: Se mezclaron bien 4,5 g de WSR 303 y 45 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 4,778 g de polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 17,12%), 0,45 g de WSR N80 y 45 mg de magnesio para dar la parte B. Se pesaron 0,2476 g de la parte B y se añadieron al troquel de comprimido (cilíndrico, diámetro de tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se añadieron 0,2134 g de la parte A encima de la parte B en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a una presión de 1,5 toneladas en una prensa de Carver para formar un comprimido de 461 mg que contenía 50,7 mg de heparina y 135,2 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos por primate, los niveles de dosis fueron de 28,2 mg/kg de heparina y de 75,1 mg/kg de SNAC para un primate de 3,6 kg primate.

Procedimientos de ensayo de heparina / SNAC

45 Se determinaron las concentraciones de insulina en suero de ratas usando un kit de prueba de ELISA para heparina (DSL Inc.). El límite de cuantificación (LOQ) se estableció en 12,5 µU/ml, con el intervalo lineal del ensayo calibrado hasta 250 µU/ml. Se midieron los cambios en los niveles de glucosa en sangre usando un glucómetro.

Monitorización mediante rayos X del estudio de retención gástrica sobre los comprimidos oblongos de dos capas en primates

Diseño del estudio

50 Para investigar la retención gástrica del comprimido oblongo de dos capas (tamaño n.º 2) en primates con rayos X, se incrustaron perlas de sulfato de bario en las capas de polímero hinchable tal como se ilustra en la figura 4:

Se llevó a cabo el estudio en cuatro primates Rhesus en ayunas: MONO 1 (F, 5,0 kg), MONO 2 (F, 5,2 kg), MONO 3 (M, 4,4 kg) y MONO 4 (M, 4,4 kg). Se administraron por vía oral a los primates comprimidos oblongos con sulfato de

bario incrustado de la formulación 2 en los estudios de absorción en primates anteriores. En los puntos de tiempo dados (0, 30, 60, 90 min. y 2,5 h, 3 h, 4 h y 6 h), se tomaron imágenes de rayos X para localizar los comprimidos oblongos en los primates al mismo tiempo que se extrajeron muestras de sangre para medir la absorción de heparina (TTPA/FXa). Los niveles de dosis fueron de 30 mg/kg de heparina y de 80 mg/kg de SNAC. Se sometió a ensayo la absorción de heparina.

Estudio de absorción en primates sobre la GRDF de dos capas (formulaciones 1 y 2)

Se realizaron dos grupos de estudios cruzados en 4 primates con las dos formas de dosificación, comprimido oblongo y comprimido, de dos formulaciones relacionadas: estudio A (formulación 1, comprimidos oblongos); estudio B (comprimidos, formulación 1); estudio C (formulación 2, comprimidos oblongos); y estudio D (formulación 2, comprimidos). Los experimentos estudio A / estudio B y estudio C / estudio D fueron cruzados, respectivamente. Se analizó la absorción tanto de heparina como de SNAC y en las figuras 29 – 40 se muestran los resultados. En las figuras 41-56, se enumeran los perfiles de comparación para el experimento cruzado con monos individuales. C3 indica el metabolito de tres carbonos de SNAC.

Se encontró que los perfiles de absorción de heparina / SNAC para las cuatro formas de dosificación eran diferentes de los de las formas de dosificación sin liberación sostenida (líquida y sólida sin excipientes poliméricos). Se observaron un tiempo de acción retrasado y uno prolongado (de hasta 45 min y 4 h, respectivamente). Normalmente las Cmax (~ 0,5 - 1 UI/ml para antiFXa) eran menores mientras que los tiempos de acción (~ 4 - 6 h) eran más largos. El tiempo de acción retrasado, de desde 20 hasta 45 min, dependía del contenido del polímero de control de la liberación WSR N80 en la capa de heparina/SNAC. Cuando la cantidad de WSR N80 aumentó desde el 5% en peso hasta el 13% en peso, el tiempo de acción retrasado aumentó desde ~20 min hasta ~ 45 min. Tras 4 - 6 h, la absorción de heparina disminuyó rápidamente hasta cero. Esto puede resultar del aclaramiento de las formas de dosificación del estómago debido a la pérdida de su resistencia mecánica o tan sólo debido a la liberación completa de heparina / SNAC durante este periodo de tiempo.

Para aclarar esto, se realizó por tanto una prueba de hinchamiento con el comprimido oblongo usado para el estudio A en primates. En la tabla 7, se muestran los datos. Se observó que los comprimidos oblongos comenzaron a perder su resistencia mecánica tras 3 h. Esto podría explicar la disminución repentina de la absorción de heparina hasta cero a las 4 h en el estudio A en primates (figura 6).

Tabla 7 Hinchamiento de comprimidos oblongos de dos capas para el estudio A de experimento en primates (formulación 1)

| Tiempo (min) | Longitud (mm) | Anchura (mm) | Altura (mm) | Resistencia |
|--------------|---------------|--------------|-------------|--------------|
| 0 | 15,5 | 5,79 | 6,32 | Fuerte |
| 15 | 16,75 | 7,13 | 8,58 | Fuerte |
| 30 | 17,36 | 7,92 | 8,81 | Fuerte |
| 45 | 18,25 | 8,60 | 8,60 | Fuerte |
| 60 | 18,85 | 9,25 | 8,50 | Fuerte |
| 105 | 20,92 | 10,02 | 9,32 | Fuerte |
| 180 | 22,0 | 10,40 | 9,12 | Fuerte/media |
| 360 | 24,75 | 12,08 | 8,44 | Media/débil |

Se realizó un análisis de datos preliminar en el estudio cruzado en primates y en las siguientes tablas se muestran los resultados. Tal como se muestra en la tabla 8, para el mismo mono, el comprimido y el comprimido oblongo tienen Tmax comparables, sin embargo, el comprimido presentaba un AUC significativamente mayor (~1,5 - 2 veces) que el comprimido oblongo para los cuatro primates. Esta significación en la diferencia de AUC se confirma mediante los resultados del análisis de variación de la correlación (tabla 10), lo que sugiere que el comprimido es mejor que el comprimido oblongo para la formulación 2. Pero para la formulación 1, no es concluyente cuál es mejor (tabla 9).

Tabla 8 Absorción de heparina (FXa) --- Formulación 2 (el 5% de WSR N80)

| Formulación 2 (el 5% de WSR N80) | | AUC | Cmax | Tmax | Anchura (min) |
|----------------------------------|--------------------|-------|------|------|---------------|
| Mono | Prototipo | | | | |
| 16M | Comprimido oblongo | 62,6 | 0,5 | 90 | 195 |
| | Comprimido | 94,3 | 0,28 | 90 | 360 |
| 17M | Comprimido oblongo | 3 | 0,2 | 45 | 30 |
| | Comprimido | 118,5 | 0,58 | 45 | 220 |
| 14F | Comprimido oblongo | 200,1 | 1,39 | 90 | 180 |
| | Comprimido | 381,2 | 1,98 | 90 | 195 |
| 15F | Comprimido oblongo | 43 | 0,54 | 60 | 105 |
| | Comprimido | 95,6 | 0,31 | 45 | 360 |
| Media | Comprimido oblongo | 77,1 | 0,60 | 90 | 195 |
| Grupo | Comprimido | 172,4 | 0,75 | 90 | 330 |

Tabla 9 Absorción de heparina (FXa) --- Formulación 1 (el 13% de WSR N80)

| Formulación 1 (el 13% de WSR N80) | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|-------|------|------|---------|
| Mono (min) | Prototipo | AUC | Cmax | Tmax | Anchura |
| 1M | Comprimido oblongo | 0 | 0 | -- | -- |
| | Comprimido | 25,2 | 0,38 | 90 | 90 |
| 3M | Comprimido oblongo | 49,5 | 0,43 | 90 | 180 |
| | Comprimido | 20,2 | 0,26 | 90 | 105 |
| 4F | Comprimido oblongo | 44,1 | 0,37 | 90 | 180 |
| | Comprimido | 81,1 | 0,61 | 90 | 195 |
| 5F | Comprimido oblongo | 85,8 | 0,67 | 150 | 150 |
| | Comprimido | 143,5 | 0,81 | 150 | 150 |
| Media | Comprimido oblongo | 44,8 | 0,36 | 90 | 180 |
| Grupo | Comprimido | 67,5 | 0,50 | 90 | 180 |

Tabla 10 Comprimido frente a comprimido oblongo: Análisis de datos del estudio cruzado

| Formulación 2 (el 5% de WSR N80) SNAC+C3 | | | Heparina | | |
|---|--------------------|-------------------|---|--------------------|---|
| Mono | Prototipo | AUC (heparina) | Razón de AUC (comprimido con respecto a comprimido oblongo) | AUC (SNAC+C3) | Razón de AUC (comprimido con respecto a comprimido oblongo) |
| 16M | Comprimido oblongo | 62,6 | 1 | 6907,8 | 0,82 |
| | Comprimido | 94,3 | | 5696,4 | |
| 17M | Comprimido oblongo | 3 | (39,5) | 14306,9 | 0,76 |
| | Comprimido | 118,5 | | 10948,0 | |
| 14F | Comprimido oblongo | 200,1 | 1,9 | 17059,5 | 0,44 |
| | Comprimido | 381,2 | | 7572,4 | |
| 15F | Comprimido oblongo | 43 | 2,2 | 15798,5 | 0,63 |
| | Comprimido | 95,6 | | 9875,7 | |
| X±DE (CV) | Comprimido oblongo | 77,2±85,6 (110%) | | 13518±4548 (33,6%) | |
| | Comprimido | 172,4±139,6 (81%) | | 8523±2352 (27,6%) | |
| | | | 1,87±0,35 (18,8%) | 0,66±0,17 (25,4%) | |

Preparación de los comprimidos oblongos de dos capas con sulfato de bario incrustado

- 5 Se mezclaron bien 4,1562 g de WSR 303 y 41,6 mg de estearato de magnesio para formar la parte A. Se mezclaron bien 4,1083 g de polvo de SNAC/heparina secados conjuntamente (KF, 10,97%), 0,4156 g de WSR N80 y 41,6 mg de magnesio para dar la parte B. Se pesaron 0,2998 g de la parte A y se añadieron al troquel de comprimido oblongo (tamaño n.º 2) como primera capa. Entonces se incrustaron dos perlas de sulfato de bario preparadas previamente de ~35 mg en el polvo de la parte A próximas a la superficie de tal modo que las dos perlas estuviesen bien separadas para que se reconocieran fácilmente. Entonces se añadieron 0,3261 g de la parte B encima de la parte A en el troquel como segunda capa. Se comprimió la mezcla a una presión de 1,5 toneladas en una prensa de Carver para formar el comprimido oblongo que contenía 71,5 mg de heparina y 190 mg de SNAC. Basándose en dos comprimidos oblongos por primate, los niveles de dosis fueron de 30 mg/kg de heparina y de 80 mg/kg de SNAC para un primate de 4,75 kg.

Estudio de retención gástrica en primates con el comprimido oblongo de dos capas

- 15 Se realizó un experimento en primates con cuatro monos con comprimidos oblongos con perlas de BaSO₄ incrustadas de la formulación comentada anteriormente para estudiar la retención gástrica de los comprimidos oblongos con monitorización mediante rayos X. El tamaño de los comprimidos oblongos era aproximadamente una cápsula de tamaño n.º 1 y se dosificaron por vía oral dos comprimidos oblongos a cada uno de los cuatro monos, correspondiente a un nivel de dosis de 30 mg/kg de heparina y de 80 mg/kg de SNAC. En los puntos de tiempo dados hasta 6 horas, se tomaron imágenes de rayos X para localizar los comprimidos oblongos en los primates al mismo tiempo que se extrajeron muestras de sangre para medir la absorción de heparina (TPPA/FXa).

- 20 Ambos comprimidos oblongos dosificados a tiempo cero se retuvieron en el estómago durante al menos 6 horas (el tiempo experimental máximo) en tres de los cuatro monos (MONO 2, MONO 1 y MONO 3). En el otro mono (MONO 4), los dos comprimidos oblongos permanecieron sólo en el estómago durante aproximadamente 60 - 90 minutos y luego salieron al intestino delgado.

- 25 En las figuras 64 y 65, se muestran los resultados de absorción de heparina correspondientes para el mismo estudio en primates (n=4, Rhesus). Excepto para el primate MONO 4, en el que los comprimidos oblongos salieron del

estómago a de ~ 60 a 90 min, no se observó absorción significativa de heparina para los otros tres primates. El nivel de anti-FXa en sangre alcanzó ~ 0,3 UI/ml para el primate MONO 4 a los 60 min, correspondiente al Tmax del nivel de TTPA de ~ 40 segundos.

- 5 También se obtuvieron los resultados del análisis de SNAC (figuras 66 - 68). Se observó una absorción significativa de SNAC y C3 para los cuatro primates. A diferencia de la situación de absorción de heparina, la absorción de SNAC / C3 en el primate MONO 4 no fue la mayor y la diferencia entre este primate y los otros tres primates no era tan drástica. Se observó un pico relacionado con C5 durante el análisis de SNAC/C3. Debido a la falta del patrón, no se cuantificó (figura 68).

Ejemplo 8 Flotabilidad, administración de heparina en primates para la formulación de heparina/SNAC

- 10 Se prepararon dos formulaciones de heparina/SNAC basándose en el diseño expuesto en la figura 69 que tiene la formulación mostrada a continuación:

| Componentes | Cantidad/comprimido (mg) | Cantidad/comprimido (mg) |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| SNAC | 230 | 459,96 |
| Heparina | 85,25 | 170,49 |
| Quitosano | 4,95 | 9,90 |
| Eudragit® RSPO | 6,6 | 13,20 |
| Methocel (interno) | 0,88 | 1,76 |
| Agua | 14,24 | 28,47 |
| Methocel (externo),20% | 99,1 | 198,2 |
| Ácido cítrico (5%) | 24,78 | 49,55 |
| Bicarbonato de sodio (5%) | 24,78 | 49,55 |
| Estearato de Mg (1%) | 4,96 | 9,91 |
| Total | 495,5 | 990,99 |

- 15 Se prepararon SNAC, heparina, quitosano y Eudragit® RSPO por medio de un procedimiento de granulación en húmedo para producir el núcleo intragranular, y se aplicaron Methocel, ácido cítrico, bicarbonato de sodio y estearato de magnesio de manera extragranular. Se prensó el comprimido de 495,5 mg hasta una dureza de 9 kp, y se prensó el de 990,99 mg hasta una dureza de 8 kp.

Se realizaron pruebas de flotación con cada comprimido, mostrado a continuación:

| Formulación | Duración de la flotación en SGF (pH 1,2) a 37°C (tiempo de demora de la flotación) | Duración de la flotación en SGF a temperatura ambiente (tiempo de demora de la flotación) | Duración de la flotación en agua a 37°C (tiempo de demora de la flotación) | Duración de la flotación en agua a temperatura ambiente (tiempo de demora de la flotación) |
|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Comprimido de 495 mg (dureza = 9 kp) | mayor de 8 horas (tiempo de demora menor de 15 segundos) | mayor de 8 horas (tiempo de demora de 2-3 minutos) | No flotaba | No flotaba |
| Comprimido de 990 mg (dureza = 8 kp) | mayor de 8 horas | mayor de 8 horas | No flotaba | No flotaba |

Se ejecutaron posteriormente ensayos para determinar que se requería una dureza menor de 3 kp con el fin de que los comprimidos oblongos anteriores flotasen en agua.

- 20 La flotabilidad de los comprimidos en el medio ácido de fluido gástrico simulado, pero no en agua, indica que el comportamiento de flotación depende de la reacción del bicarbonato de sodio y el medio de prueba ácido.

Se obtuvieron los perfiles de disolución, basados en el % disuelto, para SNAC y heparina a lo largo de 2 horas en tampón fosfato (pH = 6,8). En la figura 70, se exponen los resultados.

- 25 Se administraron las formulaciones anteriores por vía oral a monos Rhesus. No se observaron concentraciones de heparina en plasma a lo largo de un periodo de 350 minutos. Se cree que la presencia del bicarbonato de sodio inhibió la absorción de heparina.

Ejemplo 9 Sistema de administración de retención gástrica de 4-CNAB/insulina

Se prepararon las siguientes dos formulaciones con un diseño de granulación en húmedo/extragranular análogo a la figura 69 y se prensaron para dar comprimidos:

| | Formulación A | Formulación B |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Componentes | Cantidad/comprimido (mg) | Cantidad/comprimido (mg) |
| 4-CNAB | 80,64 | 80,64 |
| Insulina | 1,82 (50 unidades) | 1,82 (50 unidades) |
| Quitosano (1,5% p/p) | 1,27 | 1,41 |
| Methocel (interno) | 0,84 | 0,94 |
| Alginato de sodio | 0 | 9,42 |
| Agua | 2,52 | 2,64 |
| Methocel (externo) - 20% | Trazas | 25,52 |
| Estearato de Mg (1%) | Trazas | 1,23 |
| Total | 87,1 | 122,62 |

- 5 Se administraron las formulaciones A y B mediante sonda nasogástrica oral al mismo grupo de cuatro monos Rhesus macho y se obtuvo el porcentaje de reducción de glucosa a lo largo de un periodo de aproximadamente 6 horas. En la figura 71, se muestran los resultados promediados para la formulación A y en la figura 72, se muestran los resultados para la formulación B.

Ejemplo 10 Retardo de la disolución de SNAC por medio de la adición de componentes de Eudragit

- 10 Se investigó la disolución de SNAC en formulaciones recubiertas o granuladas con Eudragit RS30D (poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo)) o gránulos de SNAC secos combinados con el 33,4% de Eudragit RSPO. La línea de productos Eudragit está disponible de Rohm Pharma GmbH Westerstadt, Alemania.

Se prepararon las siguientes formulaciones de SNAC:

Formulación 1: Gránulos de SNAC granulados secos

- 15 Formulación 2: Gránulos de SNAC secos recubiertos con el 20,5% de Eudragit RS30D

Formulación 3: Granules secos de SNAC

Formulación 4: SNAC granulado con el 12,6% de Eudragit RS30D

Formulación 5: SNAC granulado con el 33,4% de Eudragit RS30D

Formulación 6: Gránulos secos de SNAC combinado con el 33,4% de Eudragit RSPO

- 20 Se obtuvieron las velocidades de disolución de las formulaciones de SNAC anteriores, basándose en el % disuelto, en tampón fosfato que tenía un pH de 6,8 y se exponen en la tabla a continuación:

| Formulación | Velocidad de disolución (mg/min) |
|-------------|----------------------------------|
| 1 | 11,18 ± 11,53 (n=3) |
| 2 | 46,21 ± 1,95 (n=2) |
| 3 | 24,50 ± 1,07 (n=3) |
| 4 | 18,31 ± 0,47 (n=3) |
| 5 | 2,93 ± 0,09 (n=3) |
| 6 | 12,68 ± 1,86 (n=3) |

En la figura 73, se muestra un gráfico que compara el tiempo de disolución de la formulación 1 frente a la formulación 2. En la figura 74, se muestra un gráfico que compara las formulaciones 1, 4, 5 y 6.

Ejemplo 11: Formulación de liberación controlada de heparina/SNAC

- 25 Se preparó una formulación de liberación controlada granulando una parte del agente de administración SNAC con el 33,4% de Eudragit RS30D. Esto se denomina "SNAC de disolución lenta" en la tabla a continuación. También se añadió SNAC en forma de gránulos granulados secos, y se denomina "SNAC de disolución rápida". También se preparó una formulación de liberación inmediata en la que todo el SNAC era "SNAC de disolución rápida", es decir, añadido en forma de gránulos de SNAC granulados secos. A continuación se exponen los componentes de cada formulación:
- 30

ES 2 540 929 T3

| Componentes | Formulación de liberación inmediata (mg/comprimido) | Formulación de liberación controlada (mg/comprimido) |
|-----------------------------|---|--|
| Heparina | 170,5 | 170,5 |
| SNAC "de disolución rápida" | 460,0 | 153,33 |
| SNAC "de disolución lenta" | 0 | 306,67 |
| Emcompress, interno (10%) | 80,0 | 100,0 |
| SLS (1%) | 8,0 | 10,0 |
| Aqua | 25,28 | 20,97 |
| Eudragit® RS30D | 0 | 153,33 |
| Emcompress (externo) | 46,7 | 73,17 |
| Cab-O-Sil® (0,2%) | 1,60 | 2,0 |
| Estearato de magnesio (1%) | 8,0 | 10,0 |
| TOTAL | 800,08 | 1000,0 |

5

Se formularon la heparina, el SNAC (con y sin Eudragit RS30D), Emcompress, el laurilsulfato de sodio y el agua por medio de granulación en húmedo para formar un núcleo interno. Emcompress, Cab-O-Sil y estearato de magnesio para formar la parte externa extragranular. Se prensaron los núcleos intragranular y extragranular para formar un comprimido.

En la figura 75, se muestra el perfil de disolución del SNAC y la heparina en la formulación de liberación controlada. En la figura 76, se muestra la actividad antifactor Xa de la formulación de liberación controlada cuando se administró a 8 monos Cynomolgus, medida a lo largo de un periodo de 6 horas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de dos capas, que comprende:
 - (i) una capa que comprende un agente biológicamente activo, un compuesto de agente de administración, un polímero de control de la liberación; y
 - 5 (ii) una segunda capa que comprende un polímero hinchable;

en la que el polímero hinchable tiene un peso molecular de al menos 50.000 g/mol (50.000 Dalton),

en la que el compuesto de agente de administración es ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en la que el agente activo es heparina.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero hinchable se selecciona de un poli(ácido acrílico) reticulado, un poli(óxido de alquileno), un poli(alcohol vinílico), una polivinilpirrolidona, un hidrogel de poliuretano, un polímero de anhídrido maleico, un polímero de celulosa, un polisacárido, un almidón y un polímero a base de almidón.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero hinchable es un poli(óxido de alquileno).
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el poli(óxido de alquileno) es un polímero que contiene al menos uno de óxido de etileno u óxido de propileno como unidad monomérica.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero hinchable es un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular superior a 500.000 g/mol (500.000 Dalton).
- 20 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero hinchable es un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular promedio de 7.000.000 g/mol (7.000.000 Dalton).
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero de control de la liberación se selecciona de un poli(óxido de etileno), un poli(ácido acrílico), un poliacrilato, un poli(alcohol vinílico), un alginato, un quitosano, una polivinilpirrolidona, un polímero de celulosa y un polisacárido.
- 25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero de control de la liberación es un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 300.000 g/mol (300.000 Dalton).
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero de control de la liberación es un poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 200.000 g/mol (200.000 Dalton).
- 30 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero de control de la liberación es un poli(ácido acrílico) o un poliacrilato.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la absorción del agente activo comienza de 15 a 30 minutos a partir de la administración y dura hasta 6,0 horas tras la administración oral a un mamífero.
- 35 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición aumenta de tamaño en al menos el 10 - 15% mientras está en el estómago en el plazo de aproximadamente 30 minutos desde la administración oral a un mamífero.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente de administración es la sal de monosodio del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino) caprílico.
- 40 14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es un comprimido oblongo o un comprimido.

FIGURA 1

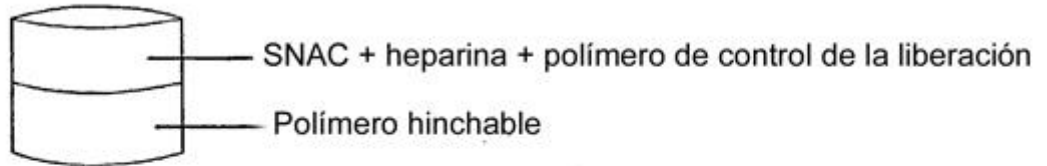


FIGURA 2

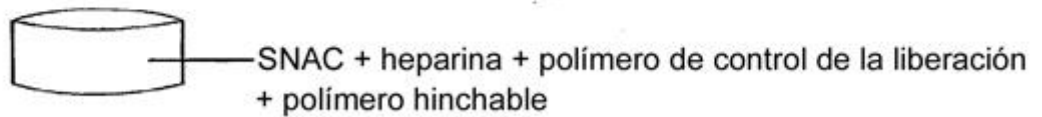
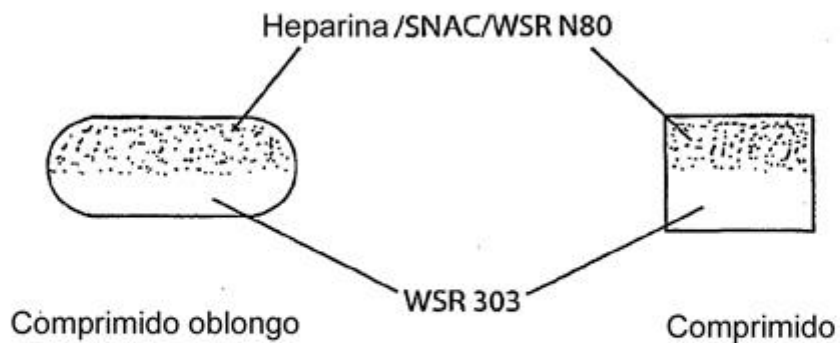


FIGURA 3

Formas de dosificación



Formulaciones

- 1) WSR 303 (43,3) + WSR N80 (13,0) + Heparina/SNAC (46,6)+ estearato de Mg(1,0)
- 2) WSR 303 (50,0) + WSR N80 (5,0) + Heparina/SNAC (44,0)+ estearato de Mg(1,0)

FIGURA 4

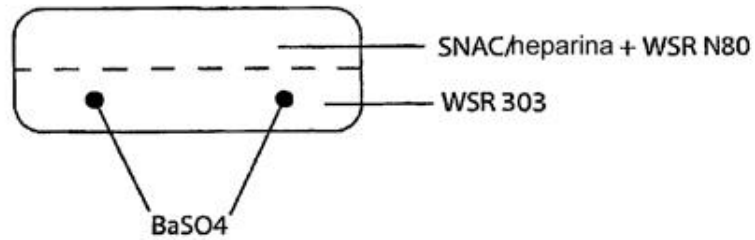


FIGURA 5

Velocidad de hinchamiento en SGF a 37°C

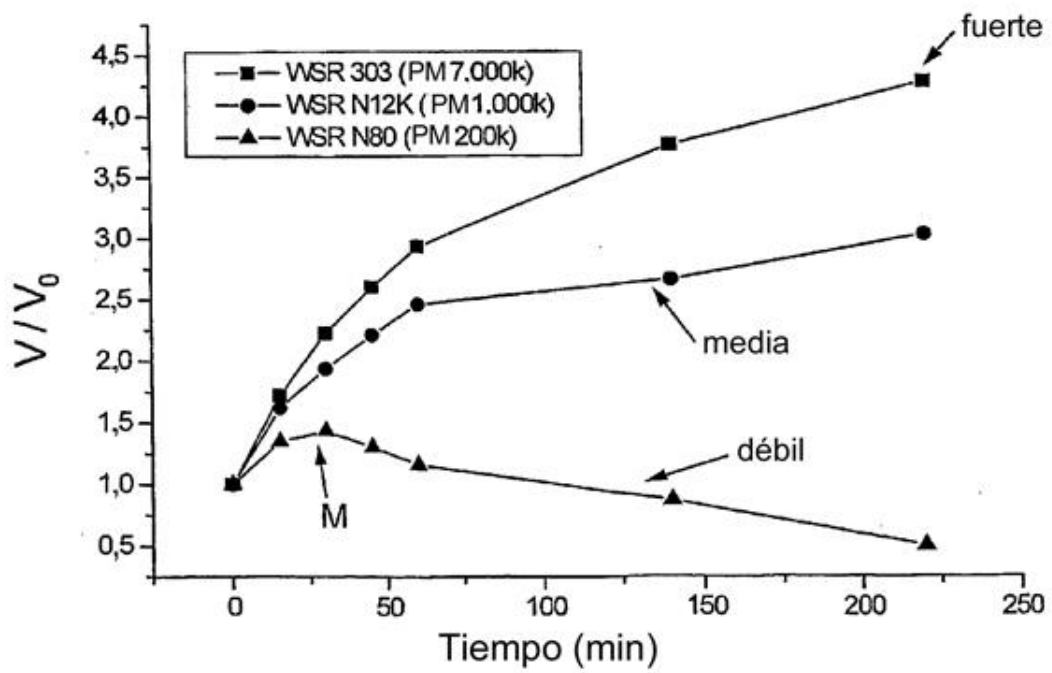


FIGURA 6

Velocidad de hinchamiento en SGF a 37°C

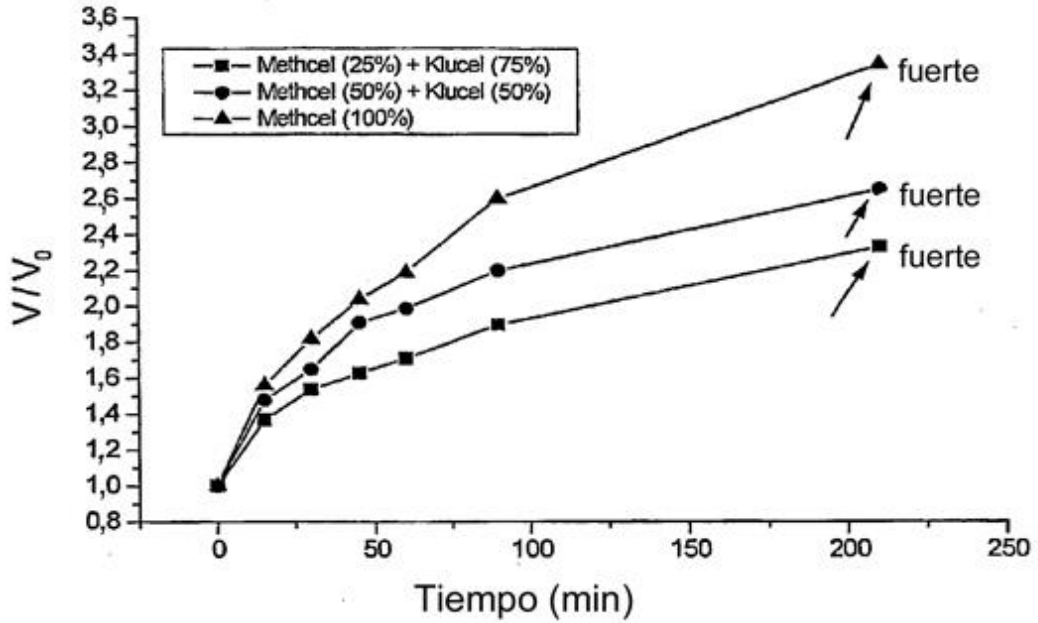


FIGURA 7

Efecto de la presión de formación del comprimido sobre el hinchamiento del comprimido

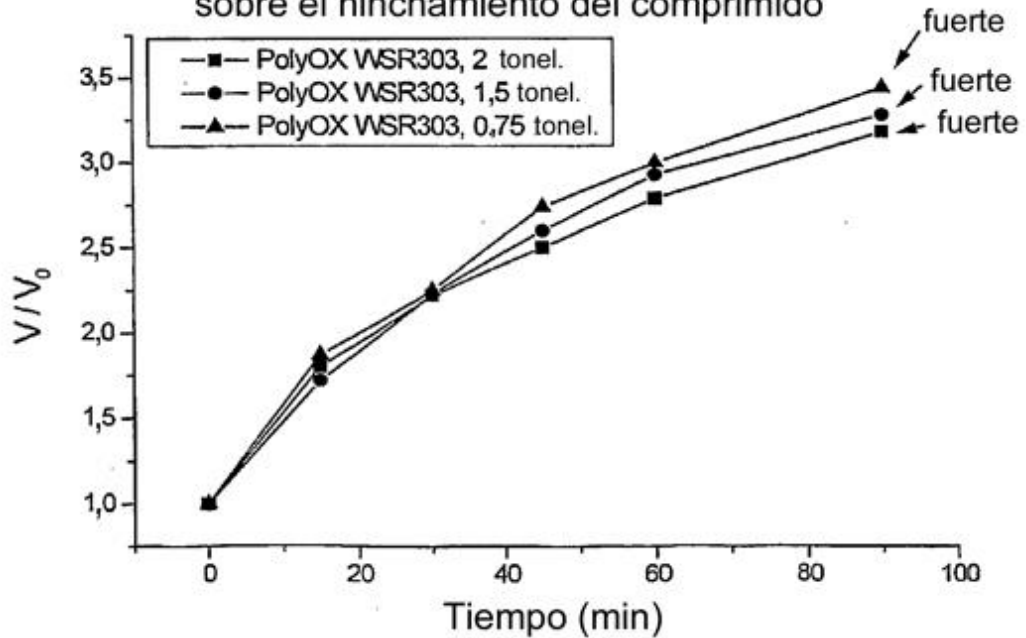


FIGURA 8

Efectos de la presión de formación del comprimido sobre el hinchamiento del comprimido

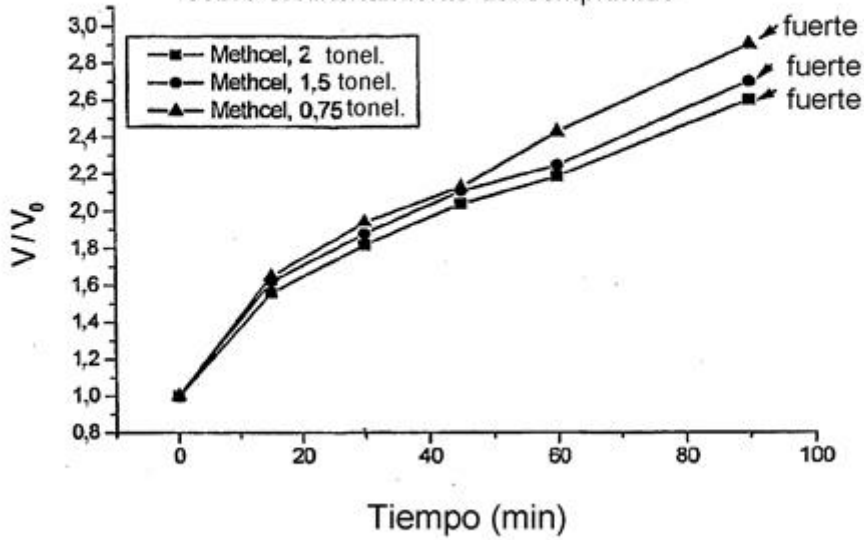


FIGURA 9

Efectos de Na₂HPO₄ sobre el hinchamiento inicial de comprimidos con WSR 303 que contienen diversos disgregantes

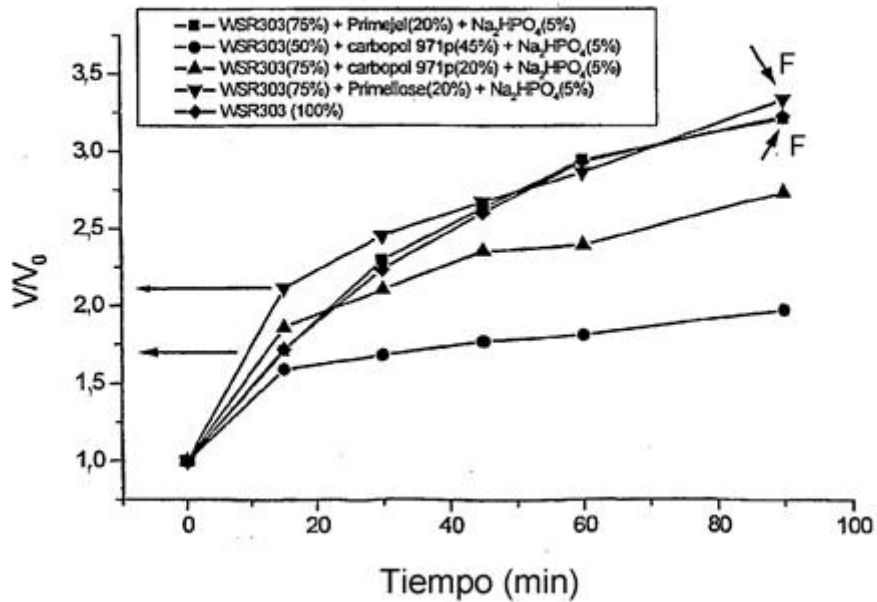


FIGURA 10

Hinchamiento de comprimidos con WSR 303 cargados y placebo (SGF, 37°C)

- Matriz —WSR 303(397mg)+WSR N80(132mg)+SNAC(313mg) + heparina (120mg)
- Matriz —WSR 303(530mg)+SNAC(313mg) + heparina (120mg)
- ▲— Matriz —WSR 303(1000mg)

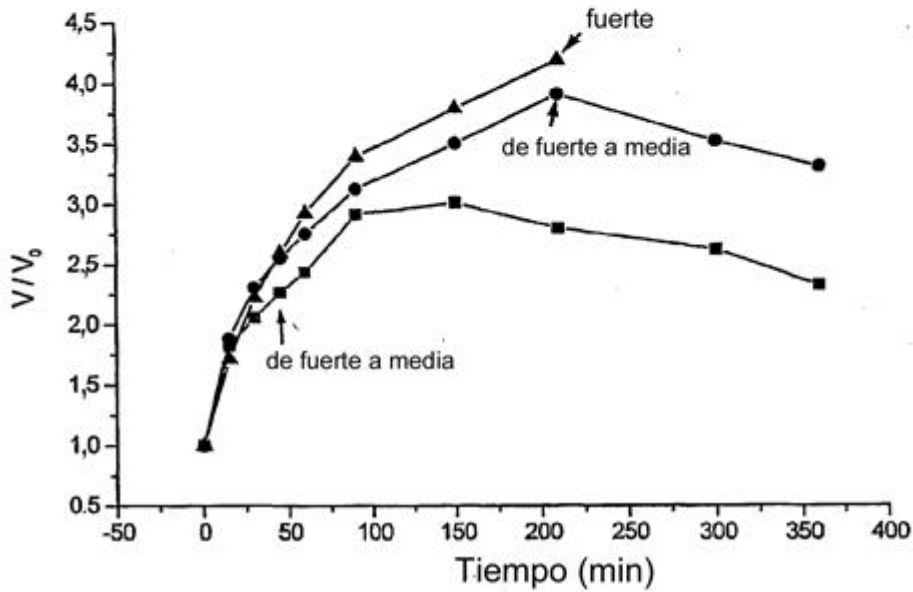


FIGURA 11

Hinchamiento de comprimidos de dos capas cargados (SGF, 37°C)

- [WSR303(412mg)] + [(WSR N80(124mg)+SNAC(293mg) + heparina (113mg)
- [WSR303(550mg)] + [SNAC(288mg)+ heparina (111mg)
- ▲— WSR 303(1000mg)

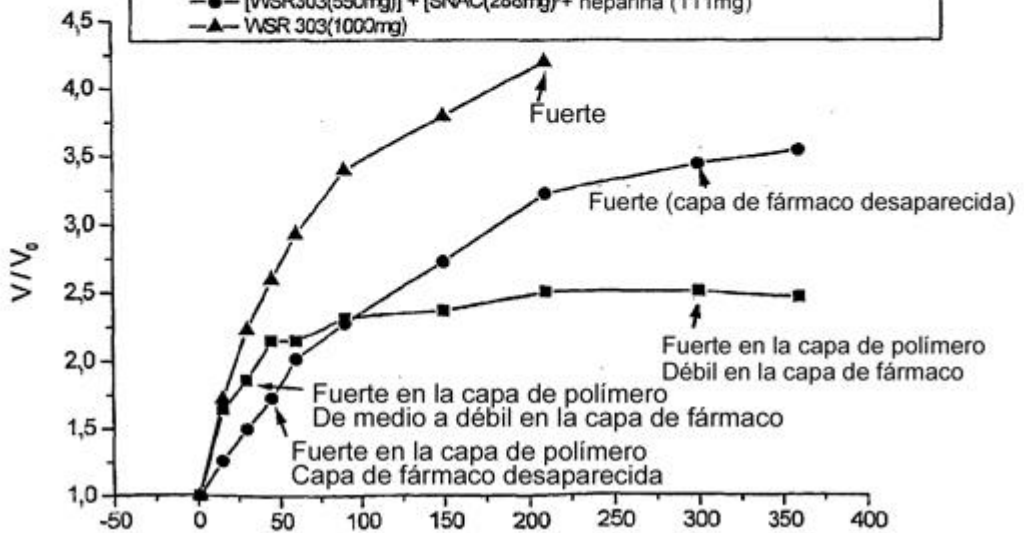


FIGURA 12

Liberación *in vitro* de heparina y SNAC a partir de tres GRDF diferentes

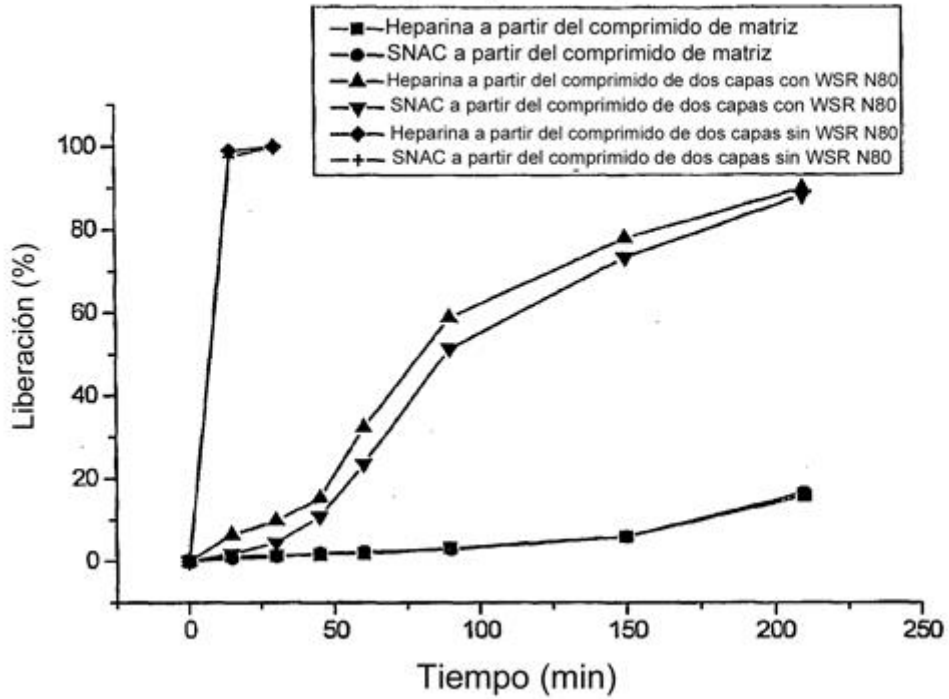


FIGURA 13

Hinchamiento del comprimido frente a liberación de heparina/SNAC a partir del comprimido de dos capas con WSR N80

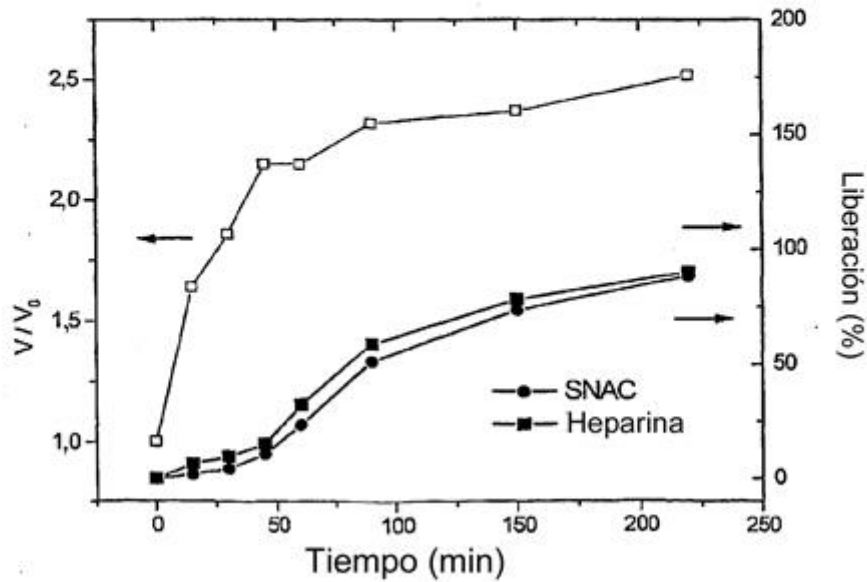


FIGURA 14

Liberación *in vitro* de SNAC a partir de comprimidos de dos capas (SGF, 37°C)

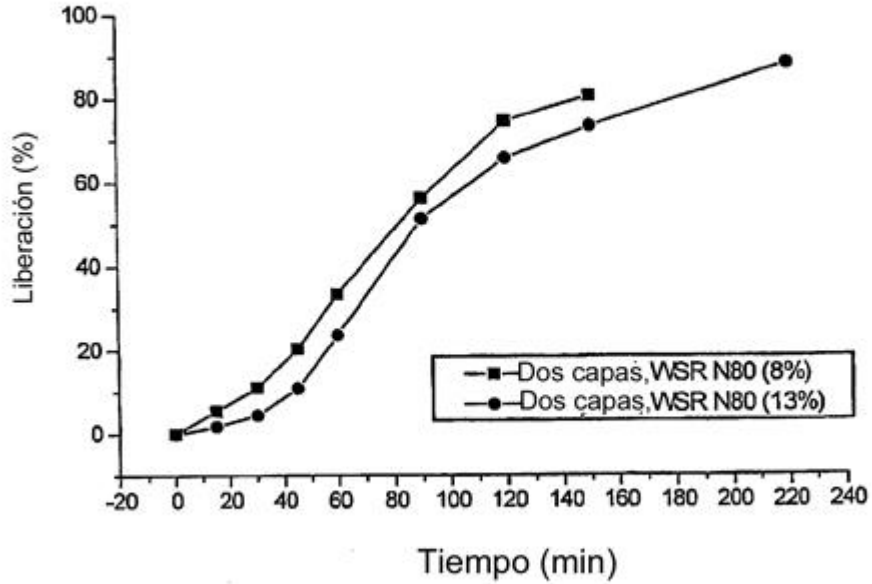


FIGURA 15

Liberación *in vitro* de heparina a partir de comprimidos de dos capas (SGF, 37°C)

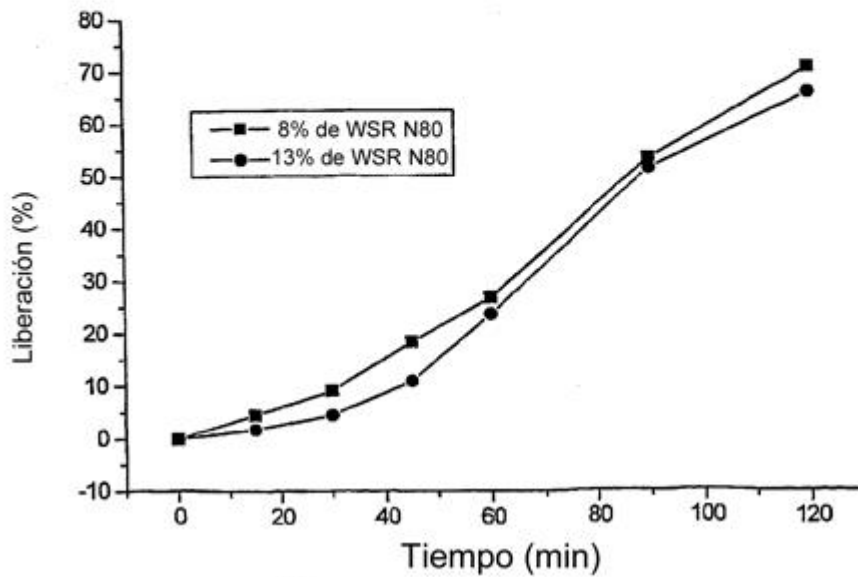


FIGURA 16

Concentración de heparina y SNAC en SGF tras liberarse a partir del comprimido de dos capas con WSR B80, SGF, 37°C

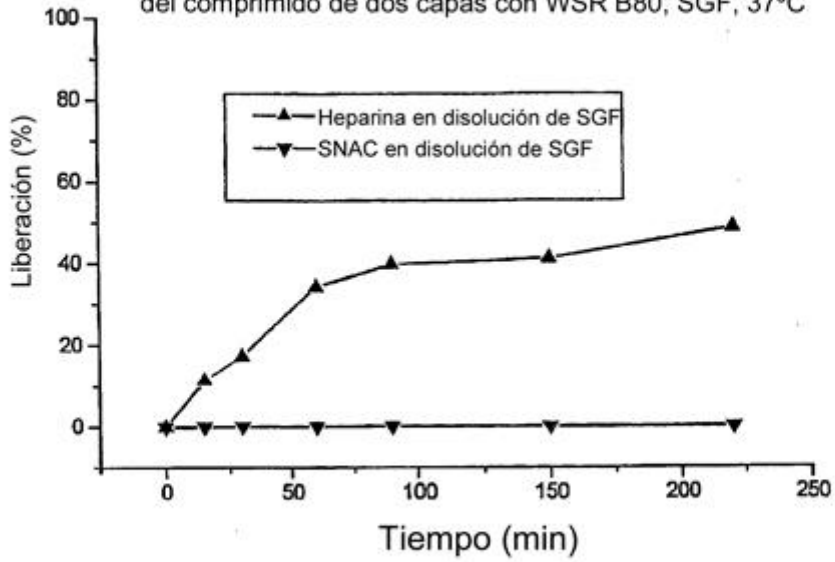


FIGURA 17

Disolución de SNAC y heparina a partir del comprimido de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C, cesta)

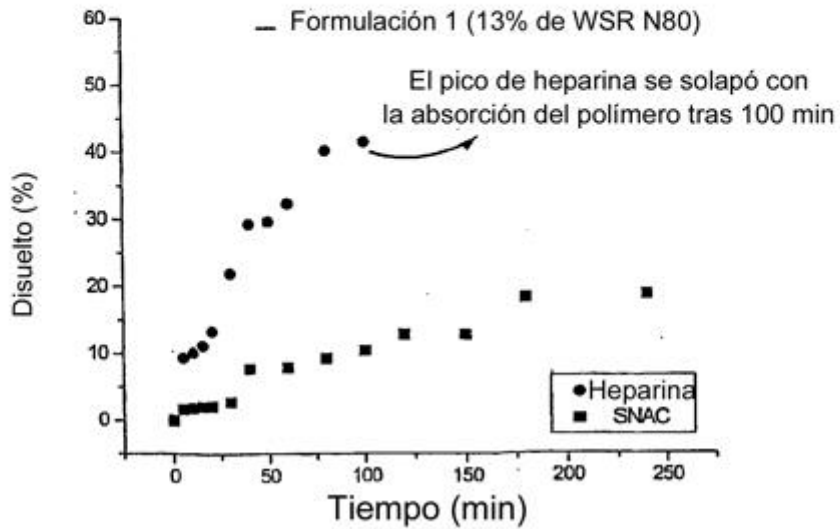


FIGURA 18

Disolución de SNAC y heparina a partir del comprimido de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C, paletas)

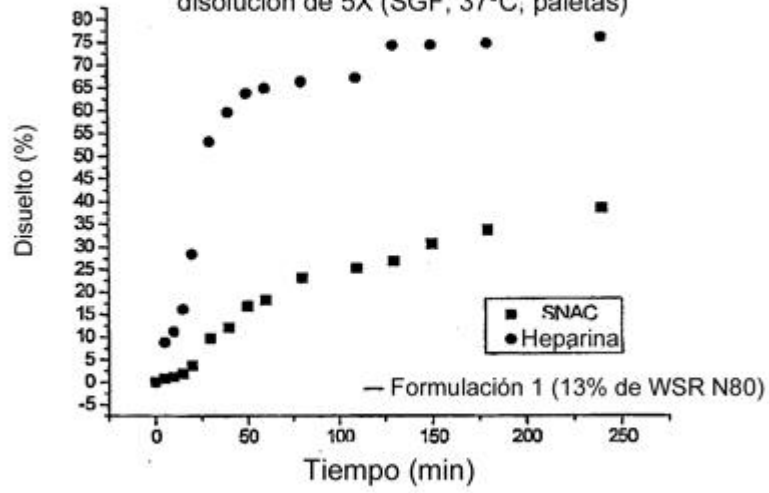


FIGURA 19

Disolución de SNAC y heparina a partir del comprimido de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C, paletas)

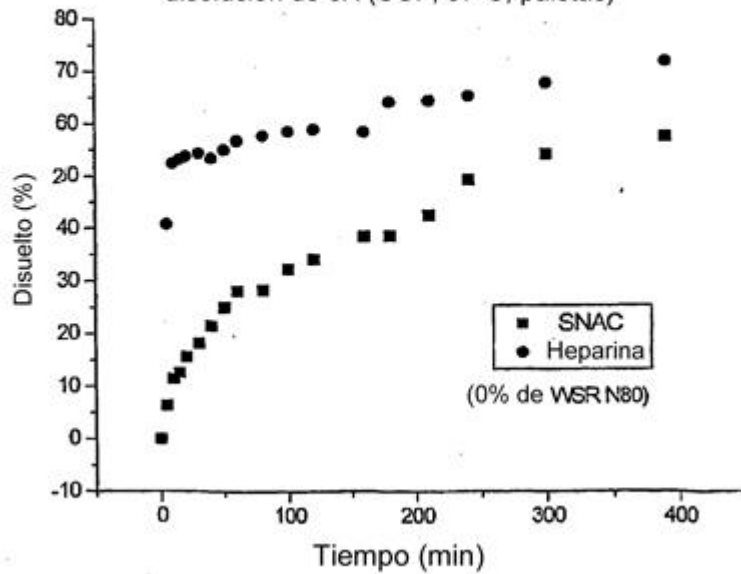


FIGURA 20

Disolución de SNAC y heparina a partir del comprimido de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C, paletas)

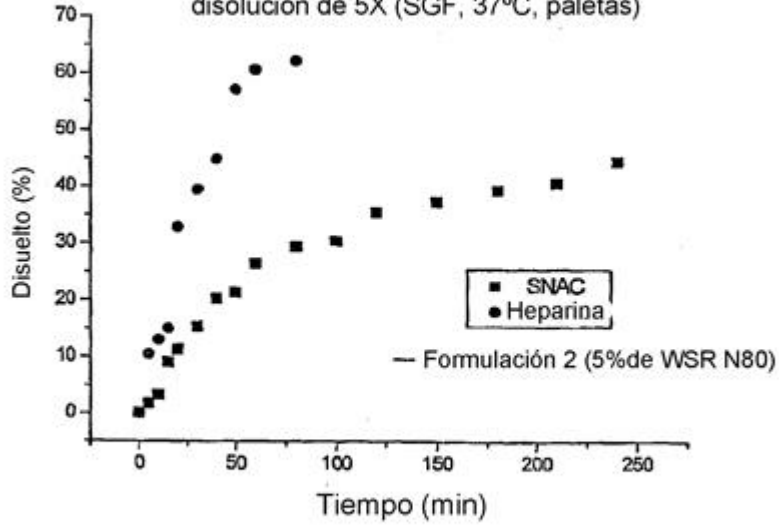


FIGURA 21

Disolución de SNAC a partir de los comprimidos de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C, paletas)

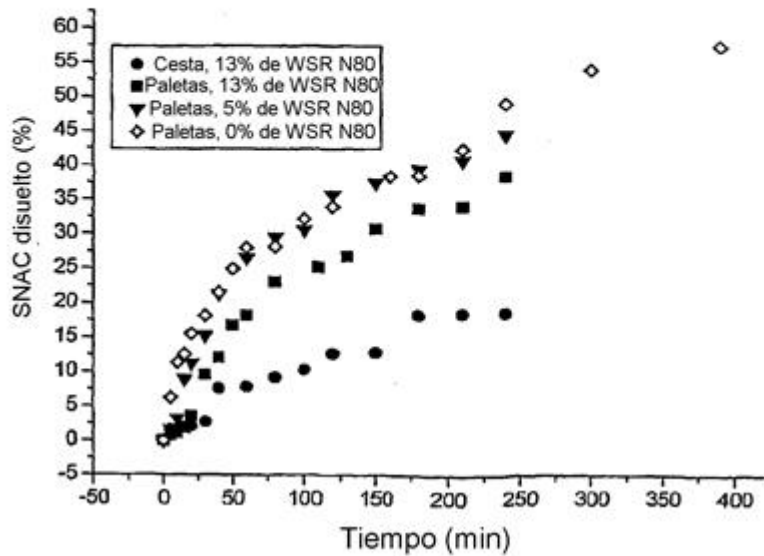


FIGURA 22

Disolución de heparina a partir de los comprimidos de dos capas en la condición de exceso de medio de disolución de 5X (SGF, 37°C)

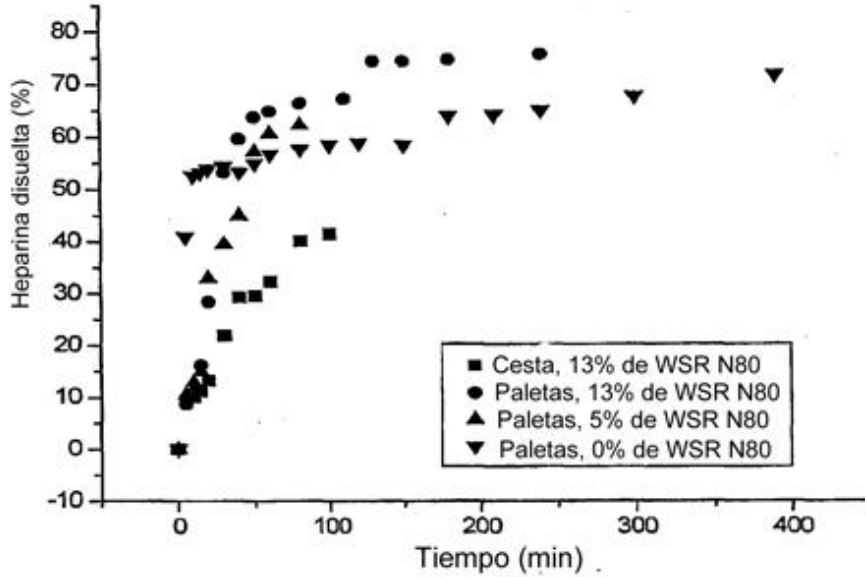


FIGURA 23

Disolución de heparina / SNAC a partir del comprimido de dos capas (37°C, SIF)
WSR 303 (43,3%) + [WSR N80 (13%) + SNAC/heparina(42,6%)]

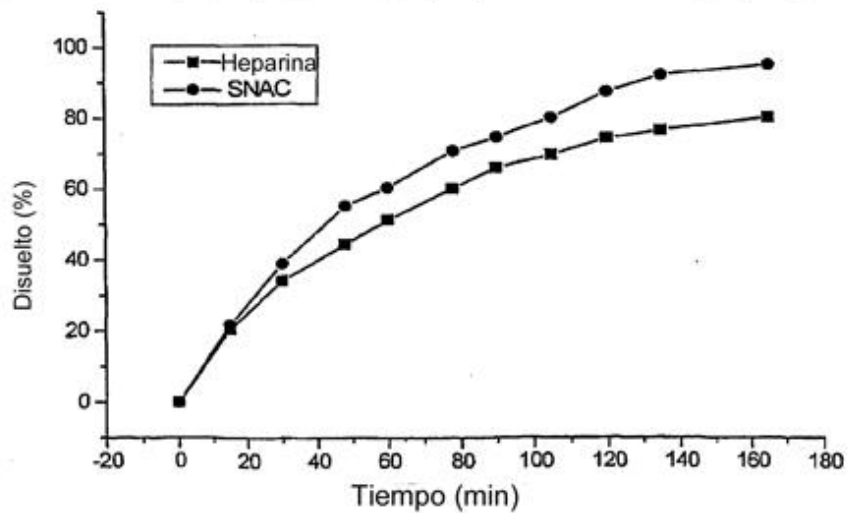
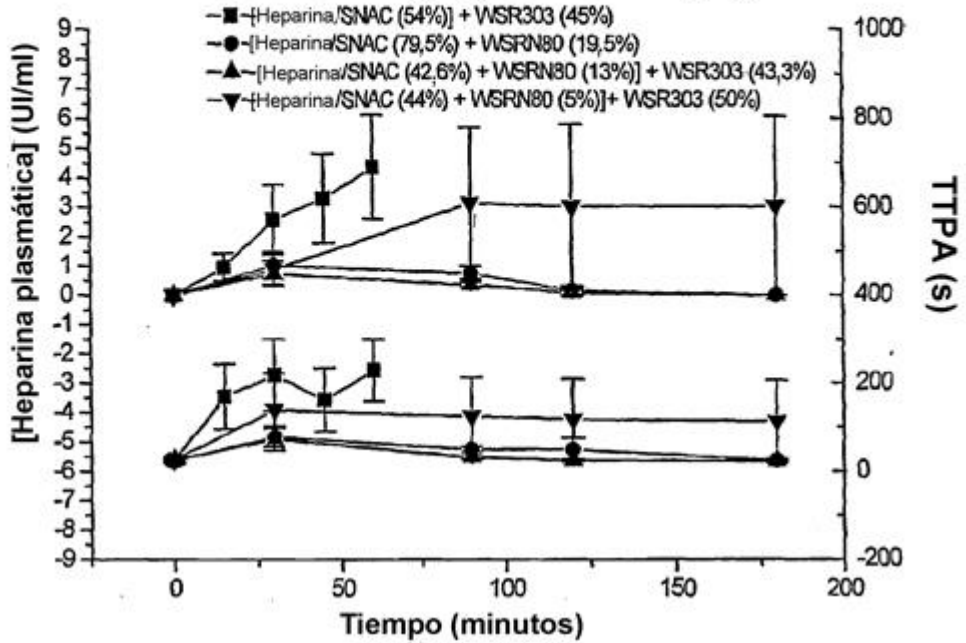


FIGURA 24

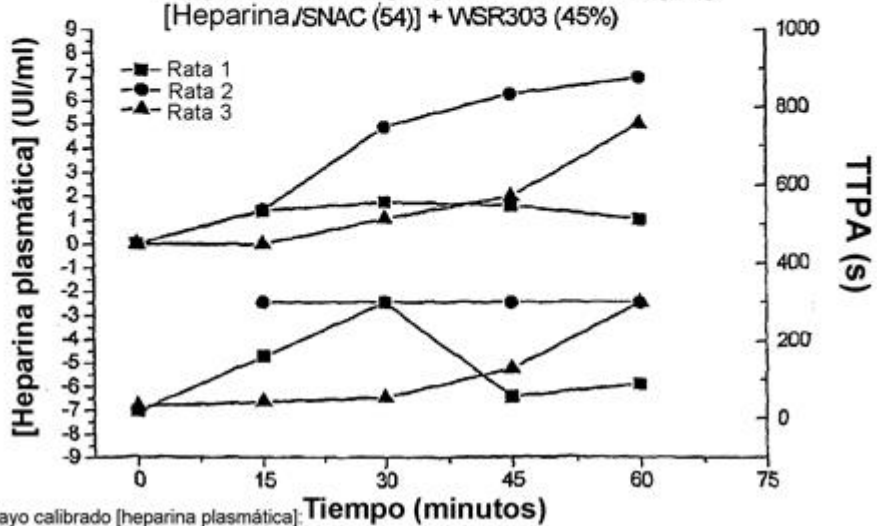
Administración oral de heparina en ratas - 06/08/03
Estudio Emisphere 925-R103
 Heparina 30 mg/kg / SNAC 80 mg/kg



Intervalo de ensayo calibrado [heparina plasmática]: de 0,2 U/ml a 2,0 U/ml

FIGURA 25

Administración oral de heparina en ratas - 06/08/03
Estudio Emisphere 925-R103
 Heparina 30 mg/kg / SNAC 80 mg/kg



Intervalo de ensayo calibrado [heparina plasmática]:

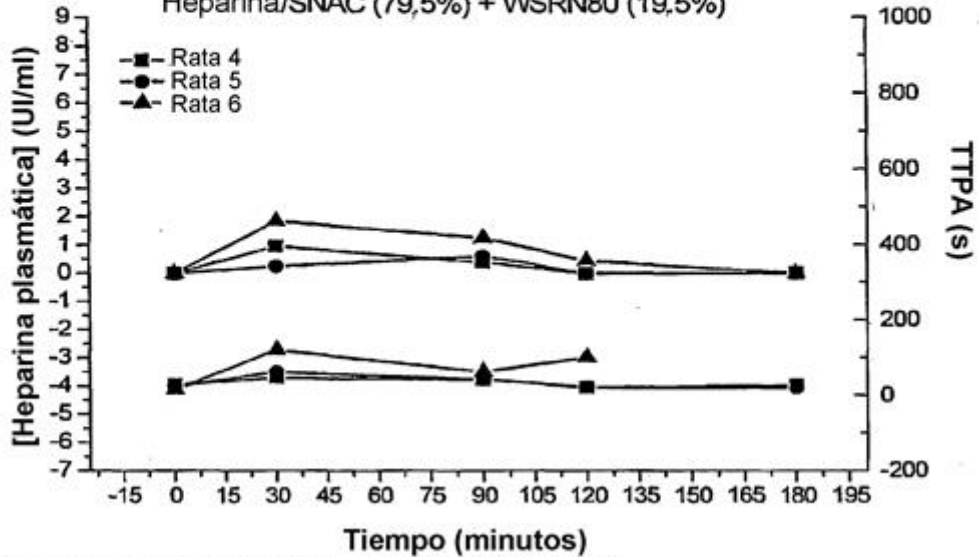
FIGURA 26

Administración oral de heparina en ratas - 06/08/03

Estudio Emisphere 925-R103

Heparina 30 mg/kg / SNAC 80 mg/kg

Heparina/SNAC (79,5%) + WSRN80 (19,5%)



Intervalo de ensayo calibrado [heparina plasmática]: de 0,2 U/ml a 2,0 U/ml

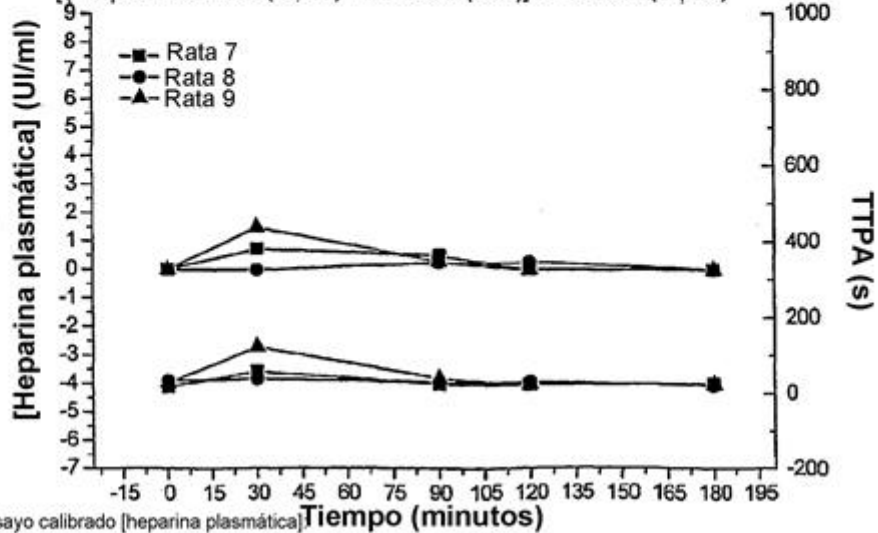
FIGURA 27

Administración oral de heparina en ratas - 06/08/03

Estudio Emisphere 925-R103

Heparina 30 mg/kg / SNAC 80 mg/kg

[(Heparina/SNAC (42,6%) + WSRN80 (13%)) + WSR303 (43,3%)



Intervalo de ensayo calibrado [heparina plasmática]: de 0,2 U/ml a 2,0 U/ml

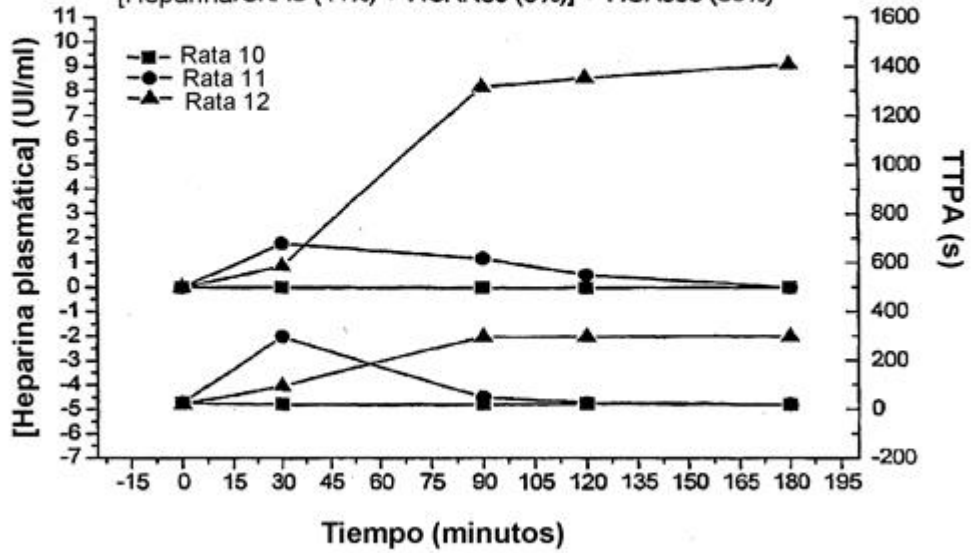
FIGURA 28

Administración oral de heparina en ratas - 06/08/03

Estudio Emisphere 925-R103

Heparina 30 mg/kg / SNAC 80 mg/kg

[Heparina/SNAC (44%) + WSRN80 (5%)] + WSR303 (50%)



Intervalo de ensayo calibrado [heparina plasmática]: de 0,2 U/ml a 2,0 U/ml

FIGURA 29

Administración oral de heparina en ratas (925-R103)

(Grupo 2)

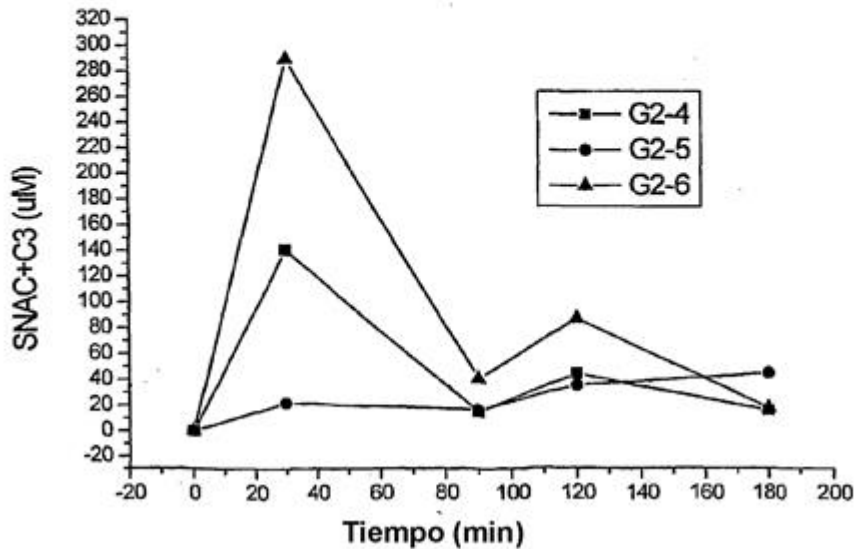


FIGURA 30

Administración oral de heparina en ratas (925-R103)

Análisis de SNAC/C3 (grupo 3)

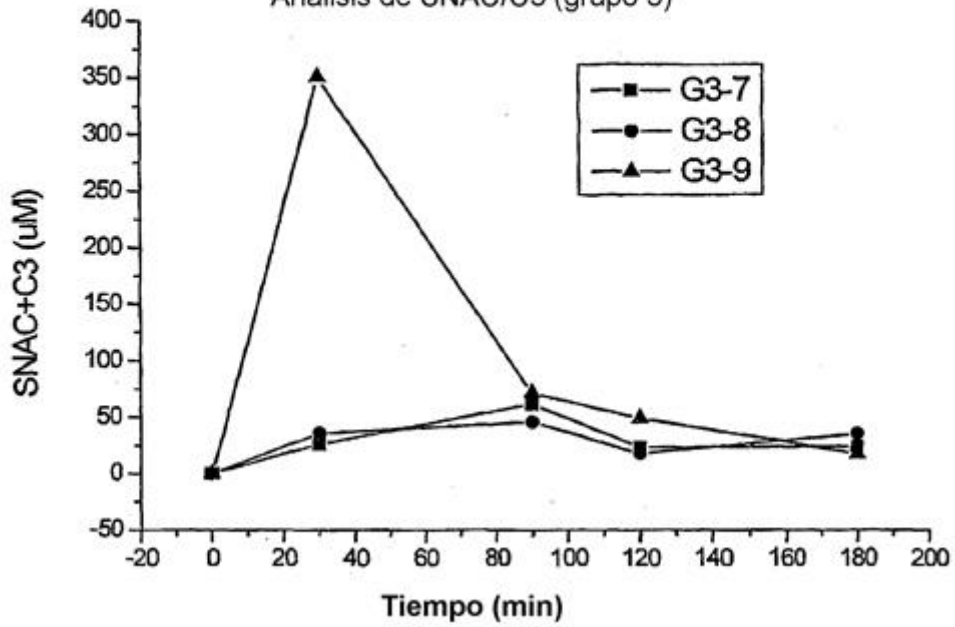
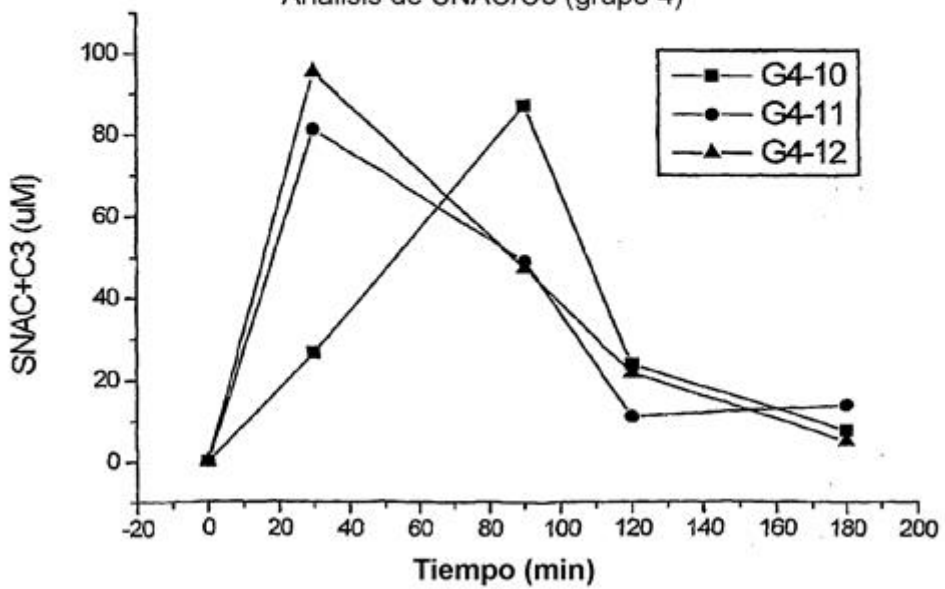


FIGURA 31

Administración oral de heparina en ratas (925-R103)

Análisis de SNAC/C3 (grupo 4)



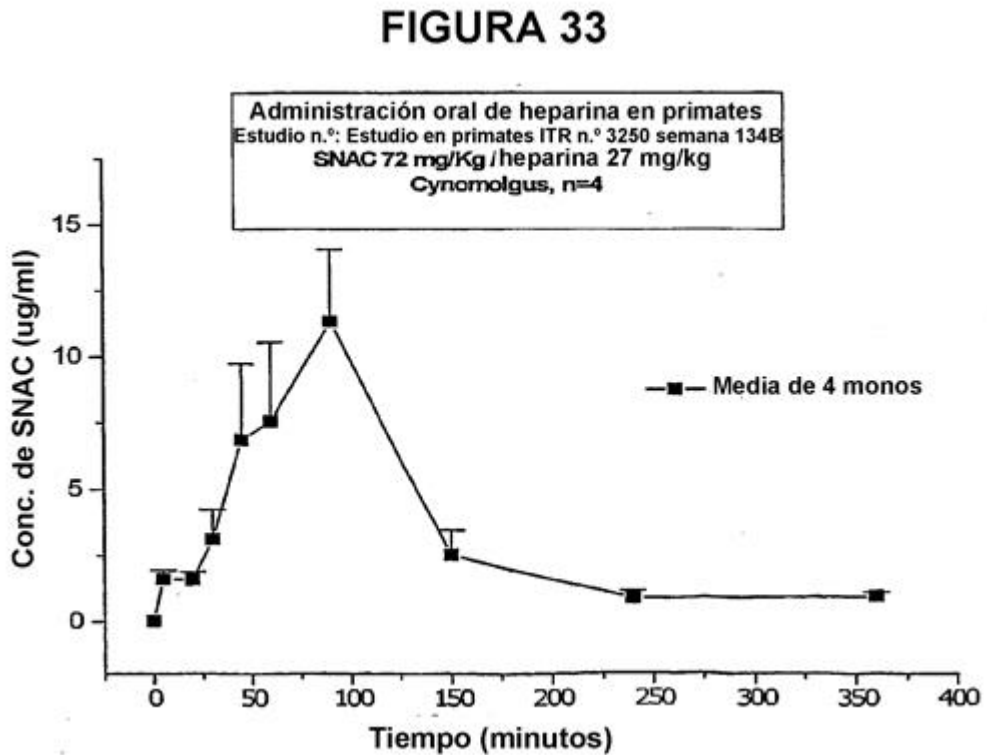
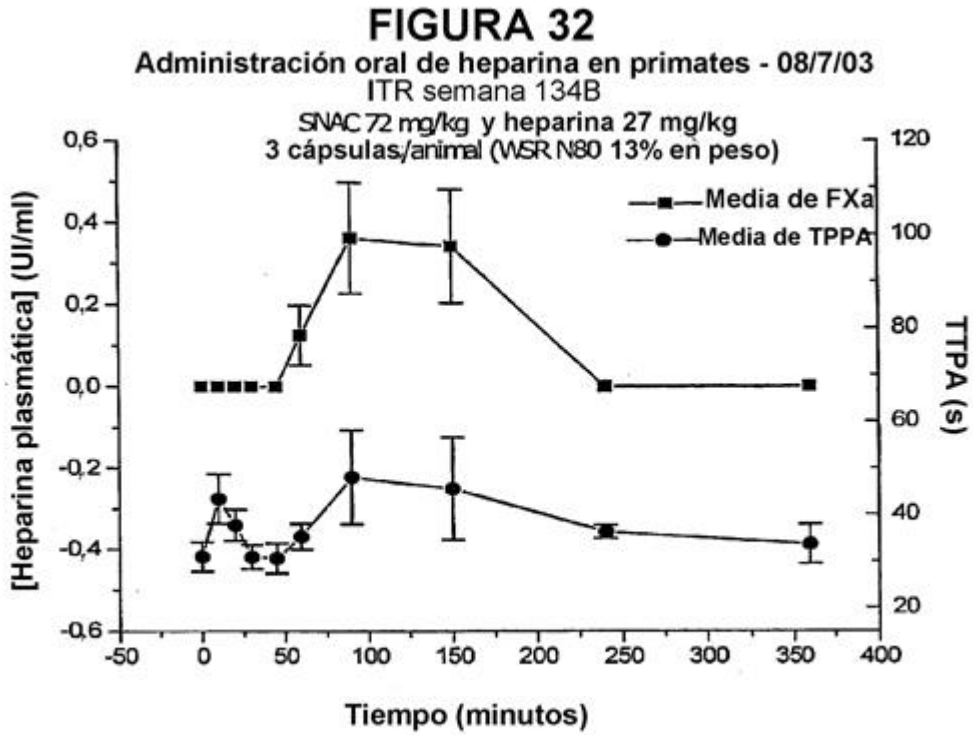


FIGURA 34

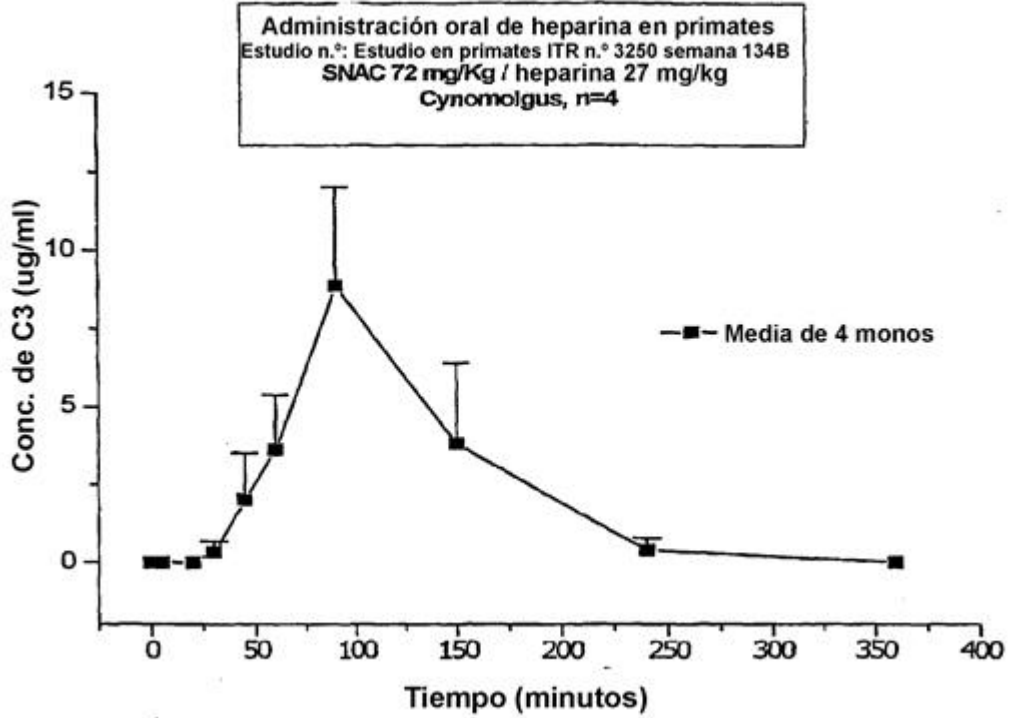


FIGURA 35

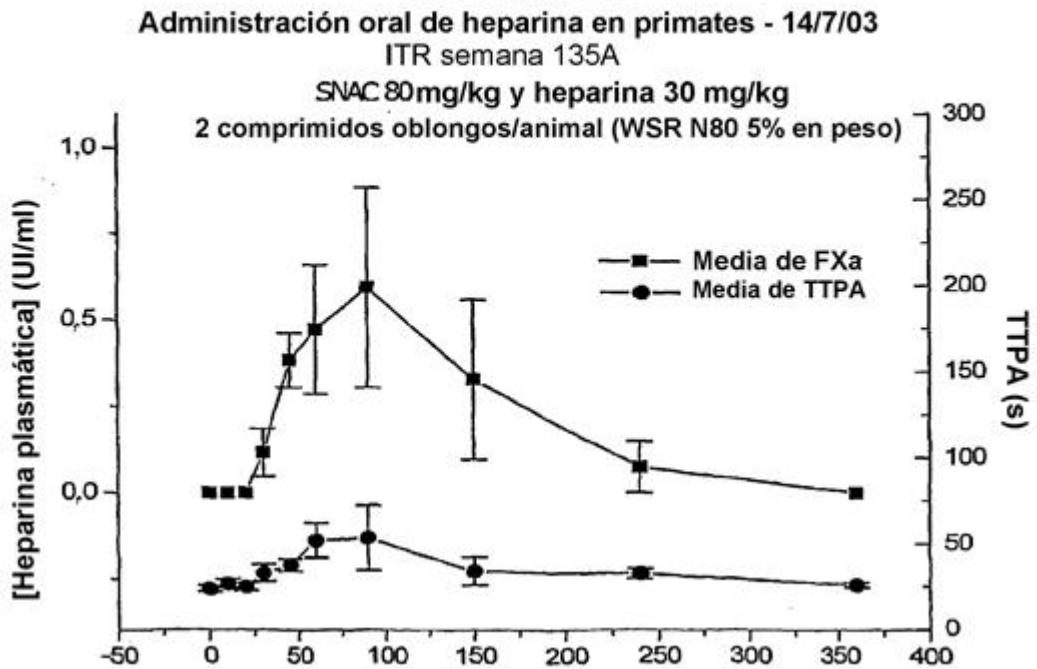


FIGURA 36

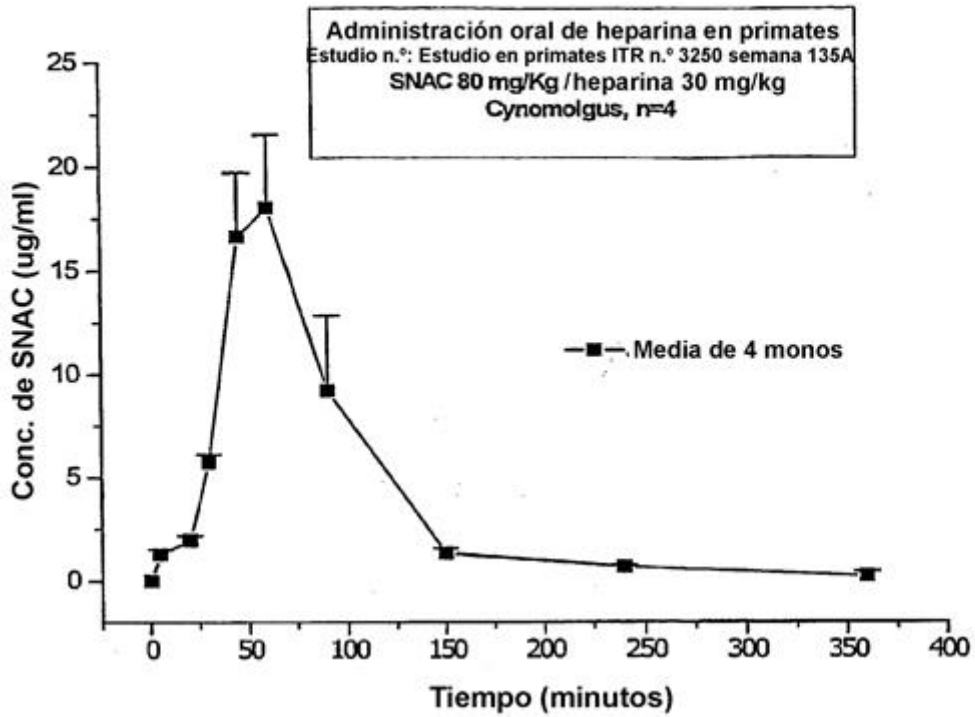


FIGURA 37

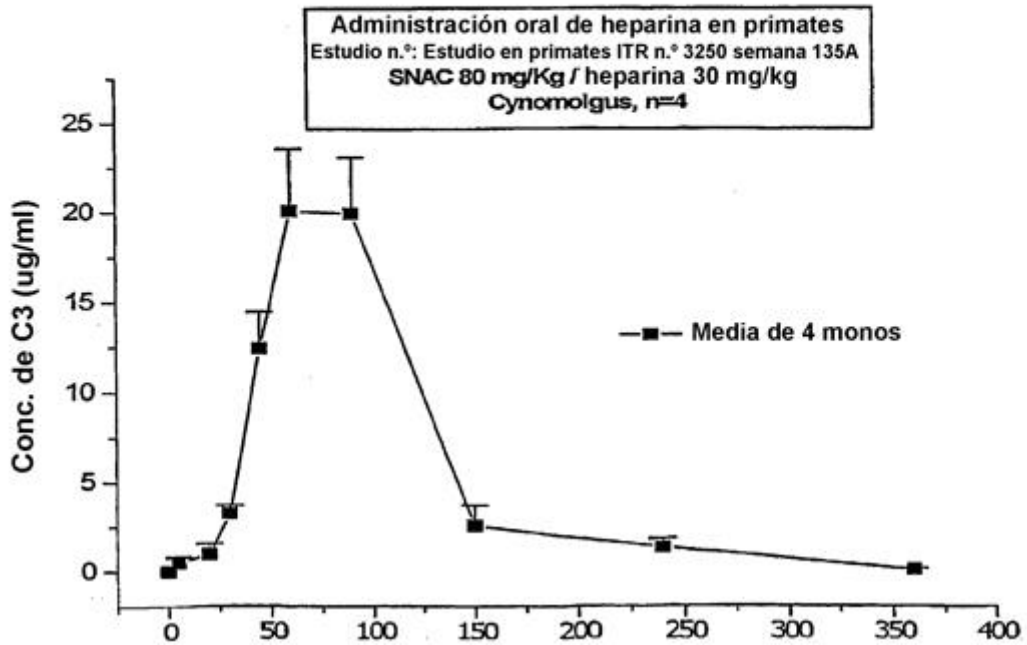


FIGURA 38

Administración oral de heparina en primates - 22/7/03

ITR semana 136B

SNAC 80 mg/kg y heparina 30 mg/kg

3 comprimidos/animal

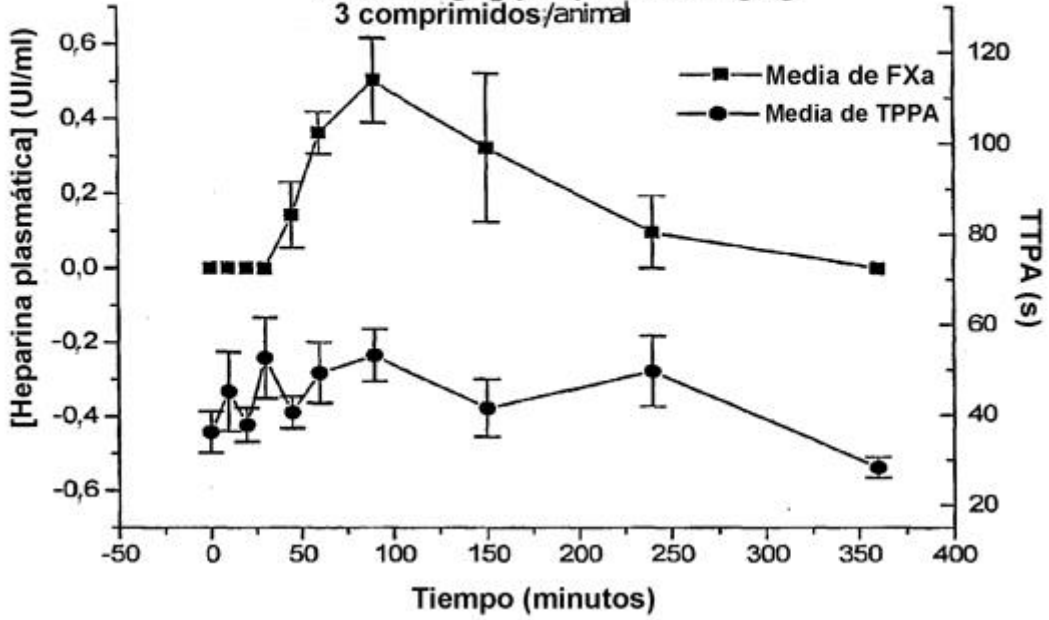


FIGURA 39

Administración oral de heparina en primates
 Estudio n.º: Estudio en primates ITR n.º 3250 semana 136B
 SNAC 80 mg/Kg / heparina 30 mg/kg
 Cynomolgus, n=4

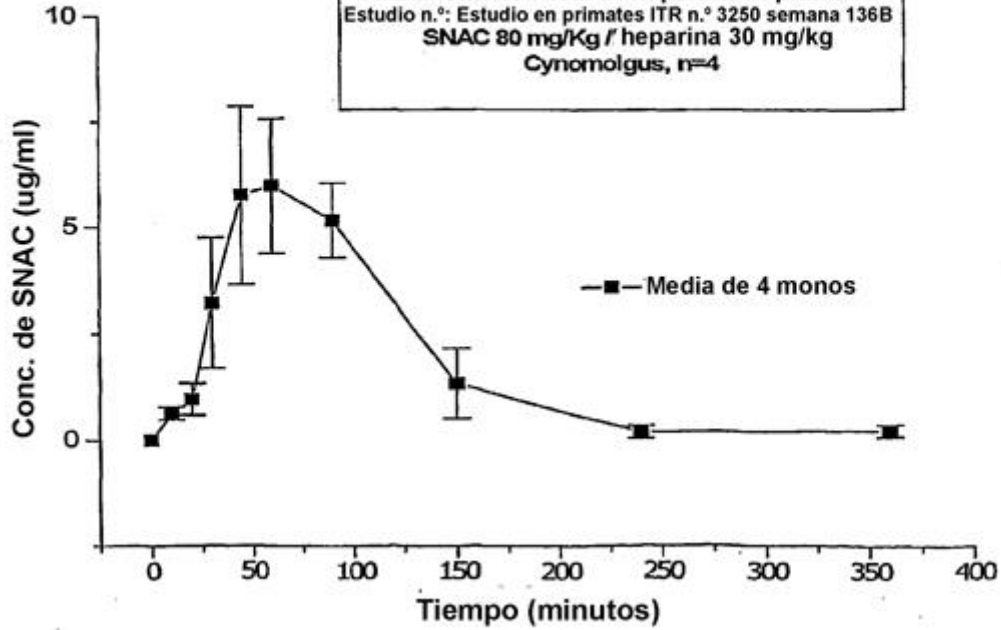


FIGURA 40

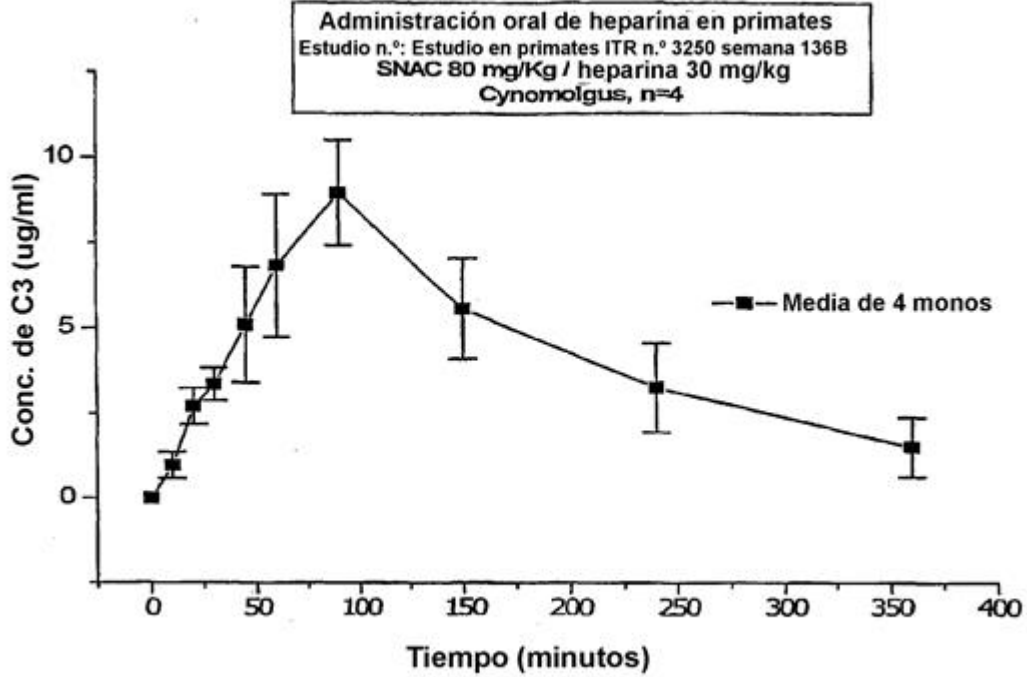


FIGURA 41

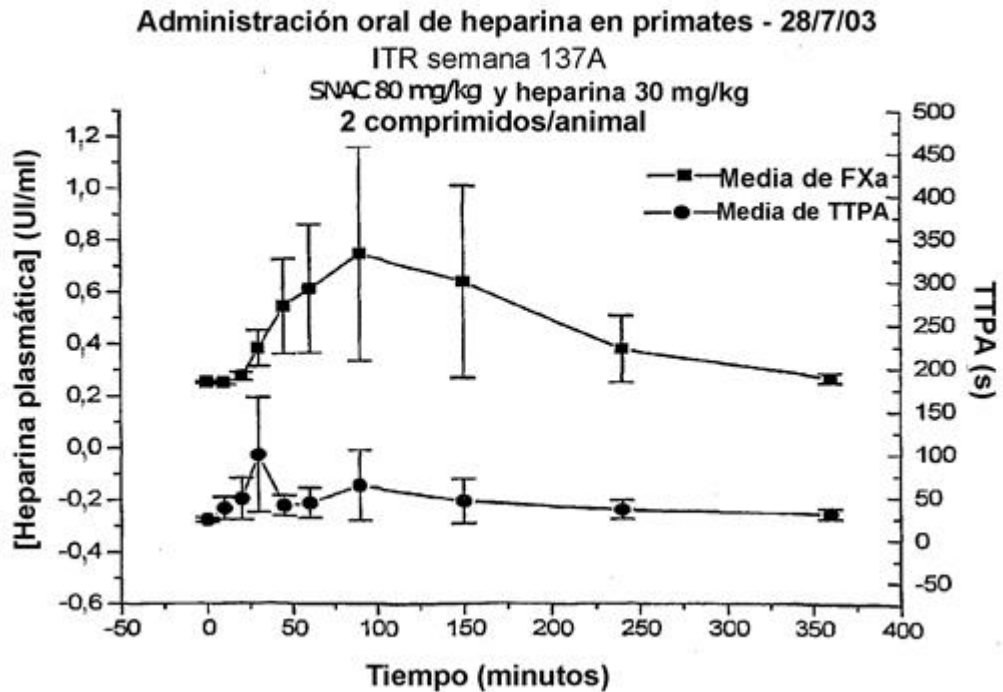


FIGURA 42

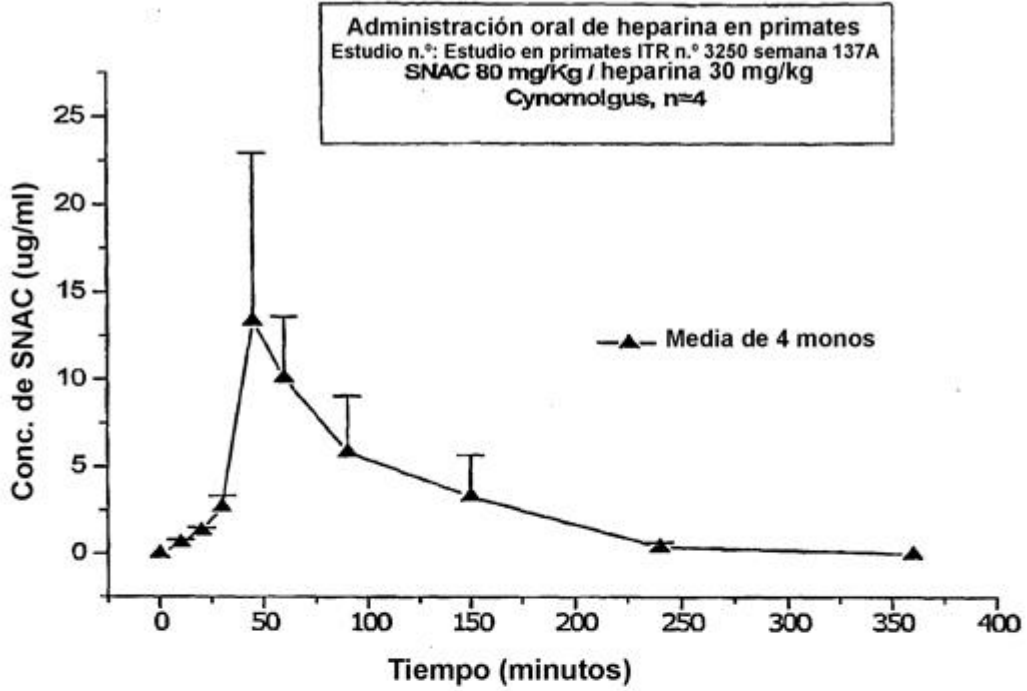


FIGURA 43

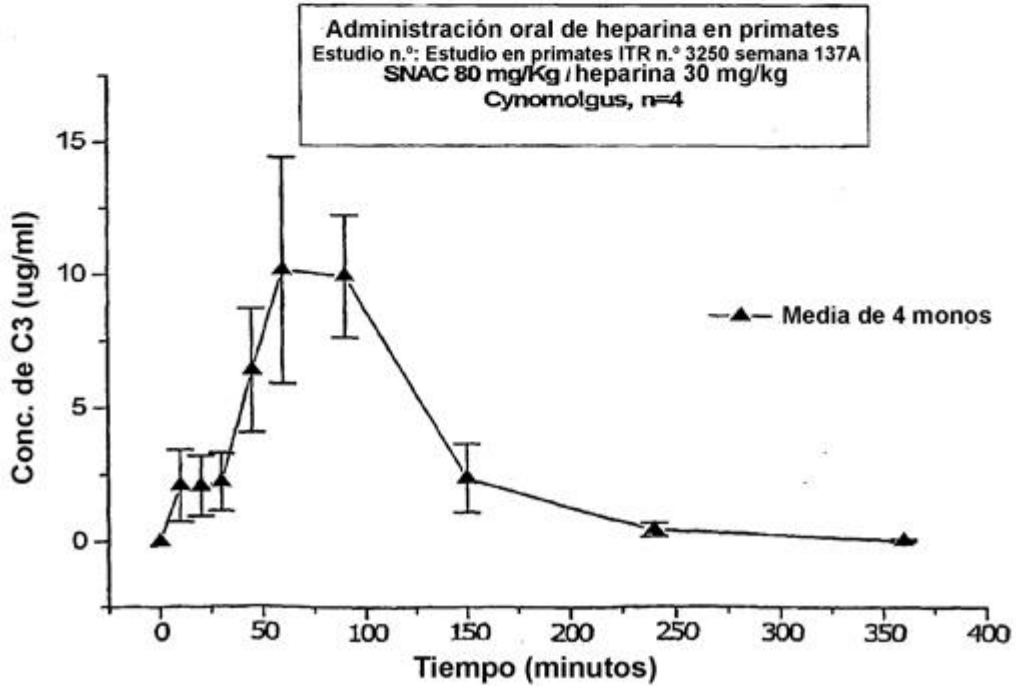


FIGURA 44

Administración oral de heparina en primate 1M - ITR (134B y 136B)

SNAC 66mg/kg y heparina 25 mg/kg - Comprimidos

SNAC 72mg/kg y heparina 27 mg/kg - Comprimidos oblongos

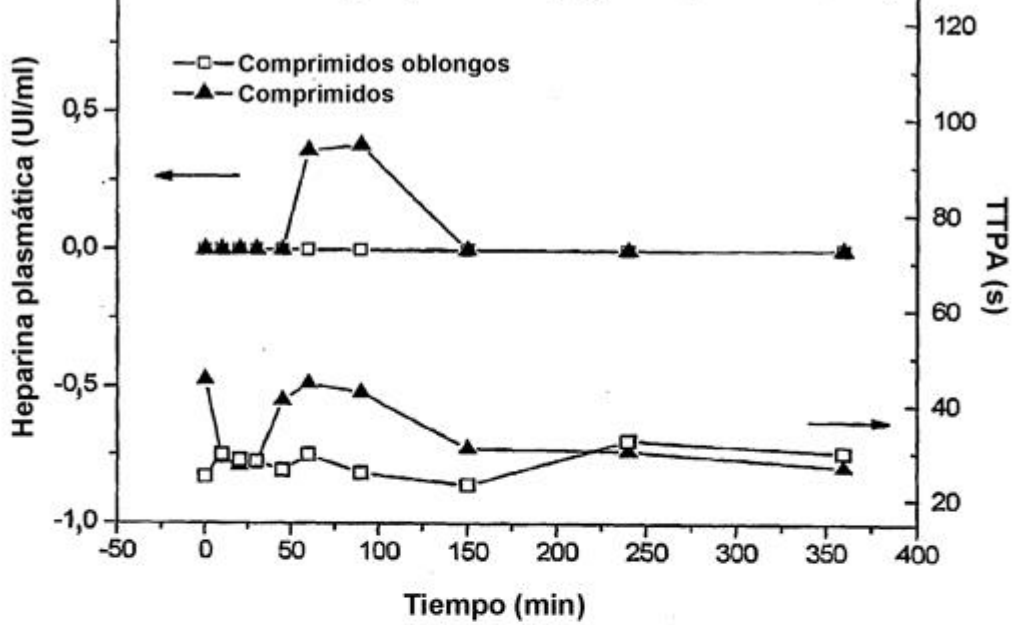


FIGURA 45

Administración oral de heparina en primate 1M - ITR (134B y 136B)

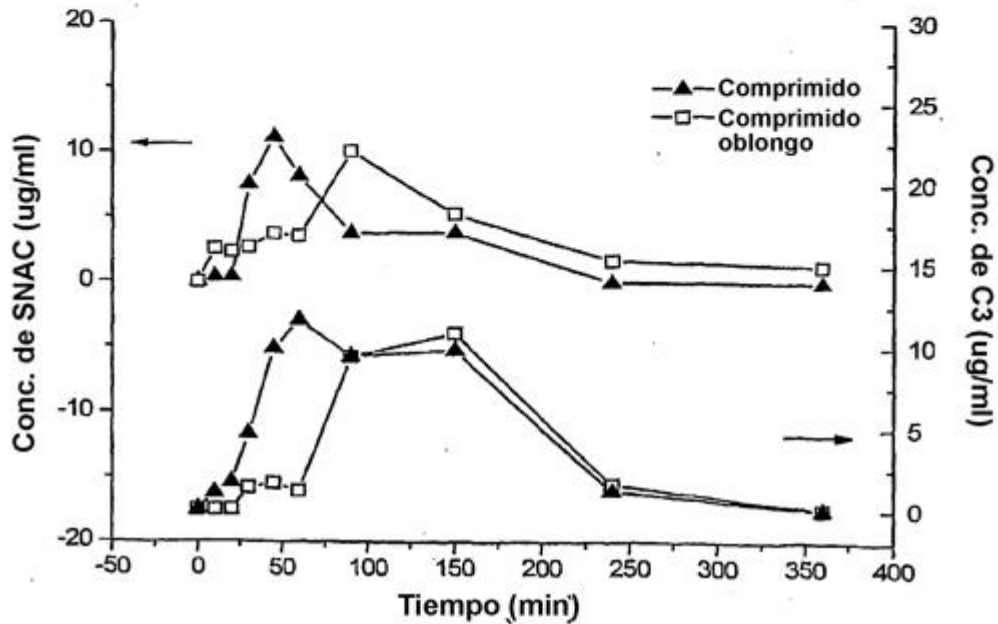


FIGURA 46

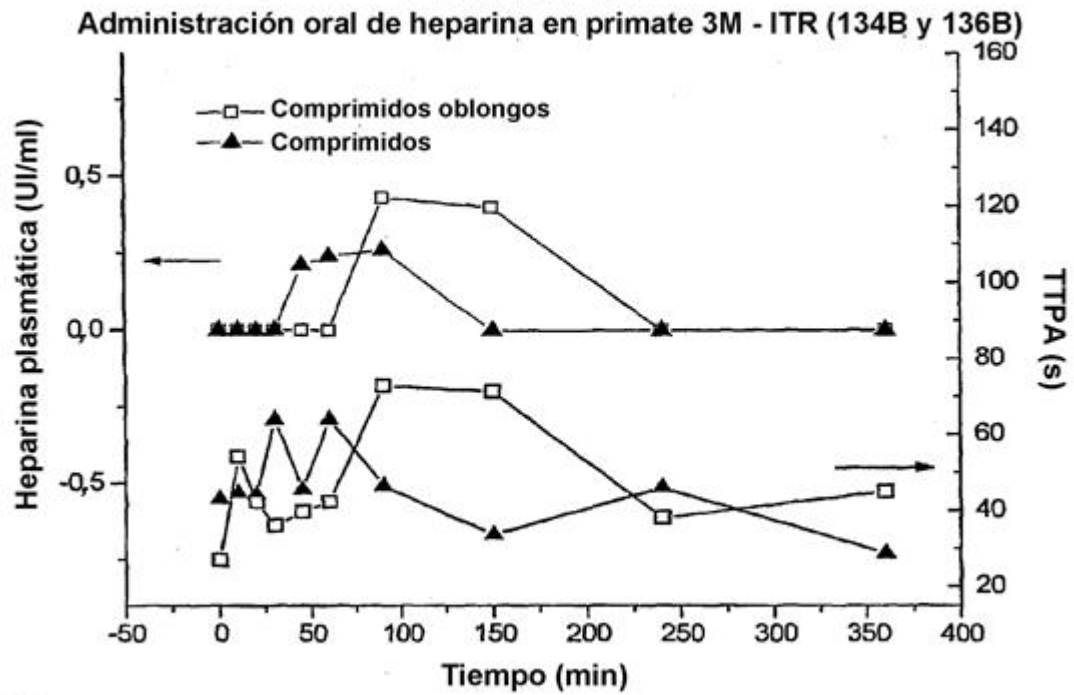


FIGURA 47

Administración oral de heparina en primate 3M - ITR (134B y 136B)

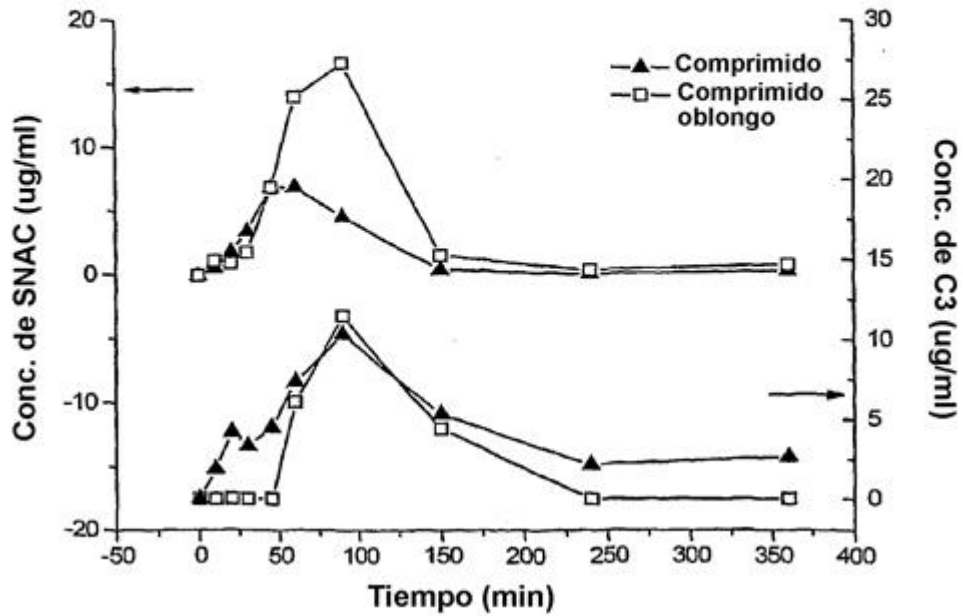


FIGURA 48

Administración oral de heparina en primate 4F - ITR (134B y 136B)

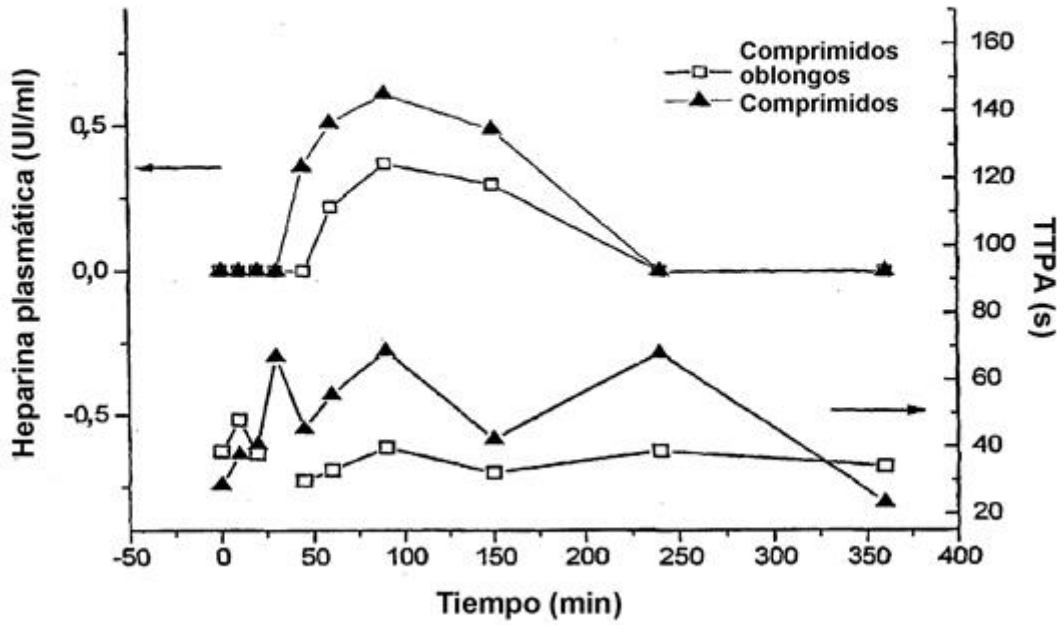


FIGURA 49

Administración oral de heparina en primate 4F - ITR (134B y 136B)

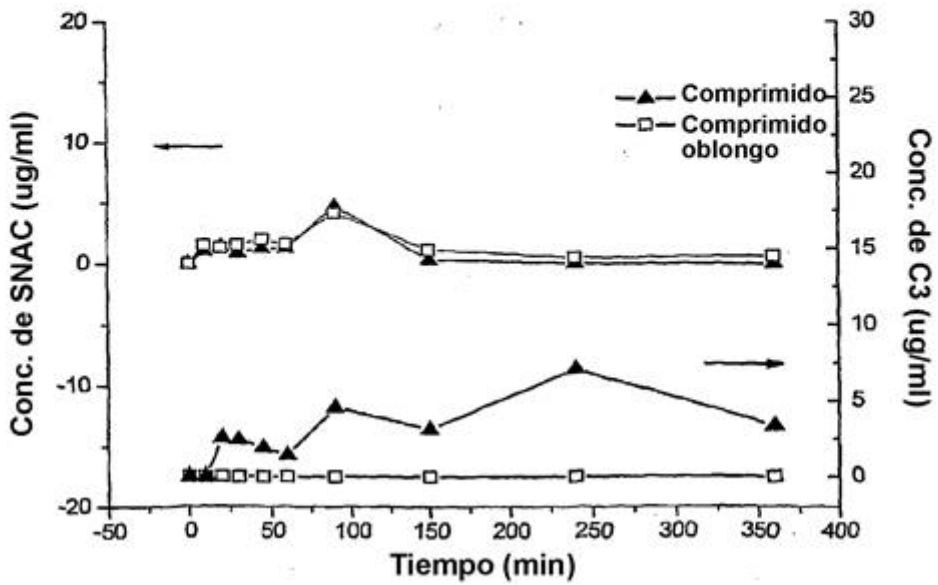


FIGURA 50

Administración oral de heparina en primate 5F - ITR (134B y 136B)

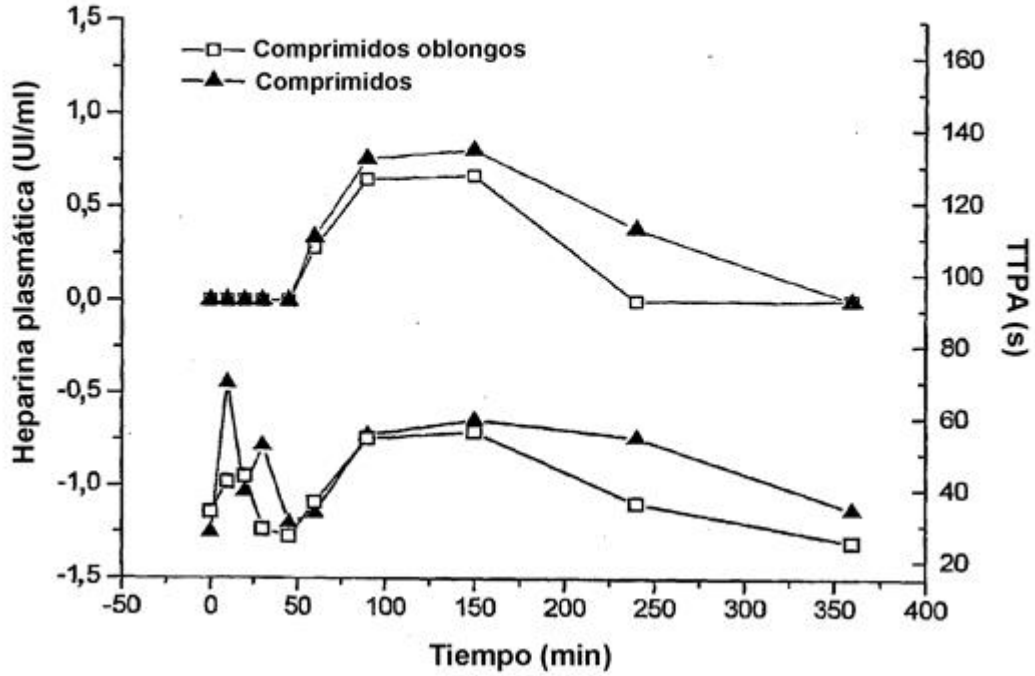


FIGURA 51

Administración oral de heparina en primate 5F - ITR (134B y 136B)

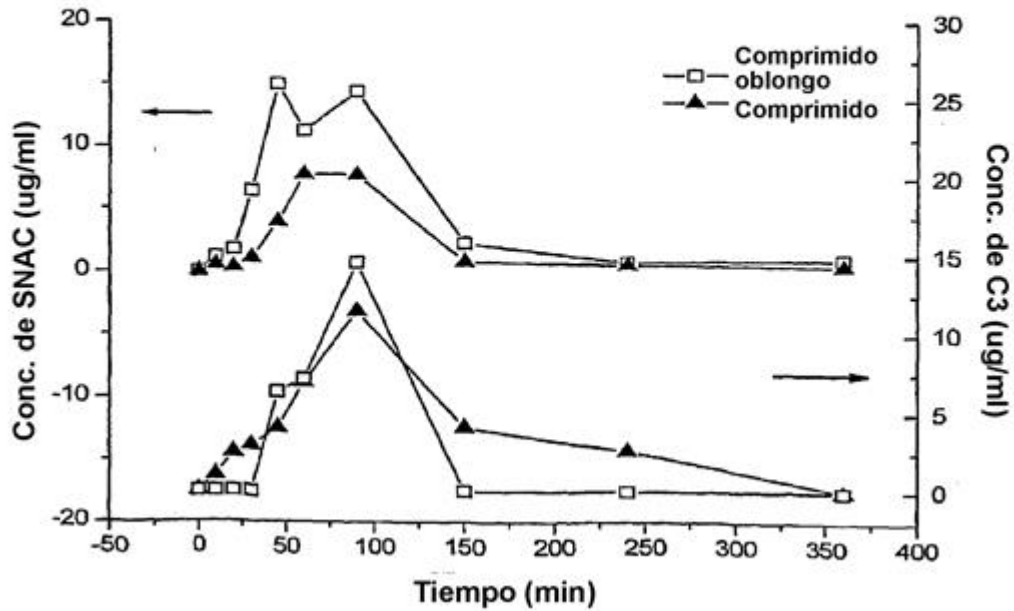


FIGURA 52

Administración oral de heparina en primate 14F- ITR (135A y 137A)

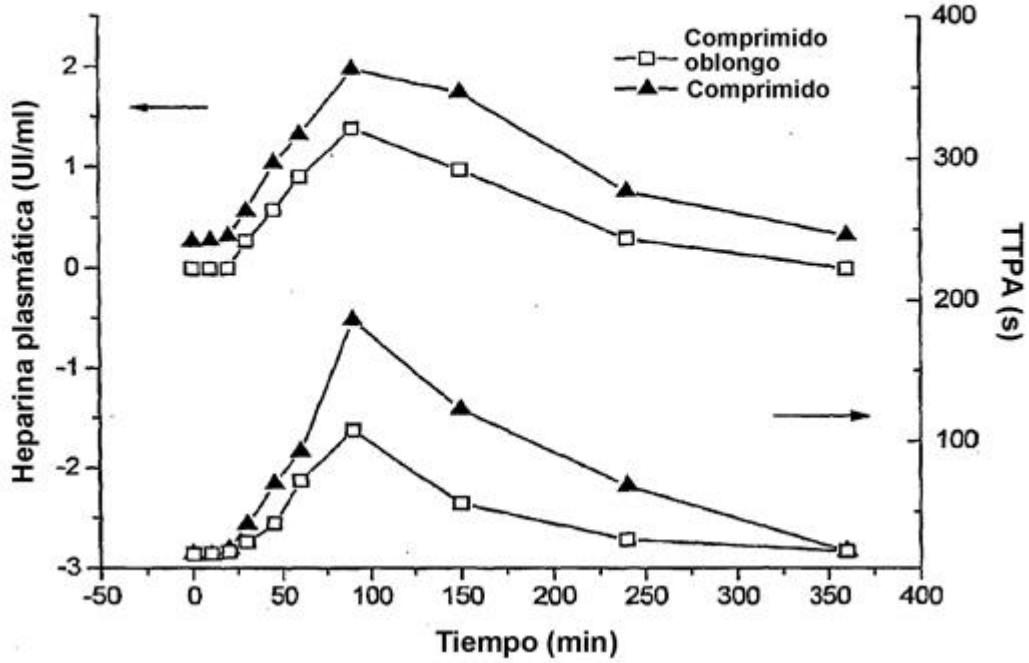


FIGURA 53

Administración oral de heparina en primate 14F- ITR (135A y 137A)

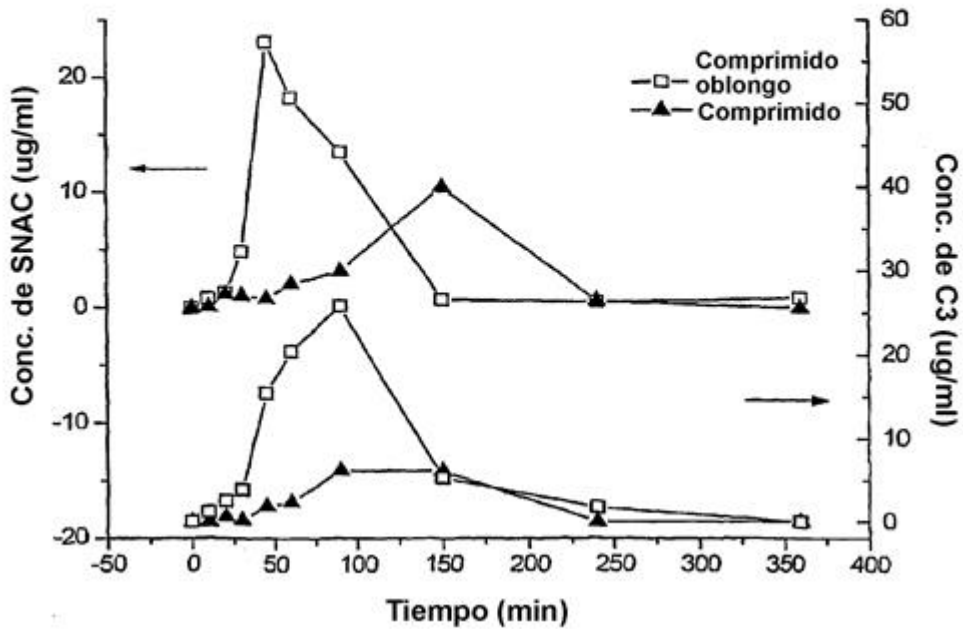


FIGURA 54

Administración oral de heparina en primate 15F - ITR (135A y 137A)

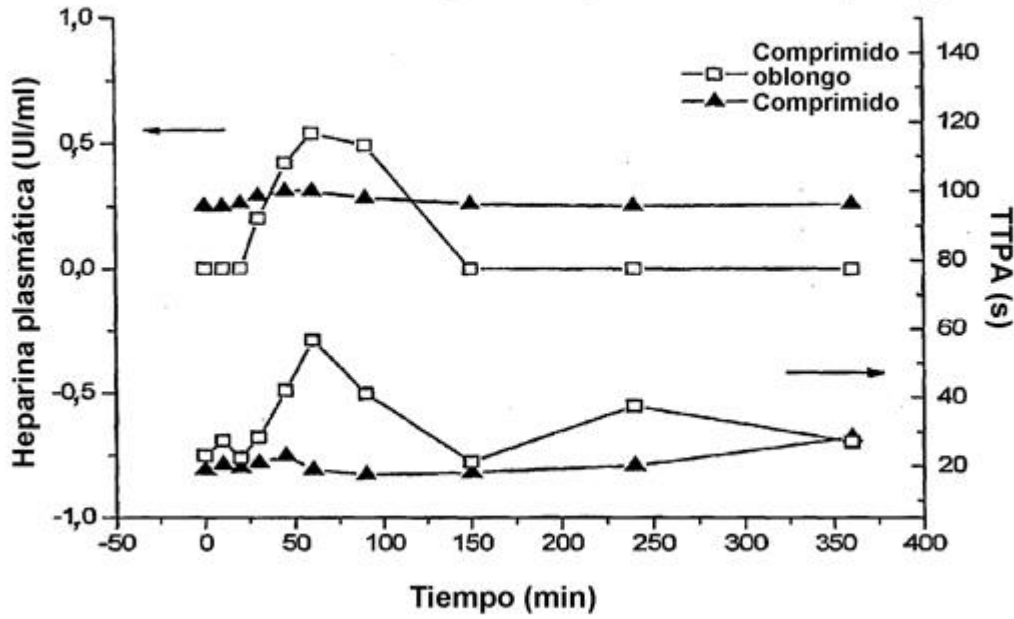


FIGURA 55

Administración oral de heparina en primate 15F - ITR (135A y 137A)

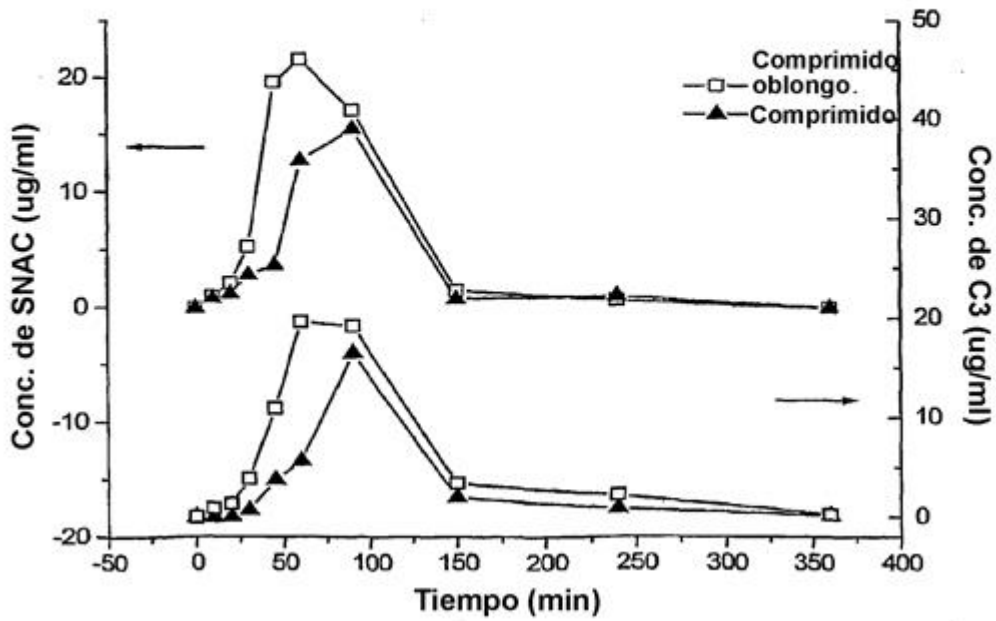


FIGURA 56

Administración oral de heparina en primate 16M - ITR (135A y 137A)

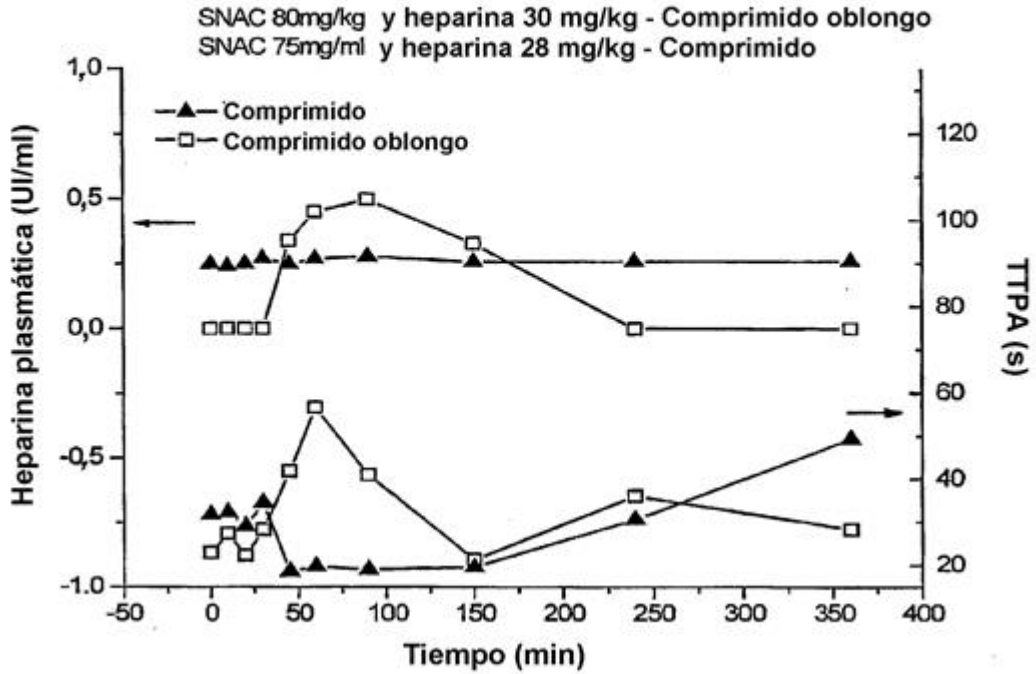


FIGURA 57

Administración oral de heparina en primate 16M - ITR (135A y 137A)

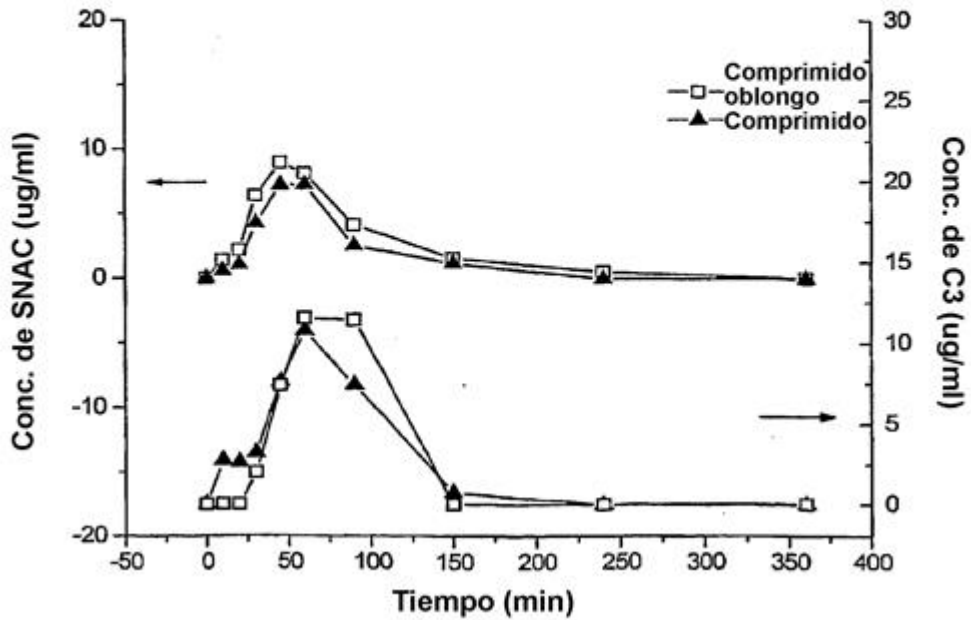


FIGURA 58

Administración oral de heparina en primate 17M - ITR (135A y 137A)

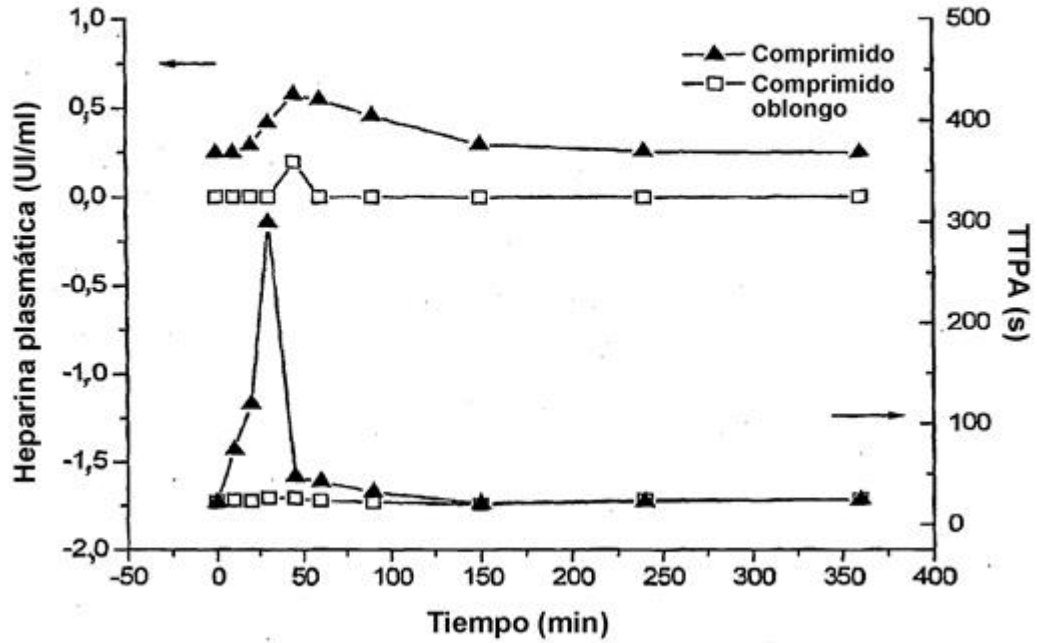
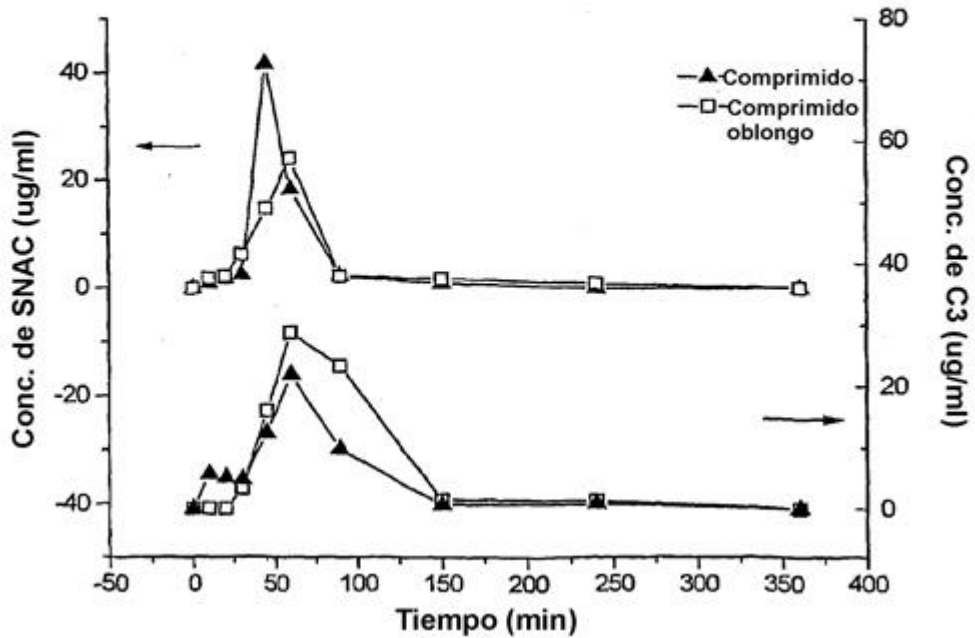


FIGURA 59

Administración oral de heparina en primate 17M - ITR (135A y 137A)



4003-2473 -- RQ3198 (F, 5,2 kg)

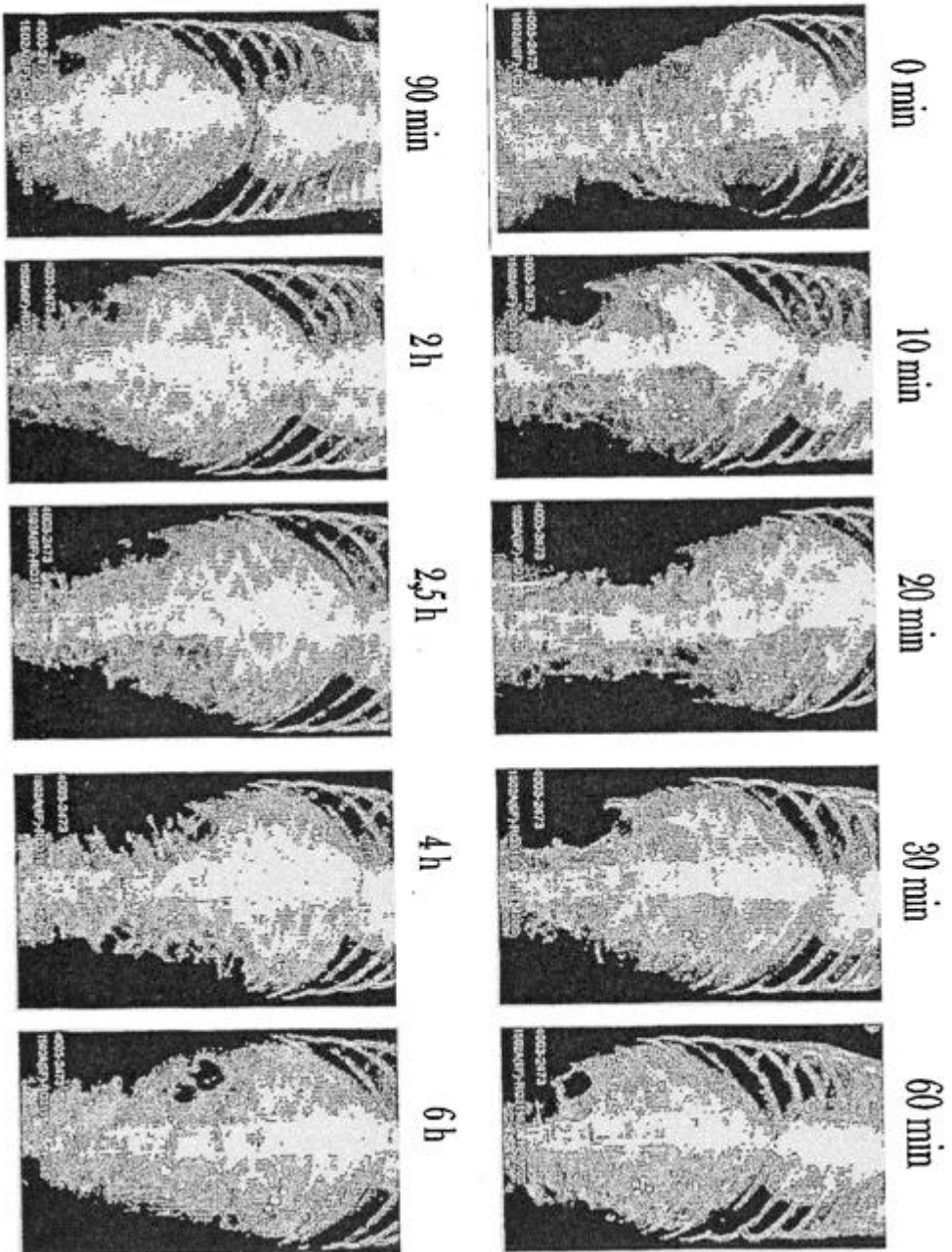
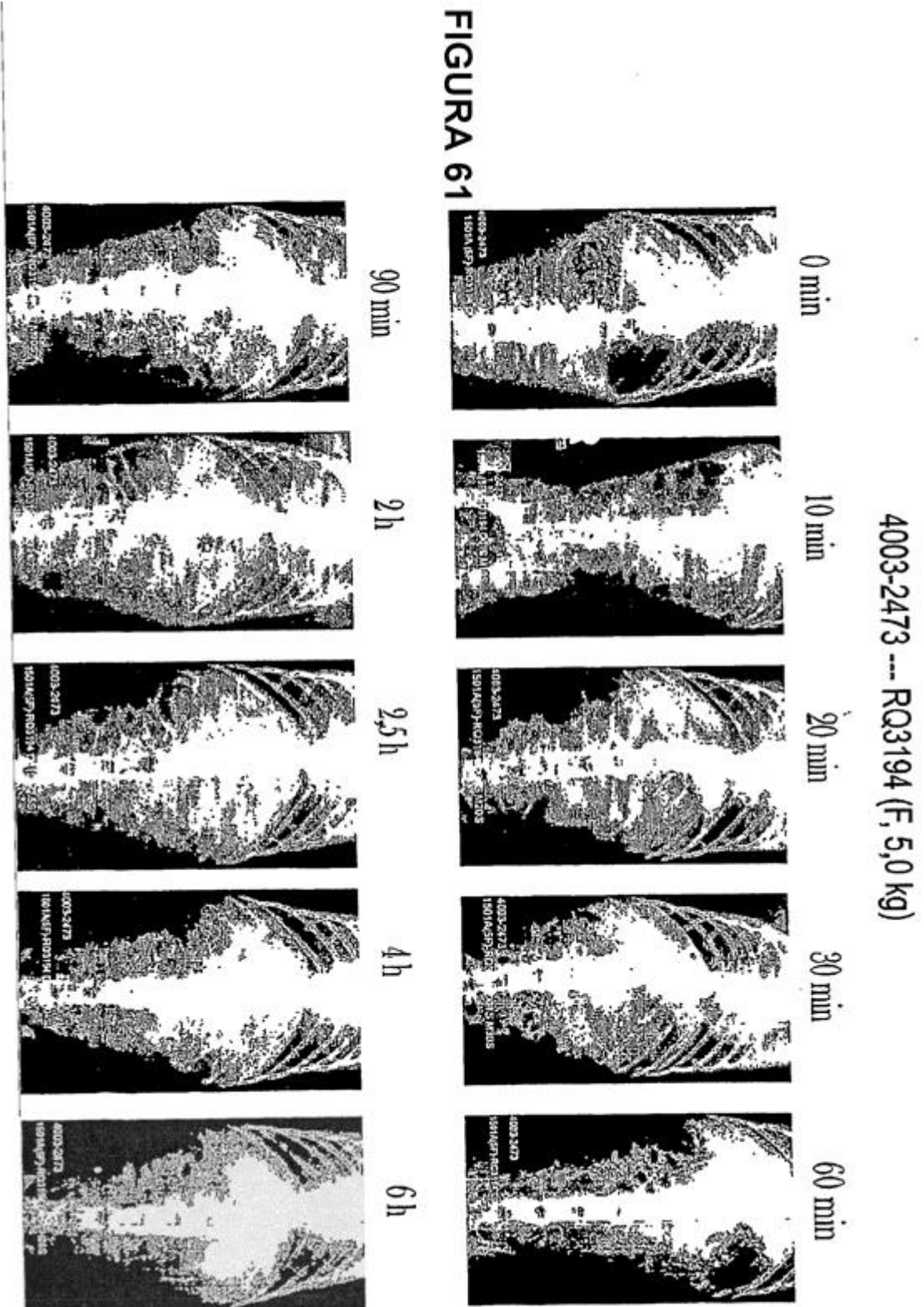
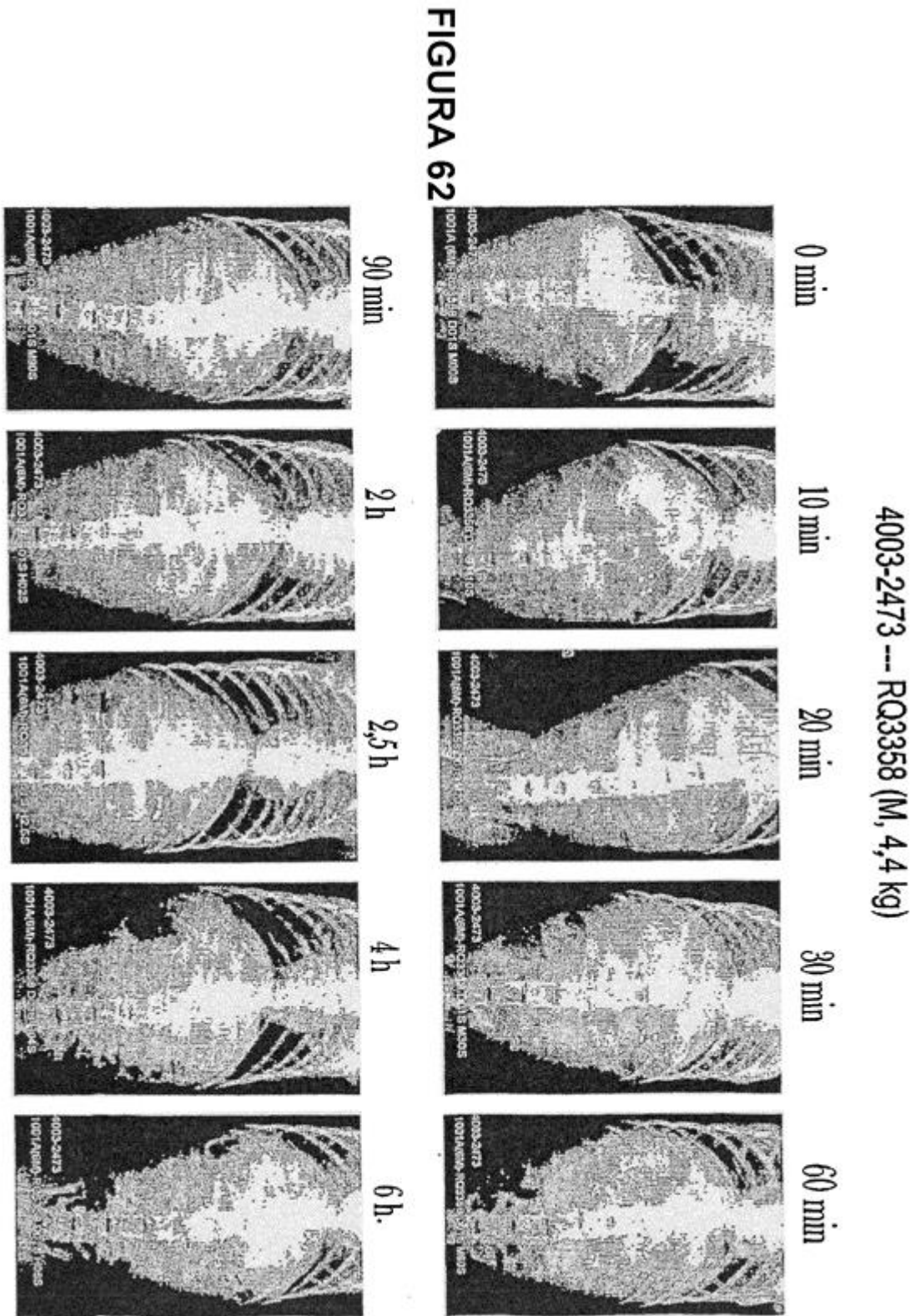


FIGURA 60





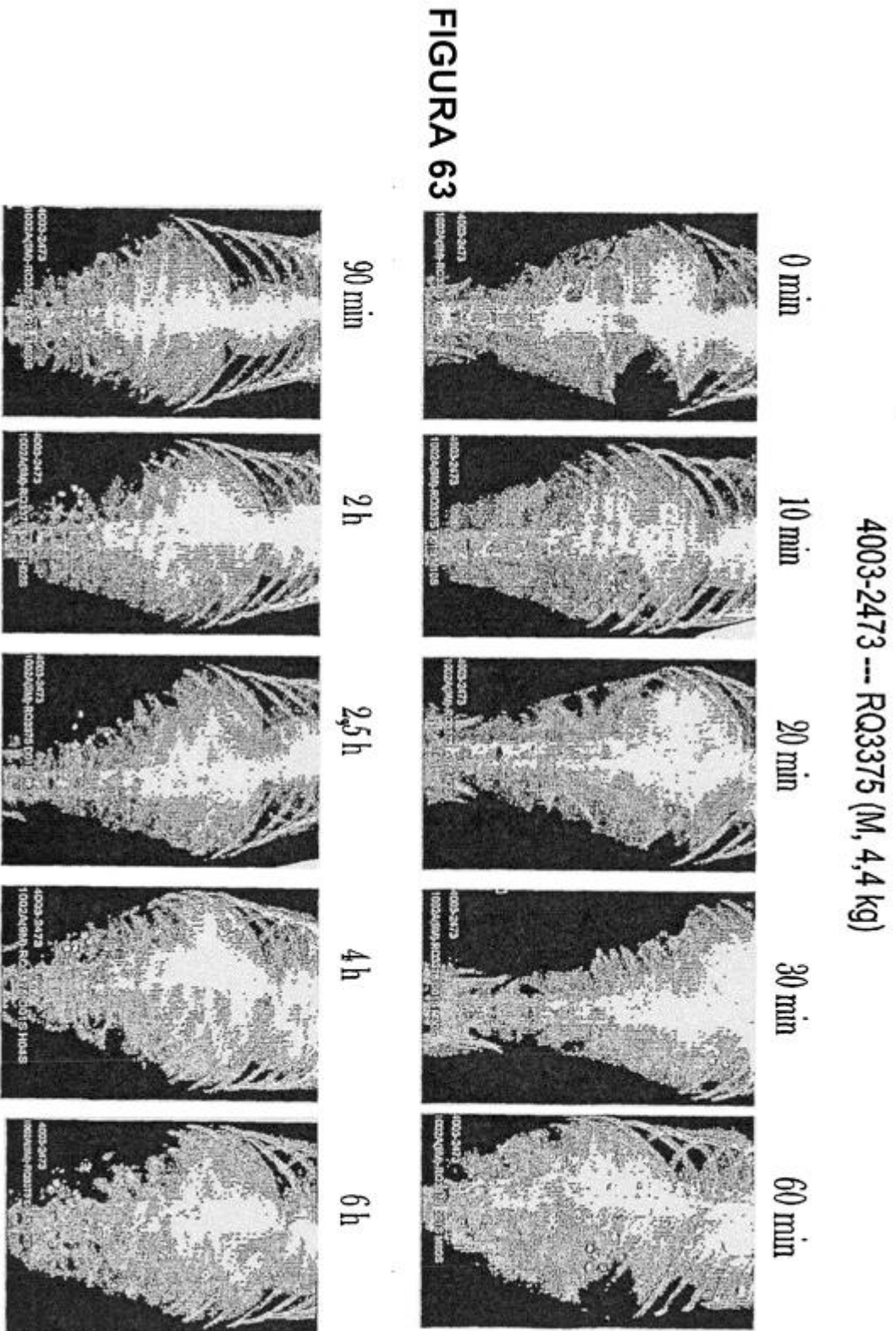


FIGURA 64

Administración oral de heparina (LAB-4003-2473)
 Heparina - 30 mg/kg; SNAC - 80 mg/kg; 2 comprimidos oblongos/mono
 11-11-03
 Rhesus, n = 4

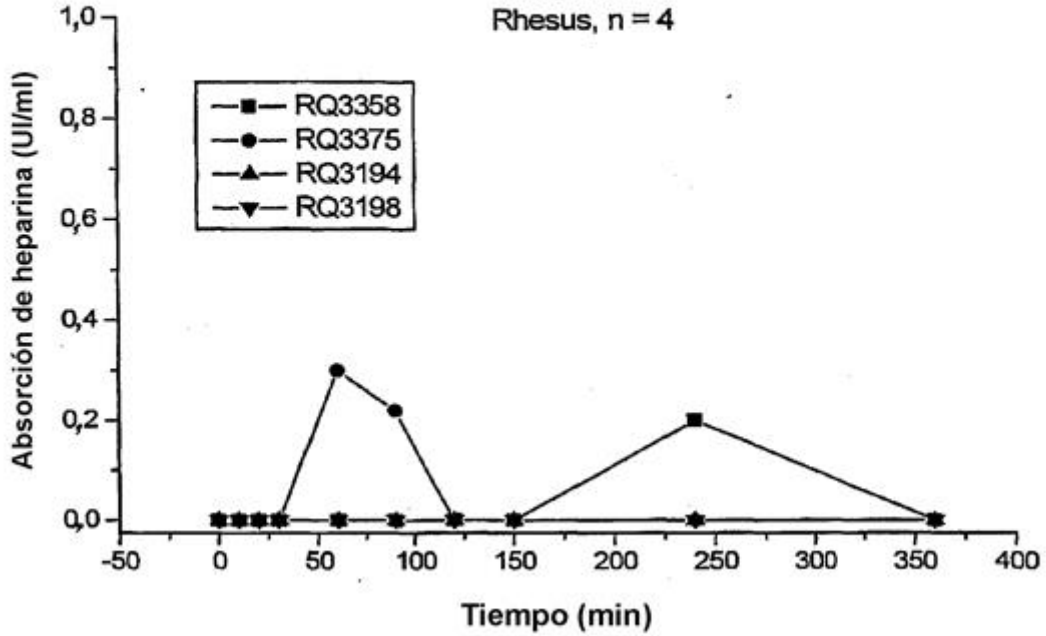


FIGURA 65

Administración oral de heparina en primates (LAB-4003-2473)
 Heparina - 30 mg/kg; SNAC - 80 mg/kg; 2 comprimidos oblongos/mono
 11-11-03
 Rhesus, n = 4

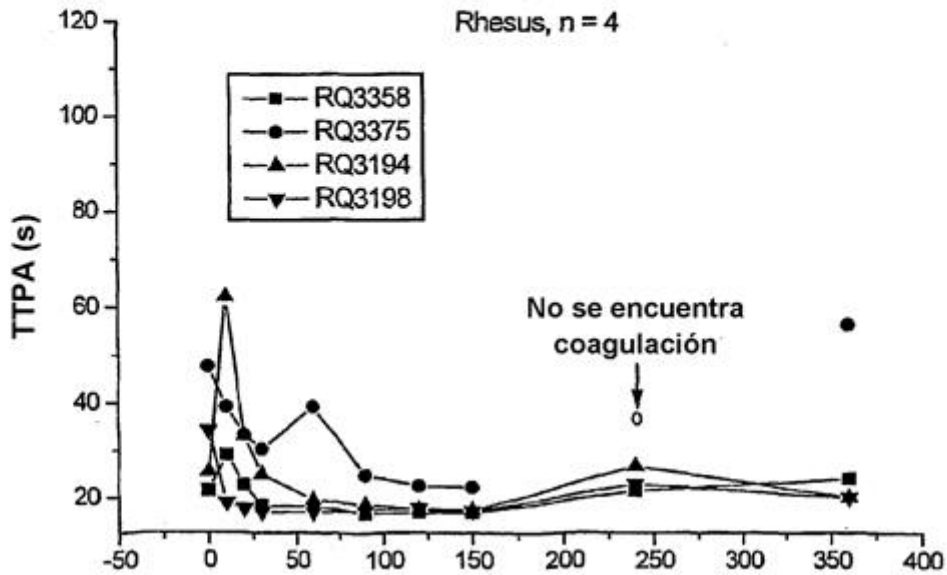


FIGURA 66

Administración oral de heparina en primates (LAB4003-2473)
Rhesus, n = 4

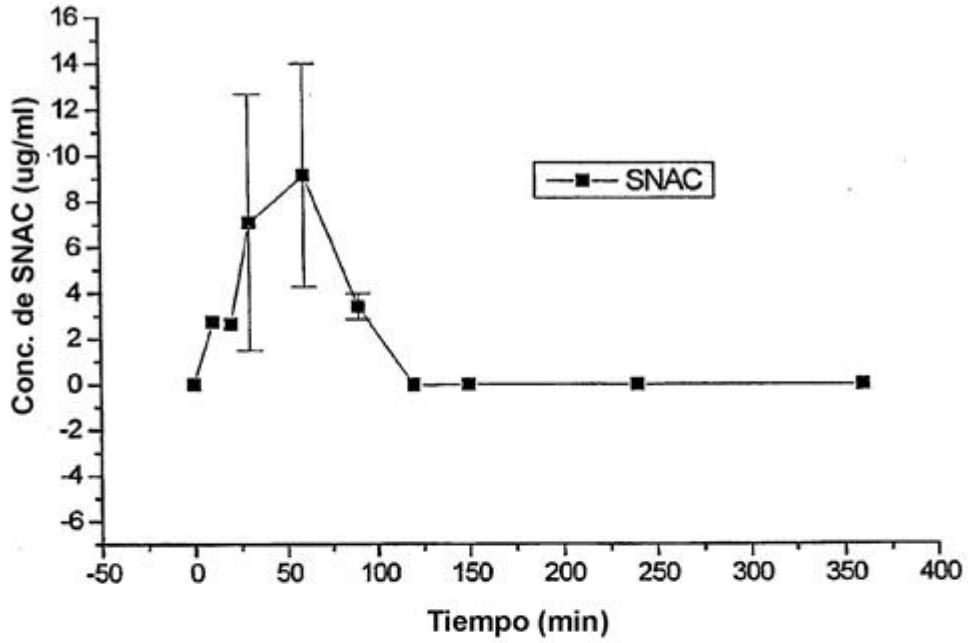


FIGURA 67

Administración oral de heparina en primates (LAB4003-2473)
Rhesus, n = 4

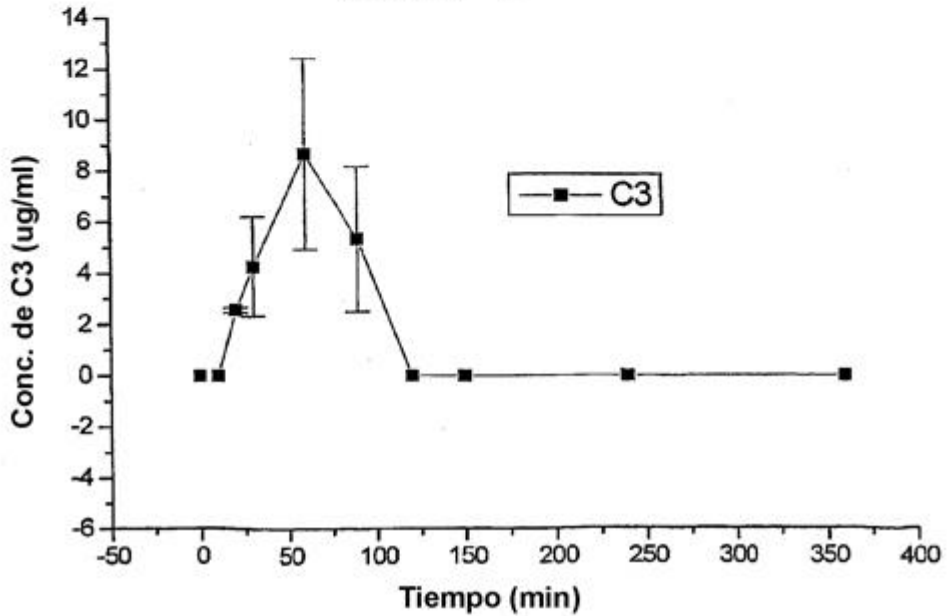


FIGURA 68

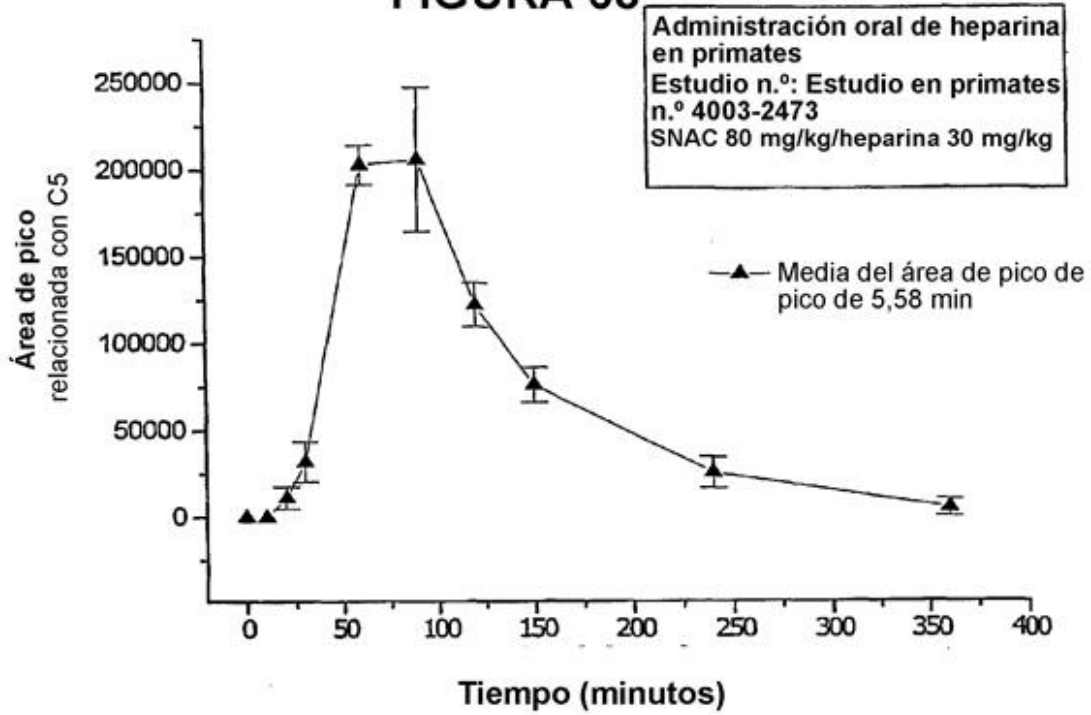


FIGURA 69

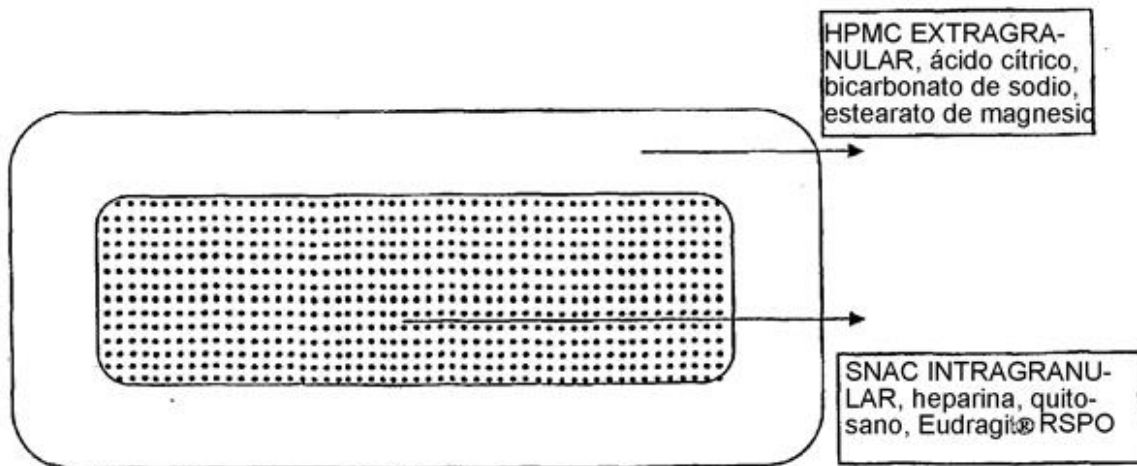


FIGURA 70

Perfiles de disolución de comprimidos de flotación de heparina/SNAC
(lote n.º 1039-82) en tampón fosfato, pH 6,8 (N = 6 comprimidos)

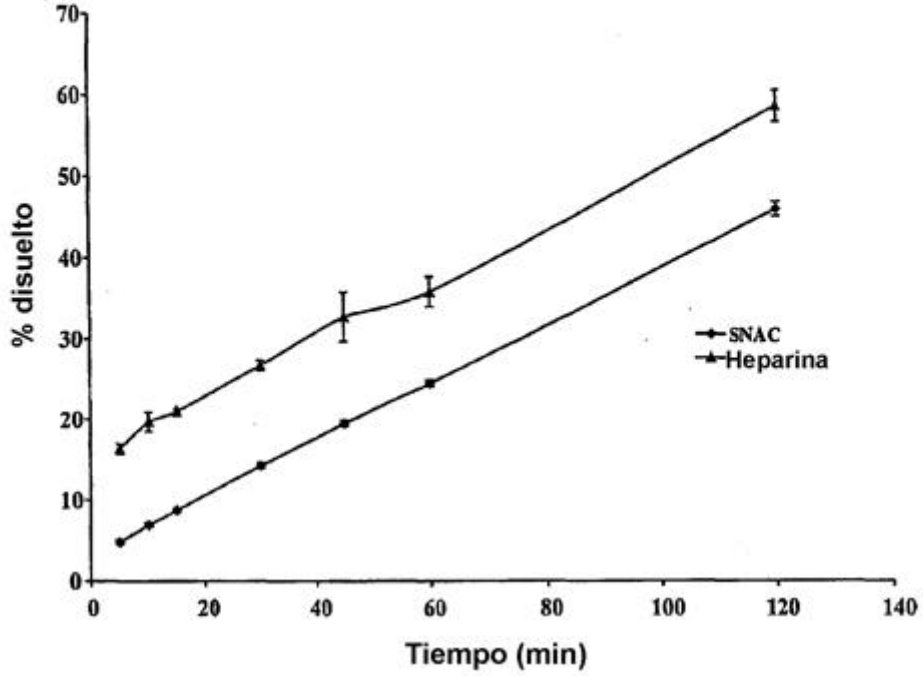


FIGURA 71

Estudio n.º 70A: Formulación de gastrorretención en Rhesus (4M)
(50 unidades de insulina/80 mg de 4-CNAB; 1 comprimido/NHP)
Lote de formulación n.º 1210-76 (formulación "A")

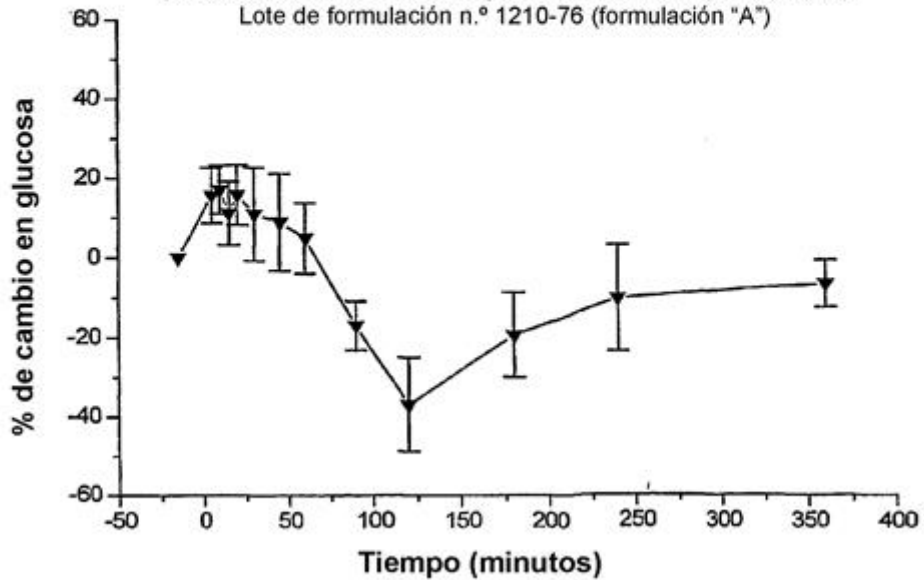


FIGURA 72

Estudio n.º 71D: Formulación de gastrorretención en Rhesus (4M)
 (50 unidades de insulina/80 mg de 4-CNAB; 1 comprimido/NHP)
 Lote de formulación n.º 1220-99 (formulación "B")

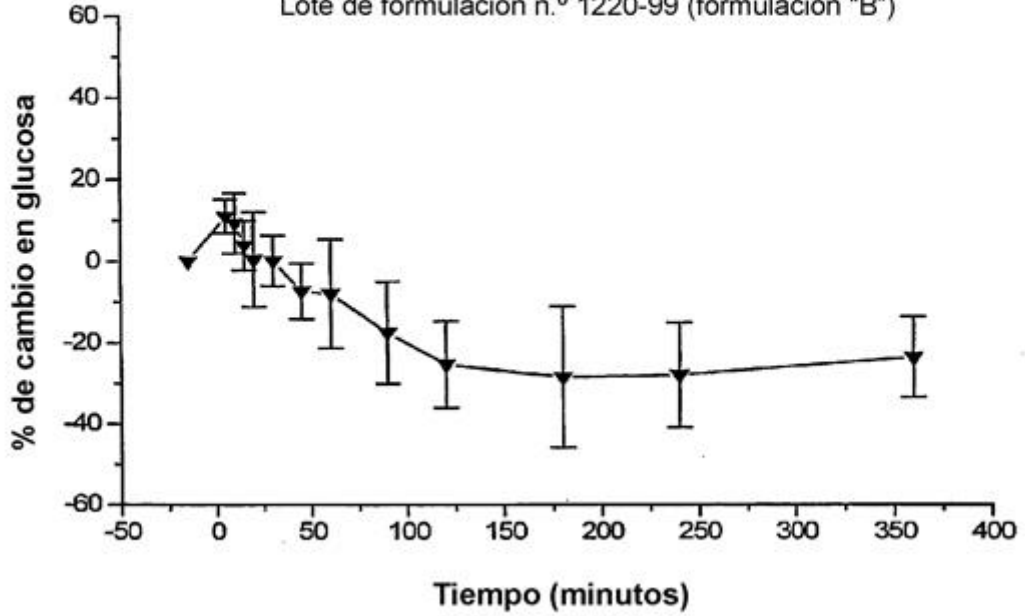


FIGURA 73

◆ SNAC granulado seco (lote n.º 982-108; N = 3)
 ▲ SNAC recubierto con el 20,5% de Eudragit RS30D (lote n.º 1039-5; N = 2)

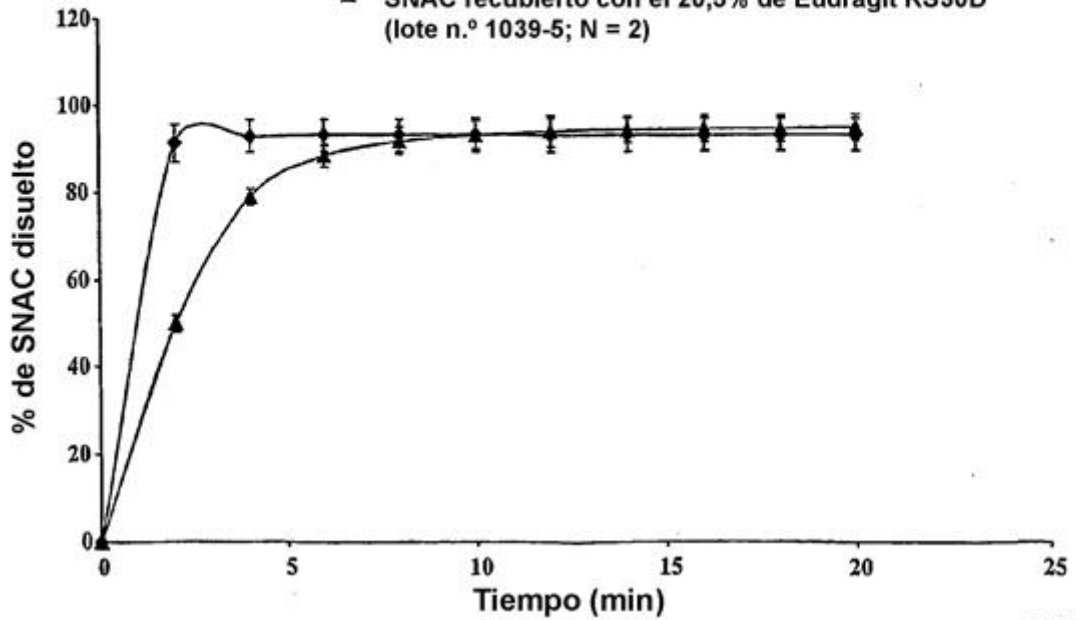


FIGURA 74

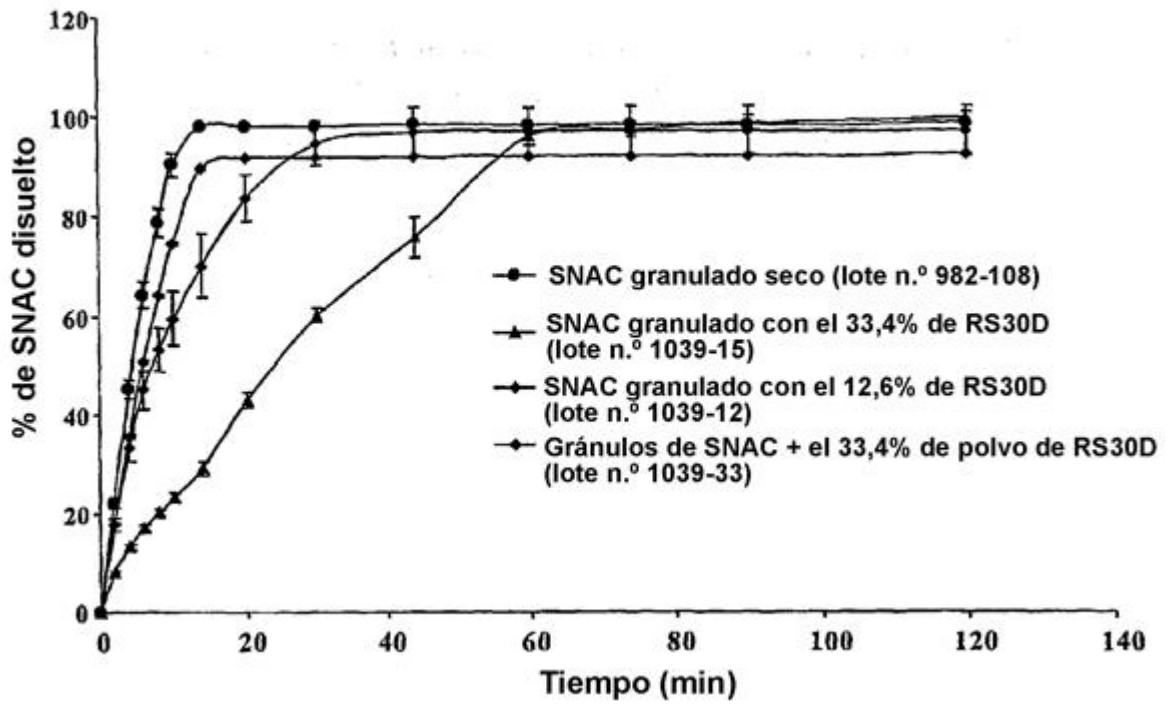


FIGURA 75

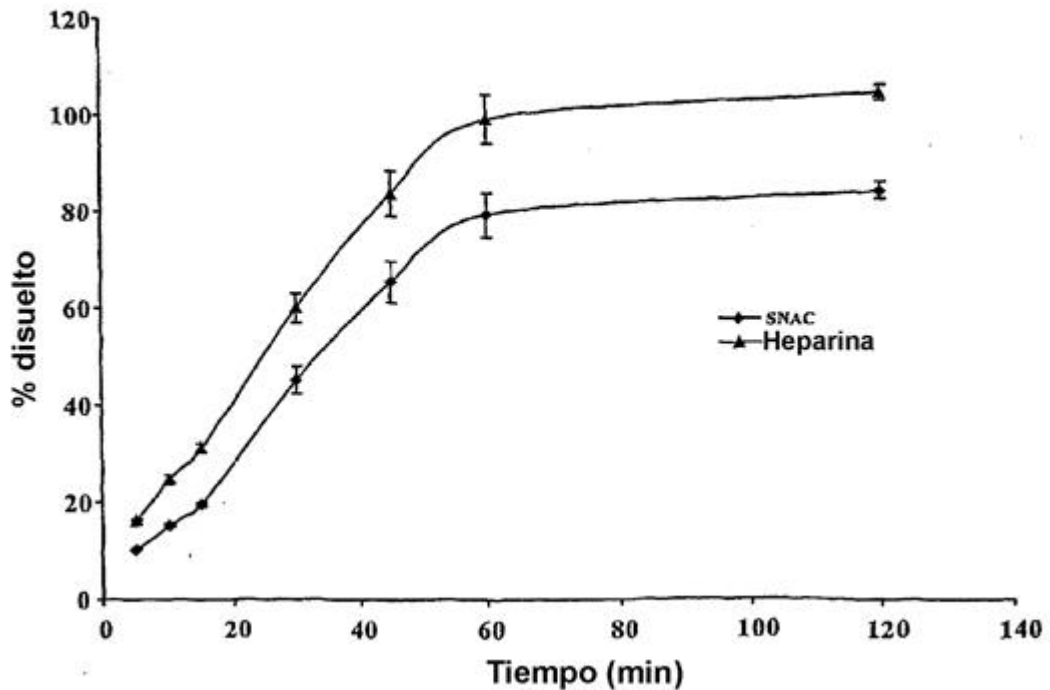


FIGURA 76

Cápsulas de liberación controlada de heparina/SNAC con Eudragit RS30D

(Dosis: Heparina: 30.000 unidades/primate; SNAC = 460 mg/primate)

(Media \pm EE de 8; monos Cynomolgus)

