

PATENTE DE INVENCION

Case 118.3324

3700/RA/HP

Int. Cl. C08 F; A61K

415624

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FORMULACIONES
MEDICAMENTOSAS ORALES DE RESIDENCIA GASTRICA
CONTROLADA.

Solicitante: PURDUE RESEARCH FOUNDATION, entidad norteameri-
cana, residente en Lafayette, Indiana, EE. UU.
de A.

Esta invención se relaciona
con formulaciones para medicamentos, particular-
mente formulaciones para medicamentos con tiempo
de permanencia controlado en la región gástrica.

Casi todas las drogas se absorben mejor en una región particular del tracto gastrointestinal, ya sea en la región gástrica e intestino delgado superior o en la región media o ulterior del intestino delgado.

5 Después de la aplicación oral, las mitades ácidas de las drogas, debido a sus propiedades de ionización, se absorben mejor en el tracto gastrointestinal superior, es decir el estómago o intestino delgado superior. Las mitades básicas de las drogas, por otra parte, se
10 absorben mejor fuera de la región gástrica y en un punto del intestino delgado en donde el valor pH alcanza por lo menos 3.

La absorción y utilidad de las drogas depende de muchos factores, siendo dignos de mencionarse el grado de solubilidad, la velocidad relativa de solubilidad y, en particular, el tiempo de vaciamiento
15 gástrico. Así, algunas drogas tienden a ser evacuadas de la región gástrica antes de haber tenido la oportunidad de disolverse y de ser absorbidas en la región de aprovechamiento óptimo. El tiempo normal de vaciamiento
20 del estómago es un fenómeno problemático, que varía enormemente, desde unos cuantos minutos hasta varias horas, dependiendo de muchos factores, tales como la

hora en que se hizo la última comida, el estado de
tensión e inquietud del individuo y la posición y ni-
vel de actividad del individuo. Debido a estos facto-
res fisiológicos, que ejercen una influencia sobre el
5 tiempo del vaciamiento gástrico, la absorción y subsi-
guiente utilidad y seguridad de la respuesta a
la droga pueden variar enormemente.

Las drogas que son absorbidas en la región
gástrica o porción superior del intestino delgado, pero
10 que tienen una baja solubilidad de equilibrio o veloci-
dad relativa de solubilidad lenta, son de poco provecho
al ser aplicadas en forma oral, particularmente debido
a la tendencia al vaciamiento gástrico prematuro. Por
lo tanto, la vía oral de aplicación no es segura para
15 tales drogas.

La absorción y utilidad aún de las dro-
gas básicas y anfóteras, que se absorben mejor fuera de
la región gástrica, pueden ser influenciadas por el tiempo
de permanencia en la región gástrica. La mayoría de
20 las mitades básicas y muchas mitades anfóteras de las
drogas son solubles en la región gástrica adonde forman
una sal de adición de ácido. Más adelante en el
tracto gastrointestinal son absorbidas en su forma no

disociada. Sin embargo, algunas drogas básicas y anfóteras que no se disuelven en el estómago debido a un vaciamiento prematuro y/o bajo grado de solubilidad o velocidad relativa de solubilidad, tampoco se disuelven en la región de valor pH más alto del tracto gastrointestinal inferior y por ello no son aprovechables. Por consiguiente, el aprovechamiento de tales drogas también puede mejorarse mediante el prolongamiento de su tiempo de permanencia en la región gástrica.

Muchas drogas comunes tienen las desventajas arriba discutidas de una utilidad escasa y variable al ser aplicadas en forma oral, por ejemplo los antibióticos tetraciclina y cefalosporina y un número de otras drogas, particularmente drogas ácidas y anfóteras.

Las formulaciones para drogas del arte previo, que procuran liberar las drogas para su disolución en el estómago o regiones gástricas, liberan las drogas rápidamente en forma incontrolada para su aprovechamiento inmediato e incontrolado. Esto da por resultado un nivel de la droga en la sangre y concentración de la droga en los tejidos que exceden la concentración necesaria para lograr las mejores respues-

tas a la droga básica; la concentración excesiva de la droga solo representa una droga desperdiciada o droga que puede producir efectos tóxicos. Al descender el nivel de la droga en la sangre o en los tejidos hasta los límites subterapéuticos, puede aplicarse una dosis subsiguiente, lo que tiende a dar por resultado una concentración máxima aún más alta. Al aplicarse dosis repetidas no es raro encontrar niveles de la droga que se aproximan a la región tóxica. La mayoría de las formulaciones ácidas y básicas para drogas en el arte previo pueden clasificarse como sistemas que liberan la acción de la droga de golpe. En relativamente pocos casos puede justificarse una liberación rápida de la droga en esta forma, y en los demás casos tal liberación rápida e inmediata de la droga es tanto innecesaria como indeseable desde el punto de vista del designio teórico. A pesar de esto, ha sido necesario idear drogas ácidas en sistemas que liberan la droga de golpe con el fin de garantizar una disolución rápida de la droga de modo que sea disuelta y sea aprovechable antes o inmediatamente después de ser evacuada del estómago. Tales drogas tienden a ejercer una acción de corta duración y,

debido a la alta concentración de la droga en el estómago, pueden resultar irritantes.

Las formulaciones con efecto retardado del arte previo no son particularmente eficaces. Así, estas generalmente dependen de la reducción de la velocidad relativa de disolución de la droga, por ejemplo proveyéndola de diversos revestimientos. Al retardarse la disolución de las partículas revestidas de la droga o de una tableta revestida, la forma de dosificación sigue avanzando a lo largo del tracto gastrointestinal entrando en regiones de creciente mala absorción y aprovechamiento.

El arte previo tampoco provee una liberación controlada y prolongada de drogas destinadas a actuar localmente en el estómago, por ejemplo antácidos, acidulantes y enzimas. La duración de la acción de tales drogas ha sido incontrolada y corta, dependiendo de factores tales como la dilución con el contenido gástrico y el vaciamiento gástrico, lo que puede ser muy variable, como ya se ha mencionado anteriormente.

La presente invención proporciona formulaciones con tiempos de permanencia controlados en la región gástrica.

La presente invención proporciona particularmente una formulación para medicamentos con permanencia controlada en la región gástrica, que consiste de

- a) un núcleo de medicamento,
- 5 y b) un revestimiento farmacéuticamente aceptable sobre dicho núcleo, que comprende una película polimérica que es
 - (i) farmacéuticamente aceptable,
 - (ii) reticulada,
 - 10 (iii) hidratable con agua,
 - (iv) permeable al agua,
 - (v) hidrófila
 - y (vi) adaptada para hincharse en presencia de los jugos gástricos.

15 El núcleo de medicamento a) puede convenientemente comprender cualquier droga ácida, básica o anfótera que sea por lo menos parcialmente soluble en agua y, de preferencia, capaz de difundirse a través del revestimiento b). Tales drogas incluyen
20 las siguientes:

Alcaloides

sulfato de atropina
belladonna

bromhidrato de hioscina

Analgésicos

narcóticos

codeína

5

dihidrocodeinona

meperidina

morfina

no narcóticos

salicilatos

10

aspirina

acetaminofeno

d-propoxifeno

Antibióticos

cefalosporinas

15

penicilinas

ampicilina

penicilina G

amoxicilina

tetraciclinas

20

Agentes contra el cáncer

Anticonvulsivos

mefenitoína

fenobarbital

trimetadona

Antieméticos

tietilperacina

Antihistaminas

clorofenacina

5 dimenhidrinato

difenhidramina

perfenacina

tripelenamina

Agentes antiinflamatorios

10 hormonales

hidrocortisona

prednisolona

prednisona

no hormonales

15 alopuranol

aspirina

indometecina

fenilbutazona

Agentes contra la malaria

20 4-aminoquinolinas

8-aminoquinolinas

pirimetamina

Agentes contra la jaqueca

maleato de metisérgido

Agentes contra la obesidad

mazindol

5 fentermina

Agentes contra la enfermedad de Parkinson

levo dopa

Antiespasmódicos

atropina

10 metilbromuro de escopolamina

Antiespasmódicos y anticolinérgicos

terapia biliar

digestivos

ácido clorhídrico

15 enzimas

Antitusivos

dextrometorfan

noscopina

Broncodilatadores

20 Agentes cardiovasculares

antihipertensivos

alcaloides de rauwolfia

vasodilatadores coronarios

nitroglicerina

nitratos orgánicos

tetranitrato de pentaeritritol

Reemplazo de electrolitos

potasio

5 Alcaloides del cornezuelo de centeno

ergotamina con y sin cafeína

alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno

metanosulfato de dihidroergocristina

10 metanosulfonato de dihidroergocornina

metanosulfonato de dihidroergocriptina

y combinaciones

Agentes para terapia gastrointestinal

Antácidos

15 hidróxido de aluminio

carbonato de calcio

carbonato de magnesio

carbonato de sodio

Agentes no esteroideos contra la fecundidad

20 Agentes parasimpaticomiméticos

Agentes psicoterapéuticos

tranquilizantes mayores

clorpromacina ClH

clozapina
mesoridacina
metiapina
reserpina
5 tioridacina
tranquilizantes menores
clorodiacepóxido
diacepam
meprobamato
10 temacepam
Descongestionantes rinológicos
Sedativo-hipnóticos
codeína
fenobarbital
15 pentobarbital sódico
secobarbital sódico
Esteroides
estrógenos
dietilestilbestrol
20 17 β -estradiol
estrona
etinilestradiol
agentes progestacionales

cloromadinona

etisterona

megestrol

melengestrol

5 noretindrona

noretinodrel

Sulfonamidas

Agentes simpaticomiméticos

Vacunas

10 Vitaminas y nutrimentos

aminoácidos esenciales

grasas esenciales

El núcleo de medicamento también puede comprender drogas destinadas a producir efectos locales en la región gástrica o en el tracto gastrointestinal, incluyendo agentes antácidos, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio, enzimas, ácido clorhídrico, laxantes y agentes antiinfecciosos localmente activos, tales como sulfato de neomicina. El núcleo de medicamento también puede ser reemplazado por medios de diagnóstico, por ejemplo medios destinados a registrar el funcionamiento de la región gástrica, tal como

15

20

la cápsula de Heidelberg.

Como ya se ha indicado anteriormente, el núcleo de medicamento tiene un revestimiento farmacéuticamente aceptable. Esto quiere decir que el material de revestimiento no solo es no tóxico y de otro modo farmacéuticamente aceptable, sino que también satisface las normas convencionales en cuanto a materiales de revestimiento para formas de dosificación sólidas, por ejemplo en cuanto a la rigidez y eficacia, y homogeneidad y falta de separación de los componentes de la película.

Las películas poliméricas preferidas de la invención comprenden un prepolímero reticulado con un agente de reticulación en una proporción de 8 partes por peso de prepolímero, y 0,15 a 4,0 partes, de preferencia 0,15 a 1,5 partes, con mayor preferencia 0,15 a 1,0 partes de agente de reticulación. Sin embargo, es natural que la cantidad de agente de reticulación que se emplee puede variar dependiendo del sistema.

Los prepolímeros y agentes de reticulación usados en la invención son de tal naturaleza que pueden producir sistemas reticulados que se hidratan

y se hinchan en presencia de los jugos gástricos. La tabla siguiente indica agentes de reticulación y prepolímeros adecuados:

	Prepolímero	Agente de reticulación
5	a) polímeros de ácido dicarboxílico sustituido o no sustituido, o polímeros de anhídrido de ácido dicarboxílico;	compuestos dihidroxi o polihidroxi, diaminas, aminas polifuncionales, compuestos aromáticos, trioles, aldopentosas, cetopentosas, aldohexosas, polisacáridos, como sea apropiado
10	b) polímeros acrílicos;	
15	c) polímeros carboxivinílicos;	
	d) poliaminas;	
	e) copolímeros y polímeros polihidroxílicos;	
	f) amilosa (de almidón);	ácidos grasos
20	g) almidón.	anhídridos mixtos de ácido acético y ácido cítrico, epiclorhidrina u oxicloruro de fósforo

En el grupo a) de prepolímeros los monómeros de anhídrido de ácido dicarboxílico sustituido o no sustituido, adecuados, son los anhídridos que tienen de 1 a 3 átomos de carbono entre los dos grupos carboxílicos, particularmente anhídrido maleico, anhídrido malónico, anhídrido succínico, anhídrido alilsuccínico, anhídrido fenilmaleico, anhídrido mesacónico, anhídrido fenilsuccínico, anhídrido sulfomaleico, anhídrido aconítico, anhídrido bencilmalónico y anhídrido itacónico.

El anhídrido preferido es el anhídrido maleico, facultativamente sustituido por cloro, flúor, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo, isopentilo, octilo, dodecilo o hexadecilo, arilo, por ejemplo fenilo, tolilo, xililo o naftilo, arilalquilo, por ej. bencilo, o SO_3H . El anhídrido maleico no sustituido es el particularmente preferido.

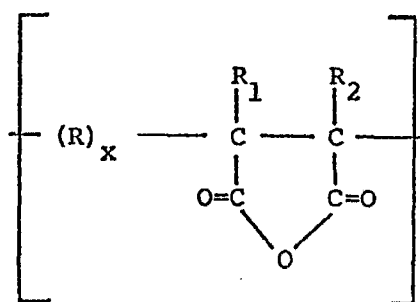
Los ácidos dicarboxílicos sustituidos o no sustituidos, adecuados, son los correspondientes a los anhídridos de ácido arriba descritos.

Los comonómeros también pueden copolimerizarse, por ejemplo con los anhídridos de ácido di-

carboxílico arriba indicados. Los comonómeros adecuados incluyen los alquenos de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etileno, propileno o butadieno, estireno, o éteres alquilvinílicos, en donde el radical alquilo contiene de 1 a 16, particularmente de 1 a 12, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo éter metilvinílico, éter etilvinílico, éter isobutilvinílico, éter amilvinílico, éter hexilvinílico, éter dodecilvinílico o éter hexadecilvinílico, preferentemente éter metilvinílico. Los comonómeros preferidos son: etileno, estireno y éter metilvinílico, preferentemente este último.

Las proporciones adecuadas de monómero anhídrido y comonómero son de 90 : 10 a 20 : 80, preferentemente 80 : 20 a 40 : 60, por peso.

Los prepolímeros preferidos contienen unidades repetidas de fórmula I,



I

en la que una de R_1 y R_2 es hidrógeno y la otra
es cloro, flúor, hidroxilo, al-
quilo de 1 a 16 átomos de
carbono, arilo, aralquilo o
5 $-SO_3H$,
R es dimetileno facultativamente
substituído por alquilo de 1 a
4 átomos de carbono, fenilo,
o alcoxi de 1 a 12 átomos de
10 carbono, o es $-CH_2-CH=CH-CH_2-$,
y x es 0 ó 1.

Preferentemente cada una de R_1 y R_2 es hidrógeno. x es
1 y R es dimetileno facultativamente substituído por
fenilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los prepolímeros preferentemente tienen un
peso molecular promedio desde 100.000 hasta 5.000.000,
con mayor preferencia 250.000 a 2.000.000.

Los prepolímeros son conocidos o pueden pro-
ducirse en la forma convencional usando los monómeros
20 arriba descritos.

Los siguientes polímeros, comercialmente ob-
tenibles, son adecuados para usarse como prepolímeros
en la presente invención (todos son polímeros de éter

metilvinílico y anhídrido maleico en una proporción molar de uno a uno):

5 Gantrez AN-119 (PVM/MA-119) peso molecular promedio 250.000, viscosidad específica 0,1 - 0,5

Gantrez AN-139 (PVM/MA-139) peso molecular promedio 500.000, viscosidad específica 1,0 - 1,4

10 Gantrez AN-149 (PVM/MA-149) peso molecular promedio 750.000, viscosidad específica 1,4 - 2,0

Gantrez AN-169 (PVM/MA-169) peso molecular promedio 1.250.000, viscosidad específica 2,6 - 3,5

15 Gantrez AN-179 (PVM/MA-179) peso molecular promedio 1.500.000.

20 Los agentes de reticulación preferidos para la reticulación de los prepolímeros arriba descritos variarán naturalmente dependiendo del prepolímero de que se trate, aunque éstos deberán ser farmacéuticamente aceptables. Entre los agentes de reticulación adecuados para usarse con los prepolímeros preferidos, arriba descritos, se incluyen los dioles

alquilénicos, tal como 1,3-propilenodiol, los glicoles polialquilénicos, tales como glicol dietilénico o glicerina, glicol polietilénico, por ej. de un peso molecular de 400 a 2.000, glicol politetra-

5 metilénico o glicol metoxipolietilénico, compuestos dihidricos de cadena larga, tales como los éteres de sorbitana polioxietilénica, por ej. monolaurato o monooleato de sorbitana polioxietilénica, las

10 diaminas, tal como etilenodiamina, las aminas poli- funcionales, tales como trietilenotetramina o pentaetilenohexamina, y trioles tal como 1,2,3-

butanotriol.

El prepolímero puede reticularse convenientemente con el agente de reticulación en presencia de un

15 plastificante, tal como triacetato de glicerina, acetato de etilo, ftalato de dietilo o ftalato de dibutilo. El plastificante usado dependerá naturalmente del prepolímero y del agente de reticulación. Sin embargo, para los sistemas preferidos, arriba

20 descritos, puede emplearse convenientemente el triacetato de glicerina. La cantidad de plastificante también puede variar, pero es conveniente que el plastificante se halle presente en una proporción de 8

partes por peso de prepolímero, y 1 a 10, preferentemente 1 a 7, con mayor preferencia aprox. 4 a 5 partes por peso de plastificante.

5 En la producción de las formulaciones de la invención, el núcleo de medicamento, que puede comprender una tableta o una cápsula, puede producirse en la forma convencional y luego revestirse con la película polimérica.

10 Las películas poliméricas se producen disolviendo el prepolímero, agente de reticulación y otros excipientes cualesquiera, por ej. un plastificante, por ejemplo triacetina, en un disolvente inerte adecuado, por ej. acetato de etilo, acetato de metilo, acetona, cetona metiletílica, ácido acético, piridina
15 o N,N-dimetilformamida. El núcleo de medicamento se reviste luego usando las técnicas convencionales, por ejemplo revestimiento por inmersión, con la solución. El revestimiento sobre la película se reticula luego convenientemente in situ, usando los métodos convencionales, por ej. mediante aplicación de calor en
20 presencia de agua, por ej. a una temperatura desde 10° hasta 90°, preferentemente 20° a 60° C, y a una humedad relativa de por ej. 30 a 95%, preferentemente

40 a 60%. El procedimiento de reticulación puede llevarse a cabo convenientemente durante un período de 4 a 200 horas, preferentemente 8 a 24 horas.

Según una variante, el procedimiento de reticulación puede llevarse a cabo en el envase de expedición. Por ejemplo, las tabletas o cápsulas revestidas con la solución de prepolímero pueden colocarse convenientemente en un frasco conteniendo la cantidad determinada de agua y almacenarse durante un corto período de tiempo a una temperatura predeterminada con el fin de fomentar la reacción de reticulación.

Cuando la droga en el núcleo de medicamento tiene un peso molecular alto, por ej. insulina o polipéptidos, dicha droga puede tener un grado de difusión bajo a través de la membrana polimérica. Con el fin de salvar esta dificultad pueden incorporarse convenientemente en la película polimérica, materiales para abrir la membrana polimérica, que sean solubles en los jugos gástricos. Al entrar en contacto con el jugo gástrico estos materiales se disuelven dejando aberturas en la membrana, a través de las cuales puede pasar la droga. Tales materiales adecuados incluyen el carbonato de calcio finamente dividido o

micronizado.

Alternativamente y según otro aspecto de la presente invención, puede revestirse el núcleo de medicamento con un sistema de película polimérica,

5 binario, farmacéuticamente aceptable, que consiste de

a) un componente polimérico, substancialmente insoluble en agua, farmacéuticamente aceptable

10 y b) un componente polimérico, farmacéuticamente aceptable, que sea

(i) hidratable con agua

(ii) permeable al agua

(iii) hidrófilo

15 y (iv) adaptado para hincharse en presencia de los jugos gástricos.

Con tal sistema de película, al ser expuesto a los jugos gástricos, el componente hidratable con agua se hincha inicialmente para proporcionar una permanencia prolongada en la región gástrica y puede
20 luego disolverse lentamente y, de preferencia, separarse del revestimiento mediante lixiviación dejando, después de algún tiempo, una red porosa pero intacta que se compone en forma creciente del polímero insoluble.

Los componentes poliméricos insolubles adecuados incluyen los copolímeros de carboxilato y conteniendo carboxilo, insolubles en agua, tales como los poliacrilatos, por ej. metacrilato de metilo y metacrilato de etilo.

Como componente polimérico hidratable, capaz de hincharse, pueden emplearse convenientemente los prepolímeros de anhídrido de ácido y ácido carboxílico, arriba descritos, por ej. los que contienen unidades de fórmula I. Estos prepolímeros pueden ser reticulados o no reticulados; en caso de ser reticulados, los agentes de reticulación adecuados son los arriba descritos.

En el sistema de película, binario, la proporción de componente insoluble y componente hidratable, capaz de hincharse, convenientemente es de aprox. 90 : 10 a 10 : 90, preferentemente 60 : 40 a 10 : 90.

El peso molecular promedio del componente insoluble puede variar, por ejemplo desde aprox. 25.000 hasta aprox. 3.000.000, preferentemente 50.000 a 1.000.000.

Una ventaja del sistema de película poli-

mérica, binario, es que su porosidad aumenta con el tiempo, compensando así la concentración decreciente de la droga. En el revestimiento no binario de la invención, la película se hidrata y se hincha hasta un valor de equilibrio correspondiendo a la capacidad de difusión máxima de la película. Mientras se difunde la droga a través de la película, la concentración de la droga dentro del núcleo disminuye y la diferencia de concentración entre un lado y el otro de la membrana, que es la fuerza impulsora de la difusión, disminuye conformemente con la consiguiente reducción de la velocidad relativa de liberación de la droga. En el sistema binario, por otra parte, la porosidad creciente de la película polimérica compensa la decreciente diferencia de concentración de la droga entre un lado y el otro de la película, de modo que puede lograrse una velocidad de liberación de la droga realmente constante o, en efecto, la velocidad de liberación final, al quedar concluido el procedimiento de difusión, puede realmente ser mayor que en una etapa anterior.

También queda incluido en el alcance de esta invención el revestir la mitad o parte del

núcleo de medicamento, por ej. tableta, con las pelí-
culas de la invención, que entonces actúan como un
ancla para mantener la forma de dosificación en el
estómago. En tales casos, puede liberarse a través
5 de la membrana de la película algo de la droga, nada
de la droga o una segunda droga, mientras que una
droga insoluble puede liberarse de la parte no reves-
tida, ya sea inmediatamente, después de un período re-
tardado o continuamente, dependiendo de la finalidad
10 de la forma de dosificación y del sistema de liberación
deseado. Por ejemplo, una tableta en capas que
comprende una capa de droga soluble y una capa de
droga insoluble, puede ser revestida parcialmente.
En tales casos, es conveniente que una tableta tenga
15 una capa intermedia, preferentemente central, que sea
insoluble en los jugos gástricos y con la cual se una
firmemente el revestimiento de película. Tales capas
pueden consistir de materiales grasos o cerosos, solos
o en combinación, por ej. con dihidrato de sulfato de
20 calcio. Los materiales grasos o cerosos adecuados
incluyen los siguientes: ácido esteárico, monoestea-
rato de glicerilo, spermaceti, alcohol cetílico y
monoglicéridos acetilados. Además, con el fin de

facilitar la unión, la capa intermedia puede comprender un material polimérico, por ej. cualquiera de los materiales poliméricos empleados en el revestimiento de la presente invención o cualquier otro
5 polímero que sea similar en cuanto a propiedades de solubilidad, al polímero de revestimiento en disolventes orgánicos, pero que sea virtualmente insoluble en los jugos gástricos.

De acuerdo con la presente invención el
10 peso del revestimiento sobre el núcleo puede variar enormemente dependiendo de la forma de liberación y tiempo de permanencia en la región gástrica, deseados. Sin embargo, generalmente el peso del revestimiento sobre una tableta puede convenientemente ser
15 de 25 a 300 mg, preferentemente de 40 a 70 mg, y sobre una cápsula de 35 a 500 mg, preferentemente 50 a 80 mg.

Se cree que los factores siguientes contribuyen a un tiempo de permanencia prolongado en la
20 región gástrica de la formulación para drogas de la invención:

1. Tamaño mecánico

Los sistemas poliméricos de la invención

son capaces de hincharse rápidamente hasta una medida de quizás 150 a 1.000% del tamaño original en presencia de los jugos gástricos y el simple efecto del tamaño mecánico puede contribuir al tiempo de permanencia prolongado. Así, los sistemas pueden lograr un tamaño superior a la abertura pilórica normal en el estómago y permanecer así en el estómago hasta que se rompan o se reduzca su tamaño. Aún las partículas que son casi pero no tan grandes como la abertura pilórica pueden tener una permanencia prolongada en la región gástrica. Los sistemas de película que se hinchan rápidamente o que contienen matrices de tableta u otro contenido que atrae el agua, desarrollan las características de una esfera elástica, llena de agua. La elasticidad de tales sistemas puede ser un efecto físico de añadidura que, junto con el tamaño mecánico, contribuye a una permanencia prolongada en la región gástrica.

2. Efectos de carga o electroestáticos

El ácido clorhídrico es secretado por las células que cubren la pared gástrica. La mucosa gástrica tiende a tener una carga de extremo a extremo positiva. Los sistemas poliméricos preferi-

dos de la presente invención poseen grupos funcionales que llevan una carga electroestática negativa y se cree que sean atraídos a la mucosa gástrica por un efecto de carga o mecanismo electroestático. Los
5 polímeros conteniendo grupos carboxílicos poseen puntos ionógenos negativos potenciales que proporcionan puntos negativos de atracción a la mucosa gástrica, aunque la magnitud de ionización del polímero a un valor pH gástrico puede ser muy baja.

10 3. Efectos de superficie

A. Se ha observado que los sistemas poliméricos dilatados o esféricos, en particular, se dirigen hacia una región de baja tensión superficial. La mucosidad y contenido de secreción gástrica son activos en la superficie y producen un efecto reductor de
15 la tensión superficial en la pared del estómago. Se cree que el efecto reductor de la tensión superficial produce una atracción superficial para el tipo de película de ^{la} forma de dosificación con permanencia controlada en la región gástrica.
20

B. La mucosa gástrica está cubierta de una capa de mucosidad de un espesor de 1,0 a 1,5 mm. Esta capa es neutra o alcalina, excepto adonde se

halla en contacto directo con depósitos de secreción
ácida de las células superficiales. Una forma de
dosificación de permanencia en la región gástrica,
al encontrarse en el estómago y en contacto con la
5 capa mucosa, preferentemente se hidratará en el punto
de contacto, ya que existe un valor pH localizado
mayor en este punto. Esto puede causar la adheren-
cia a la pared del estómago.

Los Ejemplos siguientes ilustran la inven-
10 ción. Ellos describen los resultados obtenidos con
núcleos sólidos revestidos de diversas películas poli-
méricas, cuyas películas poliméricas no son necesaria-
mente las películas preferidas desde el punto de
vista de aceptabilidad, por ejemplo en cuanto a la
15 practicabilidad y buen aspecto, comercialmente, sino
que demuestran los efectos ventajosos que pueden
lograrse mediante el revestimiento con películas poli-
méricas de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 1: Mecanismos de control de la liberación de la droga

Se preparan soluciones del 10 % peso/volumen del polímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (PVM/MA 169)¹ disolviendo el polímero con agitación en acetato de etilo anhidro.

5 Una vez finalizada la disolución, se filtra la solución a través de gasa. Luego se preparan soluciones de película usando 8 partes por volumen del polímero de la solución arriba obtenida, 1, 3, 5 ó 7 partes por volumen de una solución al 5 % peso/volumen de triacetina² (plastificante) en acetato de etilo, y partes

10 variantes de agentes de reticulación de la Tabla I. Todas las soluciones de película se preparan frescamente debido a que la solución tiende a gelatinizarse al reposar.

Tabla I
Agentes de reticulación

	Composición química	Forma física a 25°C
Tween 20 ^a	Monolaurato de sorbitana polioxietilénica	líquido
Carbowax 400 ^b	Glicol polietilénico (PEG 400), peso molecular de promedio 400	líquido
Carbowax 1000 ^b	Glicol polietilénico (PEG 1000), peso molecular de promedio 1000	sólido
Carbowax 1540 ^b	Glicol polietilénico (PEG 1540), peso molecular de promedio 1540	sólido
Carbowax 2000 ^b	Glicol polietilénico (PEG 2000), peso molecular de promedio 2000	sólido
Carbowax 550 ^b	Glicol metoxi-polietilénico (MPEG 550), peso molecular de promedio 550	líquido
Agente at 685 ^c	Oxido de etileno al 91 % en aceite de ricino hidrogenado (EO)	sólido
Polymeg ^d	Glicol politetrametileno-éter	sólido

- a Atlas Chemical Inc., Chicago, Ill.
 - b Union Carbide Corp., New York, N.Y.
 - c GAF Corp., New York, N.Y.
 - d Quaker Oats Co., Chicago, Ill.
-

- 5 1 Gantrez AN-169, GAF Corp., New York, N.Y.
- 2 Eastman Organic Chem., Rochester, N.Y.

Se preparan tabletas de la fórmula siguiente en la que se usa amaranto con el fin de evaluar la permeabilidad de la película debido a la técnica de ensayo sencilla requerida para su
10 detección.

Dihidrato de fosfato dicálcico	750 g
Almidón	75 g
Amaranto (F.D. y C RED No. 2)	15 g
Solución de gelatina y acacia	225 cc

- 15 Talco (5 % del peso de los gránulos secos)

El dihidrato de fosfato dicálcico, el almidón y el amaranto se mezclan durante aprox. 20 minutos en un mezclador. La solución de la gelatina caliente, 12 %, y acacia, 4 %, se añade lentamente mientras se mezcla continuamente hasta que se obtenga una
20 masa de granulación y el amaranto quede bien disperso. La masa húmeda se granula a mano a través de un tamiz de malla No. 16, y los gránulos se secan durante la noche en un horno de aire caliente a 100°F. Después del secado, los gránulos se ciernen a través de un tamiz de malla No. 16, y luego, después de determinar el peso,
25 se añade 5 % de talco mientras se mezcla perfectamente.

Tabletas conteniendo 650 mg de granulaci3n se comprimen sobre una Prensa Carver^a con un peso de compresi3n de 2500 a 5000 libras durante 10 segundos, usando punzones c3ncavos normales con un diámetro de 3/8 de pulgada. Las tabletas se colocan en un tarro para ungüentos de 8 onzas y se hacen rodar durante 22 horas sobre un mezclador con movimiento volteador para eliminar los bordes agudos. A continuaci3n las tabletas se limpian de las partículas sueltas y se secan sobre sulfato de calcio anhidro. Antes de revestirlas, las tabletas se pesan sobre una balanza analítica y se determina su espesor usando un micrómetro de Ames^b.

Las tabletas se revisten individualmente mediante revestimiento por inmersi3n manteniendo la tableta al final de un pequeño tubo de vidrio con la succi3n obtenida de una bomba de vaci3o. Pueden colocarse hasta 10 tubos con tabletas sobre un soporte para el revestimiento. Un vaso de 50 3 100 cc conteniendo una soluci3n de polímero al 8 % se coloca dentro de un vaso de 250 cc conteniendo 50 a 100 cc de acetato de etilo para impedir la p3rdida excesiva de disolvente de la soluci3n polimérica. El vaso de 250 cc se mantiene cubierto tanto como sea posible. La mitad de una tableta se reviste sumergiéndola en la soluci3n de revestimiento un número de veces suficiente (generalmente 2, 3 3 4 veces) para obtener la cantidad deseada de capa polimérica. Cada capa se deja secar con aire durante 3 a 5 minutos antes de sumergir la tableta nuevamente. Las tabletas se voltean luego sobre el tubo de succi3n y se revisten las coronas opuestas después de dejar pasar 15 a 20 minutos para que

a Fred S. Carver Inc., Summit, N.J.

b Ames Co., Waltham, Mass.

se sequen las capas iniciales y se reduzca a un mínimo el daño a la capa de película intacta por el vacío aplicado.

A cada tableta revestida se le da una posición numerada con el fin de poder observar el aumento de peso de la capa polimérica en las tabletas individuales. El disolvente residual se separa de las tabletas revestidas con película mediante almacenamiento en un desecador durante 48 horas. Luego se vuelven a pesar las tabletas y se vuelve a determinar su espesor de modo que se pueda calcular el peso y espesor de la película para cada tableta. Luego se almacenan las tabletas en un envase cerrado herméticamente.

El revestimiento polimérico sobre las tabletas se trata con el fin de convertir el grupo anhídrido en el ácido carboxílico e inducir así la reticulación. Las tabletas revestidas se colocan en un desecador conteniendo una solución saturada de bromuro de sodio, que provee una humedad relativa de 52,5 % a 41°C. Las tabletas revestidas se colocan luego en una cámara de humedad sobre una hoja de pléxiglas con perforaciones de 1/4 de pulgada por 4 pulgadas por 5 pulgadas, conteniendo un soporte de lámina de teflón, durante un mínimo de 120 horas. La hoja de pléxiglas perforada contiene 24 huecos con el fin de permitir el tratamiento de hasta 24 tabletas individuales a la vez, estando cada tableta separada de las demás.

El aparato usado para las determinaciones de la permeabilidad de los sistemas de película libre consiste de una

célula de penetración, célula receptora, sujetador de la célula, agitador magnético y baño de temperatura con agitación constante. La célula de penetración consiste de un frasco cuadrado sin fondo, ambarino, de capacidad de 4 onzas, conteniendo un tacón de tuerca, empaquetaduras de polietileno y una muestra de película con una superficie circular expuesta de 1,77 pulgadas cuadradas. La célula de penetración se mantiene en la célula receptora, un vaso de 600 cc, en una posición invertida mediante una abrazadera de pléxiglas ajustable. La altura de la célula puede alterarse cambiando la posición de la célula dentro de la abrazadera y ajustando los dos tornillos que se hacen penetrar en el pléxiglas. La solución en la célula receptora se agita colocando una barra agitadora en el vaso y poniendo en marcha el agitador magnético debajo del vaso por debajo del baño de maría de 37°C. Se colocan cuatro unidades en el baño de maría y todos los agitadores se sincronizan a 200 revoluciones por minuto.

Con el fin de determinar la permeabilidad de la película, se colocan las tabletas revestidas sobre una reja de mallas de alambre o de plástico circular con un diámetro de 2 y 3/4 pulgadas, conteniendo 20 aberturas por pulgada. La reja se suspende entrelazando alambre de cobre con un calibre de 16 o hebras de plástico obtenidas de la malla de plástico, sobre el borde del vaso con una capacidad de 400 cc, de paredes dobles con forro exterior. La reja se suspende 2 y 1/2 pulgadas del fondo del vaso. Las tabletas se colocan en el centro de la reja. Se conectan cuatro

unidades en series y se mantiene su temperatura a 37°C. Los vasos se colocan sobre agitadores magnéticos y se ponen en marcha a 200 revoluciones por minuto.

Las tabletas revestidas se evalúan en una solución reguladora con un pH de 1,30, preparada de la fórmula siguiente:

ClH 7,0 cc

ClNa 6,8 g

H₂O destilada la cantidad necesaria hasta 1000,0 cc

En el examen de la permeabilidad de la película, se coloca la película en el tapón de la célula de penetración. El vaso receptor contiene 550 cc de solución reguladora mientras se introducen con pipeta en la célula de penetración 25 cc de una solución de amaranto al 20 %, en la misma solución reguladora, después de haber dejado pasar un tiempo suficiente para que la solución receptora alcance 37°C. La altura de la célula de penetración se ajusta con el fin de mantener el mismo nivel de la solución entre la célula de penetración y de recepción. Se usa la misma solución reguladora en el examen de la tableta y se colocan 350 cc en los vasos de paredes dobles con forro exterior. Se separan periódicamente muestras alícuotas y se examinan espectrofotométricamente para determinar el grado de penetración del amaranto a través de las películas libres y de las tabletas revestidas con película. La misma cantidad alícuota de solución reguladora se vuelve a introducir con pipeta en los vasos receptores después de cada etapa de tomar muestras, con el fin de mantener un volumen

constante en la célula receptora. La concentración de amaranto se determina a 520 milimicras sobre el aparato Spectronic 20 (Bausch and Lomb Inc., Rochester, N.Y.).

Los resultados se indican en las Tablas II a XI.

Tabla II

Comparación de grados de penetración y proporciones de hinchamiento del amaranto para las películas libres y las tabletas revestidas con película

Película reticulada PVM/MA 169

Agente de reticulación	Pro- por- ción ¹	Penetración ²		Proporción ³ de hinchamiento	
		Película libre	Película de tableta	Película libre	Película de tableta
Tween 20	8-1-5	0.0115	0.000073	1.60	1.79
	8-2-5	0.0086	0.000045	1.51	1.50
PEG 1540	8-1-5	0.0180	0.00097	1.80	1.82
MPEG 550	8-1-5	0.0670	0.00099	3.18	2.94
EO	8-0.5-5	0.0230	0.00259	2.22	2.80

¹ Partes de los ingredientes en la película polimérica,
p.ej. (8-1-5) 8 partes de polímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico;
1 parte de agente de reticulación, monolaurato de sorbitana polioxietilénica (Tween 20);
5 partes de plastificante, triacetina.

² Miligramos por mililitro por hora.

³ Proporción de largo de la película hinchada y no hinchada.

Estos resultados indican que el grado de penetración puede controlarse controlando la proporción de agente de reticulación en la película polimérica así como variando el agente de reticulación usado. Los resultados indican igualmente la relación entre el grado de penetración y la proporción de hinchamiento. Estos resultados indican además la correlación entre los grados de penetración y las proporciones de hinchamiento de las películas libres y las tabletas revestidas con película.

Tabla III

Efecto del espesor de la película sobre la permeabilidad del amaranto a través de películas libres de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina (8-4-5)

Espesor, mm	Penetración	Proporción de hinchamiento
0.0724	0.0046	1.28
0.1074	0.0025	1.24
0.1504	0.0014	1.23
0.2225	0.00072	1.20
0.2799	0.00030	1.20

Los resultados indican que el grado de penetración para un sistema dado puede controlarse mediante el espesor de la película.

Tabla IV

Efecto de la concentración del plastificante sobre la permeabilidad del amaranto a través de películas libres de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina

Proporción	Espesor de la película, mm	% peso/peso plastificante	Penetración ¹
8-2-7	0.0951	41	0.0040
8-2-5	0.0737	33	0.0039
8-2-3	0.0886	23	0.0051
8-2-1	0.0782	9	0.0071

¹ Todos los valores de penetración están corregidos a un espesor estándar de 0,10 mm.

Estos resultados indican que el grado de penetración no es afectado considerablemente por cambios mayores en la concentración del plastificante. La flexibilidad de la película polimérica puede controlarse sin afectar el grado de penetración.

Tabla V

Efecto de la concentración del agente de reticulación sobre la permeabilidad del amaranto a través de la película libre de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina

Proporción	% peso/peso agente de reticulación	Penetración	Proporción de hinchamiento
8-8-5	50	0.00153	1.18
8-4-5	33	0.00396	1.30
8-2-5	20	0.00866	1.51
8-1-5	11	0.0115	1.60
8-0.5-5	6	0.0220	1.85

Los resultados de la Tabla V indican que las características de penetración de la película polimérica pueden controlarse variando la concentración del agente de reticulación.

Tabla VI

Efecto de pesos moleculares variantes de los agentes de reticulación sobre el grado de penetración y proporción de hinchamiento de películas libres de PVM/MA 169-triacetina

Proporción	Agente de reticulación	Peso molecular de promedio	Penetración	Proporción de hinchamiento
8-1-5	PEG 400	300-420 ¹	0,012	1,66
8-1-5	PEG 1000	950-1050 ¹	0,012	1,80
8-1-5	PEG 1540	1300-1600 ¹	0,018	1,80
8-1-5	MPEG 550	525-575 ¹	0,067	3,18
8-2-5	PEG 400	300-420	0,014	1,53
8-2-5	PEG 1000	950-1050	0,019	1,69

¹ "Physical Properties", Technical Bulletin, Union Chemicals Company, New York, N.Y., 1962.

Estos resultados demuestran que cuanto más alto es el peso molecular del agente de reticulación, tanto más alto es el grado de penetración.

Tabla VII

Efecto del pH sobre la permeabilidad del amaranto a través de películas de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina (8-1-3)

pH	Penetración	Proporción de hinchamiento
1.30	0.014	1.77
3.20	0.018	2.23

Estos resultados indican que una diferencia de algunas unidades pH en el jugo gástrico tiene poco efecto sobre el grado de penetración.

Tabla VIII

Efecto del peso de la capa de película y fuerza de compresión sobre la permeabilidad del amaranto en tabletas revestidas con PVM/MA 169-Tween 20-triacetina

Proporción	Peso de compresión, libras	Peso de la capa mg	Penetración
(8-1-5)	2500	(pesos individuales)	
8-1-5	2500	28.0	0.00101
8-1-5	2500	29.0	0.00108
8-1-5	2500	29.5	0.00055
8-1-5	2500	30.4	0.00105
8-1-5	2500	31.3	0.00088
8-1-5	2500	31.6	0.00102
(8-2-5)	2500	(promedio 2 a 4 capas)	
8-2-5	2500	14.3	0.00209
8-2-5	2500	28.5	0.000467
8-2-5	2500	35.7	0.000429
8-2-5	5000	24.8	0.000493

Estos resultados indican que una diferencia 2 a 3 veces mayor en el peso de la capa de la película produce una diferencia aprox. dos veces mayor en el grado de penetración en las tabletas revestidas con película 8-2-5. También indican que un cambio en el peso de compresión tiene poco efecto sobre la penetración.

Tabla IX

Efecto de la concentración del agente de reticulación sobre la permeabilidad del amaranto a través de tabletas revestidas con película de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina

Proporción	mg/capa promedio	% peso/peso agente de reticulación	Penetración
8-0.5-5	29.0	6	0.00101
8-1-5	30.0	11	0.000781
8-2-5	28.5	20	0.000453

Estos resultados indican que las características de penetración del revestimiento de película polimérica sobre las tabletas pueden controlarse variando la concentración del agente de reticulación.

Tabla X

Efecto de la variación del peso molecular del agente de reticulación sobre el grado de penetración de tabletas revestidas con película de PVM/MA 169-PEG-triacetina (8-1-5)

Agente de reticulación	Capa mg	Capa mm	Penetración
PEG 400	29.1	0.071	0.000409
PEG 1000	34.8	0.110	0.000781
PEG 1540	29.0	0.070	0.000973
MPEG 550	32.1	0.100	0.000992

Los resultados demuestran que cuanto más alto es el peso molecular del agente de reticulación, tanto más alto es el grado de penetración.

Tabla XI

Comparación de los grados de penetración para óxido de etileno (EO) y tabletas revestidas con película de Tween 20-PVM/MA 169 reticulada-triacetina (8-0,5-5)

Agente de reticulación	Capa/tableta mg	Penetración
EO	22.4	0.00432
EO	34.9	0.00160
Tween 20	29.0	0.00153

EJEMPLO 2: Resistencia a la ruptura de películas poliméricas reticuladas

Tabletas conteniendo 270 mg de clorhidrato de tetraciclina se revisten con películas de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina. Las tabletas se colocan en jugo gástrico simulado durante 6 horas y

luego se pasan a una célula de resistencia a las rupturas. La célula consiste de un vaso rodeado de un forro exterior de agua para proporcionar una temperatura constante y que contiene jugo gástrico. Se coloca un anillo de pléxiglas en el fondo del vaso para centrar la tableta. Un émbolo de pléxiglas, con un diámetro de más de una pulgada y con una superficie ligeramente cóncava, se monta sobre una barra fileteada y se coloca sobre un analizador de tracción/resistencia Instron. Se usa una célula con peso de compresión bajo con el aparato de ensayo, usando el método de compresión, y el peso de compresión aplicado a la bolsa de película polimérica hidratada se registra con la deformación resultante de la bolsa bajo las condiciones de peso de compresión constantes. Se registran los gramos de peso que producen la ruptura. Los resultados se indican en la Tabla XII. Estos resultados indican que los revestimientos de película polimérica de esta invención no se debilitan o pierden su solidez en el jugo gástrico sino después de 6 horas.

(Se comprime completamente la bolsa de película para que tome contacto con el resto de la tableta sin que se rompa.)

Tabla XII

Proporción	No. de capas de película	Peso de promedio al momento de la ruptura (g)
8-0.375-3	4	48
	5	96
	6	28

8-0.375-5	4	más de 400
	5	162
	6	más de 400
<hr/>		
8-0.56-4	4	118
	5	116
<hr/>		
8-0.75-3	4	118
	6	133
<hr/>		
8-0.75-5	4	96
	5	101
	6	117

EJEMPLO 3: Liberación in vivo e in vitro de fenilpropanolamina a través de tabletas revestidas con película

Se revisten tabletas de fenilpropanolamina con proporciones de 8-1-5 y 8-0,5-5 de películas de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina, y se examinan para determinar su forma de liberación in vivo. Se evalúan pesos de las capas de película con un promedio de 16,1 mg y 25,2 mg para las tabletas revestidas con película 8-1-5, y 24,8 mg para las tabletas revestidas con película 8-0,5-5, en cuanto al efecto de la reticulación y del peso de la capa de película sobre la liberación de fenilpropanolamina. Incluyendo la tableta de control se evalúa cada uno de cuatro sistemas en cuanto a su efecto sobre la liberación de la droga en cada uno de cinco seres humanos. Las tabletas se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 1. Los resultados se indican en la Tabla XIII.

La magnitud relativa de diferencia entre los resultados in vitro e in vivo para los sistemas revestidos con película respectivos es muy similar. Esto indica que el método in vitro es un buen pronosticador de la liberación in vivo y que los grados de penetración son un parámetro válido para la investigación al considerar la liberación de la droga in vivo.

Tabla XIII

Propor- ción	Peso de capa, mg		Penetración ²	
	<u>In Vivo</u>	<u>In Vitro</u>	<u>In Vitro</u>	<u>In Vitro</u>
Control (sin capa)			0.020	----- ¹
8-1-5	25.2	24.9	0.0040	0.0047
8-1-5	16.1	16.3	0.045	0.011
8-0.5-5	24.8	24.8	0.043	0.0097

¹ La tableta está en solución durante menos de 20 minutos.

² Calculado de los datos de eliminación de la droga por la orina que son cuantitativos para esta droga.

EJEMPLO 4: Características de hinchamiento y grado de liberación de tabletas de clorhidrato de tetraciclina revestidas con película polimérica

Tabletas comerciales de clorhidrato de tetraciclina
conteniendo

270 mg de clorhidrato de tetraciclina

135 mg de sulfato de bario

135 mg de celulosa micricristalina (Avicel FMC Corp.)

se revisten con películas de polímero PVM/MA 169-Tween 20-triacetina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Las tabletas se examinan en jugo gástrico simulado para determinar las características de hinchamiento y grado de liberación del clorhidrato de tetraciclina. Los resultados se indican en la Tabla XIV. Sin variar la composición de la tableta es posible obtener una amplia escala de grados de liberación variando la composición de las películas y el espesor de las películas.

Tabla XIV

Proporción	No. de capas	Porcentaje liberado a la hora dada (horas)					Hinchamiento inicial (minutos)	Absorción del medio y aparición de la bolsa
		1/2	1	2	4	6		
(8-0.375-3)	5	8	20	39	64	72	2 1/2-4	turgente
(8-0.56-3)	5	6	14	29	52	60	6-10	flácida
(8-0.75-3)	5	11	22	40	54	72	2 1/2-3 1/2	muy turgente
(8-0.375-5)	5	1	11	30	56	65	12-20	flácida
(8-0.56-4)	5	7	21	43	70	79	2 1/2-3 1/2	muy turgente
(8-0.75-4)	5	5	15	33	57	66	5-7	turgente
(8-0.375-5)	5	7	12	35	59	67	2 1/2-4	turgente
(8-0.56-5)	5	7	15	29	49	57	6-8 1/2	flácida plegada
(8-0.75-5)	5	7	29	37	62	71	3 1/2-5	flácida
(8-0.375-3)	4	9	25	48	75	82	3-4	no turgente
(8-0.75-3)	4	6	17	32	54	62	5-7	no turgente
(8-0.375-5)	4	17	38	46	69	76	3-5	turgente
(8-0.75-5)	4	8	19	37	52	71	4-5	flácida
(8-0.375-3)	6	6	19	46	67	75	3-5	turgidez variable
(8-0.75-3)	6	23	33	49	70	77	2 1/2-4	muy turgente
(8-0.375-5)	6	18	31	51	75	82	2-3	turgente
(3-0.75-5)	6	11	20	36	58	66	4-5	turgente

EJEMPLO 5: Análisis radiográfico in vivo del tiempo de desintegración de tabletas revestidas con película polimérica

Los efectos de revestimiento de película sobre la desintegración de la tableta e hinchamiento se investigan revistiendo tabletas de sulfato de bario con película de polímero PVM/MA 169-Tween 20-triacetina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Las tabletas revestidas con película se aplican luego a seres humanos adultos de sexo masculino. Los resultados se compilan del análisis radiográfico y se indican en la Tabla XV.

Estos resultados indican que las tabletas revestidas con película polimérica de esta invención son capaces de tiempos de permanencia en la región gástrica de más de 7 horas.

Tabla XV

Proporción	Capa mg	Tiempo de desintegración
Sin capa (control)	-----	<35 min.
8-0.5-5	12.8	< 1 hra.
8-0.5-5	13.5	< 1 hra.
8-0.5-5	14.0	< 1 hra.
8-0.5-5	15.3	< 1 hra.
8-0.5-5	23.1	< 30 min.
8-0.5-5	23.8	< 30 min.
8-0.5-5	28.9	> :45 < 3 hra.
8-0.5-5	31.2	> :15 < 2 1/2 hra.
8-0.5-5	35.1	> :15 < 2 1/2 hra.
8-1-5	9.1	> :30 < 2:40 hra.
8-1-5	9.9	< 1 hra.
8-1-5	10.5	< 1 hra.
8-1-5	15.5	> :05 < 2:45 hra.
8-1-5	16.7	>4 < 5 hra.
8-1-5	16.9	>2 < 3 hra.
8-1-5	28.1	>2:30 < 5:00 hra.
8-1-5	36.9	>5:35 < 7:30 hra.

Todas las tabletas se encuentran en el estómago al momento de la desintegración.

EJEMPLO 6: Comparación in vivo de liberación de la droga en tabletas revestidas con película polimérica con tabletas comerciales

5

Tabletas de clorhidrato de tetraciclina revestidas con película polimérica, preparadas en la forma descrita en el Ejemplo 6, y cápsulas comerciales de clorhidrato de tetraciclina (Achromycin V)¹ se aplican separadamente a un ser humano de sexo masculino, sano, para determinar la bioutilización de las tabletas revestidas con polímero de esta invención en comparación con un producto comercial.

10

Tanto las tabletas revestidas como las cápsulas no revestidas contienen 250 mg de la droga. Las tabletas revestidas están provistas de un revestimiento de película polimérica de PVM/MA 169-Tween 20-triacetina en una proporción de (8-0,5-5). Se toman muestras de la orina y de la sangre periódicamente y se determina la cantidad de clorhidrato de tetraciclina en cada una. Los resultados se indican en la Tabla XVI.

15

Estos resultados muestran que el nivel del producto comercial en el suero desciende a 0,54 µg/cc en el transcurso de 8 horas, mientras que las tabletas revestidas de esta invención no descienden hasta 0,54 µg/cc después sino/de transcurridas 24 horas. Esto indica que una dosis de las tabletas revestidas es igual o superior a tres dosis del producto comercial, aplicadas cada 8 horas.

20

25

¹ Lederle Laboratories

Estos resultados indican además que al observarse la concentración del nivel en la sangre de la Tabla XVI enfrente de la curva del tiempo, que las tabletas revestidas de esta invención muestran una utilidad fisiológica 266 % mayor que la del producto comercial. Esto significa que del producto revestido con permanencia gástrica controlada de esta invención se absorbe 2,6 veces más cantidad de droga que del producto comercial.

Tabla XVI
Tabletas revestidas

Orina tomada Hora	Volumen	$\mu\text{g}/\text{cc}$	$\mu\text{g}/\text{volumen}$ de droga excretada $\mu\text{g}/\text{vol.}$	μg cumu- lativos	Sangre tomada Hora	$\mu\text{g}/\text{cc}$	μg cumu- lativos/ 5 cc de muestra
1hr.10min.	37ml	0.75	1.39	1.39	1 hr.	0.15	0.75
2hr. 5min.	25ml	5.18	6.48	7.87	2 hr.	0.32	1.60
3hr. 0min.	118ml	1.33	7.85	15.72	4 hr.	0.35	1.75
4hr.15min.	232ml	1.00	11.60	27.32	8 hr.	0.24	1.20
6hr.20min.	148ml	1.93	14.28	41.60	12 hr.	0.17	0.85
7hr.30min.	53ml	2.47	6.55	48.15	24 hr.	0.10	0.50
12hr.15min.	275ml	1.26	17.33	65.48			
15hr.40min.	293ml	1.16	16.99	82.47			
24hr.0min.	428ml	0.74	15.84	93.34			
25hr.15min.	60ml	0.87	2.61	100.95			
31hr.35min.	352ml	0.31	5.46	106.41			
36hr.30min.	271ml	0.42	5.69	112.10			
48hr.0min.	333ml	0.29	4.88	116.98			

Cápsulas no revestidas

Orina tomada Hora	Volumen	µg/cc	µg/volumen de droga excretada µg/vol.	µg cumu- lativos	Sangre tomada Hora	µg/cc	µg cumu- lativos/ 5 cc de muestra
1hr.	214ml	0.18	1.93	1.93	1 hr.	0.10	0.50
2hr.	187ml	0.44	4.11	6.04	2 hr.	0.15	0.75
3hr.	55ml	0.98	2.70	8.74	4 hr.	0.12	0.60
4hr.	371ml	0.20	3.71	12.45	8 hr.	0.10	0.50
6hr.	182ml	1.15	10.47	22.92	12 hr.	0.05	0.25
8hr.	57ml	0.44	1.25	24.17	29 hr.	0.05	0.25
12hr.	214ml	0.42	4.49	28.66			
16hr.	170ml	0.43	3.66	32.32			
24hr.	280ml	0.30	4.20	36.52			
27hr. 10min.	42ml	0.28	1.29	37.81			
33hr.	202ml	0.18	1.82	39.63			
38hr.	204ml	0.08	0.82	40.45			
48hr.	390ml	0.04	0.78	41.23			

EJEMPLO 7: Tableta en capas de antácido insoluble (no revestido)
y antácidos solubles (revestidos)

Se preparan tabletas en capas con la composición siguiente:

5	<u>Capa 1 (porción revestida)</u>	
	Carbonato de calcio	100 mg/tableta
	Bicarbonato de sodio	100 mg
	Celulosa microcristalina ¹	25 mg
	<u>Capa 2 (capa central de unión)</u>	
10	Acido esteárico	150 mg
	PVM/MA 169	25 mg

¹ Avicel PH 101 FMC Corp.

Capa 3 (porción no revestida)

Hidróxido de aluminio/carbonato de magnesio, gel secado juntamente	200 mg
Celulosa microcristalina ¹	50 mg

5 La fórmula de cada capa se granula. La tableta de tres capas se prepara mediante los procedimientos convencionales sobre una prensa para capas.

10 La tableta en capas se reviste con cualquier película con permanencia gástrica controlada, adecuada, revistiendo la primera capa y la mayor parte de la capa central.

15 Las tabletas se revisten con una película PVM/MA 169: Tween 20:triacetina (proporción de 8:0,5:5) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1; la aplicación de dos tabletas proporciona la neutralización del ácido gástrico por la fracción no revestida dentro de los primeros 30 minutos, mientras que la fracción re-vestida neutraliza el ácido gástrico durante un periodo de 4 horas.

EJEMPLO 8:

20 Se preparan películas binarias conteniendo diversos porcentajes de PVM/MA 119 y metacrilato de etilo, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1. Estas películas se examinan para determinar las proporciones de hinchamiento y de permeabilidad siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1. Los resultados se indican en las Tablas XVII a XIX.

¹ Avicel PH 101 FMC Corp.

Tabla XVII

Relación entre la proporción de hinchamiento, la composición de la película y la constante de permeabilidad del orden cero (PVM/MA 119-metacrilato de etilo 2042)

Composición de la película (% peso de PVM/MA 119)	Constante de permeabilidad del orden cero (mg cm litro/hora, molécula-gramo)	Proporción de hinchamiento de promedio
75.55%	35.70×10^{-1}	2.29
73.24%	27.50×10^{-1}	2.27
67.24%	16.36×10^{-1}	2.14
63.11%	12.40×10^{-1}	2.07
57.78%	6.50×10^{-1}	1.96
50.65%	2.75×10^{-1}	1.81
40.63%	0.52×10^{-1}	1.46
30.00%	0.08×10^{-1}	1.22

Tabla XVIII

Permeabilidad del amaranto a través de películas de PVM/MA 119-metacrilato de etilo 2042 a un pH de 7,5

Composición de la película (% peso de PVM/MA 119)	Espesor de la película seca (cm)	Tiempo de retraso (hora)	Grado de penetración lineal del orden cero (mg amaranto/hora)
75.55%	$89.7 \times 10^{-}$	0.610	3.98
73.24%	$26.7 \times 10^{-}$	0.197	9.71
73.24%	$35.6 \times 10^{-}$	0.255	7.44
73.24%	$44.5 \times 10^{-}$	0.275	6.86
73.24%	$53.3 \times 10^{-}$	0.379	5.55
73.24%	$62.2 \times 10^{-}$	0.464	4.64
73.24%	$71.1 \times 10^{-}$	0.509	3.62
73.24%	$88.9 \times 10^{-}$	0.642	3.16
67.24%	$35.6 \times 10^{-}$	0.414	4.17
67.24%	$52.0 \times 10^{-}$	0.580	3.25
67.24%	$53.3 \times 10^{-}$	0.605	2.78
67.24%	$71.1 \times 10^{-}$	0.717	2.53
67.24%	$88.9 \times 10^{-}$	0.937	2.09
63.11%	$53.3 \times 10^{-}$	0.702	2.28
57.78%	$35.6 \times 10^{-}$	0.500	1.80
57.78%	$49.4 \times 10^{-}$	0.860	1.70
57.78%	$64.8 \times 10^{-}$	1.018	0.91
50.65%	$20.8 \times 10^{-}$	0.65	1.00
40.63%	$20.3 \times 10^{-}$	1.565	0.25
30.00%	$36.1 \times 10^{-}$	15.200	0.02

Efecto del pH sobre la permeabilidad del amaranto a través de películas de PVM/MA 119-metacrilato de etilo 2042

Composición de la película (peso % contenido de PVM/MA 119)	pH del medio	Grado de penetración lineal (mg/hora)	Tiempo de retraso (hora)
73.24%	7.50	5.55	0.38
	5.64	5.04	0.65
	4.82	6.02	0.90
	3.27	1.68	0.90
	1.35	2.86	1.37
67.24%	7.50	2.78	0.61
	6.61	3.45	0.41
	5.64	2.53	0.52
	4.82	2.85	0.85
	3.27	0.73	1.50
57.78%	2.15	0.96	1.80
	10.50	1.572	0.567
	7.50	1.01	0.92
	5.64	0.99	1.27
	4.82	0.48	0.97
	3.27	0.03	2.25
	1.35	0.31	1.95

EJEMPLO 9: Liberación de la droga de un sistema de película binaria

Se preparan tabletas conteniendo lo siguiente:

Dihidrato de fosfato cálcico dibásico	1550 mg
Clorhidrato de fenilpropanolamina	400 mg
Almidón de maíz ¹	750 mg
Talco	300 mg
	<hr/>
	3000 mg

¹ StaRx 1500 Staley Mfg. Co.

Se comprimen las tabletas en forma análoga a las tabletas de amaranto del Ejemplo 1, pero con un punzón de bola modificado de media pulgada y con un peso de compresión de 3000 libras. Se revisten en forma semejante mediante la técnica de inmersión.

Se usan tres seres humanos de sexo masculino para la prueba. A cada individuo se le administran dos tabletas revestidas con película y una tableta de control no revestida. Se deja transcurrir un mínimo de dos días antes de administrarle una nueva dosis al individuo particular. A cada individuo de la prueba se le exige que se someta al régimen siguiente durante cada ensayo clínico con el fin de establecer normas para las condiciones del ensayo:

- 1) Al levantarse por la mañana, vaciar la vejiga y beber aprox. 200 cc de agua (aprox. una taza).
- 2) Esperar una hora y luego recoger una muestra de orina preliminar.
- 3) Después de recoger la muestra de orina preliminar, ingerir la tableta de ensayo con 200 cc de agua.
- 4) No comer o beber bebida alguna hasta que hayan transcurrido por lo menos 4 horas desde el momento de ingerir la tableta (esto significa tomar el desayuno y café 4 horas antes o después de ingerir la tableta).
- 5) Vaciar la orina completamente y recoger toda la orina posible a los intervalos preseleccionados indicados. Sobre cada botella rotulada provista se registra el tiempo exacto del recogimiento de la orina.

- 6) Al final de una hora y media, beber otros 100 cc de agua.
- 7) Cuatro horas después de la administración de la droga pueden reanudarse los hábitos normales.

5 El clorhidrato de fenilpropanolamina es excretado en forma inalterada en la orina. La fenilpropanolamina excretada en la orina se oxida a benzaldehído usando peryodato de sodio. El benzaldehído se extrae luego usando un ciclohexano que ha sido purificado previamente a través de una columna de gel de sílice con el fin de separar las trazas de impurezas. El largo de ondas máximo para
10 el benzaldehído en ciclohexano es de 241,6 $m\mu$.

Para el análisis se usan tubos de cultivo y tapones forrados con polietileno. Los ingredientes siguientes se introducen en cada tubo, respectivamente:

<u>Tubo con material preliminar</u>	<u>Tubo con material estándar</u>	<u>Tubo con material de muestra</u>
1 cc de orina preliminar	1 cc de orina preliminar	1 cc de orina
3 cc de agua	1 cc de material estándar	1 cc de agua
6 gotas de hidróxido de sodio 1 normal	6 gotas de hidróxido de sodio 1 normal	6 gotas de hidróxido de sodio 1 normal
	2 cc de peryodato de sodio 0,075 molar	2 cc de peryodato de sodio 0,075 molar

Los ingredientes se añaden en el orden indicado.

Se preparan tres tubos estándar para cada análisis. Los materiales estándar, que se preparan frescamente cada semana, contienen entre 30 y 50 mcg/cc de fenilpropanolamina. Los tubos de muestra se preparan de las muestras de orina que se recogen de un individuo particular a diversos intervalos de tiempo. Los tubos se sellan y se sacuden lentamente durante 15 minutos después de haber introducido los ingredientes en cada tubo. Luego se le añaden a cada tubo 10 cc de ciclohexano, y los tubos se sacuden lentamente en posición horizontal a baja velocidad sobre un aparato sacudidor Eperbach durante 15 minutos. Después de sacudir, se dejan reposar los tubos 5 minutos con el fin de que pueda clarificarse la capa de ciclohexano. Luego se separa la capa de agua y se añaden 6 cc de hidróxido de sodio 0,1 normal a cada tubo. Después de sacudir los tubos lentamente durante 5 minutos en posición horizontal, se dejan reposar durante 5 minutos antes de registrar la absorbencia de la capa de ciclohexano a 241,6 m μ sobre el espectrofotómetro Coleman-Hitachi.

Los tres seres humanos usados en esta prueba tienen los pesos siguientes:

		Constante de eliminación de promedio
		K_e (a)
Individuo A	150 libras	2,38 hr. ⁻¹
Individuo B	180 libras	4,18 hr. ⁻¹
Individuo C	120 libras	3,05 hr. ⁻¹

(a) Valor de promedio obtenido de los resultados de las 3 tabletas evaluadas para cada individuo.

A cada uno de los tres individuos se le hace ingerir una tableta de control y dos tabletas con revestimiento de película. Las tabletas con revestimiento de película se preparan de formulaciones de película binaria de PVM/MA-metacrilato y se revisten siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

- 5 Tableta 1 tableta simple
- Tableta 2 2 capas de PVM/MA 119-65%,
 metacrilato de polimetilo 2041-35%
- 10 Tableta 3 2 capas de PVM/MA 139-65%,
 metacrilato de polietilo 2042-35%

En los datos de las Tablas se usan los símbolos siguientes:

- A_u = mg de droga en la orina
- A_T = mg de droga absorbida
- 15 $A_{T\infty}$ = droga absorbida a tiempo infinito

Tabla XX
Excreción de fenilpropanolamina del individuo A para la tableta 1

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_{T\infty}$
1.0	2.52	4.68	0.117
2.0	9.10	10.62	0.266
3.0	14.10	15.61	0.390
4.0	18.00	18.82	0.470
6.0	24.00	24.31	0.607
8.0	27.50	27.75	0.694
10.0	31.00	21.10	0.775
15.0	36.00	35.95	0.900
18.0	38.70	38.25	0.955
24.5	39.60	39.41	0.987

Contenido de droga en la tableta - 40,0 mg

Tabla XXI

Excreción de fenilpropanolamina del individuo A para la tableta 2

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	0.68	1.59	0.041
3.0	3.50	5.31	0.135
4.0	7.61	10.17	0.259
7.2	17.50	21.06	0.536
9.9	23.90	28.10	0.715
12.5	27.70	32.20	0.819
14.5	29.80	34.50	0.873
17.0	31.90	36.82	0.937
24.0	34.30	32.29	1.000

Contenido de droga en la tableta - 39,3 mg

Tabla XXII

Excreción de fenilpropanolamina del individuo A para la tableta 3

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	0.00	0.11	0.003
4.0	2.80	3.91	0.099
6.5	9.20	12.38	0.316
9.8	17.50	23.19	0.592
15.4	23.90	31.45	0.802
24.0	29.90	39.25	1.000

Contenido de droga en la tableta - 39,2 mg

Tabla XXIII

Excreción de fenilpropanolamina del individuo B para la tableta 1

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
1.0	2.55	4.67	0.117
2.0	9.20	10.86	0.272
3.0	14.50	15.65	0.391
4.0	18.00	18.82	0.471
5.0	21.30	21.95	0.549
5.8	23.30	23.78	0.595
6.8	25.40	25.71	0.643
8.0	27.50	27.75	0.694
10.0	31.40	31.55	0.789
12.5	34.20	34.14	0.853
15.0	36.10	35.96	0.899
18.0	38.30	38.10	0.952
25.5	40.40	39.99	1.000

Contenido de droga en la tableta - 40,0 mg

Tabla XXIV

Excreción de fenilpropanolamina del individuo B para la tableta 2

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	0.29	0.50	0.013
3.0	1.94	2.76	0.070
4.0	5.00	6.66	0.170
6.5	14.10	17.86	0.454
9.0	20.70	25.85	0.658
11.5	25.20	31.21	0.794
14.0	26.10	32.22	0.820
24.0	31.90	39.42	1.000

Contenido de droga en la tableta - 39,3 mg

Tabla XXV

Excreción de fenilpropanolamina del individuo B para la tableta 3

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	1.35	1.98	0.050
4.0	3.85	5.75	0.145
5.3	7.04	10.33	0.261
8.0	10.84	15.68	0.397
12.0	16.92	24.37	0.617
14.0	19.50	28.65	0.710
24.0	27.60	39.55	1.000

Contenido de droga en la tableta - 39,5 mg

Tabla XXVI

Excreción de fenilpropanolamina del individuo C para la tableta 1

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
1.0	3.50	5.63	0.141
2.0	9.50	11.36	0.284
3.0	14.70	16.11	0.403
4.0	18.00	19.04	0.476
6.0	23.50	24.27	0.607
8.0	27.30	27.87	0.697
10.0	30.40	30.83	0.771
12.0	32.50	32.88	0.822
14.0	35.00	35.39	0.885
16.0	37.20	37.52	0.938
24.0	40.00	39.92	0.998

Contenido de droga en la tableta - 40,0 mg

Tabla XXVII

Excreción de fenilpropanolamina del individuo C para la tableta 2

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	0.85	1.70	0.043
3.0	3.60	5.52	0.140
4.0	7.10	9.88	0.250
8.0	17.50	21.06	0.535
12.0	26.00	30.20	0.767
14.0	28.10	32.50	0.830
17.0	31.90	36.81	0.933
24.0	34.20	39.10	0.990

Contenido de droga en la tableta - 39,4 mg

Tabla XXVIII

Excreción de fenilpropanolamina del individuo C para la tableta 3

Tiempo (hora)	A_u	A_T	$A_T/A_{T\infty}$
2.0	0.81	1.30	0.033
4.0	3.01	4.52	0.114
6.0	9.21	12.40	0.313
8.0	10.85	15.70	0.397
12.0	16.50	24.00	0.605
14.0	19.52	28.20	0.712
16.0	22.10	29.98	0.756
24.0	28.25	39.40	0.995

Contenido de droga en la tableta - 39,6 mg

EJEMPLO 10:

Procediendo en forma análoga a los Ejemplos precedentes, pueden producirse formulaciones revestidas, en las que el núcleo de medicamento contiene

- 5 tetraciclina
- ampicilina
- aspirina
- cloruro de potasio
- fenilbutazona
- 10 oxicilina o
- tetranitrate de pentaeritritol,

así como una formulación revestida, en la que el núcleo de medicamento ha sido remplazado por una cápsula de Heidelberg.

N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 9 de Junio de 1.972, bajo el número 261.242; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS ORALES DE RESIDENCIA GASTRICA CONTROLADA; caracterizándose por lo siguiente:

15 1a.- Procedimiento de preparación de formulaciones medicamentosas orales de residencia gástrica controlada, del tipo que comprende un núcleo de medicamento revestido con una película polimérica farmacéuticamente aceptable, reticulada, hidrohidratable, permeable al agua y adaptada para hincharse en presencia de fluidos gástricos, caracterizado porque comprende las etapas de: (a) revestir, por ejemplo por inmersión, un núcleo de medicamento con una solución, por ejemplo acetato etílico, consistente en un prepolímero y un agente de reticulación en una relación de 8 partes en peso del prepolímero a 0,15 - 4 partes en peso de agente de reticulación; y (b) reticular el núcleo de medicamento revestido resultante, bajo condiciones de reticulación, por ejemplo sometiendo el núcleo de medicamento revestido a una temperatura entre 10 y 90° C. a una humedad relativa de 30 - 95 %, preferentemente entre 4

5 y 200 horas; y porque el prepolímero se prepara por copolimerización de (i) 20 - 90 partes en peso de un ácido dicarboxílico ó anhídrido de ácido carboxílico, sustituido ó insustituido, con 1 - 3 átomos de carbono entre los 2 grupos carboxílicos, preferentemente anhídrido maléico; y (ii) 10 - 80 partes en peso de un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, estireno ó un éter alquilvinílico en el que el radical alquilo contiene de 1 a 16 átomos de carbono, preferentemente éter de metilvinilo.

10 2ª.- Procedimiento de preparación de formulaciones medicamentosas orales de residencia gástrica controlada, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 65 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 . 1978
PURDUE RESEARCH FOUNDATION.

COM. L. 12.000 Y 12.001
a. p. Firmado: L. Goñe Fernández

