

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 120 354**

② Número de solicitud: 9600385

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 9/32

A61K 9/22

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **12.02.96**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.98**

Fecha de concesión: **22.05.99**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **01.07.99**

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.07.99

⑰ Titular/es: **Universidad de Sevilla
c/ Valparaiso, 5-2 Planta
41013 Sevilla, ES**

⑱ Inventor/es: **Rabasco Alvarez, Antonio María;
González Rodríguez, María Luisa y
Fernández Hervás, María José**

⑳ Agente: **No consta**

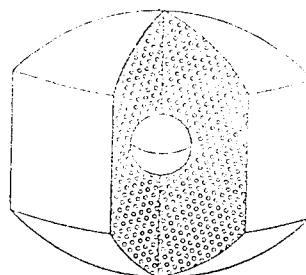
⑳ Título: **Dispositivo terapéutico para direccionar fármacos hacia el tramo del tracto gastrointestinal deseado en función de las características fisicoquímicas del mismo.**

㉑ Resumen:

Dispositivo terapéutico para direccionar fármacos hacia el tramo del tracto gastrointestinal deseado en función de las características fisicoquímicas del mismo.

La presente invención se refiere a un dispositivo tipo matriz polimérica inerte para liberación controlada de fármacos, principalmente de naturaleza peptídica, consistente en un comprimido matricial elaborado con una resina insoluble, por ejemplo Eudragit[®] RS 100, una sustancia canalizante, por ejemplo dextrosa modificada tipo Emdex[®], cloruro sódico o manitol, y que contiene en su interior el fármaco vehiculizado en una forma galénica tipo gránulo colocada en el centro del comprimido matricial.

Este dispositivo es de aplicación en la Industria Farmacéutica para la optimización de terapias medicamentosas de administración vía oral, dado que el dispositivo permite, en función de una serie de variables presentes en la formulación, modular la liberación del principio activo de acuerdo con objetivos básicos de un sistema de liberación controlada, asegurando la liberación del fármaco en un determinado tramo del tracto gastrointestinal y consiguiendo una velocidad constante de penetración en plasma.



ES 2 120 354 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art^o 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Título

Dispositivo terapéutico para direccionar fármacos hacia el tramo del tracto gastrointestinal deseado en función de las características fisicoquímicas del mismo.

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo tipo matriz polimérica inerte para liberación controlada de fármacos, principalmente de naturaleza peptídica, consistente en un comprimido matricial, elaborado con una resina insoluble, una sustancia canalizante y que contiene, en el centro del comprimido matricial, el fármaco vehiculizado en una forma galénica tipo gránulo.

El dispositivo permite modular la liberación de acuerdo con objetivos básicos de un sistema de liberación controlada, siendo de aplicación en la Industria Farmacéutica para la optimización de terapias medicamentosas de administración vía oral, dado que el dispositivo permite, en función de una serie de variables presentes en la formulación, entre las que se pueden citar el tamaño de partículas del agente canalizante, el porcentaje del mismo, las características fisicoquímicas del fármaco y canalizante y las dimensiones del sistema, modular la liberación del principio activo asegurando el tramo del tracto gastrointestinal en el que se produce la liberación, así como garantizando una determinada velocidad de liberación del principio activo, siguiendo una cinética de orden cero.

Estado de la técnica

El interés por la búsqueda de nuevas formas de dosificación que controlen la liberación del principio activo en el organismo sigue siendo hoy en día una de las líneas de investigación que suscitan mayor interés e inversión económica en la Industria Farmacéutica. Adicionalmente, en el arsenal terapéutico actual, la vehiculización de nuevos fármacos obtenidos por biotecnología requiere, si se pretenden utilizar vías de administración alternativas a la intravenosa, un importante avance en la investigación de nuevas formas de dosificación para estos productos que presentan características específicas. A este respecto, y en el caso concreto de fármacos de naturaleza peptídica, el tipo de dispositivo de liberación controlada que se pretende patentar adquiere una especial relevancia en el sentido de que no sólo modula la liberación, sino que también protege al fármaco del posible ataque enzimático, que provocaría su degradación.

Analizando, de forma muy general, las cinéticas de liberación que siguen algunas formas galénicas clásicas, se podrá dilucidar y evidenciar claramente el objetivo básico que pretende cubrir el nuevo dispositivo terapéutico que se presenta.

Las formas de dosificación convencionales suelen seguir una cinética de disolución superficie dependiente, pudiendo aplicarse las ecuaciones de Noyes - Whitney o Hixson - Crowell. A medida que se va produciendo la disolución, la superficie de exposición del fármaco al medio de disolución disminuye, hecho que trae como consecuencia un descenso progresivo de la velocidad de disolución del principio activo. Se podría afir-

mar, por tanto, que el mecanismo básico de liberación de un fármaco a partir de una forma farmacéutica convencional se ajusta a una cinética de orden uno, en la cual, la liberación del fármaco es función de la concentración remanente en cada momento en la forma de dosificación.

Actualmente, la utilización de sistemas matriciales inertes continúa siendo uno de los procedimientos tecnológicos de mayor interés en la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada destinadas a su administración por vía oral. Esto se debe principalmente a su simple y rápida tecnología, coste relativamente poco elevado y, por último, a la escasa influencia de las variables fisiológicas, en una formulación óptimamente diseñada.

Estos sistemas matriciales pueden ajustarse habitualmente al modelo cinético propuesto por Higuchi, según el cual, la cantidad de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

La liberación del fármaco a partir de estos dispositivos se inicia con la disolución del principio activo presente en la superficie del sistema matricial. Por tanto, se podría pensar que el proceso seguido durante el transcurso de este período inicial puede ajustarse a cinéticas superficie-dependientes. Después de agotado el fármaco en superficie el mecanismo varía. El medio de disolución entra en los poros o canales que se han formado tras la disolución del fármaco disuelto en la periferia y una vez allí disuelve el fármaco más interno y lo transporta disuelto al medio de disolución. Como el fármaco cada vez se encuentra más alejado de la superficie de la matriz, el tiempo que tarda el medio de disolución en "entrar, disolver y salir" se va haciendo paulatinamente mayor, con lo que la velocidad de disolución va disminuyendo en función del tiempo.

La descripción matemática de los distintos modelos propuestos por Higuchi y otros investigadores anteriores a él, permite asumir un hecho importante: es imposible obtener una cinética de liberación de orden cero con un dispositivo matricial diseñado con una geometría clásica (matriz plana o comprimido) y con un polímero inerte como elemento matricial. Por tanto, actualmente, los trabajos de investigación en el campo de la liberación controlada de fármacos a partir de sistemas matriciales inertes, está encaminada hacia la obtención de nuevos dispositivos que permitan un control en la liberación, de forma que el fármaco penetre en plasma a velocidad constante.

A continuación, se describen someramente algunos de los dispositivos diseñados con la única finalidad de lograr una velocidad constante de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación:

Rhine y cols. proponen un modelo basado en una semiesfera polimérica, que contiene el fármaco. Todo el dispositivo se encuentra recubierto por un material polimérico impermeable, excepto una parte de la estructura, en forma de cavidad central, por la cual penetrará el medio de disolución para disolver el fármaco y liberarlo al exterior. Con este dispositivo se intenta disminuir el gradiente de concentración de principio activo entre el interior y el exterior de la semies-

fera, con lo cual, el proceso de difusión se lleva a cabo de una forma más constante que en los sistemas matriciales clásicos.

Otros sistemas matriciales de liberación controlada que permiten obtener una cinética de orden cero han sido propuestos por *Lee y cols.* Estos autores han creado un dispositivo que consiste en la combinación de un sistema reservorio con una estructura matricial, ambos recubiertos por una membrana de espesor variable, también de naturaleza polimérica. El fármaco está presente en el reservorio, de forma que la velocidad de liberación de éste no depende del tiempo, sino de la densidad de la capa polimérica externa, así como de la estructura del principio activo.

En 1993, *Grosser y cols.* diseñaron una forma farmacéutica, en la que un núcleo de fármaco se encuentra recubierto por una capa de material polimérico inerte, y el conjunto, a su vez, quedaba rodeado por una cubierta, también de naturaleza polimérica, pero degradable en contacto con los fluidos intestinales. Sin embargo, estos sistemas presentan un inconveniente importante, y es la dificultad tecnológica que conlleva su fabricación.

Los últimos avances realizados en el diseño de nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada de medicamentos a partir de sistemas matriciales inertes consiguiendo una cinética de liberación de orden cero se engloban bajo la terminología de Geomatrix[®] y han sido llevados a cabo por investigadores como *L. Maggi y U. Conte*, entre otros. En general, este tipo de dispositivos consiste en la elaboración de comprimidos multicapa (dos o tres) por aplicación, durante el proceso de la compresión, de diversas capas poliméricas sobre una o las dos bases de una matriz hidrofílica. La hidratación e hinchamiento del polímero, que generalmente es una hidroxipropilmetilcelulosa, va a permitir el control de la velocidad del fármaco al medio de disolución, modulando así de forma importante los perfiles de liberación, obteniendo una cinética difusión-dependiente y de orden cero.

Entre algunos ejemplos de este tipo de dispositivos pueden citarse: Geomatrix[®] 1402 y Diclofenac Geomatrix[®], presentados actualmente por *L. Maggi y cols.* El primero de ellos incorpora en el sistema un fármaco que posea unas características de solubilidad pH - independiente de 0.2 mg/mL y semivida biológica de 2 horas. El objetivo de este proyecto consiste en el desarrollo de una formulación que permita al paciente recibir la dosis dos veces al día y mantener niveles plasmáticos de 2 µg/mL. Por otra parte, el dispositivo Diclofenac Geomatrix[®], como su nombre indica incluye el diglofenac como fármaco, el cual presenta una solubilidad acuosa de 9 mg/mL y semivida biológica de 1 - 2 horas. La finalidad que se pretende con el nuevo dispositivo es diseñar una formulación que proporcione al paciente, por una parte, una dosis inicial elevada con la consecuente subida de los niveles plasmáticos del fármaco en el organismo, con el fin de aliviar los efectos asociados a patologías como la artritis reumatoide, y por otra, una liberación sostenida del fármaco, que permita al paciente mantener aliviado el dolor durante un período de tiempo

más prolongado y reducir la inflamación a lo largo del día.

Del estudio de las diversas estrategias alternativas capaces de originar formas que controlen los perfiles de liberación de fármacos, en la presente Memoria se expone un novedoso dispositivo, tipo matriz polimérica, que permite modular la liberación del principio activo, no sólo en velocidad, sino también controlando el lugar específico de absorción en función de los objetivos terapéuticos propuestos. Con el diseño del nuevo sistema se consiguen unos perfiles de liberación que se ajustan al modelo cinético de orden cero, según el cual, el proceso de liberación del fármaco se realiza a velocidad constante durante un largo período de tiempo. Este hecho puede explicarse en base al mecanismo llevado a cabo durante el proceso: en primer lugar, el medio de disolución entra en contacto con la superficie del comprimido y comienza a disolver las partículas canalizante allí presentes, continuando este proceso hasta que el medio entra en contacto con el núcleo de fármaco incluido en el centro del comprimido. A partir de aquí, el fármaco, mediante un proceso de difusión, difunde a través de los canales originados tras la disolución de la sustancia canalizante hacia el medio receptor, permitiendo una liberación del principio activo que es función lineal del tiempo e independiente, por tanto, de la concentración de fármaco presente en la forma de dosificación. Además, en una misma forma farmacéutica, es posible modular la constante de velocidad de liberación del fármaco en función de una serie de variables presentes en la formulación, con el fin de direccionar la liberación del mismo hacia un determinado tramo del tracto gastrointestinal. Entre otras se pueden citar: el tamaño de partícula del agente canalizante, porcentaje del mismo, naturaleza del fármaco y dimensiones del sistema.

La modelización de los sistemas matriciales se hace indispensable porque, por una parte, permite predecir y calcular la velocidad de liberación y el mecanismo de cesión introduciendo una serie de parámetros implicados en el proceso, con lo cual será necesario un menor número de ensayos experimentales para comprender e interpretar los resultados obtenidos y, por otra parte, hace posible la modificación de los factores que intervienen en el control de la liberación del fármaco, aislada o simultáneamente, con el fin de conseguir una modulación de la velocidad en función de los objetivos perseguidos.

Entre las ventajas que presenta el dispositivo propuesto cabe destacar, en primer lugar, la posibilidad de vehicular fármacos de diferente naturaleza, con el objeto de mantener el mayor tiempo posible sus concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico, proporcionando una respuesta rápida, continua y uniforme; con ello se logra un uso más racional del medicamento y una mejora en la calidad de vida de pacientes crónicos, en los que este dispositivo puede reducir el número de tomas diarias.

Al mismo tiempo, y debido a las características de este diseño, es adecuado para la vehiculización de fármacos peptídicos (por ejemplo, insulina) que no pueden ser administrados bajo

una forma de dosificación convencional, debido a que sufren una drástica degradación por la actividad proteolítica enzimática gástrica y duodenal. En el caso de sustancias peptídicas, precisan ser liberadas a nivel del colon proximal o yeyuno distal, donde es posible su absorción, no sólo por la reducida actividad enzimática, sino también por la elevada superficie de absorción que estas zonas presentan.

Por último, y además de estas ventajas de gran trascendencia terapéutica, es necesario contemplar su interés desde el punto de vista económico, principalmente debido a la sencillez y rapidez de la técnica de elaboración del dispositivo, que desde un punto de vista industrial se ve reflejado en una simplificación de procesos, reducción de coste y elevado rendimiento en la producción.

Descripción general

Como se ha mencionado anteriormente, el objetivo básico de todo sistema de liberación controlada de medicamentos consiste en la distribución temporal del fármaco en el organismo, consiguiendo niveles plasmáticos constantes en el tiempo, así como la ubicación espacial adecuada del mismo en aquel tramo del tracto gastrointestinal en el cual el proceso de absorción del principio activo se vea favorecido. Esta doble finalidad se ve cumplimentada con el dispositivo terapéutico propuesto que permite, por una parte, obtener cinéticas de liberación del fármaco de orden cero, y por otra, direccionar el principio activo hacia una determinada zona del tracto gastrointestinal, actuando para ello sobre diferentes variables de formulación como son el tamaño de partícula del canalizante, el peso total del comprimido, el peso molecular del fármaco y canalizante, entre otras. Con estas modificaciones de formulación se consiguen unos tiempos de retardo (*lag - times*) más o menos prolongados en la liberación del fármaco desde el gránulo hasta el medio de disolución, dependiendo directamente del número y diámetro de los canales formados en el sistema tras la disolución de la sustancia canalizante, de la distancia de las partículas de fármaco desde el centro del comprimido hasta la superficie externa del mismo, coeficiente de difusión existente entre el fármaco disuelto en el interior del comprimido y el medio de disolución, temperatura, etc...

Descripción detallada

A continuación presentamos una descripción explicativa, en la que se darán un ejemplo de elaboración de los dispositivos terapéuticos, simplemente a título ilustrativo, y que en modo alguno pretende limitar el alcance de la invención, y en la que igualmente se dan los resultados de un ensayo de liberación.

En primer lugar, se ha procedido a la elaboración de los comprimidos matriciales, empleando para ello dos tipos de formulaciones.

En la primera se han utilizado los siguientes productos:

- Azul de metileno (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*) como ejemplo de sustancia activa.
- Cloruro sódico (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*) como ejemplo de sustancia canalizante.
- Resinas acrílicas Eudragit[®] (*Curtax, Industrias Sintéticas, S.A., Hospitalet, Barcelona*)

como material polimérico inerte.

Asimismo, se han llevado a cabo otras experiencias utilizando:

- Cloruro sódico (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*) como ejemplo de sustancia activa.
- Manitol (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*) como ejemplo de canalizante.
- Resinas acrílicas Eudragit[®] (*Curtax, Industrias Sintéticas, S.A., Hospitalet, Barcelona*) como material polimérico inerte.
- Talco de Venecia (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*), como material lubricante de la mezcla.

El cloruro sódico y el azul de metileno han sido seleccionados como sustancias activas en base a sus características fisicoquímicas.

El azul de metileno se presenta como un polvo fino cristalino de color azul verdoso; la fórmula empírica es $C_{16}H_{18}ClN_3S$, y su peso molecular es 373.9 y muy soluble en agua. Cristaliza en presencia de 3, 4 o 5 moléculas de agua, obteniéndose cristales inodoros.

El cloruro sódico se presenta como un polvo granular blanco, muy soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Las soluciones acuosas de esta sal son neutras, con un pH que alcanza valores entre 6.7 y 7.3 unidades. Su punto de fusión es de 804 °C, empezando a volatilizarse en pequeña cantidad al sobrepasar esta temperatura. Su densidad es 2.17 g/mL.

Entre los diversos tipos de Eudragit[®] existentes en el mercado, se ha elegido el Eudragit[®] RS 100, que es un polimerizado de acrilatos y metacrilatos con un contenido mínimo en grupos amonios cuaternarios. Los grupos amonios se hallan presentes en forma de sales y condicionan la permeabilidad de las películas. Se presenta como gránulos incoloros, transparentes o ligeramente turbios. Tiene un olor ligeramente aromático. Es insoluble en agua, jugos gástricos naturales y artificiales, así como en las correspondientes soluciones tamponadas. Se debe conservar protegido de la humedad y sin sobrepasar los 30°C.

Las resinas acrílicas Eudragit[®] RS proporcionan películas insolubles en agua, con una permeabilidad definida, independiente del pH, para el agua y fármacos disueltos.

El manitol es un azúcar de fórmula empírica $C_6H_{14}O_6$ y de peso molecular 182.17. Es también una molécula muy soluble en agua, aunque no tanto como el cloruro sódico. Se presenta como un polvo blanco cristalino muy fino, constituyendo moléculas muy estables frente al calor, a los ácidos y las bases.

Por otra parte, los gránulos, incluidos en el interior del comprimido matricial, contienen:

- La sustancia activa correspondiente (azul de metileno o cloruro sódico).

- Lactosa (*Acofarma*[®], *Tarrasa, Barcelona*). El procedimiento, ejemplo, para la elaboración del dispositivo seguirá los siguientes pasos: 1. *Fraccionamiento del polvo*

El Eudragit[®] RS 100 y las sustancias canalizantes correspondientes (cloruro sódico y manitol) son sometidos a un proceso de trituración mediante molino de aspas, hasta que la totalidad del

polvo pasa por un tamiz de 250 μm .

Posteriormente, durante 30 minutos, los polvos obtenidos de cada producto son tamizados mediante vibración discontinua, utilizado para ello una tamizadora eléctrica (*Retsch, tipo Vibro*). El grado de vibración se reguló a un 50% de su capacidad máxima.

Con este fin, se usaron cinco tamices (*CISA, Barcelona*), colocados en cascada, de las siguientes luces de malla: 250, 200, 150, 100 y 50 μm . Las fracciones comprendidas entre 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, y 200 - 250 μm para la sustancia canalizante, y 150 - 200 μm para el polímero, fueron seleccionadas en la elaboración de los comprimidos.

2. Elaboración de los gránulos

Los gránulos se han elaborado a partir de una mezcla del fármaco modelo en estudio (azul de metileno o cloruro sódico) y lactosa, ambos en igual proporción, en un dispositivo tecnológico diseñado para tal fin.

3. Elaboración de los comprimidos

Los comprimidos matriciales han sido elaborados con las distintas fracciones granulométricas de canalizante obtenidas tras el proceso de tamización.

La técnica seguida para efectuar la elaboración de los comprimidos ha sido la compresión directa, procediéndose como se indica a continuación: en primer lugar, se preparan mezclas binarias de sustancia canalizante y Eudragit® RS 100, en una proporción del 50% p/p, de cada componente. Para ello, se pesan individualmente los materiales en una balanza de precisión (*Mettler, type AE-50*) y se mezclan en una mezcladora en V durante 10 minutos. Finalmente, con las mezclas así preparadas, se procede a la fabricación de los comprimidos.

La compresión se lleva a cabo en una máquina de comprimir excéntrica (*Bonals A-300*), empleándose una matriz con 2 cámaras de compresión y punzones cóncavos de 9 mm de diámetro. El llenado de dichas cámaras se realizó manualmente y los comprimidos se elaboraron a la presión máxima que admitía la mezcla de polvos sin que se produjese atasco de los punzones.

Se elaboran así lotes de 10 comprimidos biconvexos de 9 mm de diámetro y peso 650 mg, de cada mezcla binaria, para estudiar posteriormente la influencia del tamaño de partícula de la sustancia canalizante, además de los lotes, también de 10 comprimidos, elaborados a partir de la mezcla que contiene un único tamaño de partícula (150 - 200 μm) para ambos componentes, variando el peso total del comprimido (500, 650 y 800 mg).

Por tanto las variables en estudio han sido:

- Tamaño de partícula del canalizante: 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, 200 - 250 μm .
- Peso total del comprimido: 500, 650 y 800 mg

Se ha realizado un ensayo de liberación, analizando la influencia que ejercen los distintos parámetros mencionados en apartados anteriores sobre el proceso de liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica de dosificación. De forma muy resumida se especifican a continuación algunas de dichas variables.

El tamaño de partícula del agente canalizante

es un factor importante a considerar, ya que se ha demostrado que, por una parte, a medida que aumenta el diámetro de los canales formados durante el proceso de disolución, el medio accede con mayor facilidad a la parte central del comprimido, donde se encuentran las moléculas de fármaco; además, el mecanismo de difusión desde el núcleo de fármaco hacia el exterior del comprimido se ve favorecido ya que el gradiente de concentración creado en el interior del sistema es menor que bajo la presencia de poros y canales de menor diámetro.

Las dimensiones del sistema, que varían en función del peso del comprimido ejercen su influencia sobre el proceso de liberación del fármaco en el sentido de que, con el incremento en el peso del sistema, la distancia que debe recorrer el medio de disolución hasta llegar al centro del comprimido es mayor, con lo cual, el tiempo requerido para disolver las moléculas de fármaco también es mayor. Por su parte, principio activo tarda más tiempo en difundir a lo largo de los canales hasta ser liberado al medio de disolución. Así pues, un incremento en las dimensiones del sistema ocasionan un retardo en el proceso de liberación de la sustancia activa al medio receptor, obteniendo unos *lag - times* variables en función de la distancia a recorrer tanto por el canalizante como por el fármaco.

También es importante tener en cuenta el porcentaje de canalizante presente en la formulación, ya que una proporción incrementada del mismo supone la aparición de un mayor número de canales durante el proceso de disolución, con lo cual las moléculas de fármaco tienen una probabilidad mayor de acceder al medio de disolución para ser liberadas posteriormente. Además, este parámetro ejerce una influencia directa sobre el proceso de la difusión, ya que la superficie de contacto del principio activo con el medio aumenta, lo que supone la presencia de un mayor gradiente de concentración entre ambos medios.

Por último, hay que considerar las características fisicoquímicas del fármaco y canalizante, tales como: peso molecular, solubilidad, coeficiente de difusión, etc.

Los ensayos de liberación se han realizado utilizando el aparato 1 de disolución de comprimidos y cápsulas propuesto por USP 23 (*Turu Grau, mod. D-6*) ajustado a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y a 50 r.p.m.. El volumen del medio receptor ha sido de 700 mL de agua purificada.

Para obtener los datos referentes a las cantidades liberadas se ha utilizado un conductivímetro (*Crison, mod. micro CM 2201*). Una de sus sondas, denominada célula de inmersión, permite adquirir los datos crecientes de conductividad, generados por la presencia en el medio receptor del fármaco modelo liberado. Simultáneamente, otra sonda conocida como Compensador Automático de Temperatura (C.A.T.), detecta la temperatura a la cual se está llevando a cabo el ensayo. En la pantalla del conductivímetro aparecen reflejados los datos de conductividad y temperatura a intervalos de tiempos de un segundo y en las unidades más adecuadas, en nuestro caso $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ y $^\circ\text{C}$, para la conductividad y la temperatura, respectivamente.

El conductímetro se encuentra controlado por un microprocesador que garantiza la exactitud de las medidas y facilita notablemente la determinación de la conductividad de la muestra. A su vez, este aparato de medida se encuentra unido a un PC compatible a través de una tarjeta RS232.

Este dispositivo en su conjunto (aparato de disolución, conductímetro y PC), ha posibilitado la adquisición y posterior almacenamiento de los datos de conductividad en la memoria del PC, con una periodicidad establecida. De esta manera, la principal ventaja del uso de esta técnica, en el ensayo de liberación de comprimidos, con respecto a los clásicos métodos de medida, estriba principalmente en la precisa y exhaustiva información que provee. Además, evita el error, inherente al operario, generado cuando se utilizan técnicas que conllevan la adquisición de la medida de forma manual.

Así, a partir de la recta de calibrado correspondiente al fármaco en cuestión, determinada previamente, se calcula la concentración de fármaco liberado en el tiempo.

Posteriormente, la cantidad de sustancia activa liberada se refiere a los pesos reales de los comprimidos estudiados, con el fin de obviar los posibles errores en los valores de liberación, debido a desviaciones de peso dentro de cada lote de comprimidos. De esta forma, se conocen exactamente las cantidades de sustancia activa liberada en función del tiempo.

Una vez obtenidas las curvas de liberación, éstas son estudiadas aplicando diversos modelos

cinéticos anteriormente detallados, con objeto de determinar cuál o cuáles de ellos se ajustan mejor a dichos perfiles.

En la tabla 1 se recogen, a modo de resumen, las funciones consideradas para el análisis de regresión de las curvas de liberación obtenidas:

TABLA 1

Funciones consideradas para el análisis de regresión de las curvas de liberación.

Modelo	Función	Ecuación	Ecuación Transformada
Orden cero	Lineal	$Q = kt + a$	
Orden uno	Exponencial	$Q' = ae^{-kt}$	$\ln Q' = \ln a - kt$
Higuchi	Lineal	$Q = kt^{1/2} + a$	

Explicación de las figuras.

Figura 1: Perspectiva del dispositivo matricial.

1. Comprimido matricial
2. Canalizante
3. Polímero inerte
4. Núcleo en el que está contenido el fármaco

Figura 2: Ensayo de liberación con comprimidos de distinto peso. Se presenta el porcentaje de fármaco liberado (ordenadas) frente al tiempo en minutos (abscisas). A = comprimidos de 500 mg, B = comprimidos de 650 mg, C = comprimidos de 800mg

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo terapéutico, tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos, principalmente de naturaleza peptídica, consistente en un comprimido matricial elaborado con una resina insoluble, una sustancia canalizante y conteniendo en el centro del comprimido matricial el fármaco vehiculizado en una forma galénica tipo gránulo.

2. Dispositivo tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos según reivindicación 1, **caracterizado** porque el proceso de liberación del fármaco se produce cuando el medio de disolución entra en contacto con la superficie del comprimido y se disuelven las partículas del canalizante allí presentes. Durante este proceso se forman unos canales desde el medio receptor hacia el núcleo por los cuales el medio de disolución entrará en contacto con el fármaco, situado en el centro del comprimido matricial, produciéndose la liberación del principio activo que es función lineal del tiempo e independiente de la concentración del fármaco.

3. Dispositivo tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos según reivindicación 1 y 2, **caracterizado** porque el comprimido se elaborará por compresión directa utilizando una mezcla binaria de sustancia canalizante y un material polimérico inerte, por ejemplo resinas acrílicas Eudragit[®], ligadas en una proporción del 50% p/p, siendo su peso una variable utilizada para modular la liberación del principio activo, contenido en su interior, de acuerdo con los objetivos básicos de un sistema de liberación controlada, en el sentido de que, con el incremento del peso del sistema, la distancia que debe recorrer el medio de disolución hasta llegar al centro

del comprimido es mayor, con lo cual, el tiempo requerido para disolver las moléculas del fármaco también es mayor.

4. Dispositivo tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos según reivindicación 1, 2 y 3), **caracterizado** porque el tamaño y el porcentaje de las partículas del canalizante son variables utilizadas para modular la liberación del principio activo de acuerdo con los objetivos básicos de un sistema de liberación controlada, ya que ambas variables definen las características de los canales formados durante el proceso de disolución del canalizante (diámetro y número de canales, respectivamente), vía de entrada del medio de disolución hacia el núcleo del comprimido y de salida de las moléculas del fármaco hacia el medio receptor, y por tanto determinantes del sistema de liberación.

5. Dispositivo tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos según reivindicación 1, 2, 3 y 4, **caracterizado** por ser especialmente idónea su utilización para el caso de fármacos peptídicos (por ejemplo insulina), vulnerables a la degradación que supondría el ataque enzimático, ya que el presente dispositivo permite la vehiculización de dichas sustancias para su liberación a nivel del colon o yeyuno distal, zonas de reducida actividad enzimática.

6. Dispositivo tipo matriz polimérica inerte para la liberación controlada de fármacos según reivindicación 1, 2, 3 4 y 5, **caracterizado** porque las características fisicoquímicas del fármaco y canalizante (por ejemplo peso molecular, solubilidad, coeficiente de difusión, etc..) son variables utilizadas para modular la liberación del principio activo de acuerdo con los objetivos básicos de un sistema de liberación controlada.

Figura 1

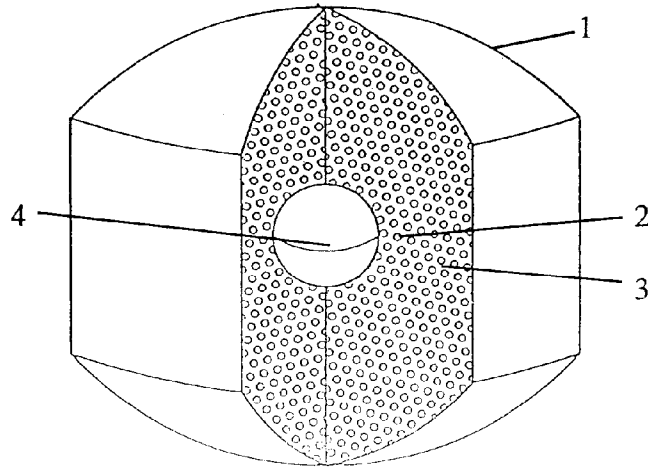
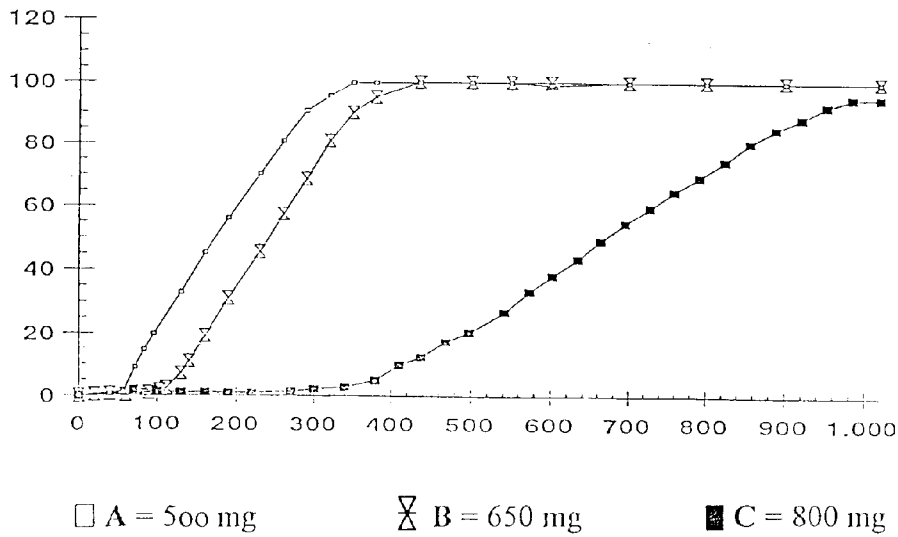


Figura 2





- ① ES 2 120 354
② N.º solicitud: 9600385
③ Fecha de presentación de la solicitud: 12.02.96
④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 9/32, 9/22

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES-2067957-T (PFIZER, INC) 01.04.1995 * Todo el documento *	1-6
A	ES-2059729-T (TANABE SEIYAKU, CO) 16.11.1994 * Todo el documento *	1-6
A	EP-297650-A (DUPHAR INT) 04.01.1989 * Todo el documento *	1-6
A	EP-671168-A (TANABE SEIYAKU, CO) 13.09.1995 * Todo el documento *	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

02.09.98

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1