



No. 07-136831-00006-0000

Fecha: 2009-09-29 14:53:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 40

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 07 136.831.

TÍTULO SOLICITADO: FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE
PRINCIPIOS ACTIVOS QUE PRESENTAN UNA
SOLUBILIDAD DEPENDIENTE DEL PH.

PUBLICACIÓN: Gaceta 602 de 31/03/2009, N° de publicación 1443.

PRIORIDAD: EP 0506539 de 28/06/2005.

SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS.

APODERADO: EMILIO FERRERO.

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A., dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar la oposición presentada oportunamente ante ese Despacho, en los siguientes términos:

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Comedidamente me permito presentar los argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario, veamos:

En primer lugar, es importante indicar que la clase de formulación que reivindica la solicitud colombiana en trámite, pertenece a la categoría de comprimidos multicapa (bicapa para este caso), que como toda persona medianamente versada en la materia reconoce, están constituidos por diferentes granulados, dispuestos unos sobre otros en varias capas paralelas obtenidas, en algunos casos, por precomprensión, que se utilizan para incorporar en un mismo comprimido sustancias incompatibles física o químicamente, o bien para producir formas de acción prolongada¹. En el mismo sentido, los pasos posteriores de recubrimiento o pelculado que menciona la solicitud colombiana, corresponden a los procesos convencionales de recubrimiento pelicular, en donde se utilizan polímeros en una solución con solventes que permite, al evaporarse el solvente y secarse la capa adherida, la formación de una película². Además, si revisamos los compuestos mencionados por la solicitud colombiana en cuestión, resultan ser excipientes convencionalmente utilizados en las funciones más comunes de diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, lubricantes o colorantes, todos estos necesarios en la formulación de composiciones sólidas orales³.

Es importante resaltar también, y haciendo referencia al énfasis que hace el solicitante acerca del "excipiente matricial a base de un polímero hidrófilo", que este tipo de matrices hidrófilas son también descritas en el estado de la técnica y reconocibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, estando específicamente relacionadas a comprimidos de liberación controlada, siendo el método que utiliza la solicitud colombiana en cuestión uno de los métodos mas simples, y consiste en la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginoso que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo⁴. De la misma manera, la inclusión de sales de ácido dentro de dichas matrices tal y como lo reivindica la solicitud colombiana en trámite, tampoco es ninguna novedad en el estado de la técnica, y cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que dicha inclusión de sales de ácidos junto a otros excipientes pertenecen a las formulaciones pH-independientes las cuales al ponerse en contacto con el fluido gástrico lo dejan penetrar en su interior, y por efecto del sistema buffer que forman la(s) sal(es) de ácido(s), el pH adquiere un

¹ Villa Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, capítulo 2, página 144.

² Villa Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, capítulo 2, página 149 a 152.

³ Villa Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, capítulo 2, páginas 91 a 105.

valor adecuado, según el tipo de principio activo, disolviéndose éste y difundiéndose a través de la membrana polimérica a velocidad constante⁵.

Finalmente, la versatilidad de este tipo de formulaciones tipo multicapa con diferentes perfiles de liberación del fármaco, se puede evidenciar en diversas publicaciones internacionales en donde se involucran en este tipo de formulaciones diversos tipos de fármacos:

Publicación internacional WO/1995/022320 publicada el 24.08.1995:

Resumen: *The present invention comprises a bilayer, pharmaceutical tablet having one layer formulated for the immediate release (IR) of ranitidine and a second layer formulated for sustained release (SR) of ranitidine with the ratio of ranitidine in the IR layer to that in the SR in the range of from about 30:70 to about 60:40.*

Publicación internacional WO/2004/035090 publicada el 29.04.2004:

Resumen: *An oral pharmaceutical dosage form comprises pharmacologically effective amounts of an acid-susceptible proton pump inhibitor and an H2 receptor antagonist in combination with at least one pharmacologically acceptable excipient which causes a delayed release and/or an extended release of the proton pump inhibitor. The H2 receptor antagonist is included in the dosage form in such a way that it is rapidly released after administration. This dosage form is suitable for the treatment of conditions associated with an excessive secretion of gastric acid and provides a suitable combination of a rapid onset and a long-lasting duration of the effect. The invention also relates to a method for manufacturing such a dosage form and to a method for the treatment of conditions associated with the secretion of gastric acid.*

Publicación internacional WO/2004/064815 publicada el 05.08.2004:

Resumen: *A multi-layer oral dosage form, preferably a tablet, comprising a matrix core comprising a therapeutically effective amount of a first drug (NSAID), wherein the matrix core allows sustained release of the first drug; a first layer, which is in contact with the matrix core, comprising a first portion of a pharmaceutically effective amount of a second drug (H2-blocker antagonist), wherein the first layer allows sustained release of the second drug; and a second layer, which is in contact with said matrix core, comprising a second portion of the second drug, wherein the second layer allows immediate release of the second drug. Methods for preparing the multi-layer dosage form are also disclosed.*

⁴ Villa Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, capítulo 2, página 145.

⁵ Villa Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II, capítulo 2, páginas 399 a 402..

Publicación internacional WO/2005/009413 publicada el 03.02.2005:

Resumen: Drug tablets that include a prolonged-release core and an immediate-release layer or shell are prepared with a thin barrier layer of drug-free polymer between the prolonged-release and immediate-release portions of the tablet. The barrier layer is penetrable by gastrointestinal fluid, thereby providing full access of the gastrointestinal fluid to the prolonged-release core, but remains intact during the application of the immediate-release layer, substantially reducing or eliminating any penetration of the immediate-release drug into the prolonged-release portion.

En otras palabras, las formulaciones farmacéuticas descritas en la solicitud colombiana en trámite, carecen por completo de nivel inventivo, ya que se resumen a la suma de las técnicas descritas con anterioridad, tales como lo son la tecnología de comprimidos multicapa, las matrices hidrofílicas pH-independientes de liberación controlada y los recubrimientos peliculares, con lo cual, incluir un principio activo en este tipo de formulaciones, se resume a aplicar los respectivos ensayos de formulación y preformulación que aseguren la estabilidad, seguridad, eficiencia y eficacia del medicamento así obtenido.

Para finalizar, y esta vez refiriéndonos a la carencia de novedad de la solicitud colombiana en trámite, existen documentos que con anterioridad evidencian la información que sustenta la invención de lo reivindicado por dicha solicitud. En efecto, la publicación internacional WO 00/33835 publicada el 15 de Junio de 2000 y titulada "CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING ZOLPIDEM OR A SALT THEREOF" revela:

1. A pharmaceutical composition comprising zolpidem or a salt thereof characterised in that it consists of a controlled-release dosage form adapted to release zolpidem or its salt over a predetermined time period, according to a biphasic in vitro profile of dissolution when measured in a type II dissolution apparatus according to U.S. Pharmacopoeia in aqueous buffer at 37°C, where the first phase is an immediate release phase and the second phase is a prolonged release phase.

(...)

5145 8A
2st
145

9. A pharmaceutical composition comprising zolpidem or a salt thereof characterized in that it comprises two kinds of pharmaceutical entities: one immediate release entity and one prolonged release entity.

10. A pharmaceutical composition according to claim 9 characterized in that it consists in a dosage form chosen among capsules, tablets, multilayer tablets, multicoated tablets.

(...)

13. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a tablet comprising a number of prolonged release coated pellets comprising the drug imbedded in a matrix also comprising the drug.

14. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a multilayer tablet comprising:

- (i) one or two prolonged release layers, comprising the drug and a hydrophilic polymer (preferably a cellulose derivative),
- (ii) one or more immediate release layers comprising the drug, and possibly,
- (iii) another layer not comprising the drug, but comprising hydrophilic polymers.

(...)

17. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 16 characterized in that the prolonged release entity comprises a pharmaceutically acceptable organic acid which can be chosen among tartaric, malic, fumaric, lactic, citric, adipic or succinic acid and their acid salts, in the form of racemates or isomers.

(...)

21. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 20 characterized in that zolpidem has the form of zolpidem hemitartrate.

Como se puede apreciar, esta anterioridad revela absolutamente toda la esencia de lo reivindicado por la solicitud colombiana en cuestión, específicamente hablando, de la inclusión de hemitartrato de zolpidem en formulaciones bicapa, en donde una primera capa es de liberación inmediata y una segunda capa es de liberación controlada, y en donde dicho perfil controlado de liberación se consigue a través de la misma estrategia tecnológica, es decir, la inclusión del zolpidem en una matriz hidrófila y en la adición de sales de ácidos.

En conclusión la solicitud colombiana en tramite carece irrefutablemente de todos los requisitos fundamentales para otorgársele el beneficio de patente de invención, en primer lugar porque carece de nivel inventivo, al combinar técnicas de formulación ampliamente descritas y reconocidas en el estado de la técnica; y en segundo lugar porque carece de novedad, puesto que en el mismo estado de la técnica ya se describían formulaciones farmacéuticas para zolpidem, del mismo tipo y con todas las características esenciales que se describen en el capítulo descriptivo de la solicitud en cuestión.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS

- ❖ La publicación internacional WO 00/33835 publicada el 15 de Junio de 2000 y titulada "CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING ZOLPIDEM OR A SALT THEREOF".
- ❖ Portadas de la Publicación internacional WO/1995/022320 publicada el 24.08.1995, la Publicación internacional WO/2004/035090 publicada el 29.04.2004, la Publicación internacional WO/2004/064815 publicada el 05.08.2004 y la Publicación internacional WO/2005/009413 publicada el 03.02.2005.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



148 87
148

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/415, 9/20, 9/48, 9/50, 9/00		A1	(11) International Publication Number: WO 00/33835
			(43) International Publication Date: 15 June 2000 (15.06.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/10454		(81) Designated States: AE, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 1 December 1999 (01.12.99)		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(30) Priority Data: 98403037.9 4 December 1998 (04.12.98) EP			
(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): ALAUX, Gérard [FR/FR]; 33, rue du Roussillon, Val des Quatre Pignons, F-78650 Beynes (FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410 Dourdan (FR). ANDRE, Frédéric [FR/FR]; 14 bis du Clos de Massy, F-92160 Antony (FR).			
(74) Agent: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).			
(54) Title: CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS COMPRISING ZOLPIDEM OR A SALT THEREOF			
(57) Abstract The present invention relates to controlled-release dosage forms of zolpidem or salts thereof adapted to release zolpidem over a predetermined time period, according to a biphasic profile of dissolution, where the first phase is an immediate release phase and the second phase is a prolonged release phase and particular embodiments thereof intended to avoid abuse.			

1. A pharmaceutical composition comprising zolpidem or a salt thereof characterised in that it consists of a controlled-release dosage form adapted to release zolpidem or its salt over a predetermined time period, according to a biphasic *in vitro* profile of dissolution when measured in a type II dissolution apparatus according to U.S. Pharmacopoeia in aqueous buffer at 37°C, where the first phase is an immediate release phase and the second phase is a prolonged release phase.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, characterized in that the first phase has a maximum duration of 30 minutes.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 characterized in that the second phase has a profile of zero order release.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 characterized in that the second phase has a profile where the release is proportional to the square root of the time.
5. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 characterized in that the second phase has a profile of first order release.
6. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 characterized in that the second phase has a sigmoidal release profile.
7. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 6 characterized in that 40 to 70% of the total amount of zolpidem is released during the immediate release phase.
8. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7 characterized in that the time for release of

150 to 89
150

90% of the total amount of zolpidem is between 2 and 6 hours.

9. A pharmaceutical composition comprising zolpidem or a salt thereof characterized in that it comprises two kinds of pharmaceutical entities: one immediate release entity and one prolonged release entity.
10. A pharmaceutical composition according to claim 9 characterized in that it consists in a dosage form chosen among capsules, tablets, multilayer tablets, multicoated tablets.
11. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a capsule comprising one or more immediate release tablets and one or more prolonged release tablets.
12. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a capsule comprising a mixture of prolonged release pellets and immediate release pellets.
13. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a tablet comprising a number of prolonged release coated pellets comprising the drug imbedded in a matrix also comprising the drug.
14. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a multilayer tablet comprising:
- (i) one or two prolonged release layers, comprising the drug and a hydrophilic polymer (preferably a cellulose derivative),
 - (ii) one or more immediate release layers comprising the drug, and possibly,
 - (iii) another layer not comprising the drug, but comprising hydrophilic polymers.

157 90
151

15. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10 characterized in that it consists of a multicoated tablet comprising:
- (i) a core comprising the drug and optionnally a pharmaceutically acceptable organic acid to maintain constant pH,
 - (ii) a polymer coating layer giving slow release of the drug from this core,
 - (iii) a coating layer comprising the drug which is released rapidly or immediately on contact of the dosage form with fluid.
16. A pharmaceutical composition according to claim 9 characterized in that the immediate release entity and the prolonged release entity are administered simultaneously but separately.
17. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 16 characterized in that the prolonged release entity comprises a pharmaceutically acceptable organic acid which can be chosen among tartaric, malic, fumaric, lactic, citric, adipic or succinic acid and their acid salts, in the form of racemates or isomers.
18. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 17 characterized in that it is capable of generating visual change if it is introduced into a drink, whether or not containing alcohol,
19. A pharmaceutical composition according to claim 18 characterized in that the visual change consists of release of included colouring excipients, or floating of the composition at the surface of the drink, or formation of insoluble particles on the surface of the drink, on the brim of the glass, in the drink and/or on the bottom of the glass or a combination thereof.
20. A pharmaceutical composition according to claim 19 characterized in that it comprises an effervescence

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/035090 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 45/06**,
9/00, A61P 1/04 // A61K 31/4439, 31/4164, 31/341,
31/426

(74) Agents: **ZACCO SWEDEN AB** et al.; P.O. Box 23101,
Sveavägen 170, S-104 35 Stockholm (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2003/001598

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 15 October 2003 (15.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0203065-8 16 October 2002 (16.10.2002) SE

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **OREXO**
AB [SE/SE]; Box 303, S-751 05 Uppsala (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **PETTERSSON**,
Anders [SE/SE]; Tysslanda Säteri, S-463 94 Lilla Edet
(SE). **NYSTRÖM**, Christer [SE/SE]; Holmvägen 22 B,
S-756 61 Uppsala (SE). **HÅKANSSON**, Yvonne [SE/SE];
Holmvägen 22 B, S-756 61 Uppsala (SE).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: GASTRIC ACID SECRETION INHIBITING COMPOSITION

(57) Abstract: An oral pharmaceutical dosage form comprises pharmacologically effective amounts of an acid-susceptible proton pump inhibitor and an H₂ receptor antagonist in combination with at least one pharmacologically acceptable excipient which causes a delayed release and/or an extended release of the proton pump inhibitor. The H₂ receptor antagonist is included in the dosage form in such a way that it is rapidly released after administration. This dosage form is suitable for the treatment of conditions associated with an excessive secretion of gastric acid and provides a suitable combination of a rapid onset and a long-lasting duration of the effect. The invention also relates to a method for manufacturing such a dosage form and to a method for the treatment of conditions associated with the secretion of gastric acid.

WO 2004/035090 A1

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/064815 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/24, 45/06

(21) International Application Number:
PCT/CA2004/000073

(22) International Filing Date: 21 January 2004 (21.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/441,156 21 January 2003 (21.01.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SMAR-
TRIX TECHNOLOGIES INC. [CA/CA]; 16751 Tran-
sCanada Road, Kirkland, Quebec H9H 4J4 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZERBE, Horst, G.
[CA/CA]; 714 Main Road, Hudson, Quebec J0P 1H0 (CA).
SZABO, Pompilia [CA/CA]; 461 Boyd Avenue, Green-
field Park, Quebec J4V 1S4 (CA).

(74) Agents: DUBUC, J. et al.; Goudreau Gage Dubuc, Stock
Exchange Tower, 800 Place Victoria, Suite 3400, P.O. Box
242, Montreal, Quebec H4Z 1B9 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

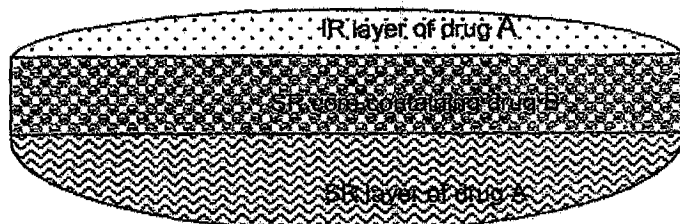
— with international search report

(88) Date of publication of the revised international search
report: 30 September 2004

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 40/2004 of 30 September 2004, Sec-
tion II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ORAL DOSAGE FORMULATION



sustained release of the second drug; and a second layer, which is in contact with said matrix core, comprising a second portion of the second drug, wherein the second layer allows immediate release of the second drug. Methods for preparing the multi-layer dosage form are also disclosed.

(57) Abstract: A multi-layer oral dosage form, preferably a tablet, comprising a matrix core comprising a therapeutically effective amount of a first drug (NSAID), wherein the matrix core allows sustained release of the first drug; a first layer, which is in contact with the matrix core, comprising a first portion of a pharmaceutically effective amount of a second drug (H₂-blocker antagonist), wherein the first layer allows

WO 2004/064815 A1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009413 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/22, 9/20**

(21) International Application Number:
PCT/US2004/022554

(22) International Filing Date: 13 July 2004 (13.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/623,481 18 July 2003 (18.07.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): DE-
POMED, INC. [US/US]; 1360 O'Brien Drive, Menlo
Park, CA 94025-1436 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIM, Jong [US/US];
1053 Bentoak Lane, San Jose, CA 95129 (US). SHELL,
John, N. [US/US]; 449 Venezian Court, Roseville, CA
95661 (US). LOUIE-HELM, Jenny [US/US]; 30580 Mal-
lorca Way, Union City, CA 94587 (US).

(74) Agents: HEINES, M., Henry et al.; Townsend and
Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th
Floor, San Francisco, CA 94111 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DUAL DRUG DOSAGE FORMS WITH IMPROVED SEPARATION OF DRUGS

(57) Abstract: Drug tablets that include a prolonged-release core and an immediate-release layer or shell are prepared with a thin barrier layer of drug-free polymer between the prolonged-release and immediate-release portions of the tablet. The barrier layer is penetrable by gastrointestinal fluid, thereby providing full access of the gastrointestinal fluid to the prolonged-release core, but remains intact during the application of the immediate-release layer, substantially reducing or eliminating any penetration of the immediate-release drug into the prolonged-release portion.

WO 2005/009413 A1

más, si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.

- *Identificación.* La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- *Liberación controlada.* Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- *Coste.* Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal. Estas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación elevada o se trata de sustancias difícilmente humectables o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

- *Ingestión.* Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- *Fabricación.* A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- *Biodisponibilidad.* Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

2.2.4. Componentes de la formulación

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. Un análisis detallado de las características físicoquímicas del fármaco resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de preformulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc. Otro aspecto fundamental, estrechamente relacionado con el fármaco que se formula, es el lugar y la extensión que se desea pa-

100 97
48

su absorción en el tracto gastrointestinal. Así, si el fármaco se absorbe adecuadamente en el estómago o el intestino, el comprimido puede diseñarse para ser gaseado y disgregado a nivel del estómago. Si el proceso de absorción está condicionado por la disolución, entonces deben buscarse estrategias para mejorar o promover la solubilidad, tales como reducir el tamaño de partícula, la formación de sales, etc. Por otra parte, si el principio activo no es estable en los fluidos del tracto gastrointestinal, debe recurrirse a alguna forma de protección del mismo, como puede ser el recubrimiento entérico, o formular el comprimido para la absorción bucal o sublingual; este último tipo de solución también sería adecuado para administrar sustancias que experimentan un marcado efecto de primer paso, como por ejemplo el trinitrato de glicerilo.

La obtención de comprimidos, con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades, y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes, que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido. Así, un primer grupo lo constituyen los materiales que tienen por objeto conferir a la formulación características adecuadas para su manipulación y compresión satisfactorias, tales como el flujo y la cohesividad. En este grupo se incluyen los diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes y lubricantes. Un segundo grupo de sustancias, que tiene como fin conferir características físicas y biofarmacéuticas deseables al comprimido, comprende los disgregantes, humectantes, estabilizantes, aromatizantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. Mención especial merecen los denominados excipientes de compresión directa que deben actuar simultáneamente, al menos, como los diluyentes, los aglutinantes, los disgregantes y los lubricantes.

Las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, así como las características organolépticas de los excipientes, como componentes de la formulación, deben estar correctamente caracterizadas para garantizar su adecuada utilización. Existen algunos manuales que describen de manera exhaustiva las características de los excipientes más utilizados, y que resultan de gran utilidad para la correcta selección de los mismos en la formulación; un ejemplo representativo de ellos lo constituye el *Handbook of Pharmaceutical excipients*, editado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña. A continuación se revisan brevemente los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos.

A) Diluyentes

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, inferiores a 50 mg; en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable (diá-

158

metro > 5 mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifica en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución, se reduce el contacto entre las sustancias incompatibles. Entre las cualidades exigibles a un buen diluyente destacan el ser química y fisiológicamente inerte, presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, ser barato y presentar un sabor tolerable. Además, en general, se recurre a diluyentes que cumplan alguna otra función adyuvante (adsorbente, disgregante, aglutinante...). Su selección, en cada caso concreto, debe hacerse en función de propiedades tales como su solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. Interesa destacar también que, dada la proporción relativamente elevada en la que se añaden este tipo de excipientes, su humedad de equilibrio desempeña un importante papel, ya que, si es elevada, puede causar la alteración de ciertos fármacos.

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa, fácilmente soluble en agua, de sabor agradable, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión; presenta como desventaja su precio y sus malas características de flujo, aunque ésta última puede resolverse recurriendo a la forma obtenida por desecación en lecho fluido o por atomización. Debido a los problemas derivados de la intolerancia de ciertos pacientes a la lactosa, la administración sanitaria obliga a los fabricantes a especificar en el envase si la especialidad contiene dicha sustancia.

Los almidones, en estado seco, constituyen los diluyentes insolubles más utilizados, por su bajo precio y por sus propiedades disgregantes, adsorbentes y aglutinantes. Su mayor inconveniente es que adsorben fácilmente humedad atmosférica, debido a que presentan valores de humedad de equilibrio relativamente altos (11-18%), pudiendo causar problemas de inestabilidad en fármacos hidrolábiles. Actualmente, se recurre al empleo de almidón de maíz y ciertos derivados modificados por tratamientos físicos o químicos para mejorar algunas de sus características, como la compresibilidad, la capacidad de disgregación y el flujo (Sta-Rx 1500®, Cellutab®, Primojel®), y que tienen aplicación en la compresión directa. Debido a la presencia de gluten, el uso de almidones en la formulación también es de declaración obligatoria en el envase. Otros glúcidos, habitualmente utilizados como diluyentes, son la sacarosa, la celulosa micocristalina y el manitol. Asimismo, algunas sales inorgánicas pueden utilizarse como diluyentes; destaca, por sus adecuadas características para la compresión, el fosfato dicálcico, insoluble en agua, con buenas propiedades de flujo y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa, lo cual le hace idóneo en la formulación de fármacos higroscópicos. Una variante de esta sal es el Emcompress®, que contiene entre un 5 y un 20% de otros componentes (almidón, estearato magnésico, celulosa microcristalina y Primojel®), con lo que se consigue mejorar sus características de compactación y disgregación. El cuadro 2.3 recoge algunas características de los diluyentes más utilizados.

CUADRO 2.3

Comparación de las propiedades de algunos diluyentes de uso habitual

DILUYENTE	A	B	C	D	E	F	G
Dextrosa	3	2	4	2	1	2	3
Lactosa desecada	3	5	4	3	1	2	4
Lactosa anhidra	2	3	4	4	5	2	4
Sacarosa	4	3	5	4	4	1	4
Almidón	2	1	0	4	3	3	3
Sta-Rx 1500®	3	2	2	4	3	2	4
Fosfato dicálcico	3	4	1	2	1	2	5
Emcompress®	3	4	0	4	1	1	5
Celulosa microcristalina	5	1	0	2	0	4	5

A: compresibilidad; B: flujo; C: solubilidad; D: disgregación; E: higroscopicidad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad. La escala va desde 0 (nula) a 5 (buena/alta).

B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los adsorbentes más empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil®), el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesi-

160

tan humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua y mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.

Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, la gelatina, el mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa).

El cuadro 2.4 recoge los aglutinantes más utilizados, especificando el margen de concentraciones recomendadas y el sistema de granulación para el que están indicados.

CUADRO 2.4
Aglutinantes: proporción y solventes utilizados

AGLUTINANTE	CONCENTRACIÓN [% DE FORMULA]	SOLVENTES
Goma acacia	2-5	Agua, alcohol-agua
Goma de tragacanto	1-3	Agua (mucílago)
Gelatina	1-4	Agua
Sacarosa	2-20	Agua
Almidón	1-4	Agua (pasta)
Alginato sódico	3-5	Agua
Metilcelulosa	1-4	Agua
Carboximetilcelulosa sódica	1-4	Agua
Etilcelulosa	0,5-2	Alcohol
Hidroximetilcelulosa	1-4	Agua, alcohol-agua, cloroformo, cloruro de metileno y mezclas con alcohol
Polivinilpirrolidona	2-5	Agua, alcohol, alcohol-agua

D) Disgregantes

Durante el proceso de compresión, un sistema de partículas de elevada área superficial se transforma en una masa sólida de baja porosidad. Para que el comprimido pueda ceder el principio activo en estas condiciones, es necesario que los fluidos del tracto gastrointestinal tengan acceso al fármaco, lo cual no plantea dificultades si la masa del comprimido es muy soluble en agua, pero, si no es así, es posible que el comprimido atraviese el tracto gastrointestinal sin liberar el fármaco en su totalidad.

Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza

161

162-101
28

acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Algunos investigadores sugieren que la disgregación consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies, posterior recristalización, etc. El proceso de disgregación del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación.

La figura 2.21 recoge un esquema de las etapas de disgregación y disolución como pasos previos a la absorción de un fármaco administrado en forma de comprimido. La velocidad de liberación del fármaco es mayor a partir de las partículas disgregadas que del comprimido entero o de sus fragmentos.

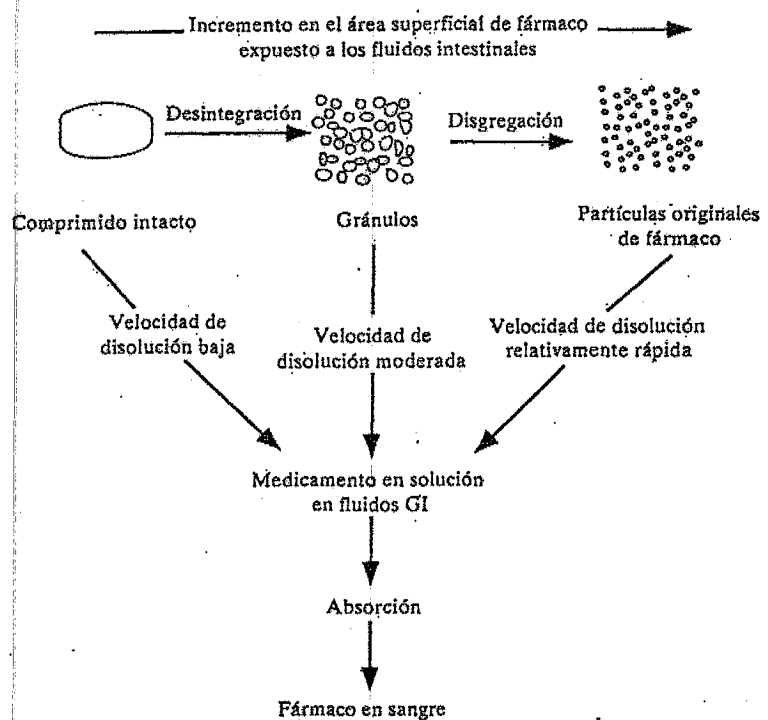


FIGURA 2.21. Representación de las fases de desintegración y disolución a partir de un comprimido.

Los disgregantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

162

- Aumentando de volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituyen el comprimido, incrementando la superficie específica y, en consecuencia, la velocidad de disolución.
- Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos canaliculos o capilares que facilitan la penetración de los fluidos y, por tanto, su desmoronamiento.
- Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, habitualmente dióxido de carbono.

Entre los disgregantes que actúan por el primer mecanismo figuran el almidón y sus derivados, utilizados con este fin por sus buenas propiedades y bajo coste. El almidón se utiliza en una proporción de entre el 2 y el 10% del peso del comprimido. Los almidones modificados, tales como el glicolato sódico de almidón (Primojel® y Explotab®), se utilizan, sin embargo, en proporciones mucho más bajas (0,5-5%). El almidón y, en general, los disgregantes pueden incorporarse a la formulación de diferentes formas. Por ejemplo, pueden añadirse en su totalidad con los otros componentes para ser mezclados y granulados por vía húmeda, añadirse en seco sobre los gránulos previamente desecados o bien añadir aproximadamente dos tercios antes de la granulación húmeda y el resto en seco, sobre los gránulos desecados. La ventaja de este último tipo de incorporación es que el tiempo de disgregación mejora en comprimidos que contienen fármacos u otros componentes, como los lubricantes, que repelen el agua y pueden impedir que el comprimido se humecte y disgrege adecuadamente, retrasando la disolución del fármaco.

La celulosa microcristalina (Avicel®) es un polvo que posee una buena capacidad disgregante condicionada por el tamaño de partícula (30-85 µm). Algunos derivados de la celulosa, como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa, entre otros, también presentan características disgregantes, aunque en menor proporción que los disgregantes clásicos. Arcillas, como Veegun HV y bentonita, se utilizan como disgregantes en proporciones próximas al 10%, aunque su uso está limitado a menos que se incorporen a la formulación colorantes para modificar su apariencia; además, son menos eficaces como disgregantes que la mayoría de los nuevos polímeros y almidones modificados, que pueden incrementar su volumen en presencia de agua entre un 200 y 500%. Otros disgregantes de este grupo, utilizados con frecuencia, son resinas de intercambio catiónico (Amberlita IRP 88®), polivinilpirrolidona reticulada insoluble (Kollidon CC®), alginatos, agar-agar, gelatina y polímeros del ácido acrílico (Carbopol®).

Entre los disgregantes que actúan por acción capilar cabe destacar algunas sustancias marcadamente hidrosolubles, como el cloruro sódico y la lactosa, utilizadas con mucha menor frecuencia que las anteriores.

El tercer grupo de disgregantes está compuesto por aquellos que, puestos en contacto con agua, dan lugar a la formación de un gas. Este gas se produce al reaccionar en medio acuoso un bicarbonato, habitualmente sódico, con un ácido orgá-

163

164 103
2A

nico, como el cítrico o tartárico. Estas mezclas ácido-base se incorporan al comprimido en una proporción del 10%, que produce una efervescencia suficiente para provocar la disgregación del mismo.

Existen otros procedimientos para facilitar la disgregación de comprimidos, como la adición de un agente tensoactivo que, aun no actuando como verdadero disgregante, favorece la humectación del comprimido facilitando su disgregación. El aspecto de interés en aquellos comprimidos que contienen sustancias hidrófobas. El más empleado es el dioctilsulfosuccinato sódico, en proporción del 0,5%.

También pueden utilizarse algunas enzimas que actúen directamente sobre el aglutinante, tales como las celulasas, las amilasas, las hemicelulasas, las proteasas, las carrageninas, etc.

El cuadro 2.5 recoge algunos de los disgregantes más habituales en la formulación de comprimidos.

CUADRO 2.5
Disgregantes más utilizados y sus proporciones en la formulación

DISGREGANTE	CONCENTRACIÓN EN EL GRANULADO (% EN PESO)
Ácido algínico y alginatos	2-10
Dióxido de carbono	
Resinas de intercambio iónico	
Silicato aluminico magnésico	> 10
Metilcelulosa	2-10
Celulosa microcristalina	> 10
Laurilsulfato sódico	0,1-0,5
Almidón	2-10
Almidón de maíz modificado	0,5-5
Carboximetilcelulosa	1-2
Almidón glicolato sódico	1-10
Polivinilpirrolidona reticulada	

E) Agentes antifricción

Durante las distintas fases del ciclo de la compresión pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. Así, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción.

164

ción de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Además, estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas, de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

No obstante, los agentes antifricción utilizados en la fabricación de comprimidos, no ejercen con la misma eficacia las tres funciones citadas (cuadro 2.6), por lo que suele recurrirse al uso de mezclas para asegurar una adecuada solución a los problemas de fricción.

CUADRO 2.6

Funciones de algunos agentes antifricción usados en la fabricación de comprimidos

AGENTE ANTIFRICCIÓN	CONCENTRACIONES HABITUALES	PROPIEDADES DESLIZANTES	PROPIEDADES ANTIADHERENTES	PROPIEDADES LUBRICANTES
Estearatos metálicos	≤1%	Pobre	Buena	Excelente
Talco	1-5 %	Buena	Excelente	Pobre
Ácido esteárico	1-5%	Nada	Pobre	Buena
Ceras de alto punto de fusión	3-5%	Nada	Pobre	Excelente
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Pobre

La adición de estos agentes, en forma de polvo fino, debe realizarse sobre el granulado seco, como paso previo a la compresión. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partícula, de forma que cuanto mayor superficie específica presente menores proporciones de lubricante (0,25-4%) serán necesarias para rodear completamente la superficie de los gránulos. Algunos lubricantes pueden incorporarse en forma de disolución en un solvente orgánico, el cual garantiza su distribución homogénea, y someterse a evaporación antes de la compresión.

Los *deslizantes*, añadidos para mejorar las propiedades de flujo, pueden actuar por interposición entre las partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión. Además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz. El almidón y el talco han sido tradicionalmente los deslizantes más empleados; sin embargo, en la actualidad, los derivados del silicio, finamente divididos, se están utilizando con éxito

166/105
26

como inductores del flujo, con la ventaja de ser efectivos a proporciones mucho más bajas que los anteriores.

Los *antiadherentes* son necesarios cuando alguno de los componentes de la formulación tiene fuerte tendencia a adherirse a la matriz y los punzones metálicos produciendo superficies rugosas o deterioro en el comprimido. El talco, el almidón de maíz y algunos derivados del silicio (Aerosil®, Cab-O-Sil® o Syloid®), mencionados anteriormente como agentes deslizantes, presentan también buenas propiedades antiadherentes. Hay que destacar, asimismo, las excelentes propiedades antiadherentes de los estearatos metálicos (Ca, Mg).

Debido a que los agentes *lubrificantes* actúan en la interfase gránulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de precompresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible del lubricante quede retenida en la superficie de las partículas. El ácido esteárico y sus sales cálcica y magnésica son lubricantes muy eficaces, aunque estos últimos, por su carácter alcalino, son incompatibles con algunos fármacos, como la aminofilina, la anfetamina y el ácido acetilsalicílico. No obstante, el estearato de magnesio es muy utilizado en la fabricación de comprimidos, en parte debido a su tendencia a migrar, durante la compresión, hacia la interfase con la pared de la matriz, alcanzando elevadas concentraciones en la superficie del comprimido.

El talco es, probablemente, el lubricante más empleado después de los estearatos, por presentar, además, buenas propiedades deslizantes y antiadherentes. Sin embargo, plantea algunos problemas: es abrasivo, a menos que esté muy finamente pulverizado, y suele contener como impureza trazas de hierro, lo que origina incompatibilidad con sustancias cuya degradación es catalizada por este metal. Las parafinas líquidas, particularmente las de baja viscosidad, resultan útiles también como lubricantes, en especial en comprimidos coloreados, ya que evita el riesgo de aparición de manchas.

La naturaleza hidrofóbica de los lubricantes citados y su disposición cubriendo la superficie del granulado dificulta la penetración de agua en el comprimido, lo que produce un aumento del tiempo de disgregación que se traduce en un descenso en la velocidad de disolución que, a su vez, puede condicionar la biodisponibilidad del principio activo. Además, la fuerza de las uniones interparticulares, responsables de la integridad del comprimido, puede disminuir en presencia del lubricante y dar lugar a un comprimido menos consistente (figura 2.22), lo que hace aconsejable utilizar estos agentes en la mínima proporción posible. No obstante, una lubricación inadecuada puede ser causa de diferentes defectos del comprimido; así, se origina una mayor resistencia a la eyección, con la consiguiente aparición de estrías verticales en los bordes del comprimido y una tendencia a la adhesión a los punzones que da lugar a una superficie de aspecto rugoso y mate (*picking*).

En aquellos casos en que el efecto del lubricante hidrófobo puede condicionar la biodisponibilidad y cuando se requiere una completa disolución en agua de los comprimidos (comprimidos hipodérmicos y efervescentes), ha de recurrirse a la utilización de lubricantes solubles, mucho menos eficaces que los anteriores.

166

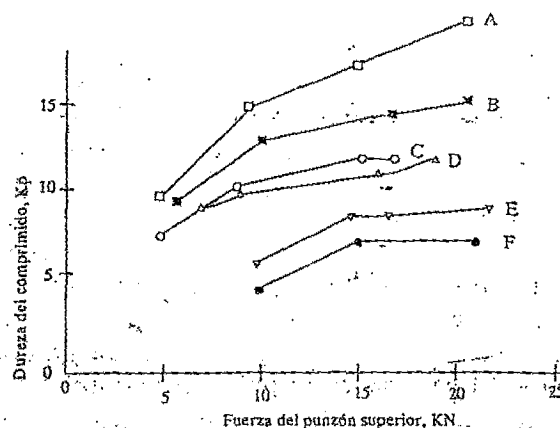


FIGURA 2.22. Influencia del tipo y cantidad de lubricante sobre la dureza del comprimido; en función de la fuerza de compresión. A: sin lubricante; B: talco 1%; C: estearato magnésico 0,1%; D: estearil fumarato sódico 1%; E: estearato magnésico 0,5%; F: estearato magnésico 1%.

Entre los principales lubricantes solubles se incluyen las sales orgánicas de sodio (acetato, benzoato y oleato) en proporciones relativamente altas (> 4%) que confieren al comprimido un sabor desagradable, los polietilenglicoles de alto peso molecular (Carbowax® 4000 y 6000); DL-leucina y algunos agentes surfactantes del tipo de los alquilsulfonatos, particularmente el laurilsulfato sódico.

F) Solventes de humectación

Para llevar a cabo la granulación por vía húmeda, se precisa un líquido de humectación, habitualmente el agua. En aquellos casos en que la adición de agua plantea problemas de hidrólisis suele sustituirse por alcohol etílico, alcohol propílico o solventes volátiles metilados de uso industrial, que presentan un costo más bajo.

La selección del solvente de humectación depende de la naturaleza del fármaco que se va a granular, al cual debe disolver sólo parcialmente. De hecho, una solubilización excesiva conlleva una aglomeración de las partículas del granulado que forman una masa compacta; por el contrario, si la solubilización es insuficiente habrá una cohesión adecuada en el granulado, el cual reverterá, tras el proceso de secado, al estado de polvo. La utilización de un solvente adecuado asegura la solubilización de la fracción disuelta de polvo, formando puentes de unión sólidos entre las partículas.

Por último, cabe destacar la importancia de eliminar totalmente el solvente durante el proceso de secado, entre otras razones para evitar problemas de toxicidad y que los comprimidos presenten un olor inapropiado.

167

107
28 168

G) Colorantes

Los colorantes se incorporan a la formulación con el fin de mejorar el aspecto del comprimido; sin embargo, además de su valor estético, sirven para distinguir un producto de otro y como control durante el proceso de fabricación. Los colorantes usados en comprimidos están limitados a aquellos que están certificados por la FDA como FD&C (*Food, Drug & Cosmetic*) y D&C (*Drug & Cosmetic*). Estos colorantes incluyen los pigmentos sintéticos, sus lacas (pigmentos adsorbidos, generalmente sobre hidróxido de aluminio) y ciertos colorantes naturales y derivados, aunque estos últimos suelen ser mucho menos estables. Los colorantes solubles son aplicados como solución en el agente granulante, mientras que las lacas y los pigmentos insolubles se incorporan como polvos secos junto con una parte del diluyente, contribuyéndose durante el proceso de mezclado con el resto de los componentes a la formulación o bien en la etapa final de mezclado. La FDA regula las cantidades de colorantes que pueden ser añadidos a la formulación; se establece, de forma general, que la cantidad añadida no ha de sobrepasar el 0,05%. Cuando se recurre a la granulación húmeda, deben tomarse precauciones (secado lento a bajas temperaturas, con agitación) para evitar la migración del color durante el proceso de secado, ya que ésta conferiría a los comprimidos una apariencia moteada, debida a la desigual distribución del color. En cualquier comprimido coloreado debe probarse la resistencia de la formulación a los cambios de color cuando se expone a la luz.

H) Saborizantes y aromatizantes

Los saborizantes y aromatizantes tienen como objeto enmascarar el sabor de la formulación, aunque su uso se limita, generalmente, a los comprimidos masticables u otros destinados a ser disueltos en la boca. En general, aquellos que son solubles en agua tienen poca aplicación en la fabricación de comprimidos, debido a su escasa estabilidad, recurriéndose al uso de aceites esenciales, dispersados en arcillas u otros adsorbentes o microencapsulados (aromas en polvo). La máxima cantidad de aceite que puede ser añadida al granulado, sin afectar a las características de compresibilidad, está entre 0,5 y 0,75%. Cantidades superiores pueden originar problemas de flujo del granulado y de cohesión entre las partículas. Habitualmente, se añaden en forma de gránulos desecados por atomización, después de las operaciones que requieren calor; si se trata de aceites, éstos se atomizan en forma de solución alcohólica, sobre el granulado. Entre los saborizantes más empleados se pueden citar los fenoles (mentol, timol, eugenol...), ciertos aldehídos aromáticos, las esencias frutales y el chocolate, por ser un buen agente capaz de enmascarar sabores amargos.

Los edulcorantes constituyen un caso particular de los saborizantes, muy útiles para enmascarar, junto con los aromas frutales, el gusto ácido. Algunos de los excipientes habitualmente incorporados al comprimido, como la lactosa, el manitol, la

168

dextrosa y la sacarosa; entre otros, poseen ya un sabor dulce, a veces suficiente por sí mismo, pero que en otras ocasiones debe potenciarse con la adición de otros agentes de elevado poder edulcorante, como la sacarina y el aspartamo. Los edulcorantes que no son azúcares tiene la ventaja de poder ser añadidos en pequeñas cantidades, no influyendo apenas en las características físicas del granulado.

I) Otros coadyuvantes

Existen situaciones específicas que requieren la adición de otras sustancias auxiliares; así, por ejemplo, para compensar las propiedades hidrofóbicas de determinados componentes, pueden utilizarse como agentes humectantes los tensoactivos. También se pueden incorporar a la formulación sustancias tampón o reguladoras (carbonatos, fosfatos y gluconatos de calcio, citratos de sodio o calcio, aminoácidos...), no sólo con el fin de proteger a los principios activos contra las variaciones de pH, sino también para reducir la acción irritante de algunos fármacos sobre las mucosas.

J) Excipientes de compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como "capacidad de compresión". En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25%. No obstante, existen mezclas granuladas de excipientes de introducción más reciente que son capaces de comprimir adecuadamente con proporciones superiores al 80% de principio activo. Además, este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- *Tamaño de las partículas.* Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello, la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.
- *Forma de las partículas.* Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.

170 leg

- *Estado cristalino y de hidratación.* Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- *Desecación.* Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente desecados y presenten una escasa humedad residual.
- *Densidad.* Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada desecada por atomización, la lactosa anhidra, el fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados. El cuadro 2.7 recoge ciertas características de algunos excipientes de compresión directa, junto con sus nombres comerciales.

CUADRO 2.7
Excipientes de compresión directa

EXCIPIENTE	NOMBRE COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS
Celulosa microcristalina	Avicel PH	Buena compresibilidad No requiere adición de lubricante
Celulosa microfina	Elcema	
Lactosa desecada por atomización	Zeparox	Elevada compresibilidad Buenas propiedades de flujo Elevada densidad
Almidón modificado	Starch 1500	Buen disgregante
Coprecipitado de sacarosa-dextrina	DI-PAC	Buenas propiedades de flujo Sensible a la humedad
Dextrosa-maltosa	Emdex	
Fosfato dicálcico	Emcompress	Insoluble en agua Buenas propiedades de flujo

Ninguno de los excipientes citados reúne todas las características adecuadas para constituir, por sí solo, el excipiente de elección. Así, mientras unos presentan óptimas propiedades de flujo (lactosa, manitol, fosfato dicálcico), otros presentan perfiles más adecuados de presión-dureza y una mayor capacidad de incorporar fármacos (celulosa microcristalina, almidones modificados). En consecuencia, es una práctica habitual recurrir a mezclas de excipientes, con objeto de obtener una mejora sustancial de sus características individuales. Ejemplos de mezclas empleadas con resultados satisfactorios los constituyen la celulosa microcristalina con almi-

170

dón, la lactosa o el fosfato dicálcico. Este tipo de sustancias están adquiriendo cada vez más importancia en la formulación de comprimidos, y la continua investigación sobre el tema ha incrementado el número de excipientes de compresión directa disponibles y la cantidad de fármaco que pueden incorporar.

2.2.6. Comprimidos obtenidos por compresión directa

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que éstos puedan clasificarse según el método de obtención en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados (bromuro y cloruro sódicos, yoduro potásico, ácido bórico, ácido acetilsalicílico...). Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas. Así, las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimir directamente. Por el contrario, la compresión directa es prácticamente imposible en las sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclínico o triclínico, como es el caso de la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas. Estas consideraciones deben ser interpretadas como una regla orientativa, ya que algunas sustancias que cristalizan en los sistemas monoclínico y triclínico comprimen de forma directa.

Otros parámetros indicativos de la compresibilidad de las sustancias son los puntos de fusión y ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua de cristalización. De igual modo, el tamaño de los cristales también parece influir en la capacidad de compresión; así, por ejemplo, el permanganato potásico sólo puede comprimirse directamente, en estado cristalino, a un determinado tamaño de partícula.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables comentadas anteriormente en los excipientes de compresión directa.
- Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecá-

171

do convencional, pero empleando agentes humectantes alcohólicos, como el etanol o el isopropanol, incapaces de desencadenar la reacción de efervescencia. La fusión por calor requiere el mezclado en seco de todos los componentes de la formulación incorporando el ácido cítrico en su forma monohidratada. Los polvos mezclados se calientan para liberar el agua de cristalización del ácido cítrico, la cual actúa como agente granulante. Obviamente, para su total disolución, deben emplearse lubricantes solubles, como los polietilenglicoles. Como edulcorante de la formulación se suele utilizar la sacarina, ya que el azúcar es higroscópico y confiere un volumen elevado al comprimido. En general, se formulan como comprimidos efervescentes, analgésicos, descongestivos, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos.

Dado que este tipo de comprimidos es muy sensible a la humedad atmosférica, deben tomarse precauciones en su acondicionamiento y envasado; se recurre así, a los tubos metálicos con tapa de plástico que incorpora sustancias desecantes habitualmente gel de sílice, o al envasado individual en *blisters* de aluminio y plástico termosellados que garanticen la hermeticidad.

El ensayo de disgregación, para este tipo de comprimidos, exige la disgregación total, previa liberación de burbujas, al cabo de cinco minutos de situar el comprimido en un vaso de precipitado que contenga 200 ml de agua a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La operación debe repetirse con seis unidades.

D) *Comprimidos multicapa*

Un comprimido multicapa está constituido por diferentes granulados, dispuestos uno sobre otro en varias capas paralelas obtenidas por precompresión; el conjunto es sometido a una compresión final para dar lugar a un comprimido estratificado. Se utilizan para incorporar en un mismo comprimido sustancias incompatibles física o químicamente, como por ejemplo el clorhidrato de fenilefrina y el ácido ascórbico mezclados con paracetamol, o bien para producir formas de acción prolongada. Para producir este tipo de comprimidos se requieren máquinas de comprimir especiales, ya descritas en el apartado 2.2.8.

E) *Comprimidos vaginales*

Los comprimidos vaginales están destinados a disolverse y liberar lentamente el principio activo en la cavidad vaginal. Su forma suele ser ovoidea para facilitar su retención en la vagina. Están ideados para ejercer bien una acción local sobre la mucosa, fundamentalmente en el tratamiento de infecciones con agentes antibacterianos, antifúngicos, antisépticos o astringentes, o bien una acción sistémica, como en el caso de los esteroides. En su formulación deben utilizarse exclusivamente excipientes solubles, como la glucosa y la lactosa, por ejemplo, y, para evitar la destrucción de la flora bacteriana, deben tamponarse a un pH ácido próximo al fisiológico.

172

F) *Comprimidos de implantación*

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados en la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto entre un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disolución y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue utilizando una elevación de presión de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilénóxido 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; en el caso de ser precisos, éstos deben ser totalmente solubles. Otros requisitos de los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la fabricación en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas quirúrgicas o utilizando inyectores especiales (inyector de Kern). Su utilización en el hombre ha caído en desuso; han sido sustituidos por otras formas de dosificación, como los tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está prácticamente restringido a la administración de hormonas estimulantes del crecimiento animal, un ejemplo característico del uso de este tipo de comprimidos en humanos lo constituye el disulfiram (Esperal R®, 100 mg), utilizado en el tratamiento crónico del alcoholismo.

G) *Comprimidos de liberación controlada*

Los comprimidos se pueden formular para liberar el principio activo de una manera que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repentina, que liberan periódicamente una dosis controlada del fármaco en los líquidos gastrointestinales, y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente adaptados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño. Este tipo de fármacos, dado su creciente uso, será revisado en detalle en otro capítulo.

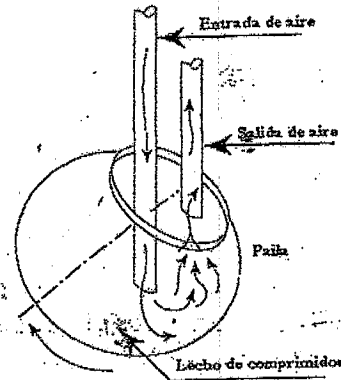


FIGURA 2.56. Esquema de una paila o bombo de gragear convencional.

Entre los equipos con una buena capacidad de secado, rápidos y con cierto grado de automatización, destacan Accela Cota (Manesty), Hi-Coater (Freund Company) y Driacoater (Driam Metallprodukt). Esquemas de estos equipos aparecen recogidos en la figura 2.57.

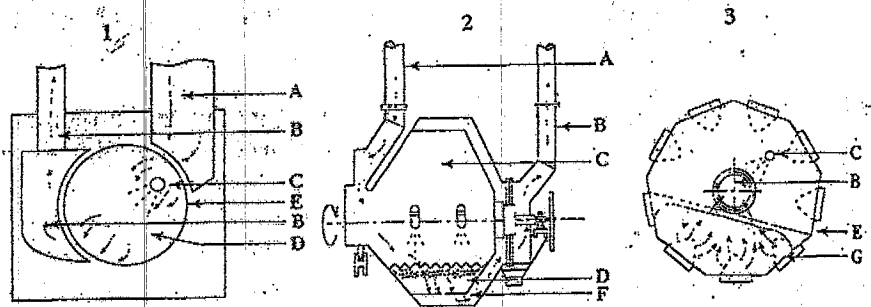


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: salida de aire. C: atomización. D: lecho de comprimidos. E: paila de recubrimiento. F: platos perforados. G: bordes perforados.

B) Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea el núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solventes orgánicos o bien dispersado en agua y acompañado de otros componentes. Presenta indudables ventajas frente al grageo clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageado se pueden destacar:

- Mantiene la forma del núcleo original y ésta no necesita ser redondeada.
- El incremento, debido al material de recubrimiento, es de 2-3%, frente a 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de etapas, habitualmente una, y en consecuencia disminuye el tiempo de procesamiento.
- Ofrece mayores posibilidades de automatización y de adaptación a los requisitos de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de modificar los perfiles de liberación de fármacos mediante la utilización de polímeros especiales.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente fil-

mógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como

la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en

gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas

finas, lisas y mecánicamente resistentes. Muchos de ellos han sido ampliamente

utilizados desde hace años en la industria alimentaria, por lo que cumplen todos

los requisitos exigidos por las agencias reguladoras. Otros polímeros empleados

son los derivados polimetacrilatos (Eudragit T), goma laca (*shellac*), acetotalato

de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o poli-

vinilpirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

Desde la introducción, en los años 50, del recubrimiento pelicular, los políme-

ros siempre fueron disueltos en solventes orgánicos, normalmente etanol, isopro-

panol, acetona, cloruro de metileno, metanol, etc.; pero el uso de grandes canti-

dades de estos solventes supone algunos serios inconvenientes, como el riesgo de

explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de

rigurosas medidas de protección que resultan extremadamente caras.

Por ello, la industria farmacéutica está favoreciendo el empleo de materiales de recu-

brimiento dispersos en agua. Uno de los problemas asociados al uso del agua es su len-

ta evaporación comparada con las soluciones peliculares disueltas en solventes orgáni-

cos volátiles. Una dispersión coloidal acuosa de recubrimiento, disponible comercialmente

es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene un 30% de pseudolatex de cel-

lulosa, además del Eudragit E 30D® (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene

la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual per-

mite utilizar una pequeña proporción de agua. De esta forma, se reduce el tiempo de

evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con los otros componentes

de la formulación. Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, par-

ticularmente la elasticidad, se añaden plastificantes, los más utilizados de los cuales son

los polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicérol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos.

Hay algunos problemas inherentes al uso de dispersiones acuosas: la aparición

de fragmentos de la película, pequeños (*picking*) o grandes (*peeling*), formando

si se emplean suspensiones acuosas, deben usarse solo plastificantes hidromiscibles.

de

de

de

de

de

de

de

de

de

de

escamas en la superficie del comprimido; la rugosidad de la superficie del comprimido debido a fallos en la atomización de las gotas para conseguir la coalescencia (efecto de piel de naranja), una distribución no homogénea del colorante (motado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el material pelicular y la desfiguración del núcleo del comprimido cuando se somete, durante tiempos prolongados, a la dispersión de recubrimiento (erosión del comprimido). No obstante, la causa de cada uno de estos problemas se puede determinar y resolver mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica o proceso.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la aplicación (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainillina y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de éter de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa.
- *Plastificante* (0,5-2,0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.
- *Colorante y opacificante* (2,5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&C o pigmentos de óxido de hierro.
- *Vehículo* (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida, y depende de la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastroresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Estos reciben el nombre de CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula, frente a la cápsula tradicional, es que, para una misma cantidad de producto, el comprimido es aproximadamente un tercio más pequeño que la cápsula.

El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipos utilizados en el grageado, pero introduciendo algunas modificaciones en la técnica del proceso que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de secado por aire mediante sistemas que garantizan una distribución y extracción homogéneas en todo el lecho. El equipo más utilizado en este tipo de recubrimiento es el Accela Cota (figura 2.57a).

La técnica de lecho fluido se emplea también, con frecuencia, en el recubrimiento pelicular. Los núcleos comprimidos se suspenden en una corriente de aire recibiendo simultáneamente por atomización la solución de recubrimiento (fig. 2.58). Es un proceso rápido, de aproximadamente una hora de duración, y la película obtenida es muy fina. Puede aplicarse a comprimidos de cualquier forma, incluyendo los grabados. La instalación y el equipamiento son costosos y la fluidización de una gran masa de comprimidos con aire caliente requiere un gran aporte de energía; ello explica el hecho de que, a pesar de las indudables ventajas de este método, aún siga empleándose el recubrimiento en pailas. Este tratamiento, además, somete a los comprimidos a considerables fuerzas mecánicas, lo que provoca un incremento de la friabilidad de los núcleos, por lo que es esencial que presenten una elevada dureza y resistencia a la abrasión.

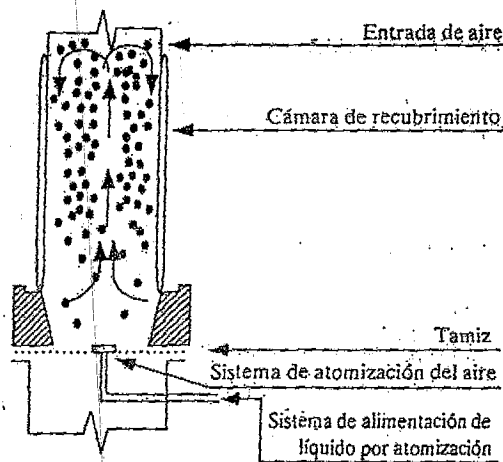


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión difiere radicalmente de la descrita previamente para el grageado y el recubrimiento pelicular y consiste en la compactación, mediante máquinas de comprimir especiales, de material granular alrededor de un núcleo comprimido. El producto final es un comprimido dentro de otro. La figura 2.59 presenta algunos formatos de comprimidos recubiertos por esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado pero tiene indudables ventajas en el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua, a los solventes orgánicos o al calor. Además, permite separar componentes incompatibles de la formulación o bien for-

3. Formulaciones pH-independientes

Puesto que el valor del pH varía de forma considerable a lo largo del tracto gastrointestinal, las formulaciones pH-independientes se presentan como una alternativa muy interesante para su uso por vía oral. Estas formulaciones se obtienen mezclando un principio activo, ácido o base, con agentes *buffer* (sales de ácido cítrico) y excipientes que permiten obtener unos gránulos que se recubren con derivados de la celulosa que dan lugar a cubiertas semipermeables. Cuando los gránulos se encuentran en el aparato digestivo, penetra fluido a su interior y, por efecto del sistema *buffer*, el pH adquiere un valor adecuado, según el tipo de principio activo, se disuelve éste y difunde a través de la membrana polimérica a velocidad constante.

4. Matrices hidrofílicas

La formulación de principios activos en cápsulas gelatinosas o en comprimidos utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base, representa una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada oral. Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Tal como se recoge en la figura 8.16, a medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van dispersando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

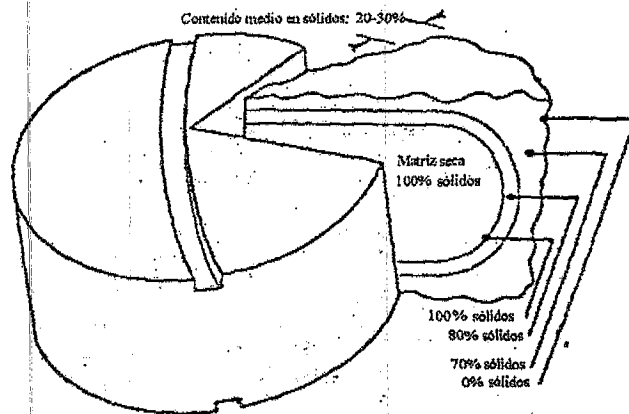


FIGURA 8.16. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, tal como se recoge en la figura 8.17.

- Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
- Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

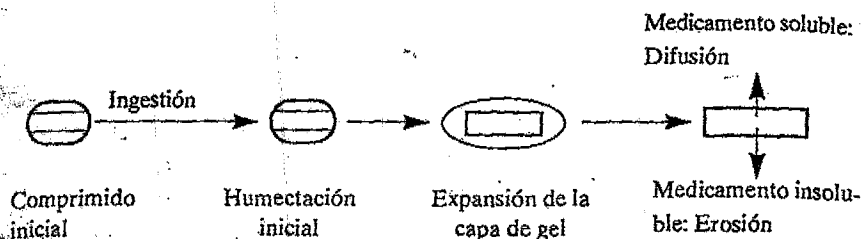


FIGURA 8.17. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo. Si ésta es reducida, las posibilidades de cesión por difusión serán prácticamente nulas y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial, con lo que se obtendrán perfiles característicos de la cinética de orden 0. En cambio, si el principio activo es moderada o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en la liberación será la difusión; en este último caso, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberación:

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.
- En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión y no por el de disolución del principio activo o por la velocidad de penetración del agua en el sistema.
- El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por

debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.

Como polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de matrices hidrofílicas se pueden considerar los siguientes:

- *Polímeros naturales o semisintéticos.* Son productos de origen vegetal (agar-agar, alginatos, etc.) o bien transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis (chitosanos, almidones modificados, etc.).
- *Éteres de la celulosa.* Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtienen substituyendo algunos átomos de hidrógeno de los grupos hidróxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupos metilo, hidróxietilo, hidroxipropilo o carboximetilo. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos substituyentes. Esto sucede, por ejemplo, con la viscosidad de las dispersiones acuosas, aspecto de gran importancia en relación con muchas de las aplicaciones de estos excipientes.
- *Polímeros del ácido acrílico.* Integrados en el grupo de los carbomer y comercializados bajo el nombre de Carbopol®, constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en su peso molecular y en su capacidad viscosizante.

Los carbomer han encontrado interesantes aplicaciones en el campo de las formas orales de liberación controlada y con su empleo pueden conseguirse básicamente tres tipos de sistemas:

- *Sistemas de inclusión* en los que las moléculas se alojan en los espacios abiertos en la red molecular del polímero, tras provocar la floculación de éste en medio acuoso mediante una modificación controlada del pH. Finalmente, el aducto así formado se separa por filtración, se deseca y se comprime.
- *Sistemas megaloporosos.* Están constituidos por dos fases: una fase continua denominada "hospedadora", que controla la velocidad de penetración del líquido en el sistema, y otra en la que se encuentra el principio activo y que se encarga del control de su liberación durante un tiempo prolongado. Cuando uno de estos sistemas, obtenido por compresión de una mezcla de granulados de una y otra fase, se pone en contacto con un medio acuoso, el líquido penetra en la fase hospedadora debido a la presencia de cantidades importantes de componentes solubles, provocando la formación de grandes poros en el sistema. A medida que el líquido va penetrando en las partes internas del dispositivo, una parte cada vez mayor de la superficie de la fase responsable del control de la liberación se pone en disposición de ceder prin-

cipio activo al líquido de los poros. Puesto que la velocidad con que aumenta la superficie útil para liberar principio activo a los megaloporos disminuye, mientras que aumenta la superficie total de los poros expuesta al líquido, los sistemas megaloporosos pueden proporcionar velocidades de liberación sensiblemente constantes.

- *Matrices hidrofílicas.* La capacidad gelificante de los carbomer los convierte en productos potencialmente útiles en la formulación de sistemas matriciales de carácter hidrofílico. La mayoría de las publicaciones se centran en la utilización de la variedad 934 y persiguen, como objetivo fundamental, la obtención de una formulación adecuada para el principio activo seleccionado en cada caso. Para ello se acude a modificaciones en las condiciones de elaboración y, en algunas ocasiones, a la incorporación de otros excipientes de diferente naturaleza.

5. Matrices lipídicas

Las matrices lipídicas constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles sostenidos en plasma de un principio activo administrado por vía oral. La base de estos sistemas matriciales está constituida por compuestos de tipo graso o lipídico que, en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufren un gradual proceso de erosión, liberando lentamente el principio activo al medio. Sin embargo, las matrices lipídicas presentan generalmente problemas de estabilidad en las condiciones habituales de almacenamiento, ya que las grasas naturales y los compuestos lipídicos suelen sufrir con el tiempo transiciones polimórficas o amorfocrystalinas que dan lugar a un endurecimiento y, en consecuencia, a una disminución de la velocidad de cesión del principio activo.

Entre los procedimientos utilizados para dispersar el principio activo en el material graso, se puede citar el consistente en adicionar una solución o dispersión del principio activo y aditivos en la grasa fundida y posteriormente eliminar el disolvente por evaporación. Otra alternativa consiste en incorporar directamente el principio activo y los aditivos a la matriz grasa, previamente fundida a una temperatura ligeramente superior a su punto de fusión.

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por los mecanismos de difusión y erosión, y prevalece uno u otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico. Las matrices lipídicas presentan un cierto grado de porosidad que permite la penetración inicial del medio de disolución y, en consecuencia, la disolución y difusión del principio activo en el mismo. Paralelamente, se producirá una gradual erosión de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización. Así, la velocidad de liberación y, consecuentemente, la absorción de un principio activo a partir de una matriz lipídica dependen en gran medida de la composición de los fluidos digestivos. Las variaciones de pH y el contenido enzimático del tracto gas-