



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 625**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06019650 .8**  
96 Fecha de presentación : **11.01.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1738751**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Sistema de administración espaciada de fármacos.**

30 Prioridad: **12.01.2001 IN BO0037/01**  
**10.04.2001 IN BO0323/01**  
**10.04.2001 IN BO0324/01**  
**10.04.2001 IN BO0326/01**  
**10.04.2001 IN BO0325/01**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.10.2011**

73 Titular/es: **SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
COMPANY Ltd.**  
**17/B Mahal Industrial Estate Off Mahakali Caves  
Road Andheri (East)**  
**Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es: **Shanghvi, Dilip Shantilal;**  
**Ganorkar, Kirti Wardhaman;**  
**Zala, Yashoraj Rupsinh.;**  
**Dharmadhikari, Nitin B. y**  
**Khanna, Satish C.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 625 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema de administración espaciada de fármacos.

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos en el que el momento de liberación de los dos o más agentes terapéuticamente activos está diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico.

10 La presente invención se refiere además a un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos en un momento especificado antes de la ingesta de alimentos por el paciente.

La presente invención se refiere además a un sistema de administración espaciada de fármacos que libera dos o más agentes antidiabéticos en diferentes momentos tras la administración oral, para el tratamiento de la diabetes mellitus o de las afecciones asociadas a la diabetes mellitus.

15 Más en particular, la presente invención se refiere a un sistema de administración espaciada de fármacos que libera inmediatamente uno o más agentes antidiabéticos tras la administración oral del sistema, y que libera en forma de un pulso uno o más agentes antidiabéticos de una manera fiable aproximadamente en un momento predeterminado tras la administración oral del sistema.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20 A menudo se exige a los pacientes que tomen múltiples medicaciones para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades. A menudo se exige a los pacientes que tomen diferentes medicaciones en diferentes momentos especificados. Esto da como resultado molestias para los pacientes, y en consecuencia la falta de cumplimiento por parte del paciente del régimen de dosificación prescrito.

25 Se podría tomar una combinación de dos medicaciones diferentes en diferentes momentos especificados para obtener el control deseado de los síntomas de la enfermedad o un indicador medible del estado patológico. Por ejemplo, se puede administrar de manera oral un agente antidiabético específico en un período de tiempo específico antes de la ingesta de alimentos para controlar la glucosa post-prandial, y un segundo agente antidiabético puede ser más útil para controlar los niveles de glucosa cuando se administra con alimentos. Sin embargo, no hay sistemas de administración espaciada de fármacos en la técnica anterior que permitan administrar medicaciones de una manera adecuada. Así, existe la necesidad de un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que  
30 comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos, en el que al menos un primer agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos y al menos un segundo agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral, en el que los dos o más agentes terapéuticos actúan sobre el estado patológico mediante mecanismos similares o diferentes, pero complementarios,  
35 para controlar los síntomas de la enfermedad, o un indicador medible del estado patológico, y además en el que el momento de liberación de los dos o más agentes terapéuticamente activos está diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico.

También se podría tomar una combinación de dos medicaciones diferentes en diferentes momentos especificados cuando sea necesario administrar una medicación en el estómago vacío y la otra con las comidas. Las razones para  
40 administrar ciertas medicaciones en el estómago vacío o con las comidas son muy conocidas para los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, diferentes velocidades o grados de absorción del fármaco en el estómago vacío con respecto a la presencia de alimentos, la diferencia en el grado de degradación del fármaco en los líquidos gástricos cuando se administra con alimentos respecto de sin alimentos, la irritación gástrica debida al fármaco, y así, existe la necesidad de un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos en un momento especificado antes de la ingesta de alimentos por el paciente, en el que al menos un agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos y al menos un agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso tras un retardo aproximadamente en el momento en el que se toman alimentos, es decir, inmediatamente antes de las comidas, o en el momento de las comidas, o  
45 tras las comidas.  
50

Se puede obtener una reducción máxima de la glucosa sanguínea post-prandial administrando agentes antidiabéticos tales como glipizida alrededor de 30 minutos antes de las comidas, y, por lo tanto, es esencial una liberación inmediata de tales agentes antidiabéticos. Por otra parte, se administra un agente antidiabético tal como metformina con los alimentos. Un sistema de administración espaciada de fármacos que libere inmediatamente un agente antidiabético, tal como glipizida, tras la administración oral del sistema antes de las comidas, y que libere en forma de un pulso, tras un retardo, agentes antidiabéticos tales como metformina, en el momento en el que se toma la comida,  
55

proporcionaría un cumplimiento mejorado por parte del paciente del régimen de dosificación, y beneficios clínicos óptimos.

La diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), también conocida como diabetes de inicio en la madurez o diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad metabólica frecuente y la causa principal de hiperglucemia. Es una enfermedad heterogénea con aspectos metabólicos complejos sin aclarar. La secreción de insulina puede parecer normal o incluso excesiva, pero es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. La enfermedad se caracteriza por tres anormalidades principales del metabolismo que contribuyen a la hiperglucemia. Estas incluyen la disminución parcial o completa de la secreción de insulina, la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina y la producción hepática incrementada de glucosa en condiciones de ayuno. La resistencia a la insulina también puede ser responsable de la obesidad asociada a NIDDM, aunque la propia obesidad tiene un efecto recíproco sobre la resistencia a la insulina; el exceso de peso empeora la resistencia a la insulina, mientras la pérdida de peso disminuye los niveles de glucosa sanguínea. La dieta y el ejercicio físico provocan una reducción de la resistencia a la insulina y conducen a una mejora de la deficiencia pancreática a lo largo de un período de tiempo.

El objetivo del tratamiento de NIDDM es normalizar el nivel de glucosa sanguínea en un intento de prevenir o reducir las complicaciones que pueden surgir debido a la hiperglucemia crónica. El efecto del ejercicio regular que complementa a la dieta en los pacientes de NIDDM provoca una reducción de la resistencia a la insulina y conduce a una mejora de la deficiencia pancreática a lo largo de un período de tiempo. Cuando estas condiciones no son suficientes, es necesario tomar un agente farmacológico para controlar la hiperglucemia. Las medicaciones orales reducen la resistencia del organismo a su propia insulina, o incrementan la secreción de insulina para satisfacer la demanda. Se han usado sulfonilureas y biguanidas en la terapia antidiabética oral. Otras clases de agentes antidiabéticos orales incluyen los inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la aldosa reductasa, tiazolidindionas, secretagogos de insulina y otros. El uso de estas clases de compuestos en la monoterapia ha sido eficaz para obtener un control glucometabólico en los pacientes diabéticos.

Se han usado derivados de biguanida como metformina, fenformina y buformina, en general en forma de su sal de hidrocloreuro, como agentes anti-hiperglucémicos en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. El mecanismo de acción de los fármacos que pertenecen a esta clase incluye la reducción de la producción de glucosa hepática, la disminución de la absorción intestinal de la glucosa, y el incremento de la absorción y la utilización de glucosa. Las biguanidas mejoran la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática tanto basal como post-prandial. Con la terapia con biguanida, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras los niveles de insulina en ayunas y la respuesta a la insulina plasmática diaria en realidad pueden disminuir. Aunque todavía se usa fenformina de manera generalizada como agente anti-hiperglucémico, la metformina es la biguanida preferida, ya que ejerce una mejor acción normoglucémica con un riesgo menor de acidosis láctica, un efecto secundario habitual de la terapia con fenformina. También se sabe que la metformina disminuye los niveles de triglicéridos sanguíneos y ayuda a reducir el peso.

Las sulfonil ureas usadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 incluyen acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glipizida, gliburida (glibenclamida), glimepirida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepid, glihexamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, etc. Estas sulfonil ureas se usan en forma de sus bases, y no en forma de sales. El mecanismo de acción de estos fármacos implica disminuir la concentración de la glucosa sanguínea principalmente estimulando la liberación de la insulina endógena desde las células beta del páncreas, y así actúan como agentes hipoglucémicos. Las sulfonil ureas se usan como auxiliares de la dieta para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente en pacientes cuya hiperglucemia no se puede controlar solamente mediante la dieta. Para alcanzar una reducción máxima de la concentración de glucosa sanguínea post-prandial, la sulfonil urea se administra 30 minutos antes de cada comida.

La 55ª edición del Physicians' Desk Reference, copyright 2001, sugiere que la monoterapia con hidrocloreuro de metformina, disponible comercialmente con el nombre comercial Glucophage® de Bristol-Myers Squibb Co., puede ser eficaz en pacientes que no han respondido a las sulfonil ureas o que tienen solamente una respuesta parcial a las sulfonil ureas o que han dejado de responder a las sulfonil ureas. En tales pacientes, si no se obtiene un control glucémico adecuado con la monoterapia con Glucophage®, la combinación de Glucophage® y una sulfonil urea puede tener un efecto sinérgico. Además, se ha descubierto que la monoterapia con las sulfonil ureas proporciona una respuesta positiva, que dura 4-5 años, pero se hace ineficaz en un gran número de pacientes a lo largo de un período de tiempo. Esto se denomina "fracaso secundario" asociado a la terapia oral con agentes hipoglucémicos. En ambos casos, se usa una combinación de biguanidas y sulfonil ureas. Las biguanidas son capaces de actuar sobre la resistencia a la insulina, pero no pueden estimular la secreción de insulina, mientras las sulfonil ureas pueden estimular la liberación de insulina pero son incapaces de actuar sobre la resistencia a la insulina. Una terapia de combinación con una biguanida y una sulfonil urea tiene un efecto sinérgico sobre el control de la glucosa, ya que ambos agentes actúan mediante mecanismos diferentes pero complementarios.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con manifestaciones patológicas diversas, y va acompañada de trastornos del metabolismo de lípidos y de trastornos circulatorios, así como de trastornos del glucometabolismo. Como resultado, la enfermedad tiende a progresar acarreado complicaciones en muchos casos. Por lo tanto, es necesario seleccionar el fármaco de elección para el estado patológico predominante en cada caso individual. Sin embargo, esta selección es difícil a menudo en el entorno clínico debido a que el uso único de cada fármaco indivi-

dual no puede provocar un efecto suficiente en algunos estados patológicos, y hay diversos problemas tales como los efectos secundarios provocados por una dosis incrementada o una administración a largo plazo de un único fármaco o agente. Por tanto, existe la necesidad de incluir una terapia de combinación en NIDDM.

5 Las alfa glucosidasas son esenciales para la ruptura de almidones, dextrinas, maltosa y sacarosa. Los inhibidores de las alfa glucosidasas actúan retardando la absorción de la glucosa desde una carga de carbohidratos inhibiendo las glucosidasas. Los compuestos de esta clase tienen la capacidad de prevenir o atenuar las lesiones nefropáticas diabéticas. Los fármacos habituales de esta clase incluyen acarbosa, miglitol, emiglitalo y voglibosa. La inhibición de la alfa glucosidasa provoca un retardo en la digestión de sacarosa y otros polisacáridos, por lo que se retarda la velocidad de absorción de glucosa y fructosa. La acarbosa es un oligosacárido complejo, que inhibe de manera competitiva las alfa glucosidasas del borde en cepillo intestinal que incluyen glucoamilasa, sacarasa, maltasa e iso-  
10 maltasa. Es el inhibidor preferido de alfa glucosidasas para el uso como agente anti-hiperglucémico, debido a que no provoca hipoglucemia. El fármaco tiene además una acción de disminución del peso. Los inhibidores de alfa glucosidasas se pueden administrar junto con otros fármacos antidiabéticos orales para un mejor control de los niveles de glucosa sanguínea. La 55ª edición del Physicians' Desk Reference, copyright 2001, indica que la acarbosa disminuye los efectos insulíntricos y de incremento del peso de las sulfonil ureas, cuando se administran juntos.

Las tiazolidindionas son otra clase de agentes antidiabéticos que se cree que actúan potenciando la acción de la insulina, por lo que se estimula la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, posiblemente estimulando el metabolismo no oxidativo de la glucosa en el músculo, e inhibiendo la gluconeogénesis en el hígado. Los fármacos que pertenecen a esta clase estimulan la adipogénesis y reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de ácidos grasos libres. Los ejemplos de tiazolidindionas usadas habitualmente en la diabetes mellitus incluyen troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, darglitazona y englitazona. Aunque las tiazolidindionas potencian la acción de la insulina a nivel celular, no estimulan la liberación de insulina ni imitan su acción. Los beneficios terapéuticos del tratamiento con tiazolidindiona dependen de la disponibilidad de cantidades adecuadas de insulina. La adición de un agente antidiabético de tiazolidindiona al tratamiento concurrente con sulfonil urea proporciona un equilibrio de liberación estimulada de insulina al mismo tiempo que se mejora la resistencia a la insulina.  
20  
25

Actualmente se está usando una clase nueva de agentes insulíntricos (secretagogos) denominados análogos de metglitinida, o reguladores de la glucosa prandial, en el tratamiento de NIDDM. Los compuestos de esta clase son agentes hipoglucémicos orales que no son sulfonil ureas, de acción rápida, acción corta, que actúan regulando la glucosa prandial. La regulación de la glucosa prandial se dirige a restaurar la respuesta a la insulina de primera fase tras el consumo de una comida, que está ausente en los pacientes de NIDDM. Repaglinida, el agente usado más habitualmente de esta clase, proporciona un control glucémico más estricto, a la vez que reduce el riesgo de sucesos hipoglucémicos. El fármaco disminuye los niveles de glucosa sanguínea estimulando la secreción de insulina en el páncreas. Esta acción depende del funcionamiento de las células  $\beta$  en los islotes pancreáticos. Repaglinida cierra los canales de potasio dependientes de ATP en la membrana de las células  $\beta$  uniéndose en sitios caracterizables. Este bloqueo de los canales de potasio despolariza la célula  $\beta$ , lo que conduce a la apertura de los canales de calcio. La entrada incrementada de calcio resultante induce la secreción de insulina. El mecanismo en los canales de iones es sumamente selectivo de tejidos, con una afinidad baja por el músculo cardíaco y esquelético. Repaglinida se absorbe rápidamente y se elimina rápidamente, lo que asegura un retorno rápido de los niveles post-prandiales de insulina a los niveles preprandiales. La liberación de la insulina depende de la glucosa, y disminuye a las concentraciones bajas de glucosa. Repaglinida ofrece también una flexibilidad y seguridad incrementadas para las horas de comer. Como resultado de la semivida plasmática corta y la ausencia de acumulación de repaglinida con las aplicaciones repetidas, se reduce de manera sustancial el riesgo de hipoglucemia entre comidas y de hipoglucemia nocturna. El fármaco actúa de manera sinérgica con las biguanidas y tiazolidindionas, en especial metformina y troglitazona. La dosis de repaglinida oscila de 0,5 a 4 mg, administrada antes de cada comida.  
30  
35  
40

45 La técnica anterior incluye varios sistemas que usan una combinación de agentes antidiabéticos para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulín dependiente. La patente de Estados Unidos nº RE 37330 (una reedición del documento US 5.922.769) reivindica un método de tratamiento de la diabetes mellitus no insulín dependiente en casos de fracaso secundario para un tratamiento que utiliza una combinación de glibenclamida-hidrocloruro de metformina, en una proporción de pesos superior a 1:100, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una combinación de glibenclamida y metformina, expresada como el hidrocloruro, en una proporción de pesos de 1:100. La patente también describe los resultados de un estudio clínico, que indica que la dosis máxima de glibenclamida, que no provoca ningún efecto secundario, es de 15 mg/día, mientras la de metformina es de 1500 mg/día, y que el uso de tal combinación en una proporción menor que la que se reivindica daría como resultado formulaciones que no obtienen el efecto terapéutico óptimo. La patente reivindica la combinación de glibenclamida y metformina en forma de un comprimido. La patente no describe una formulación en la que la sulfonil urea se libere inmediatamente y la biguanida se libere después de un periodo de retardo, en particular después de un periodo de retardo predeterminado.  
50  
55

La patente de Estados Unidos nº 6.031.004 ('004) describe el uso de una combinación de sales nuevas de metformina y gliburida, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En esta invención, tanto la sal de metformina como gliburida se liberan inmediatamente. La patente no describe una composición en la que la sulfonil urea se libere inmediatamente y la biguanida se libere después de un periodo de retardo, en particular después de un periodo de retardo predeterminado.  
60

La patente de Estados Unidos nº 6.099.862 ('862) reivindica un comprimido farmacéutico de liberación controlada que consiste esencialmente en (a) un núcleo que consiste esencialmente en: (i) metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (ii) glipizida, (iii) polivinilpirrolidona, y (iv) lauril sulfato sódico, (b) opcionalmente un revestimiento de sellado alrededor del núcleo, (c) un revestimiento de membrana semipermeable que cubre dicho núcleo que comprende - (i) acetato de celulosa, (ii) polietilén glicol con un peso molecular medio entre 380 y 420, y (iii) un plastificante, y (d) al menos un pasaje en la membrana semipermeable para permitir la liberación de la metformina y glipizida desde el núcleo hasta el medio de uso para proporcionar niveles terapéuticos de metformina y glipizida a partir de períodos de veinte a veinticuatro horas. En esta invención, tanto la sal de metformina como glipizida se liberan lentamente tras la administración oral. La patente no describe una composición en la que la sulfonil urea se libere inmediatamente y la biguanida se libere después de un periodo de retardo, en particular después de un periodo de retardo predeterminado.

Las solicitudes PCT WO 98/57649 y WO 99/03476 reivindican ambas una combinación de un sensibilizante de insulina tal como una tiazolidindiona y un secretagogo de insulina tal como una sulfonil urea. El sistema de la solicitud PCT WO 99/03477 reivindica un método para el tratamiento de la diabetes mellitus y las afecciones asociadas a ella, mediante el uso de una combinación de un sensibilizante de insulina, un secretagogo de insulina y un agente antihiperglucémico de biguanida. El sensibilizante de insulina usado en esta combinación es una tiazolidindiona como troglitazona, ciglitazona, rosiglitazona, pioglitazona o englitazona, y el secretagogo de insulina es una sulfonil urea o repaglinida. La solicitud reivindica así la combinación de una tiazolidindiona, una sulfonil urea o repaglinida, y una biguanida. La solicitud describe que las combinaciones reivindicadas exhiben sinergia cuando se administran como una forma farmacéutica unitaria, y por lo tanto se reduce la cantidad necesaria de cada agente. Sin embargo, todos los agentes se liberan de una manera convencional, por lo que se reduce la flexibilidad de la administración.

La solicitud PCT WO 99/03478 reivindica un método para el tratamiento de la diabetes mellitus y las afecciones asociadas a ella, mediante el uso de una combinación de un sensibilizante de insulina, un secretagogo de insulina y un inhibidor de alfa glucosidasa. El sensibilizante de insulina usado es una tiazolidindiona, el secretagogo de insulina es una sulfonil urea o repaglinida, mientras el inhibidor de alfa glucosidasa se selecciona de acarbosa, emiglitalo y miglitalo. La solicitud describe que tal combinación tiene un efecto beneficioso sobre el control glucémico como resultado de un efecto sinérgico, y además tiene efectos secundarios mínimos. La invención, sin embargo, no proporciona la administración de fármacos espaciada de una combinación de dos o más agentes antidiabéticos, en la que un agente antidiabético se libera inmediatamente y el/los otro(s) agente(s) antidiabético(s) se libera(n) en un intervalo de tiempo predeterminado.

El sistema de la patente de Estados Unidos nº 6.011.049 reivindica una composición que comprende una combinación de cantidades sinérgicas de una sulfonil urea, un agente antidiabético de tiazolidindiona (glitazona) y una biguanida. La patente enseña que, debido a que la capacidad secretora de insulina sin estimular de las células  $\beta$  es muy baja en NIDDM, el invertir solamente la resistencia a la insulina tendría un beneficio parcial. Por lo tanto, el sistema mantiene un nivel de secreción de insulina estimulada con una sulfonil urea mientras se añade glitazona para mejorar la sensibilidad a la insulina, por lo que se proporciona un nivel de control glucémico que no se obtendría mediante cualquiera de las medicaciones por sí solas. Sin embargo, la invención no proporciona un sistema de administración espaciada de fármacos de una combinación de dos o más agentes antidiabéticos.

El sistema reivindicado en la solicitud PCT WO 98/56378 usa un agente hipoglucémico de acción corta capaz de estimular la secreción de insulina en las células  $\beta$ , para la fabricación de un medicamento adaptado para estimular la secreción de insulina relacionada con la comida, para el tratamiento de la hiperglucemia post-prandial en pacientes de NIDDM. El sistema usa repaglinida o una combinación de repaglinida con agentes hipoglucémicos de acción larga como metformina, una sulfonil urea o troglitazona. La solicitud enseña que repaglinida estimula la secreción endógena de insulina relacionada con las comidas, mientras metformina incrementa la sensibilidad del tejido hacia la insulina, y la combinación proporciona una mejora significativa en el control de la glucemia. La combinación se administra de manera prandial. La invención, sin embargo, no proporciona la administración de fármacos espaciada de una combinación de dos o más agentes antidiabéticos, en la que un agente antidiabético se libera inmediatamente y el/los otro(s) agente(s) antidiabético(s) se libera(n) en un intervalo de tiempo predeterminado.

La patente de Estados Unidos nº 6.166.043 ('043) reivindica un método para reducir las cantidades de los componentes activos administrados a un paciente diabético, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un potenciador de la sensibilidad a la insulina en combinación con una biguanida. El potenciador de la sensibilidad a la insulina reivindicado en el sistema es una tiazolidindiona seleccionada de pioglitazona y troglitazona, mientras la biguanida se selecciona de metformina, fenformina y buformina. La combinación se administra en forma de una mezcla o los agentes se administran de manera independiente, en donde ambos agentes se liberan inmediatamente.

La patente de Estados Unidos nº 6.172.090 ('090) reivindica un método para reducir los efectos secundarios de los componentes activos administrados a un paciente diabético, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un potenciador de la sensibilidad a la insulina en combinación con una biguanida. De manera similar al sistema '043, la patente reivindica una combinación de una tiazolidindiona como pioglitazona o troglitazona, y una biguanida como metformina, fenformina o buformina, que se administran independientemente o

en forma de una mezcla. En esta invención, la tiazolidindiona y la biguanida están disponibles inmediatamente tras la administración oral de de la forma farmacéutica de liberación convencional.

La patente de Estados Unidos nº 6.153.632 ('632) reivindica una composición para el tratamiento de la diabetes mellitus que comprende una cantidad terapéutica de un sensibilizante de insulina y una cantidad terapéutica de un agente antidiabético, y este último se selecciona del grupo que consiste en insulina ingerible de manera oral, insulina inyectable, una sulfonil urea, una biguanida y un inhibidor de alfa glucosidasa. El sensibilizante de insulina usado en la invención es una tiazolidindiona. Ambos agentes antidiabéticos se liberan inmediatamente tras la administración oral de la composición de una manera convencional.

La solicitud PCT WO 98/57634 ('634) reivindica un método para tratar la diabetes mellitus y las afecciones asociadas a ella que comprende administrar una cantidad atóxica y farmacéuticamente aceptable de un sensibilizante de insulina y un agente anti-hiperglucémico de biguanida. El sensibilizante de insulina usado en la invención es una tiazolidindiona. En esta invención ambos agentes antidiabéticos se liberan inmediatamente.

La solicitud PCT WO 00/28989 reivindica una composición farmacéutica que comprende un sensibilizante de insulina y otro agente antidiabético, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos, en la que la composición se dispone para proporcionar una liberación modificada de al menos uno del sensibilizante de insulina y del otro agente antidiabético. La liberación modificada reivindicada puede ser una liberación retardada mediante el uso de una formulación resistente al medio gástrico, o una liberación sostenida mediante el uso de matices desintegrantes, no desintegrantes o erosionantes, o una formulación de liberación controlada. El sensibilizante de insulina usado en la invención es una tiazolidindiona, mientras el otro agente antidiabético se selecciona de un inhibidor de alfa glucosidasa, biguanida y un secretagogo de insulina, y el secretagogo de insulina es una sulfonil urea, repaglinida o nateglinida. La solicitud enseña que la combinación proporciona una administración ventajosa de los agentes antidiabéticos, manteniendo un control glucémico eficaz, y no tiene efectos adversos observados. La invención, sin embargo, no proporciona la administración de fármacos espaciada de una combinación de dos o más agentes antidiabéticos, en la que un agente antidiabético se libera inmediatamente y el/los otro(s) agente(s) antidiabético(s) se libera(n) en un intervalo de tiempo predeterminado.

Una plétora de técnicas anteriores se refieren a composiciones farmacéuticas que liberan un fármaco tras un retardo. Algunas técnicas anteriores que se refieren a la liberación de un fármaco después de un tiempo predeterminado incluyen la patente de Estados Unidos nº 3.247.066; solicitud de patente irlandesa nº IE 902533; patente de Estados Unidos nº 4.871.549; patente de Estados Unidos nº 5.229.131; publicación PCT nº WO 99/18938 y publicación PCT nº WO 00/74655. Todas estas se refieren a sistemas que comprenden un núcleo que se hincha tras absorber el líquido del entorno, y un revestimiento que se rompe debido a la presión ejercida sobre él por el núcleo hinchado. Sin embargo, ninguna de estas técnicas anteriores describe un sistema de administración espaciada de fármacos diseñado para proporcionar el control deseado sobre el estado patológico, que comprende

a. una primera composición que comprende uno o más primeros agentes terapéuticamente activos, y

b. una segunda composición que comprende uno o más segundos agentes terapéuticamente activos,

en el que al menos un primer agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un segundo agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral, en el que los dos o más agentes terapéuticos actúan sobre el estado patológico mediante mecanismos similares o diferentes, pero complementarios, para controlar los síntomas de la enfermedad, o un indicador medible del estado patológico, y además en el que el momento de liberación de los dos o más agentes terapéuticamente activos está diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico. De manera más específica y en particular, ninguna de las técnicas anteriores sugieren que sería beneficioso el tratamiento de la diabetes mellitus mediante la administración oral de un sistema de administración espaciada de fármacos que comprende uno o más agentes antidiabéticos terapéuticamente activos en el que al menos un primer agente antidiabético terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un segundo agente antidiabético terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral. Además, no describen un sistema de administración espaciada de fármacos que libere inmediatamente al menos un primer agente terapéuticamente activo tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos en un momento especificado antes de las comidas y que libere al menos un segundo agente antidiabético terapéuticamente activo aproximadamente en el momento en el que se toma la comida. Las técnicas anteriores tales, como la patente de Estados Unidos nº 3.247.066, la solicitud de patente europea 1123700, la patente de Estados Unidos nº 5.260.069, y la patente de Estados Unidos nº 4.871.549 son diferentes de la presente invención, ya que se refieren a formas farmacéuticas de liberación controlada. En ellas, la dosis del fármaco se divide en múltiples unidades, y no hay un requerimiento específico y particular para asegurar que una unidad se rompa en un momento predeterminado de una manera fiable. Estadísticamente, las diferentes unidades se rompen en momentos diferentes, y por lo tanto proporcionan una liberación controlada del ingrediente activo, por término medio, a lo largo de un período de tiempo. En la presente invención, la cantidad total de ingrediente activo está contenida en una sola unidad y está destinada a liberarse en el momento predeterminado. Un requerimiento importante para usar tales sistemas en un gran número de pacientes es que el sistema debería administrar el fármaco aproximadamente en el mo-

mento predeterminado de una manera fiable al gran número de pacientes al que se administra el sistema. Así, la ruptura del revestimiento debería darse de forma fiable, y por lo tanto el fármaco se debería liberar de forma fiable. Por ejemplo, si en cinco a diez de cien veces los revestimientos no se abren o no se rompen aproximadamente en el momento predeterminado, sino que se rompen en un momento significativamente posterior, cuando se ensayan mediante agitación a lo largo de un intervalo de condiciones de agitación y de composiciones acuosas, entonces no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en el momento predeterminado. Además, si la liberación antes de la ruptura se puede ver influida por cambios de pH, no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en el momento predeterminado. Además, si se da la ruptura del revestimiento pero no se libera el agente terapéuticamente activo en forma de un pulso en todas o en algunas unidades, no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en forma de un pulso en un momento predeterminado. Las técnicas anteriores tales como los documentos WO 99/18938, WO 00/74655, y IE 902533 no hacen referencia a la fiabilidad de la ruptura o de la liberación desde un gran número de comprimidos, o al procedimiento para optimizar las composiciones para obtener la fiabilidad de ruptura o la fiabilidad de liberación en un gran número de comprimidos. La patente de Estados Unidos nº 5.229.131 presenta una gran cantidad de datos y proporciona el porcentaje de comprimidos que se rompen a los 30 min y 60 min y el porcentaje de comprimidos que liberan su contenido a los 60 min y 120 min en las Tablas 12 a 18. Los comprimidos no proporcionan una manera fiable de ruptura tal como se proporciona por la composición de la presente invención, en la que 36 de 36 comprimidos se rompen dentro de un  $\pm 50\%$  del tiempo de ruptura del revestimiento. A pesar de la plétora de la técnica anterior, no existen sistemas comercialmente adecuados que proporcionen una administración de fármacos espaciada de una manera fiable.

La técnica anterior no menciona formulaciones o sistemas que contengan combinaciones de dos o más agentes antidiabéticos terapéuticamente activos, en los que al menos un agente antidiabético terapéuticamente activo se libere inmediatamente y al menos un agente terapéuticamente activo se libere después de un periodo de retardo o un intervalo de espaciamiento predeterminado.

#### OBJETIVO DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos, en el que al menos un primer agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos y al menos un segundo agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral, en el que los dos o más agentes terapéuticos actúan sobre el estado patológico mediante mecanismos similares o diferentes, pero complementarios, para controlar los síntomas de la enfermedad, o un indicador medible del estado patológico, y además en el que el momento de liberación de los dos o más agentes terapéuticamente activos está diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de administración de dos o más agentes terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos en un momento especificado antes de la ingesta de alimentos por el paciente, en el que al menos un agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un agente terapéuticamente activo se libera, en forma de un pulso, tras un retardo aproximadamente en el momento en el que se toman los alimentos.

Un objetivo particular de la presente invención es proporcionar los métodos anteriormente mencionados para la administración de dos o más agentes antidiabéticos terapéuticamente activos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración espaciada de fármacos diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico, que comprende

a. una primera composición que comprende uno o más primeros agentes terapéuticamente activos, y

b. una segunda composición que comprende uno o más segundos agentes terapéuticamente activos,

en el que al menos un primer agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un segundo agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral, en el que los dos o más agentes terapéuticos actúan sobre el estado patológico mediante mecanismos similares o diferentes, pero complementarios, para controlar los síntomas de la enfermedad, o un indicador medible del estado patológico, y además en el que el momento de liberación de los dos o más agentes terapéuticamente activos está diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico.

Aún otro objetivo particular de la presente invención es proporcionar un sistema de administración espaciada de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus o de las afecciones asociadas a la diabetes mellitus, que comprende

a. una primera composición que comprende uno o más agente(s) antidiabético(s) terapéuticamente activo(s), que se libera(n) en forma de un pulso tras un retardo, y

b. una segunda composición que comprende uno o más agente(s) antidiabético(s) terapéuticamente activo(s), que se libera(n) inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos.

Aún otro objetivo particular de la presente invención es proporcionar un sistema de administración espaciada de fármacos como se mencionó anteriormente, en el que la primera composición es una composición de liberación por pulso temporizado que libera en forma de un pulso un agente antidiabético tras un espacio o intervalo de tiempo predeterminado tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos.

Un objetivo adicional es proporcionar un sistema de administración espaciada de fármacos que contiene una composición de liberación por pulso temporizado que comprende una composición del núcleo que comprende uno o más agentes antidiabéticos terapéuticamente activos, un agente de hinchamiento, y opcionalmente compuesto(s) soluble(s) en agua para inducir la ósmosis, y una composición de revestimiento que comprende uno o más polímeros que forman películas, en el que tras el hinchamiento del núcleo el revestimiento se rompe y libera en forma de un pulso el agente terapéuticamente activo de una manera fiable aproximadamente en un momento predeterminado tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un sistema de administración espaciada de fármacos diseñado para proporcionar un control deseado sobre el estado patológico, según la reivindicación 1.

La presente invención, en particular, proporciona un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1 para el tratamiento de la diabetes mellitus o de las afecciones asociadas a la diabetes mellitus.

Tal como se menciona en la presente memoria, las "afecciones asociadas a la diabetes mellitus" incluyen aquellas afecciones asociadas al estado pre-diabético, las afecciones asociadas a la diabetes mellitus propiamente dicha, y las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus. Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "afecciones asociadas al estado pre-diabético" incluye afecciones tales como resistencia a la insulina, que incluye la resistencia a la insulina hereditaria, tolerancia alterada a la glucosa, obesidad e hiperinsulinemia. Las "afecciones asociadas a la diabetes mellitus" propiamente dicha incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina, que incluye la resistencia a la insulina adquirida, y obesidad. Las afecciones adicionales asociadas a la diabetes mellitus propiamente dicha incluyen hipertensión y enfermedad cardiovascular, en especial aterosclerosis y afecciones asociadas a la resistencia a la insulina. Las afecciones asociadas a la resistencia a la insulina incluyen el síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina inducida por esteroides y la diabetes gestacional. Las "complicaciones asociadas a la diabetes mellitus" incluyen enfermedad renal, en especial enfermedad renal asociada a la diabetes tipo II, neuropatía y retinopatía. Las enfermedades renales asociadas a la diabetes tipo II incluyen nefropatía, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrítico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal de fase terminal.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El sistema de administración espaciada de fármacos se puede optimizar de manera adecuada para proporcionar un control mejorado sobre el estado patológico cuando existe un indicador fácilmente medible del estado patológico, tal como la tensión arterial, el pulso, la concentración de glucosa sanguínea, la frecuencia de micción, la presión intraocular, etc. Sin embargo, basándose en la observación clínica de los síntomas de la enfermedad junto con el perfil de la concentración sanguínea del agente terapéuticamente activo, se puede llevar a cabo de manera adecuada la optimización del sistema.

La expresión "liberación en forma de un pulso" se refiere a la liberación característica de los comprimidos y cápsulas convencionales que están desprovistos de las características de diseño que dan como resultado una liberación lenta, prolongada, controlada o retardada del agente terapéuticamente activo. Por ejemplo, en una realización particular en la que el momento predeterminado de la liberación por pulso es de aproximadamente 70 min, la "liberación del agente terapéuticamente activo en forma de un pulso" comprende la liberación de no más de un 10% del ingrediente activo a los 45 min y al menos un 70% del ingrediente activo a las 2 hrs, cuando se ensaya sometiendo a los comprimidos al ensayo de disolución de la USP mediante el uso de un tampón de pH 6,8 a 37±0,5 °C, en un aparato de tipo II de la USP a 75 rpm.

La presente invención también proporciona un método de administración de dos o más agentes antidiabéticos terapéuticamente activos que comprende administrar de manera oral a un paciente un sistema de administración espaciada de fármacos en un momento especificado antes de la ingesta de alimentos por el paciente, en el que al menos un agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso tras un retardo aproximadamente en el momento en el que se toman los alimentos, es decir, inmediatamente antes de las comidas, o en el momento de las comidas, o tras las comidas.

La presente invención, en particular, proporciona un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1 para el tratamiento de la diabetes mellitus o de las afecciones asociadas a la diabetes mellitus.



- En la presente invención, la cantidad total del ingrediente activo está contenida en una sola unidad de la composición de liberación por pulso temporizado, y está destinada a liberarse en forma de un pulso en el momento predeterminado. Un requerimiento importante para usar tales sistemas en un gran número de pacientes es que el sistema debería administrar el fármaco en forma de un pulso aproximadamente en el momento predeterminado de una manera fiable al gran número de pacientes al que se administra el sistema. Así, la ruptura del revestimiento se debería dar de manera fiable, el núcleo se debería desintegrar inmediatamente, y por lo tanto el fármaco se debería liberar en forma de un pulso de manera fiable. Por ejemplo, si en cinco a diez de cien veces los revestimientos no se abren o no se rompen aproximadamente en el momento predeterminado, sino que se rompen en un momento significativamente posterior cuando se ensayan mediante agitación a lo largo de un intervalo de condiciones de agitación y de composiciones acuosas, entonces no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en el momento predeterminado. Además, si la liberación antes de la ruptura o el momento de la ruptura se ven influidos de manera significativa por los cambios de pH, la composición de los líquidos del entorno y las condiciones de agitación, entonces no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en el momento predeterminado. Además, si se da la ruptura del revestimiento pero no se libera el agente terapéuticamente activo en forma de un pulso en todas o en algunas unidades, no se consigue de una manera fiable la liberación deseada en forma de un pulso en un momento predeterminado. La composición de liberación temporizada en el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención tiene estos atributos deseables, de manera que el revestimiento se rompe y libera en forma de un pulso el agente terapéuticamente activo de una manera fiable aproximadamente en un momento predeterminado tras la administración oral de la composición.
- En particular, en el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención, la composición de liberación por pulso temporizado se optimiza como sigue:
- la composición del núcleo es capaz de hincharse a una velocidad deseada hasta un grado suficiente,
  - la composición de revestimiento tiene la fuerza, plasticidad y permeabilidad al agua deseables de la película, y
  - se ajusta la cantidad de la composición de revestimiento aplicada,
- de manera que tras el hinchamiento del núcleo el revestimiento se rompe y libera en forma de un pulso el agente terapéuticamente activo de una manera fiable aproximadamente en el momento predeterminado tras la administración oral de la composición, en el que la manera fiable de la ruptura comprende la ruptura de 36 comprimidos de un total de 36 comprimidos aproximadamente en el momento predeterminado, cuando se ensaya sometiendo a los comprimidos a un ensayo de disolución de la USP mediante el uso de un medio acuoso a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato de tipo I o de tipo II de la USP a unas rpm seleccionadas en el intervalo de alrededor de 50 rpm a alrededor de 100 rpm. Además, en el que el tiempo predeterminado está en el intervalo de alrededor de 1 hr a alrededor de 4 hr, los 36 de los 36 comprimidos se rompen dentro de  $\pm 50\%$  del tiempo predeterminado; y en el que el tiempo predeterminado está en el intervalo de alrededor de  $>4$  hr a alrededor de 12 hr, los 36 de los 36 comprimidos se rompen dentro de  $\pm 25\%$  del tiempo predeterminado.
- En las realizaciones específicas preferidas, el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención incluye:
- Un sistema de administración espaciada de fármacos en el que el agente antidiabético en la primera composición es un agente antidiabético de biguanida, y el agente antidiabético en la segunda composición es una sulfonil urea.
  - Un sistema de administración espaciada de fármacos en el que los agentes antidiabéticos en la primera composición se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de alfa glucosidasa, una tiazolidindiona, y un secretagogo de insulina; y el agente antidiabético en la segunda composición es un secretagogo de insulina; además, en el que los secretagogos de insulina, si están presentes tanto en la primera como en la segunda composición, no son iguales.
  - Un sistema de administración espaciada de fármacos en el que el agente antidiabético en la primera composición es un agente antidiabético de biguanida, y el agente antidiabético en la segunda composición se selecciona del grupo que consiste en un secretagogo de insulina y una tiazolidindiona, opcionalmente en combinación con un inhibidor de la alfa glucosidasa.
  - Un sistema de administración espaciada de fármacos en el que el agente antidiabético en la primera composición es un agente antidiabético de biguanida, y el agente antidiabético en la segunda composición es un inhibidor de la alfa glucosidasa.

En la presente invención, la composición de liberación por pulso temporizado absorbe los líquidos del medio de uso, lo que provoca que el agente de hinchamiento del núcleo se hinche. El agente antidiabético terapéuticamente activo se libera después de que el revestimiento de liberación por pulso temporizado se rompa bajo la influencia de la presión mecánica ejercida por el hinchamiento de el/los agente(s) de hinchamiento presente(s) en el núcleo. El momento de la ruptura del revestimiento se puede controlar variando (a) el grado y la velocidad de hinchamiento del

núcleo; (b) la composición de revestimiento de liberación por pulso temporizado, mediante el uso de diferentes componentes y proporciones de estos componentes; y (c) el grosor del revestimiento.

5 El agente de hinchamiento usado en la composición de liberación por pulso temporizado se selecciona del grupo que consiste en carboximetil celulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada y glicolato de almidón sódico. Los agentes de hinchamiento preferidos tienen también una acción de mecha intensa, y son capaces de hincharse hasta varias veces su volumen original tras absorber agua del entorno.

10 La sal alcalina de la carboxialquil celulosa reticulada, es decir, carboximetil celulosa sódica reticulada, también conocida como croscarmelosa sódica o Ac-Di-Sol, está disponible comercialmente como Nymcel® ZSX, Pharmacel® XL, Primellose® o Solutab®. La cantidad de agente de hinchamiento que se puede usar depende del momento deseado de ruptura del revestimiento de liberación por pulso temporizado, la naturaleza y las cantidades de otros componentes en el núcleo, así como la composición y el grosor del revestimiento. En general, se puede usar croscarmelosa sódica como agente de hinchamiento polimérico, en una cantidad que oscila de alrededor del 0,5% a alrededor del 50% en peso del núcleo, preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 40% en peso del núcleo, más preferiblemente de alrededor del 5% a alrededor del 20% en peso del núcleo. En las realizaciones específicas preferidas, se usa croscarmelosa sódica en un intervalo de alrededor del 6% a alrededor del 10% en peso del núcleo, más preferiblemente de alrededor del 7% a alrededor del 9% en peso del núcleo.

20 También se puede usar crosprovidona o cross-PVP, el homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidinona, como polímero hidrófilo hinchable. Está disponible comercialmente como Kollidon CL y Polyplasdone XL, y tiene un peso molecular mayor de 1.000.000 Daltons. Se usa la crosprovidona en la presente invención en una cantidad que oscila de alrededor del 2% a alrededor del 5% en peso del núcleo.

25 También se puede usar glicolato de almidón sódico, la sal de sodio de carboximetil éter de almidón, como agente de hinchamiento polimérico. Tiene un peso molecular que oscila entre 500.000 y 1.000.000 Daltons, y está disponible comercialmente como Explotab y Primojel. Se puede usar el glicolato de almidón sódico en la presente invención en una cantidad que oscila de alrededor del 0,5% a alrededor del 40% en peso del núcleo, preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 40% en peso del núcleo, más preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 10% en peso del núcleo.

30 Preferiblemente, la composición de liberación por pulso temporizado en el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención contiene un agente con efecto de mecha. La expresión agente con efecto de mecha, tal como se usa en la presente memoria, implica una definición más amplia que un agente con efecto de mecha convencional, e incluye cualquier excipiente farmacéutico que proporciona una entrada de agua hacia el núcleo mediante cualquier mecanismo adecuado, preferiblemente mediante acción capilar, como es típico de los agentes con efecto de mecha convencionales. Los materiales adecuados para el uso como agentes con efecto de mecha en la composición de liberación por pulso temporizado incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, caolín, dióxido de titanio, dióxido de silicio pirogénica, alúmina, lauril sulfato sódico, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona de bajo peso molecular, bentonita, silicato de aluminio-magnesio, y similares.

35 Se usa celulosa microcristalina (CMC) en la realización preferida como agente con efecto de mecha. Está constituida por una cadena de alrededor de 250 moléculas de glucosa en forma de un microcristal, que consiste principalmente en agregados cristalinos obtenidos eliminando las regiones amorfas de una materia prima de celulosa pura mediante degradación hidrolítica con el uso de un ácido mineral. CMC tiene un peso molecular medio de alrededor de 36.000 Daltons, y está disponible en diversos grados, que difieren en la densidad aparente, el tamaño de partícula y el contenido de humedad. Está disponible comercialmente como Vivapur®, Avicel®, Vivacel®, Emcocel®, Fibrocel® y Tabulose®. Avicel® PH 102, que tiene un tamaño medio de partícula de 100 µm, es decir, un 8% o menos de las partículas se retienen en un tamiz #60 (tal como definió la ASTM, American Society for Testing and Materials), y un 45% o más de las partículas se retienen en un tamiz #200 (tal como definió la ASTM), y que tiene un contenido de humedad ≤ 5%, se usa en las realizaciones más preferidas de la composición de liberación por pulso temporizado, en una cantidad que oscila de alrededor del 2% a alrededor del 5% en peso del núcleo, más preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 3% en peso del núcleo.

50 Los compuestos solubles en agua adecuados para inducir la ósmosis, es decir, los agentes osmóticos u osmoagentes, se usan en general en el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado cuando el propio fármaco no ejerce una presión osmótica suficiente para absorber el fluido del entorno. Los osmoagentes que pueden estar presentes en el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado incluyen todos los compuestos solubles en agua farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente inertes mencionados en farmacopeas tales como la farmacopea de los Estados Unidos, así como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, edición 20, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia (2000). Se prefieren en general las sales solubles en agua farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos o inorgánicos, o compuestos orgánicos no iónicos con una elevada solubilidad en agua, p.ej. carbohidratos tales como azúcar, o aminoácidos. Los ejemplos de agentes usados para inducir la ósmosis incluyen las sales inorgánicas tales como cloruro magnésico o sulfato magnésico, cloruro de litio, sodio o potasio, hidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, dihidrogenofosfato de litio, sodio o potasio, sales de ácidos orgánicos tales como acetato sódico o potásico, succinato magnésico, benzoato sódico, citrato sódico o ascorbato sódico; carbohidratos tales como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa,

maltosa, lactosa, rafinosa; aminoácidos solubles en agua tales como glicina, leucina, alanina, o metionina; urea y similares, y las mezclas de los mismos. La cantidad de osmoagentes que se puede usar depende del osmoagente particular que se usa, y puede oscilar de alrededor del 1% a alrededor del 60% en peso del núcleo.

5 Además de los ingredientes anteriores, el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado puede con- tener opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y similares. Los ejemplos de aglutinantes usados habitualmente incluyen almidón, gelatina, carbohidratos como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; goma arábica, alginato sódico, derivados de celulosa como metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa y similares; polímeros tales como polivinil pirrolidona, Veegum, polietilén glicol, ceras y similares. La composición de liberación por pulso temporizado de la presente invención se puede optimizar para obtener una forma fiable de ruptura sin el uso de un agente con efecto de mecha. Sin embargo, se ha descubierto que el uso de un agente con efecto de mecha es útil, ya que se facilita la tarea de optimización para obtener la forma fiable de ruptura.

15 Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar en la composición de liberación por pulso temporizado incluyen talco, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de aluminio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogena- dos, dióxido de silicio coloidal, polietilén glicol, derivados de celulosa tales como carboxialquil celulosa y sus sales de álcalis, o mezclas de los mismos. Los lubricantes hidrófobos o insolubles en agua pueden reducir las propiedades de absorción de agua del núcleo, mientras los lubricantes hidrófilos o solubles en agua no lo hacen, y se prefieren. Un lubricante más preferido es el dióxido de silicio coloidal. Se puede usar una mezcla de dióxido de silicio coloidal y estearato magnésico como lubricante preferido. Las realizaciones más preferidas usan una combinación de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal como agentes con efecto de mecha, y el dióxido de silicio coloidal funciona además como lubricante. El dióxido de silicio coloidal está disponible comercialmente como Aerosil® de Degussa- Huls, Nippon y Fischer GmbH. El lubricante de dióxido de silicio coloidal preferido es Aerosil® 200, con un área su- perficial externa aproximada de 200 m<sup>2</sup>/g. Se puede usar sílice coloidal en cantidades en el intervalo de alrededor del 0,5 % a alrededor del 5% en peso del núcleo.

25 En una realización preferida, el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado se obtiene mezclando el agente terapéuticamente activo y el agente de hinchamiento con el aglutinante en un granulador mezclador rápido y granulando la mezcla. En las realizaciones más preferidas de la presente invención, solamente una parte del agente de hinchamiento total está incluido en la composición, y el resto se mezcla en la etapa de lubricación con los gránulos secados. Los gránulos obtenidos mediante el uso de un disolvente de granulación adecuado se muelen en húmedo a través de un tamiz y después se secan en un secador de lecho fluidizado a 40-50 °C hasta un contenido de humedad del 2-3%. Los gránulos secos se muelen después a través de un tamiz de 2 mm y se mezclan con uno o más lubricantes y el agente con efecto de mecha. En las realizaciones más preferidas, como se describió ante- riormente, la parte restante del agente de hinchamiento se mezcla en esta etapa. Los gránulos lubricados se pueden rellenar en cápsulas de gelatina dura, o se pueden comprimir para obtener los comprimidos o los núcleos comprimi- dos.

Los núcleos/cápsulas comprimidos que comprenden el agente terapéuticamente activo se cubren con una composi- ción de revestimiento que comprende una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua en el que se usa etil celulosa como polímero insoluble en agua, y se usa hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como polímero soluble en agua. La mezcla se usa en una proporción de pesos de etil celulosa : HPMC, de 6:3 a 9:3.

40 Los núcleos/cápsulas comprimidos que contienen el agente terapéuticamente activo se revisten con la disolución de revestimiento, que comprende polímeros que forman películas en un sistema adecuado de disolventes, hasta un aumento de peso definido, y el grosor del revestimiento depende del momento predeterminado de liberación del agente activo. El material de revestimiento se puede aplicar mediante cualquier procedimiento que proporcione una película continua de un grosor esencialmente uniforme. Un método de revestimiento implica hacer rotar un lecho de núcleos sin revestir en una bandeja de revestimiento de comprimidos convencional, y aplicar una disolución o dis- persión del agente de revestimiento en un disolvente adecuado vertiendo o pulverizando la disolución sobre los núcleos en movimiento. También se pueden emplear otros procedimientos de revestimiento tales como el revesti- miento en lecho fluido, el revestimiento con pulverización vertical, y similares. Los núcleos revestidos se secan ex- poniéndolos a aire caliente y seco y se pueden curar, si es necesario, mediante secado, cocción o secado forzado. El núcleo comprimido se reviste con una disolución de etil celulosa : HPMC hasta un aumento de peso en el intervalo del 2% al 20% en peso del núcleo comprimido, preferiblemente de alrededor del 5% a alrededor del 10% en peso del núcleo; más preferiblemente de alrededor del 9% a alrededor del 10% en peso del núcleo comprimido. Los núcleos se revisten en una bandeja de revestimiento perforada automatizada, seguido por el secado y el curado de los nú- cleos revestidos en un secador de estanterías durante 24 horas a 40-50 °C.

55 La presente invención cubre cualquier sistema de administración espaciada de fármacos en el que la primera com- posición que comprende el agente antidiabético terapéuticamente activo, y la segunda composición que comprende el agente antidiabético terapéuticamente activo, están separadas físicamente, o compartimentadas, de forma que se consiguen velocidades de liberación diferentes de los dos agentes activos. Tal separación, o compartimentación, puede ser a escala macro, por ejemplo, estando los agentes incorporados en unidades distintas (tales como com- primidos, polvos, gránulos, esferas, etc.) para la administración simultánea o secuencial, o la separación de los agentes puede ser a escala micro, por ejemplo, estando los agentes presentes dentro de la misma unidad. Dos

60

unidades distintas, cuando están presentes, se forman en un sistema de administración espaciada de fármacos de una sola unidad colocándolas en cápsulas.

En el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención, la primera y la segunda composiciones pueden estar en forma de multiparticulados tales como partículas, esferas o gránulos, o pueden estar presentes en forma de capas de comprimidos concéntricos o laminares o en forma de unidades simples tales como un comprimido. Los multiparticulados se pueden producir mediante cualquiera de los métodos convencionales, que incluyen la mezcla, granulación, extrusión, esferonización, formación de capas en microglóbulos, etc., y otros métodos diversos conocidos para una persona experta en la técnica. Se puede obtener un núcleo de comprimido comprimiendo los multiparticulados en un troquel de comprimidos. Los multiparticulados o comprimidos revestidos de la primera composición y los multiparticulados o comprimidos sin revestir de la segunda composición se pueden colocar en cápsulas. De manera alternativa, los comprimidos de la primera composición se pueden rodear con la segunda composición y comprimirlos en un aparato de revestimiento de comprimidos, o se puede comprimir una segunda capa de la segunda composición sobre la primera composición comprimida para formar comprimidos bicapa.

La segunda composición usada en el sistema de administración espaciada de fármacos está en forma de multiparticulados o comprimidos, que se pueden colocar en cápsulas junto con la primera composición de liberación por pulso temporizado. De manera alternativa, los comprimidos de la primera composición de liberación por pulso temporizado se pueden rodear con la segunda composición y comprimirlos en un aparato de revestimiento de comprimidos para obtener una única forma farmacéutica unitaria con una composición de núcleo de liberación por pulso temporizado y una composición de revestimiento de liberación inmediata que comprende el agente terapéuticamente activo de la segunda composición. La segunda composición se puede incluir en el sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención de diferentes maneras. Se pueden obtener multiparticulados del agente terapéuticamente activo de la segunda composición mezclando el agente con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como aglutinantes, rellenos, desintegrantes y similares, o granulando adicionalmente la mezcla. Los gránulos así obtenidos se secan y se lubrican con uno o más lubricantes.

La capa de liberación inmediata de la segunda composición se puede introducir mezclando el agente antidiabético terapéuticamente activo con adyuvantes farmacéuticos tales como agentes que forman películas, plastificantes y similares, en un disolvente adecuado o sistema de disolventes, y revistiendo la composición de liberación por pulso temporizado, mediante el uso de métodos de revestimiento convencionales conocidos para una persona experta en la técnica. Los ejemplos de agentes que forman películas que se pueden usar en la presente invención incluyen derivados de celulosa tales como acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil etilcelulosa, etil celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, ésteres de ácido metacrílico/metacrilato, poli(acetato-ftalato de vinilo), shellac y similares, o mezclas de los mismos. Se usa hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como agente que forma películas preferido junto con el agente terapéuticamente activo en la presente invención, en una cantidad que oscila de alrededor del 2% a alrededor del 20% en peso de la composición de liberación por pulso temporizado, más preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 5% en peso de la composición. Los ejemplos de plastificantes que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero sin limitación, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, sorbitol, triacetina, dietil ftalato, aceite mineral, petrolato, lanolina y similares. En una realización preferida de la presente invención, se usa polietileno glicol (PEG) 4000 como plastificante en una cantidad que oscila del 0% a alrededor del 5% en peso del núcleo, más preferiblemente de alrededor del 0,1% a alrededor del 1% en peso del núcleo. El agente terapéuticamente activo, HPMC y PEG 4000 se mezclan en un disolvente o sistema de disolventes adecuados. La disolución así obtenida se usa para revestir el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado hasta un aumento de peso deseado, en una bandeja de revestimiento de comprimidos convencional. Los comprimidos se secan después en un secador de estanterías a una temperatura de 40-50 °C durante 24 horas.

El sistema de administración espaciada de fármacos se diseña para permitir la liberación inmediata de al menos un agente antidiabético terapéuticamente activo y la liberación retardada de al menos un agente antidiabético terapéuticamente activo.

La presente invención se describe adicionalmente con referencia a una realización específica en la que un agente antidiabético que se libera inmediatamente tras la administración oral es un agente antidiabético de biguanida y un agente antidiabético que se libera en forma de un pulso tras un tiempo predeterminado tras la administración es una sulfonil urea; sin embargo, esto se supone solamente con fines ilustrativos, y no pretende de ningún modo limitar el espíritu y el alcance de la presente invención.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos de biguanida que se pueden usar en la presente invención incluyen metformina, fenformina y buformina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de sulfonil ureas que se pueden usar en la presente invención incluyen acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glipizida, gliburida (glibenclamida), glimepirida, gliclazida, glibornurida, gliquidona, glisoxepida, glihexamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, y similares.

Las cantidades del agente antidiabético de biguanida y de la sulfonil urea se seleccionan de manera que la combinación proporciona beneficios óptimos en casos de diabetes mellitus o de afecciones asociadas a la diabetes mellitus,

a la vez que se reducen los efectos indeseados. La patente RE 37330 reivindica el uso de una combinación de glibenclamida y metformina en un método de tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente, en una proporción de 1:100. Los resultados del estudio clínico mencionado en la patente RE 37330 indican que la dosis diaria máxima de sulfonil urea considerada óptima para los casos más graves, apenas controlables, es 15 mg. Sin embargo, dicha dosis tiene que combinarse con una dosis diaria máxima de biguanida de 1500 mg para obtener un efecto terapéutico máximo junto con una reducción de los efectos indeseados. La patente reivindica el uso de una combinación en otras proporciones, tales como aquellas que tienen una proporción de pesos de 1:160 a 1:200.

En las realizaciones preferidas, la sulfonil urea usada en la segunda composición es glipizida. Aún en otra realización preferida, la sulfonil urea de la segunda composición es glibenclamida. Metformina, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de hidrocloreto, se usa como agente antidiabético preferido de biguanida en la presente invención. El hidrocloreto de metformina y glipizida se usan preferiblemente en una proporción de pesos de hidrocloreto de metformina respecto de glipizida que oscila de alrededor de 250:1 a alrededor de 50:1. Glipizida se usa en una cantidad que oscila de alrededor de 2 mg a alrededor de 15 mg, mientras el hidrocloreto de metformina se usa en una cantidad que oscila de alrededor de 200 mg a alrededor de 1,5 gm. Por ejemplo, el sistema de administración espaciada de fármacos unitario comprende 250 mg de hidrocloreto de metformina y 2,5 mg de glipizida, o 850 mg de hidrocloreto de metformina y 5 mg de glipizida, o 1 g de hidrocloreto de metformina y 10 mg de glipizida. En las realizaciones preferidas, el sistema de administración espaciada de fármacos unitario comprende 500 mg de hidrocloreto de metformina y 5 mg de glipizida. La combinación de hidrocloreto de metformina-glibenclamida se usa en una proporción en peso de hidrocloreto de metformina respecto de glibenclamida que oscila de alrededor de 250:1 a alrededor de 50:1, más preferiblemente en una proporción de 100:1. Glibenclamida se usa en una cantidad que oscila de alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg, mientras el hidrocloreto de metformina se usa en una cantidad que oscila de alrededor de 200 mg a alrededor de 1,5 gm. En las realizaciones preferidas, el sistema de administración espaciada de fármacos unitario comprende 250 mg de hidrocloreto de metformina y 1,25 mg de glibenclamida, o 5000 mg de hidrocloreto de metformina y 2,5 mg de glibenclamida, más preferiblemente 250 mg de hidrocloreto de metformina y 2,5 mg de glibenclamida, aún más preferiblemente 500 mg de hidrocloreto de metformina y 5 mg de glibenclamida.

Los siguientes ejemplos no limitan el alcance de la invención, y se presentan como ilustraciones.

#### Ejemplo 1

El sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención se obtiene como se menciona en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%) p/p.
<b>A. Gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata -</b>		
Glipizida	5,0	6,67
Celulosa microcristalina (CMC)	13,0	17,33
Monohidrato de lactosa	51,175	68,23
Polivinil pirrolidona (PVP K-30)	1,5	2,0
Glicolato de almidón sódico	3,5	4,67
Lauril sulfato sódico	0,075	0,1
Estearato de magnesio	0,75	1,0
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>
<b>B. Núcleo de biguanida de liberación retardada-</b>		
<b>Núcleo -</b>		
Hidrocloreto de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (en forma de pasta de almidón del 10%)	17,0	2,83

Celulosa microcristalina (CMC)	13,5	2,25
Dióxido de silicio coloidal	13,5	2,25
Estearato de magnesio	6,0	1,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Revestimiento -</b>		
Etil celulosa	40,7	revestido hasta un aumento de peso del 9,5% en peso del núcleo.
Hidroxipropil metilcelulosa	16,3	

5 Los gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata se obtuvieron tamizando glipizida, monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina (CMC) y glicolato de almidón sódico a través de un tamiz # 40 (tal como definió la American Society for Testing and Materials, ASTM) y mezclando de manera adecuada los polvos. Se usó una disolución de PVP K-30 en agua para granular la mezcla de polvos secos. Los gránulos así obtenidos se secaron hasta un contenido de humedad de no más del 3%. Estos gránulos se hicieron pasar después a través de un tamiz # 25 (tal como definió la ASTM). Los gránulos se mezclaron finalmente con talco y estearato magnésico para obtener los gránulos finales. El método de preparación del núcleo de biguanida de liberación retardada incluyó el tamizado de hidrocloreuro de metformina y croscarmelosa sódica a través de un tamiz adecuado y la mezcla de éstos en un granulador mezclador rápido. La mezcla de polvo seco se granuló después mediante el uso de una pasta de almidón del 10%, seguido por molienda húmeda de la masa húmeda por medio de un molino Fitz. Los gránulos así obtenidos se secaron hasta un contenido de humedad del 3-4%. Los gránulos secos se muelen después en un molino Fitz a través de un tamiz de 1,5 mm, seguido por el tamizado de los gránulos a través de un tamiz # 16 (tal como definió la ASTM). Estos gránulos de hidrocloreuro de metformina se mezclaron después con CMC, dióxido de silicio coloidal y estearato magnésico, y la mezcla lubricada así obtenida se comprimió en un aparato de compresión rotatoria mediante el uso de punzones de forma oblonga. Los comprimidos se revistieron después en una bandeja de revestimiento convencional mediante el uso de una disolución de etil celulosa y HPMC en una mezcla de metanol y diclorometano.

10 El núcleo de biguanida de liberación retardada se mezcló después con 75 mg de los gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata y se encapsuló en una cápsula de gelatina dura de tamaño '0'. La composición de biguanida de liberación retardada y 75 mg de gránulos de sulfonil urea se sometió a estudios de disolución mediante el uso de un tampón de pH 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato de tipo II de la USP (rpm = 75). El perfil de liberación para metformina se registra en la Tabla 2 siguiente, mientras el de glipizida se registra en la Tabla 3 siguiente. El tiempo de ruptura del revestimiento de liberación por pulso temporizado en el núcleo de biguanida se observó para 30 comprimidos, que se sometieron al ensayo de disolución. Se descubrió que todos los comprimidos se abrieron de manera fiable de alrededor de 1 hora a alrededor de 1,3 horas tras el inicio del ensayo de disolución.

25

**Tabla 2**

Tiempo (mins)	% de metformina liberada ( $\pm$ D.E.)
45	1 $\pm$ 0,5
105	91 $\pm$ 6,89
120	98 $\pm$ 4,26

**Tabla 3**

Tiempo (min)	% de glipizida liberada ( $\pm$ D.E.)
45	88 $\pm$ 2,19

Los comprimidos se ensayaron en diferentes medios, mediante el uso de diferentes condiciones de pH y aparatos, y se registró el tiempo de apertura. Las observaciones se registran en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Nº	Medio usado	Condiciones usadas	Tiempo de apertura de 6 comprimidos (horas.min)
1.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, rpm de 100	1.08, 1.25, 1.13, 1.16, 1.02, 1.12
2.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, rpm de 100	1.04, 1.14, 1.18, 1.09, 1.09, 1.25
3.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, rpm de 100	1.23, 1.05, 0.59, 1.12, 0.58, 1.25
4.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, rpm de 100	1.18, 1.26, 1.24, 1.01, 1.12, 1.06
5.	pH 6,8	Aparato de tipo II de la USP, rpm de 75	1.28, 1.30, 1.21, 1.17, 1.09, 1.03
6.	HCl 0,1 N	Aparato de tipo II de la USP, rpm de 75	1.07, 1.18, 1.21, 1.10, 1.03, 1.30
7.	pH 6,8	Aparato de tipo II de la USP, rpm de 50	1.02, 1.39, 1.28, 1.21, 1.03, 1.26
8.	HCl 0,1 N	Aparato de tipo II de la USP, rpm de 50	1.24, 1.10, 1.05, 1.12, 1.29, 0.50

## Ejemplo 2

El sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención se obtiene como se menciona en la Tabla 5 siguiente.

5

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%) p/p.
<b>A. Gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata -</b>		
Glipizida	5,0	6,67
Monohidrato de lactosa	64,175	85,56
Glicolato de almidón sódico	3,5	4,67
Polivinil pirrolidona (PVP K-30)	1,5	2,0
<b>A. Gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata -</b>		
Lauril sulfato sódico (LSS)	0,075	0,1
Estearato de magnesio	0,75	1,0
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>
<b>B. Núcleo de biguanida de liberación retardada</b>		
<b>Núcleo -</b>		
Hidrocloruro de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (en forma de pasta de almidón del 10%)	17,0	2,83
Celulosa microcristalina (CMC)	13,5	2,25

Dióxido de silicio coloidal	13,5	2,25
Estearato de magnesio	6,0	1,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Revestimiento -</b>		
Etil celulosa	42,0	revestido hasta un aumento de peso del 9,8% en peso del núcleo.
Hidroxipropil metilcelulosa	16,8	

5 Los gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata se obtuvieron tamizando glipizida, monohidrato de lactosa y CMC a través de un tamiz # 40 (tal como definió la American Society for Testing and Materials, ASTM) y mezclando de manera adecuada los polvos. Se usó una disolución de PVP K-30 y LSS en agua para granular la mezcla de polvos secos. El resto del procedimiento es igual que para el Ejemplo 1 anterior. Los núcleos de biguanida de liberación retardada se prepararon también de acuerdo con el método proporcionado en el Ejemplo 1 anterior.

10 Los gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata (75 mg) se mezclaron con el núcleo de biguanida de liberación retardada, y la mezcla se encapsuló. La composición de biguanida de liberación retardada y los gránulos de sulfonil urea se sometieron a estudios de disolución mediante el uso de un tampón de pH 6,8 a 37±0,5 °C, en un aparato de tipo II de la USP (rpm = 75). El perfil de liberación para metformina se registra en la Tabla 6 siguiente, mientras el de glipizida se registra en la Tabla 7 siguiente. El tiempo de ruptura para el revestimiento de liberación por pulso temporizado en el núcleo de biguanida se observó para 30 comprimidos, que se sometieron al ensayo de disolución. Se descubrió que todos los comprimidos se abrieron de manera fiable de alrededor de 1 hora a alrededor de 1,3 horas tras el inicio del ensayo de disolución.

Tabla 6

Tiempo (min)	% de metformina liberada
45	1
120	91 ± 5,33

15

Tabla 7

Tiempo (min)	% de glipizida liberada
45	98 ± 1,55

Los comprimidos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 2 de la presente invención se ensayaron en agua, mediante el uso de diferentes condiciones de pH y aparatos, y se registró el tiempo de apertura. Las observaciones se registran en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8

Nº	Medio	Condiciones usadas	Tiempo de apertura de 6 comprimidos (horas.min)
1.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, con rpm de 100	1.15, 1.04, 1.16, 1.13, 1.21, 1.16
2.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, con rpm de 100	1.37, 1.18, 1.20, 1.12, 1.00, 1.15
3.	pH 6,8	Aparato de tipo I de la USP, con rpm de 100	1.02, 1.15, 1.07, 1.10, 1.15, 0.53
4.	HCl 0,1 N	Aparato de tipo II de la USP, con rpm de 75	1.11, 1.10, 0.50, 0.58, 0.59, 0.45
5.	pH 6,8	Aparato de tipo II de la USP, con rpm de 50	1.00, 1.09, 0.55, 1.09, 1.09, 1.22
6.	HCl 0,1 N	Aparato de tipo I de la USP, con rpm de 100	1.02, 1.00, 1.23, 1.23, 1.26, 1.01



**Ejemplo 3**

El sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención se obtiene como se menciona en la Tabla 9 siguiente.

**Tabla 9**

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%) p/p.
<b>A. Gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata -</b>		
Glibenclamida	5,0	6,67
Monohidrato de lactosa	64,175	85,48
Glicolato de almidón sódico	3,5	4,67
Polivinil pirrolidona (PVP K-30)	1,5	2,0
Lauril sulfato sódico (LSS)	0,075	0,1
Estearato de magnesio	0,75	1,0
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,0</b>
<b>B. Núcleo de biguanida de liberación retardada-</b>		
<b>Núcleo -</b>		
Hidrocloruro de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (en forma de pasta de almidón del 10%)	17,0	2,83
Celulosa microcristalina (CMC)	13,5	2,25
Dióxido de silicio coloidal	13,5	2,25
Estearato de magnesio	6,0	1,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Revestimiento -</b>		
Etil celulosa	42,0	revestido hasta un aumento de peso del 9,8% en peso del núcleo.
Hidroxipropil metilcelulosa	16,8	

- 5 El sistema de administración espaciada de fármacos se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 2. Los gránulos de sulfonil urea de liberación inmediata (75 mg) se mezclaron con el núcleo de biguanida de liberación retardada, y la mezcla se encapsuló.

- 10 La composición de biguanida de liberación retardada y los gránulos de sulfonil urea se sometieron a estudios de disolución. El perfil de liberación de metformina es similar al obtenido en el Ejemplo 2 anterior. Los estudios de disolución de glibenclamida se llevaron a cabo mediante el uso de tampón tris 0,025 M de pH 9,01 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato de tipo II de la USP (rpm = 50) y se registraron en la Tabla 10 siguiente.

**Tabla 10**

Tiempo (min)	% de glibenclamida liberada
15	93 ± 2,09
30	95 ± 1,72
45	96 ± 1,53

**Ejemplo 4**

El sistema de administración espaciada de fármacos de la presente invención se obtiene como se menciona en la Tabla 11 siguiente.

**Tabla 11**

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%) p/p.
<b>A. Gránulos de liberación inmediata -</b>		
Maleato de rosiglitazona (equivalente a 8 mg de base de rosiglitazona)	10,6	11,04
Monohidrato de lactosa	78,09	81,25
Glicolato de almidón sódico	4,5	4,69
PVPK-30	1,92	2,0
Estearato de magnesio	0,96	1,0
<b>Total</b>	<b>95,98</b>	<b>99,98</b>
<b>B. Núcleo de biguanida de liberación retardada-</b>		
<b>Núcleo -</b>		
Hidrocloruro de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (en forma de pasta de almidón del 10%)	17,0	2,83
Celulosa microcristalina (CMC)	13,5	2,25
Dióxido de silicio coloidal	13,5	2,25
Estearato de magnesio	6,0	1,0
<b>Total</b>	<b>600,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Revestimiento -</b>		
Etil celulosa	42,0	revestido hasta un aumento de peso del 9,8% en peso del núcleo.
Hidroxipropil metilcelulosa	16,8	

5 El sistema de administración espaciada de fármacos se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 2. Los gránulos de maleato de rosiglitazona de liberación inmediata se mezclaron con el núcleo de biguanida de liberación retardada y la mezcla se encapsuló.

10 La composición de biguanida de liberación retardada y los gránulos de maleato de rosiglitazona se sometieron a estudios de disolución. El perfil de liberación de metformina es similar al obtenido en el Ejemplo 2 anterior. Se llevaron a cabo estudios de disolución para maleato de rosiglitazona mediante el uso de HCl 0,1 N a 37±0,5 °C, en un aparato de tipo II de la USP (rpm = 50), y se registraron en la Tabla 12 siguiente.

**Tabla 12**

Tiempo (min)	% de rosiglitazona liberada
10	97 ± 2,72
20	96 ± 3,00
30	96 ± 2,82

**Ejemplo 5**

El núcleo de biguanida de liberación retardada de la presente invención se sometió a estudios radiológicos para determinar la ruptura del revestimiento in vivo. Se usaron las composiciones del Ejemplo 2, con la adición de 25 mg de sulfato de bario en el núcleo, para los estudios radiológicos. Los núcleos de los comprimidos de metformina de liberación retardada que contenían sulfato de bario se prepararon de acuerdo con el método proporcionado en el Ejemplo 1 anterior, y el sulfato de bario se mezcló con la pasta de almidón para asegurar su distribución uniforme en el núcleo.

Se llevó a cabo un estudio abierto de dosis única mediante el uso de seis voluntarios sanos de sexo masculino. Los sujetos se sometieron a ayuno durante la noche antes de la dosificación, y durante 4 horas después. Se prohibió beber agua durante las 2 horas antes de la dosificación y 2 horas después. Se administró un único núcleo de comprimido de metformina de liberación retardada que contenía sulfato de bario a cada voluntario como producto de ensayo junto con 240 ml de agua. Se proporcionaron comidas estándar 4 horas tras la dosificación. Se tomaron imágenes de rayos X en los siguientes momentos tras la dosificación: 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. El resultado del seguimiento radiológico en los intervalos de tiempo anteriormente mencionados se proporciona en la Tabla 13 siguiente.

**Tabla 13**

Vol. Nº	Posición del comprimido (minutos)				
	30	45	60	75	90
1	Intestino delgado proximal (intacto)	Intestino delgado proximal (intacto)	Oscuro (intacto)	Hipocondrio izquierdo del colon (intacto)	Completamente desaparecido
2	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
3	Intestino delgado (intacto)	Intestino delgado (intacto)	Oscuro	Intestino delgado (intacto)	Completamente desaparecido
4	Fondo del estómago (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Asa del yeyuno proximal (desintegrándose)
5	Asa del yeyuno distal (intacto)	Asa del íleo proximal (intacto)	Asa del íleo (desintegrándose)	Asa del íleo (desintegrándose)	Completamente desaparecido
6	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Ángulo duodenoyeyunal (intacto)	Duodeno distal (desintegrándose)	Completamente desaparecido

Como se observa en la Tabla 13 anterior, el comprimido no se detectó en el voluntario nº 2, quizás debido a una cantidad insuficiente de sulfato de bario en el núcleo. En cuatro de los cinco voluntarios restantes, el comprimido se desintegró completamente en 90 minutos, y en el voluntario nº 4 el comprimido comenzó a desintegrarse a los 90 minutos.

**Ejemplo 6****Ejemplo Comparativo 1**

Este ejemplo ilustra el procedimiento de optimización de la composición para obtener, aproximadamente en el momento predeterminado, una manera fiable de ruptura del revestimiento.

Se prepararon núcleos de comprimidos según la composición proporcionada en la Tabla 14. El tiempo de ruptura del revestimiento seleccionado como objetivo fue de 1 hr.

Tabla 14

Ingredientes	Cantidad (mg)
Hidrocloruro de metformina	500,0
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	34,5
PVP K-90F	10,0
Estearato de magnesio	5,5
<b>Total</b>	<b>550,0</b>

Los núcleos anteriores se revistieron con una combinación de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa disuelta en un sistema de disolventes de cloruro de metileno : metanol (4:1). Se varió la proporción de etilcelulosa respecto de hidroxipropil metilcelulosa para estudiar su efecto sobre el tiempo de ruptura del revestimiento. Cuando la proporción fue 9:2 y el aumento de peso tras el revestimiento fue del 4% en peso del peso total del núcleo, el tiempo de ruptura del revestimiento fue de alrededor de 2 horas. Se podría disminuir el tiempo de ruptura del revestimiento disminuyendo la cantidad de revestimiento aplicada. Sin embargo, a una proporción de etilcelulosa respecto de hidroxipropil metilcelulosa de 9:2, el tiempo de ruptura del revestimiento fue sensible a este factor, y esto podría conducir a un tiempo de ruptura del revestimiento que cambia con las variaciones de la cantidad de revestimiento aplicada de lote en lote. Se descubrió que con un pequeño cambio del aumento de peso del 4% al 3% tras el revestimiento, el tiempo de ruptura del revestimiento disminuyó hasta 45-60 minutos. El incremento de la proporción de hidroxipropil metilcelulosa disminuyó el tiempo de ruptura del revestimiento. Se estudió la proporción de etilcelulosa respecto de hidroxipropil metilcelulosa en el intervalo de 8:3 a 7:3, y se descubrió sorprendentemente que a estas proporciones se obtuvo un tiempo de ruptura del revestimiento de alrededor de 1 hr, y el tiempo de ruptura del revestimiento no fue sensible a la cantidad de revestimiento aplicada. Sin embargo, el revestimiento no se rompió de una manera fiable, tal como es evidente a partir de los resultados del estudio del ensayo de disolución para el tiempo de ruptura del revestimiento proporcionados en la Tabla 15 siguiente. El ensayo se llevó a cabo en un aparato de tipo II de la USP en un tampón de pH 6,8 a 50 rpm.

Tabla 15

% de aumento de peso tras la aplicación de un revestimiento de EC: HPMC en una proporción 7,5:3	Nº de comprimidos ensayados	Tiempo de apertura (minutos)
9%	18	60, 53, 60, $\geq 135$ , 60, 58, 48, 50, $\geq 135$ , 50, 75, 55, 65, 64, 55, 55, 55, 48
11%	18	90, 71, 78, 80, $\geq 150$ , 79, 60, 66, 73, 60, 91, 70, 76, 85, <u>no se abrió</u> , 76, 76, <u>no se abrió</u>
14,6%	6	66, 65, 78, <u>180</u> , 86, 60

Se observa que, como promedio, el tiempo de ruptura del revestimiento cumple el tiempo de ruptura seleccionado como objetivo de aproximadamente 1 hr, sin embargo, la fiabilidad de la ruptura es baja ya que en algunos comprimidos la ruptura del revestimiento se prolonga excesivamente. Después, la composición de revestimiento se mantuvo fija y la composición del núcleo se optimizó, por ejemplo, con las composiciones de los Ejemplos 1 y 2, para conseguir una ruptura del revestimiento y una liberación del fármaco de una manera fiable.

#### 25 Ejemplo Comparativo 2

Se genera el siguiente ejemplo de acuerdo con el Ejemplo 1 de la patente europea 408496, equivalente al documento IE 902533. Los comprimidos se hicieron de acuerdo con la siguiente fórmula de la Tabla 16 a continuación-

Tabla 16

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
<b>Núcleo</b>	
Diclofenac sódico	50 mg
Polivinilpirrolidona (reticulada)	100 mg
Cloruro sódico	50 mg
Aerogel de sílice (Aerosil® 200)	7 mg
Estearato de magnesio	3 mg
<b>Revestimiento</b>	
Acetato de celulosa (que contiene un 32% de acetilo)	31 mg
Acetato de celulosa (que contiene un 32.9% de acetilo)	32,33 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3,33 mg

5 Los componentes del núcleo se mezclaron en un mezclador de tambor y se comprimieron en una prensa de comprimidos mediante el uso de un punzón cóncavo de 8 mm. Los componentes del revestimiento se disolvieron en una mezcla de cloruro de metileno y metanol. Esta disolución se usó para revestir los núcleos mediante un método de lecho fluidizado. Se obtuvieron tres lotes diferentes revistiendo los núcleos hasta un aumento de peso del 4% y 9,8% (en peso del núcleo). Después se secaron los comprimidos durante 48 horas.

Los comprimidos obtenidos mediante esta fórmula se ensayaron en 900 ml de agua a 37 °C, y se registra el tiempo de apertura en la Tabla 17 siguiente.

Tabla 17

Revestimiento (% en peso del núcleo)	Observaciones	Tiempo de apertura seleccionado como objetivo de acuerdo con la Tabla 1 del Ejemplo 1 del documento IE 902533
4% (antes de secar)	Un comprimido de se abrió aproximadamente a los 45 minutos. Los comprimidos restantes no se abrieron hasta 3 horas y 20 minutos.	65 minutos
4% (después de secar durante 48 horas a 40 °C)	Un comprimido se abrió aproximadamente a los 30 minutos, y otro se abrió aproximadamente a los 50 minutos. Los comprimidos restantes no se abrieron hasta 2 horas y 15 minutos.	65 minutos
9,8%	Ningún comprimido se abrió hasta 2 horas y 56 minutos.	120 minutos

10 Las observaciones anteriores indican que los comprimidos obtenidos mediante la fórmula mencionada en el documento IE 902533 no proporcionan la apertura de los comprimidos en un momento predeterminado específico, tal como se reivindica en la reivindicación principal de la patente, de una manera fiable.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración espaciada de fármacos diseñado para proporcionar un control deseado sobre un estado patológico, que comprende
- 5 a. una composición que comprende uno o más primer(os) agente(s) antidiabético(s) terapéuticamente activo(s), y
- b. una composición de liberación por pulso temporizado que comprende
- un núcleo que comprende uno o más segundo(s) agente(s) antidiabético(s) terapéuticamente activo(s) y un agente de hinchamiento, en el que el agente de hinchamiento se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona y glicolato de almidón sódico; y
- 10 un revestimiento que rodea el núcleo, y dicha composición de revestimiento comprende una mezcla de un polímero soluble en agua y un polímero insoluble en agua, en el que el polímero insoluble en agua es etil celulosa, y se usa hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como el polímero soluble en agua, en el que el polímero insoluble en agua y el polímero soluble en agua se usan en una proporción de 6:3 a 9:3 para conseguir una liberación por pulso, y en el que la composición de revestimiento es del 2% al 20% en peso de la composición del núcleo;
- 15 en el que al menos un primer agente terapéuticamente activo se libera inmediatamente tras la administración oral del sistema de administración espaciada de fármacos, y al menos un segundo agente terapéuticamente activo se libera en forma de un pulso en un momento predeterminado tras la administración oral, en el que los dos o más agentes terapéuticamente activos actúan sobre el estado patológico mediante mecanismos similares o diferentes, pero complementarios, para controlar los síntomas de la enfermedad, o un indicador medible del estado patológico, y en el que el primer y el segundo agentes terapéuticamente activos no son iguales, en el que tras el hinchamiento del núcleo el revestimiento se rompe y libera el agente terapéuticamente activo de una manera fiable en un momento predeterminado tras la administración oral de la composición.
- 20 2. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1 en el que el núcleo comprende además compuesto(s) soluble(s) en agua para inducir la ósmosis.
3. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1, en el que el núcleo comprende además un agente con efecto de mecha.
- 25 4. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 3, en el que el agente con efecto de mecha se selecciona de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal.
5. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 4, en el que el núcleo comprende además almidón.
- 30 6. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1, en el que la composición de revestimiento es del 2% al 10% en peso de la composición.
7. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 1, en el que la composición de revestimiento es del 5% al 20% en peso de la composición del núcleo.
- 35 8. Un sistema de administración espaciada de fármacos según la reivindicación 6, en el que la composición de revestimiento es del 5% al 10% en peso de la composición del núcleo.