

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 066**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04729170 .3**

96 Fecha de presentación: **23.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1631251**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **COMPRESO DE LIBERACIÓN RETARDADA CON GEOMETRÍA DE NÚCLEO DEFINIDA.**

30 Prioridad:
24.04.2003 GB 0309342

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2011

73 Titular/es:
**JAGOTEC AG
EPTINGERSTRASSE 51
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:
**VERGNAULT, Guy;
GRENIER, Pascal y
DRAGAN, Christophe**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 066 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

Comprimido de liberación retardada con geometría de núcleo definida

5 La presente invención se refiere a un comprimido que comprende un núcleo que contiene una sustancia farmacológica y un recubrimiento que se aplica a dicho núcleo por medio de técnicas de recubrimiento por compresión. El comprimido puede contener todo tipo de sustancias farmacológicas, si bien es particularmente adecuado para la administración de aquellos que se liberan ventajosamente sólo después de un tiempo de retardo predeterminado después de la administración. Los comprimidos son particularmente adecuados para la administración de glucocorticoesteroides seleccionados de prednisona, prednisolona o metilprednisolona.

10 La investigación en el campo cronofarmacológico ha puesto de manifiesto la importancia de los ritmos biológicos en la terapia farmacológica. Con mucha frecuencia, no pueden conseguirse unos resultados clínicos óptimos si un fármaco se libera constantemente después de su ingestión. Éste es particularmente el caso si los síntomas de una enfermedad presentan variaciones circadianas. En tales casos, la liberación del fármaco debe variar de una forma que sea afín a esas variaciones para que las concentraciones de fármaco en plasma estén a un nivel terapéutico óptimo sólo cuando se requiere tratar los síntomas de un estado patológico.

15 En particular, si los síntomas de una enfermedad se hacen evidentes por la noche, o en las primeras horas después de despertar, el momento en el que un paciente debe tomar su medicación con el fin de obtener el mejor resultado clínico requiere una consideración detallada. Por ejemplo, la mayoría de los ataques asma se producen en las primeras horas de la mañana, por ejemplo, de las 4 a.m. a las 6 a.m. Esto es el resultado de ritmos circadianos complejos tales como la secreción de hidrocortisona y de adrenalina. Las cardiopatías isquémicas se producen en la mayoría de los casos durante la noche o en las primeras horas de vigilia alrededor de la hora del desayuno. La rigidez y el dolor que se asocian a la artritis reumatoide y a la osteoartritis se producen en las primeras horas de vigilia, lo que se cree que se produce como resultado de la secreción de IL-6 en las primeras horas de la mañana, por ejemplo, de alrededor de las 2 a.m. a las 4 a.m.

20 Con las formas farmacéuticas de liberación inmediata convencionales, la sincronización de la administración de fármacos con un ritmo circadiano nocturno responsable de los síntomas que experimenta un paciente requieren que haya que perturbar el sueño de un paciente para que tome un medicamento durante las primeras horas de la mañana con el fin de lograr el resultado clínico más eficaz. Por supuesto que esto sería muy poco conveniente para un paciente.

25 En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de proporcionar formas farmacéuticas que puedan tomarse a una hora conveniente antes de la hora de acostarse, que liberen una dosis efectiva de una sustancia farmacológica sólo después de un tiempo de retardo predeterminado con el fin de sincronizar las concentraciones de fármaco en plasma máximas con un ritmo circadiano particular.

30 Además, particularmente en relación con sustancias farmacológicas que tienen una ventana de absorción estrecha, o en el caso de sustancias farmacológicas que están adaptadas para tratar un estado local en el colon tal como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el SII y la EII, hay también una necesidad de proporcionar una forma farmacéutica que libere rápidamente las sustancias farmacológicas después de alcanzar el final del tiempo de retardo.

35 Aún más, teniendo en consideración los variados estilos de vida de los pacientes, con el fin de reducir la varianza entre sujetos y en un sujeto en biodisponibilidad hay una necesidad de proporcionar una forma farmacéutica que libera un fármaco con un tiempo de retardo fiable, y de proporcionar unas concentraciones de fármaco en plasma máximas en un momento predeterminado, con independencia de si un paciente está en un estado de alimentación o en ayunas.

40 Se conocen en la técnica formulaciones de liberación controlada en el tiempo que son capaces de administrar sustancias farmacológicas con una tasa de liberación definida después de un tiempo de retardo durante el cual no se libera nada de sustancia farmacológica. Una forma farmacéutica de este tipo se da a conocer en el documento WO 02/072033. Esta forma farmacéutica se caracteriza por un recubrimiento que contiene una goma natural o sintética que gelifica en presencia de medios acuosos. El recubrimiento actúa como una barrera frente a la entrada de medios acuosos al interior de un núcleo que contiene un agente activo y crea de ese modo un tiempo de retardo durante el cual no se libera nada de sustancia farmacológica. El recubrimiento gelificable actúa como un medio a través del cual el fármaco se libera de forma retardada o modificada. Se ha expuesto que el tiempo de retardo puede modularse variando el peso de recubrimiento.

45 Hay varios problemas con un enfoque de este tipo: en primer lugar, la liberación del fármaco se produce por medio de difusión a través del recubrimiento gelificado. En el caso de fármacos que tienen una ventana de absorción estrecha, o en el caso de fármacos adaptados para tratar una zona afectada relativamente pequeña del colon o del tracto GI, una vez que el tiempo de retardo ha concluido, es deseable liberar el fármaco tan rápidamente como sea posible para asegurar que todo o sustancialmente todo el fármaco se libera en el sitio deseado. Una difusión lenta del fármaco no es apropiada en tales casos. Además, intentando controlar el tiempo de retardo controlando el peso de recubrimiento, la libertad del formulador está limitada a este respecto, debido a que aumentar el peso de

recubrimiento añade un coste adicional a la forma farmacéutica, y también aumenta el tamaño de la forma farmacéutica, lo que puede hacer difícil la acción de tragar para determinadas poblaciones de paciente tales como menores y para los ancianos o para las personas de salud delicada. Aún más, el mero ajuste del peso de recubrimiento no asegura que un recubrimiento sea de un espesor deseado en un sitio particular. Sigue siendo cierto que si el núcleo no está colocado correctamente en el interior de un troquel de una máquina de recubrimiento mediante prensado, a pesar de haber seleccionado un peso de recubrimiento particular, parte del recubrimiento puede ser, de forma no intencionada, más delgado de lo deseado, lo que da como resultado una liberación del fármaco prematura no prevista.

El documento US 6.365.185 se refiere a comprimidos que están controlados por tiempo para liberar un agente activo a velocidades diferentes en diferentes regiones del tracto digestivo con el fin de mantener una concentración sustancialmente constante en la sangre. En una realización, un sistema de administración de fármaco de liberación modificada, para un uso por vía oral una vez al día, consiste en un núcleo sólido que comprende un agente activo junto con un hidrogel, estando recubierto el núcleo sólido con una membrana semipermeable, de autodestrucción que se taladra opcionalmente para proporcionar un orificio de liberación, y que además, se recubre a continuación opcionalmente con el mismo material de agente activo o con uno diferente. El dispositivo administra el agente activo con una dosis efectiva sustancialmente constante durante la duración del tránsito a través del estómago y del intestino delgado, seguida por una liberación acelerada al alcanzar el intestino grueso.

El documento US 5.279.832 da a conocer una forma farmacéutica para la administración de sustancias fisiológicamente activas a animales, en especial a animales rumiantes. La unidad de forma incluye un núcleo que contiene la sustancia activa y un recubrimiento. El recubrimiento tiene unas zonas seleccionadas que son más delgadas que el espesor promedio del recubrimiento y/o unas zonas que son sitios de ruptura predeterminados. Estas zonas delgadas o sitios de ruptura predeterminados se construyen y se disponen para desprenderse y/o romperse al someterse a los estados que están presentes después de una administración oral de la forma farmacéutica. Como resultado, la liberación retardada de la sustancia fisiológicamente activa se acelera. Por ejemplo, el recubrimiento puede estar formulado para no verse afectado en un primer estómago de un rumiante sino para disgregarse rápidamente en el segundo estómago del animal.

La solicitante ha determinado, sorprendentemente, que seleccionando cuidadosamente la geometría de un núcleo en el interior de su recubrimiento, es posible manipular el espesor del recubrimiento en puntos específicos sobre el comprimido para asegurar un espesor apropiado del recubrimiento para producir unos comprimidos que tienen un tiempo de retardo ajustado específicamente. Además, debido a que se puede aumentar el espesor donde se necesita en el recubrimiento, se puede reducir el material de recubrimiento para permitir el uso de la cantidad mínima necesaria para lograr las características de liberación deseadas, ahorrando por lo tanto en el coste de los materiales y también reduciendo el tamaño global del comprimido.

Aún más, la solicitante ha determinado que seleccionando unos materiales de núcleo y de recubrimiento apropiados, se puede no sólo controlar de forma precisa el tiempo de retardo, también se puede asegurar que toda, o sustancialmente toda, la sustancia farmacológica después de la conclusión del tiempo de retardo se libera rápidamente y en el sitio de absorción, o en el sitio afectado localmente.

En consecuencia, en un primer aspecto de la presente invención se proporciona un comprimido recubierto mediante prensado que comprende un núcleo que contiene una sustancia farmacológica, y un recubrimiento alrededor de dicho núcleo, estando el núcleo dispuesto en el interior de dicho recubrimiento de tal modo que el espesor del recubrimiento alrededor de un eje (X-Y) (véase la figura 1) es mas grueso que el del recubrimiento alrededor de un eje (A-B) (véase la figura 1) ortogonal a (X-Y), y en el que el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) se selecciona de tal modo que el recubrimiento está adaptado para romperse después de la inmersión en un medio acuoso después de un periodo de entre alrededor de 2 a 6 horas para liberar el fármaco, en el que el eje (A-B) es el eje de la dirección de movimiento del punzón usado en el recubrimiento mediante prensado del comprimido.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un envase farmacéutico que contiene comprimidos de la invención junto con un etiquetado o instrucciones de que los comprimidos pueden tomarse con o sin comida.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un comprimido de la invención que comprende prednisona, prednisolona o metilprednisolona para su uso en el tratamiento del dolor artrítico, alergias, el asma, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el SII o la EII. Este aspecto de la invención también se extiende al uso de prednisona, prednisolona o metilprednisolona en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor artrítico, alergias, el asma, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el SII o la EII, en el que el medicamento comprende un comprimido de la invención.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un comprimido de la invención que comprende la etapa de formar un primer granulado que contiene material de recubrimiento; proporcionar un segundo granulado que contiene material de núcleo; formar un núcleo con el segundo granulado; y recubrir mediante prensado el primer granulado alrededor del núcleo.

De acuerdo con la presente invención, el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) tiene un espesor mayor

que el recubrimiento alrededor del eje (A-B). La proporción del espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) con respecto al espesor del recubrimiento alrededor del eje (A-B) puede ser de 2,2 a 2,6:1,0 a 1,6.

En una realización, el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) es de al menos alrededor de 2,2 mm, particularmente de alrededor de 2,2 a 2,6 mm, más particularmente de alrededor de 2,35 a 2,45 mm.

5 El espesor del recubrimiento alrededor o cerca del eje (A-B) no es crítico para controlar el tiempo de retardo. En consecuencia, el formulador tiene alguna libertad al seleccionar su espesor. No debe de ser tan grueso como para hacer el comprimido final demasiado grande, pero por otro lado el recubrimiento no debe de ser tan delgado como para que el recubrimiento se haga débil y propenso quebrarse al someterse a la más ligera tensión mecánica. Preferentemente, el espesor del recubrimiento alrededor del eje (A-B) es de alrededor de 1,0 a alrededor de 1,6 mm. El espesor del recubrimiento a cada lado del núcleo en el eje (A-B) puede o puede no ser igual. Por ejemplo, en un primer lado del núcleo (núcleo-A) el recubrimiento puede tener un espesor de alrededor de 1,2 a 1,6 mm, más preferentemente de 1,35 a 1,45 mm, mientras que al otro lado del núcleo (núcleo-B) el espesor puede ser de alrededor de 1,0 a 1,4 mm, más preferentemente de 1,15 a 1,25 mm. En consecuencia, en una realización particular de la presente invención el recubrimiento tiene un espesor alrededor de un eje (X-Y) de al menos alrededor de 2,2 mm, más particularmente de alrededor de 2,2 a alrededor de 2,6 mm, todavía más particularmente de 2,35 a 2,45 mm, y el espesor del recubrimiento alrededor de un eje (A-B) ortogonal a (X-Y) es de entre 1,0 y 1,6 mm. Más particularmente, a lo largo del eje (AB) sobre un primer lado del núcleo (núcleo-A) el espesor puede ser de alrededor de 1,2 a 1,6 mm, más preferentemente de 1,35 a 1,45 mm, y sobre un segundo lado del núcleo (núcleo-B) el espesor puede ser de alrededor de 1,0 a 1,4 mm, más preferentemente de 1,15 a 1,25 mm.

20 Los comprimidos de la presente invención se forman mediante procedimientos de recubrimiento mediante compresión tal como se describirá en más detalle a continuación en el presente documento. Los comprimidos recubiertos mediante compresión se forman en general colocando una parte de un material de recubrimiento en polvo en un troquel y compactando el polvo en una forma compacta usando un punzón. Un núcleo se deposita a continuación encima del material de recubrimiento compactado antes de de que el resto del material de recubrimiento se introduzca en el interior del troquel y se apliquen unas fuerzas de compresión para formar el comprimido recubierto. Para asegurar que el núcleo se coloca sobre el material de recubrimiento compactado con el fin de asegurar su correcta geometría en relación con el recubrimiento en la forma del comprimido final, se prefiere emplear unos medios para posicionar el núcleo en relación con el material de recubrimiento en un troquel. Típicamente, tales medios pueden proporcionarse mediante un punzón de clavo. Un punzón de clavo es un punzón que tiene una superficie convexa que entra en contacto con el material de recubrimiento para dejar una pequeña depresión o concavidad en el material de recubrimiento compactado. Por lo tanto, cuando el núcleo se coloca en el interior del troquel sobre el material compactado, se asienta en la depresión o concavidad y se garantiza su correcta geometría en la forma del comprimido final.

35 El espesor del recubrimiento a lo largo y alrededor del eje de la dirección de movimiento del punzón (el eje "(A-B)" al que se hace referencia anteriormente) se determina por la cantidad de material de recubrimiento añadida al troquel y la fuerza de compactación que se aplica para formar el comprimido. Por otro lado, el espesor del recubrimiento a lo largo y alrededor del eje "(X-Y)" se determina por el tamaño del núcleo, su posición en el interior del troquel y el diámetro del troquel. Será evidente para los expertos en la técnica que hay una pluralidad de ejes (X-Y) ortogonales al eje de movimiento del punzón (el eje "A-B"), que se extienden radialmente a partir del centro del comprimido hasta su circunferencia, y cuando se hace una referencia al espesor del recubrimiento alrededor de un eje X-Y, se está haciendo referencia al espesor alrededor de cualquiera o todos estos ejes.

45 Durante la compresión del recubrimiento alrededor del núcleo, el material de recubrimiento por encima y por debajo del núcleo (el material a lo largo y alrededor del eje (A-B)) está relativamente muy compactado y es muy denso. Por otro lado, el material de recubrimiento dispuesto a lo largo y alrededor del eje (X-Y) está sometido a unas fuerzas de compactación más pequeñas y es relativamente menos denso. En consecuencia, el material alrededor del eje (X-Y) es relativamente poroso y tolerante con respecto a la entrada de medios acuosos. La velocidad de entrada del medio acuoso a través del recubrimiento a lo largo de la dirección del eje X-Y es, en parte, responsable del control de la liberación de la sustancia farmacológica a partir del núcleo. Una vez que el medio acuoso entra en contacto con el núcleo, el núcleo reacciona hinchándose o desarrollando una acción efervescente para romper de ese modo el núcleo, en general a lo largo de la dirección de entrada de los medios acuosos (es decir, el eje XY) para formar esencialmente dos hemisferios de material de recubrimiento que pueden permanecer unidos, teniendo la apariencia de una concha de almeja abierta. La reacción del material de núcleo a la presencia del medio acuoso es, de forma similar, responsable en parte de controlar la liberación de una sustancia farmacológica a partir del núcleo.

55 La dureza del comprimido es preferentemente de al menos 60 Newton, por ejemplo, de 60 a 80 Newton, y más particularmente de 60 a 75 Newton. La dureza puede medirse de acuerdo con un procedimiento que se describe en La Farmacopea Europea 4, 2.9.8, página 201. La prueba emplea un aparato constituido por 2 mandíbulas opuestas, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mandíbulas son perpendiculares a la dirección de movimiento. Las superficies de aplastamiento de las mandíbulas son planas y más grandes que la zona de contacto con el comprimido. El aparato se calibra usando un sistema con una precisión de un Newton. El comprimido se coloca entre las mandíbulas. Para cada medición, el comprimido se orienta de la misma forma con respecto a la dirección de la fuerza aplicada. Las mediciones se llevan a cabo para 10 comprimidos. Los resultados

se expresan en términos de los valores medio, mínimo y máximo (en Newton) de la fuerza necesaria para aplastar los comprimidos.

5 Los comprimidos que tienen una dureza dentro de este intervalo son mecánicamente robustos para soportar las fuerzas que se generan en el estómago, particularmente en presencia de comida. Además, los comprimidos son lo bastante porosos alrededor del plano de (X-Y) del comprimido como para permitir la entrada de medios fisiológicos en el núcleo a una velocidad apropiada para asegurar que la sustancia farmacológica se libera dentro de un tiempo de retardo apropiado, por ejemplo, en un plazo de 2 a 6 horas.

10 Tal como se ha expuesto anteriormente, es un aspecto preferido de la presente invención que los comprimidos están adaptados para liberar una sustancia farmacológica a partir del núcleo después de un tiempo de retardo predeterminado, así como que están adaptados para liberar toda, o sustancialmente toda, la sustancia farmacológica dentro de un periodo muy corto de tiempo después de la conclusión del tiempo de retardo. Esto garantiza que todo, o sustancialmente todo, el fármaco se libera en el sitio de absorción previsto a lo largo del tracto GI, o encima del sitio afectado del tracto GI si el estado que va a tratarse es un estado tóxico local. Se prefiere que los comprimidos de la presente invención liberen toda, o sustancialmente toda, una sustancia farmacológica en un
15 plazo de alrededor de ½ hora a alrededor de 1 hora después del tiempo de retardo seleccionado.

Este aspecto de la presente invención es importante para administrar unos fármacos que tienen una ventana de absorción bastante estrecha en el tracto GI superior, tal como los glucocorticoesteroides a los que se hace referencia anteriormente. En tales casos, el fármaco debe liberarse antes de que el comprimido pueda pasar al interior del intestino, donde la absorción de tales fármacos es escasa. Esto se hace particularmente importante si se
20 intenta que el comprimido se comporte de la misma forma independiente de los efectos de la comida. Se conoce bien que la velocidad a la que un comprimido pasará a través del tracto GI variará dependiendo de si un paciente está en un estado de alimentación o en ayunas. En el estado en ayunas, un comprimido atravesará típicamente el estómago en un plazo de alrededor de ½ hora y 1 hora después de su ingestión, y después de eso toma unas de 4 a 5 horas adicionales para atravesar el tracto GI superior a través de la unión ileosecal. En un estado de alimentación,
25 un comprimido puede emplear tanto tiempo como 4 horas para su evacuación del estómago, y unas de 4 a 5 horas adicionales para atravesar el tracto GI superior. En consecuencia, si un comprimido va a liberar todo, o sustancialmente todo, su fármaco al interior del tracto GI superior con independencia del estado de alimentación de un paciente, se prefiere que la liberación del fármaco después del tiempo de retardo se produzca dentro de un límite de tiempo al que se hace referencia en el párrafo anterior.

30 Debe de entenderse que pese a que es deseable que no se libere nada de sustancia farmacológica durante el tiempo de retardo, puede tener lugar alguna liberación. No obstante, ninguna liberación de una sustancia farmacológica durante el tiempo de retardo debe de superar un 10 % de la cantidad de sustancia farmacológica total en el núcleo.

El recubrimiento empleado en un comprimido de acuerdo con la presente invención se forma preferentemente de un
35 material hidrófobo insoluble o poco soluble en agua. Durante su uso, el recubrimiento actúa de forma óptima, meramente como una barrera frente a la entrada de medios fisiológicos acuosos proporcionando de ese modo una liberación del fármaco tiempo de retardo. Con los fines que se exponen anteriormente, el comprimido debe tener óptimamente el mínimo espesor posible consistente con el tiempo de retardo deseado. En consecuencia, empleando materiales de recubrimiento hidrófobo insolubles o poco solubles en agua, se puede producir un recubrimiento que
40 se oponga de forma relativa a la entrada de humedad y pueden conseguirse unos tiempos de retardo tan largos con unos recubrimientos relativamente delgados.

Además, con el fin de lograr una liberación rápida de la sustancia farmacológica después de que ha concluido el tiempo de retardo, es deseable que el recubrimiento no contenga, o sustancialmente no contenga, ingredientes que se hinchen y gelifiquen agentes en un grado tal que el recubrimiento actúe como una barrera de difusión frente a la liberación de la sustancia farmacológica. A este respecto, se prefiere que el recubrimiento no contenga, o
45 sustancialmente no contenga, materiales tales como gomas naturales o sintéticas que modulen la liberación de la sustancia farmacológica a través de un recubrimiento hinchado intacto. La sustancia farmacológica se libera a partir del núcleo como resultado de la ruptura física del recubrimiento y no como resultado de la difusión de la sustancia farmacológica a través de un material de recubrimiento hinchado. Que el mecanismo de liberación del fármaco dependa sustancialmente de la división física del recubrimiento, y no de un proceso de difusión a través de un recubrimiento que puede hincharse y que es gelificable, significa que un amplia gama de sustancias farmacológicas puede administrarse a partir de los comprimidos de acuerdo con la invención de una forma fiable y que puede reproducirse.
50

El recubrimiento del comprimido puede contener uno o más excipientes hidrófobos insolubles en agua o poco
55 solubles. Tales excipientes pueden seleccionarse de cualquiera de los derivados de celulosa hidrófobos conocidos y de polímeros que incluyen alquilcelulosa, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa, y derivados de los mismos; polímeros polimetacrílicos, polímeros de poliacetato de vinilo y de acetato de celulosa; ácidos grasos o sus ésteres o sales; alcoholes grasos de cadena larga; alquil éteres de polioxietileno; estearatos de polioxietileno; ésteres de azúcar; lauroil macrogol-32 glicerilo, estearoil macrogol-32 glicerilo, y similares. Los materiales de hidroxipropil-metilcelulosa se seleccionan preferentemente de los materiales
60

de baja Mw y de baja viscosidad tales como metocel de tipo E, y de tipos 29–10 tal como se definen en la USP.

Otros agentes o excipientes que proporcionan una cualidad hidrófoba a los recubrimientos pueden seleccionarse de cualquier sustancia cerosa conocida para su uso como excipientes para comprimidos. Preferentemente, las mismas tienen un valor de HLB de menos de 5, y más preferentemente de alrededor de 2. Los agentes hidrófobos adecuados incluyen sustancias cerosas tales como cera de carnauba, parafina, cera microcristalina, cera de abeja, cera de ésteres cetílicos y similares; o sustancias hidrófobas no grasas tales como sales de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico.

Preferentemente, el recubrimiento contiene una sal de fosfato de calcio, behenato de glicerilo, y polivinilpirrolidona, o mezclas de los mismos, y uno o más adyuvantes, diluyentes, lubricantes o productos de relleno.

10 Los componentes preferidos en el recubrimiento son tal como sigue, con unas cantidades porcentuales en general adecuadas expresadas como peso en porcentaje del recubrimiento.

La polivinilpirrolidona (Povidona) está presente preferentemente en cantidades de alrededor de un 1 a un 25 % en peso del recubrimiento, más particularmente de un 4 a un 12 %, por ejemplo, de un 6 a un 8 %.

15 El behenato de glicerilo es un éster de glicerol y de ácido behénico (un ácido graso C22). El behenato de glicerilo puede estar presente en su forma mono-, di-, o tri-éster, o una mezcla de las mismas. Preferentemente, éste tiene un valor de HLB de menos de 5, más preferentemente de aproximadamente 2. Puede estar presente en cantidades de alrededor de un 5 a un 85 % en peso del recubrimiento, más particularmente de un 10 a un 70 % en peso, y en determinadas realizaciones preferidas de un 30 a un 50 %.

20 La sal de fosfato de calcio puede ser el dihidrato de fosfato de calcio dibásico y puede estar presente en una cantidad de alrededor de un 10 a un 90 % en peso del recubrimiento, preferentemente de un 20 a un 80 %, por ejemplo, de un 40 a un 75 %.

El recubrimiento puede contener otros excipientes comunes para comprimidos tales como lubricantes, colorantes, aglutinantes, diluyentes, deslizantes y agentes enmascaradores del sabor o saborizantes.

25 Ejemplos de excipientes incluyen colorantes tales como óxido férrico, por ejemplo, óxido férrico amarillo; lubricantes tales como estearato de magnesio; y deslizantes tales como dióxido de silicio, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal. El óxido férrico amarillo puede usarse en cantidades de alrededor de un 0,01 a un 0,5 % en peso en función del recubrimiento; el estearato de magnesio puede estar presente en cantidades de un 1 a un 20 % en peso del recubrimiento, más preferentemente de un 2 a un 10 %, por ejemplo, de un 0,5 a un 1,0 %; y la sílice coloidal puede usarse en cantidades de un 0,1 a un 20 % en peso del recubrimiento, preferentemente de un 1 a un 10 %, más preferentemente de un 0,25 a un 1,0 %.

30 El núcleo comprende además de una sustancia farmacológica, un agente de disgregación o mezclas de agentes de disgregación usados en formulaciones de liberación inmediata y bien conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes de disgregación útiles en el ejercicio de la presente invención pueden ser materiales que desarrollan una acción efervescente y o que se hinchen en presencia de medios acuosos para proporcionar de ese modo una fuerza necesaria para perturbar mecánicamente el material de recubrimiento.

Preferentemente, un núcleo contiene, además de la sustancia farmacológica, polivinilpirrolidona reticulada y croscarmelosa de sodio.

Lo siguiente es una lista de materiales de núcleo preferidos. Las cantidades se expresan en términos de porcentaje en peso en función del peso del núcleo.

40 La polivinilpirrolidona reticulada se ha descrito anteriormente y es útil como agente de disgregación, y puede emplearse en el núcleo en las cantidades dadas a conocer en relación con el núcleo.

La croscarmelosa de sodio es una carboximetilcelulosa de sodio internamente reticulada (también conocida como Ac-Di-Sol) útil como agente de disgregación.

45 Pueden usarse agentes de disgregación en cantidades de un 5 a un 30 % en peso en función del núcleo. No obstante, pueden hincharse unas cantidades más altas de disgregantes determinados para formar unas matrices que pueden modular la liberación de la sustancia farmacológica. En consecuencia, particularmente cuando se requiere una liberación rápida después del tiempo de retardo, se prefiere que los disgregantes se empleen en cantidades de hasta un 10 % en peso, por ejemplo, de alrededor de un 5 a un 10 % en peso.

50 El núcleo puede comprender adicionalmente excipientes comunes para comprimidos tales como los descritos anteriormente en relación con el material de recubrimiento. Los excipientes adecuados incluyen lubricantes, diluyentes y cargas, que incluyen si bien no se limitan a la lactosa (por ejemplo, el monohidrato), el óxido férrico, los estearatos de magnesio y la sílice coloidal.

El monohidrato de lactosa es un disacárido constituido por un resto de galactosa y uno de glucosa. Puede actuar

como una carga o un diluyente en los comprimidos de la presente invención. Puede estar presente en un intervalo de alrededor de un 10 a un 90 %, preferentemente a un 80 %, y en determinadas realizaciones preferidas de un 65 a un 70 %.

5 Tal como se ha expuesto anteriormente, es un aspecto importante de la presente invención que el núcleo esté colocado correctamente en el interior del recubrimiento para asegurar que un comprimido tiene el espesor apropiado del recubrimiento. De esta forma, los tiempos de retardo serán fiables y pueden reproducirse, y puede evitarse la varianza de la biodisponibilidad en un sujeto y entre sujetos. Es ventajoso tener un control de proceso robusto para asegurar que los comprimidos en un lote contienen núcleos que tienen la geometría apropiada en relación con el recubrimiento. Los controles pueden ser laboriosos porque requieren que un operario retire muestras aleatorias a partir de un lote y las abra mediante corte para inspeccionar físicamente la calidad del núcleo (es decir, si está intacto, y si está colocado correctamente). Además, si un número significativo de comprimidos a partir de la muestra no supera la prueba, puede desecharse un lote completo de comprimidos. La solicitante ha determinado que si se añade al núcleo un colorante intenso tal como óxido de hierro, de tal modo que la visibilidad del núcleo contrasta con el recubrimiento cuando el comprimido se ilumina con una luz intensa, es posible para cualquiera de los defectos en la posición o en la integridad del núcleo que los mismos se recojan automáticamente por una cámara colocada apropiadamente adyacente a una máquina de preparación de comprimidos para inspeccionar los comprimidos a medida que se expulsan de la misma. De esta forma, si se identifica un comprimido defectuoso es posible detener la producción y corregir cualquiera de los problemas en el procedimiento de manufactura rápidamente, evitando potencialmente de ese modo un desperdicio de cantidades de lotes de comprimidos.

20 Mientras que los colorantes contenidos en el núcleo son útiles para este fin, son asimismo posibles unas soluciones equivalentes. Por ejemplo, en lugar de un colorante, se puede incluir un material que sea opaco a los rayos X, tal como sulfato de bario. Si un aparato de obtención de imágenes por rayos X se acopla a continuación a una máquina de comprimidos, el núcleo contrastará con el material de recubrimiento y el aparato de obtención de imágenes por rayos X recogerá cualquiera de los defectos en el posicionamiento o en la integridad del núcleo de forma similar.

25 La cantidad de sustancia farmacológica empleada en los comprimidos de la presente invención dependerá de la sustancia farmacológica particular usada, el estado del paciente y la naturaleza y gravedad del estado que va a tratarse. Una carga de fármaco típica podría variar de un 1 a un 50 % en peso del núcleo.

30 Tal como se ha expuesto anteriormente, en la presente invención puede emplearse una amplia variedad de sustancias farmacológicas. Son particularmente adecuados los fármacos para el tratamiento de estados cuyos síntomas son el resultado de ritmos circadianos nocturnos. En consecuencia, los fármacos para el tratamiento de la incontinencia, los trastornos del sueño, la apnea, el asma, la epilepsia, la bronquitis, el parkinson, la artritis reumatoide, la rinitis alérgica y las cardiopatías isquémicas, la cefalea histamínica y las migrañas, la insuficiencia cardíaca congestiva, y la depresión son particularmente adecuados para su uso en los comprimidos de acuerdo con la presente invención. Además, son especialmente adecuadas las sustancias farmacológicas metabolizadas por el citocromo P450, entre las que se incluyen:

35 amitriptilina, cafeína, clomipramina, clozapina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, mexilitina, estradiol, olanzepina, paracetamol, propranolol, tacrina, teofilina, warfarina, Bupropión, Ciclofosfamida, Celecoxib, Diclofenaco, Flubiprofeno, Ibuprofeno, glimepirida, indometacina, naproxeno, fenitoína, piroxicam, tenoxicam, citalopram, diazepam, lansoprazol, omeprazol, pantoprozol, propanolol, topiramato, Alpranolol, clorpromazina, clomipramina, codeína, Desipramina, dextrometorfano, difenhidramina, donezepil, flecaínida, fluoxetina, labetalol, Metadona, metoprolol, mianserina, nortriptilina, ondansetron, oxprenolol, oxicodona, paroxetina, perhexileno, petidina, prometazina, risperidona, tioridazina, ticlopidina, timolol, trimipramina, venlafaxina, paracetamol, alprazolam, amiodarona, budesonida, buprenorfina, buspirona, Bloqueadores de Canales de Calcio, carbamazepina, cisaprida, claritromicina, clonazepam, cocaína, cortisol, ciclosporina, dexametasona, eritromicina, fentanilo, ketoconazol, losartan, miconazol, midazolam, quinidina, sertralina, 45 estatinas, tacrolimo, tamoxifeno, antidepresivos tricíclicos (TCA), triamzolam, zolpidem, o mezclas de los mismos.

Unos ejemplos adicionales de clases de fármacos y fármacos que puede emplearse en los comprimidos de la presente invención incluyen:

50 antihistamínicos (por ejemplo, maleato de azatadina, maleato de bromfeniramina, maleato de carbinoxamina, maleato de clorfeniramina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de difenhidramina, succinato de doxilamina, clorhidrato de metdilazina, prometazina, tartrato de trimeprazina, citrato de tripelenamina, clorhidrato de tripelenamina y clorhidrato de triprolidina);

55 antibióticos (por ejemplo, penicilina V potásica, cloxacilina de sodio, dicloxacilina de sodio, nafcilina de sodio, oxacilina de sodio, carbenicilina indanilo de sodio, clorhidrato de oxitetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, fosfato de clindamicina, clorhidrato de clindamicina, palmitato clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincomicina, novobiocina de sodio, nitrofurantoina de sodio, clorhidrato de metronidazol); agentes contra la tuberculosis (por ejemplo, isoniácida);

- agentes colinérgicos (por ejemplo, cloruro de ambenonio, cloruro de betanecol, bromuro de neostigmina, bromuro de piridostigmina);
- 5 antimuscarínicos (por ejemplo, metilbromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, clorhidrato de dicitolmina, glicopirrolato, metilsulfato de hexociclo, metilbromuro de homatropina, sulfato de hiosciamina, bromuro de metantelina, bromhidrato de hioscina, bromuro de oxifenonio, bromuro de propantelina, cloruro de tridihexetilo);
- simpatomiméticos (por ejemplo, mesilato de bitolterol, efedrina, clorhidrato de efedrina, sulfato de efedrina, sulfato de orciprenalina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de pseudoefedrina, clorhidrato de ritodrina, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina);
- 10 agentes simpatolíticos (por ejemplo, clorhidrato de fenoxibenzamina); medicamentos diversos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (por ejemplo, nicotina);
- preparados de hierro (por ejemplo, gluconato ferroso, sulfato ferroso);
- hemostáticos (por ejemplo, ácido aminocaproico);
- 15 fármacos para el corazón (por ejemplo, clorhidrato de acebutolol, fosfato de disopiramida, acetato de flecainida, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de propranolol, gluconato de quinidina, maleato de timolol, clorhidrato de tocainida, clorhidrato de verapamilo);
- agentes antihipertensores (por ejemplo, captopril, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de mecamilamina, tartrato de metoprolol); vasodilatadores (por ejemplo, clorhidrato de papaverina);
- 20 antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilato de colina, ibuprofeno, ketoprofeno, salicilato de magnesio, meclofenamato de sodio, naproxeno de sodio, tolmetina de sodio);
- agonistas opioideos (por ejemplo, clorhidrato de codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, tartrato de dextromaramida, bitartrato de hidrocodona, clorhidrato de hidromorfona, clorhidrato de petidina, clorhidrato de metadona, sulfato de morfina, acetato de morfina, lactato de morfina, meconato de morfina, nitrato de morfina, fosfato monobásico de morfina, tartrato de morfina, valerato de morfina, bromhidrato de morfina, clorhidrato de morfina, clorhidrato de propoxifeno);
- 25 anticonvulsivos (por ejemplo, fenobarbital de sodio, fenitoína de sodio, troxidona, etosuximida, valproato de sodio);
- tranquilizantes (por ejemplo, maleato de acetofenazina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de flufenazina, edisilato de proclorperazina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de tioridazina, clorhidrato de trifluorperazina, citrato de litio, clorhidrato de molindona, clorhidrato de tiotixina);
- 30 agentes antineoplásicos (por ejemplo, doxorubicina, cisplatino, floxuridina, metotrexato, y combinaciones de los mismos);
- agentes hipolipidmiantes (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrato, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa tales como, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina);
- 35 antagonistas del H₂ (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina, clorhidrato de ranitidina);
- agentes anticoagulantes y antiplaquetarios (por ejemplo, warfarina, ciperidamol, ticlopidina);
- broncodilatadores (por ejemplo, albuterol, isopreterenol, terbutalina);
- 40 estimulantes (por ejemplo, clorhidrato de benzanfetamina, sulfato de dextro-anfetamina, fosfato de dextro-anfetamina, clorhidrato de dietilpropión, clorhidrato de fenfluramina, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, tartrato de fendimetrazina, clorhidrato de fenmetrazina, citrato de cafeína);
- barbitúricos (por ejemplo, amilobarbital de sodio, butabarbital de sodio, secobarbital de sodio);
- sedantes (por ejemplo, clorhidrato de hidroxizina, metiprilón); expectorantes (por ejemplo, yoduro de potasio);
- 45 antieméticos (por ejemplo, clorhidrato de benzoquinamida, clorhidrato de metoclopropamida, clorhidrato de trimetobenzamida);
- medicamentos gastrointestinales (por ejemplo, clorhidrato de ranitidina); antagonistas de metales pesados (por ejemplo, penicilamina, clorhidrato de penicilamina);

agentes antitiroideos (por ejemplo, metimazol);

relajantes de la musculatura lisa genitourinaria (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina);

vitaminas (por ejemplo, clorhidrato de tiamina, ácido ascórbico);

5 agentes no clasificados (por ejemplo, clorhidrato de amantadina, colchicina, etidronato de disodio, leucovorina de calcio, azul de metileno, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima);

esteroides, en especial glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona, triamcinolona).

10 Con independencia de la aplicabilidad general de los comprimidos en relación con una amplia gama de sustancias farmacológicas, la presente invención está adaptada en particular para la administración de los glucocorticoesteroides anteriormente mencionados, y en particular de prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Estos esteroides son útiles en el tratamiento, entre otras, de la artritis reumatoide y del dolor articular. Como ya se ha expuesto, los síntomas de estos estados aparecen de acuerdo con un ritmo circadiano y con una gran capacidad de predicción durante las primeras horas de la mañana. En consecuencia, los glucocorticoesteroides, y en particular
15 la prednisona son muy adecuados para su administración a partir de los comprimidos de acuerdo con la presente invención no sólo debido a su ventana de absorción estrecha, sino también debido a que un comprimido puede administrarse en la tarde-noche antes de la hora de acostarse en cualquier momento alrededor de las 8 p.m. hasta la medianoche, por ejemplo, de alrededor de las 10 a las 12 de la noche, para administrar una concentración en plasma máxima de la sustancia farmacológica antes de la máxima secreción de IL-6 (que se produce alrededor de
20 las 2 a.m. a las 4 a.m.), tratando de ese modo de forma efectiva las causas subyacente de los síntomas matinales. De esta forma, estos se tratan de forma más efectiva.

Tal como se usa anteriormente, prednisona se refiere al compuesto y a sus sales o a derivados de las mismas, que incluyen 21-acetato de prednisona.

25 Tal como se usa anteriormente, prednisolona se refiere al compuesto y sus sales o derivados que incluyen el 21-acetato, su 21-acetato de terc-butilo, sal de sodio del 21-succinato, 21-estearoil-glicolato, sal de sodio del 21-m-sulfobenzoato, y su trimetil-acetato.

Metilprednisolona, tal como se usa anteriormente se refiere al compuesto o y sus sales y derivados de los mismos que incluyen su 21 acetato, sal de disodio del 21-fosfato, sal de sodio del 21-succinato, y su acetonato.

30 Típicamente, un núcleo puede contener alrededor de un 0,1 a un 50 % en peso, más particularmente de un 1 a un 20 %, todavía más particularmente de un 1 a un 10 % en peso de esteroide en función del peso total del núcleo. En el caso de la prednisona, la misma puede emplearse en cantidades para proporcionar un peso total por forma farmacéutica unitaria de 1 o de 5 mg, para ofrecer comodidad y flexibilidad de dosificación, aunque si se desea pueden emplearse formas farmacéuticas que contienen cantidades de sustancia farmacológica más grandes o más pequeñas.

35 Comprimidos particularmente preferidos de acuerdo con la invención comprenden en el núcleo un glucocorticoesteroide seleccionado del grupo constituido por prednisona, prednisolona y metilprednisolona, y polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, y uno o más adyuvantes, diluyentes, lubricantes o materiales de carga tal como se describe anteriormente en el presente documento. Preferentemente, el recubrimiento comprende una sal de fosfato de calcio, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona reticulada y uno o
40 más adyuvantes, diluyentes, lubricantes o materiales de carga tal como se describe anteriormente en el presente documento.

La composición de una realización particularmente preferida de la invención es:

Núcleo de comprimido de 5 mg de prednisona:

45 8,33 % de de prednisona
64,47 % de monohidrato de lactosa
6,67 % de povidona
18,33 % de croscarmelosa de sodio
0,5 % de óxido férrico rojo
1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
50 0,5 % de dióxido de silicio coloidal

Recubrimiento

50 % de dihidrato de fosfato de calcio dibásico
40 % de behenato de glicerilo
8,40 % de povidona

0,1 % de óxido férrico amarillo
 1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
 0,5 % de dióxido de silicio coloidal

Otra realización preferida es tal como sigue:

5 Núcleo de comprimido de 1 mg de prednisona:

1,67 % de prednisona
 71,13 % de monohidrato de lactosa
 6,67 % de povidona
 18,33 % de croscarmelosa de sodio
 10 0,5 % de óxido férrico rojo
 1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
 0,5 % de dióxido de silicio coloidal

Recubrimiento

15 50 % de dihidrato de fosfato de calcio dibásico
 40 % de behenato de glicerilo
 8,40 % de povidona
 0,1 % de óxido férrico amarillo
 1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
 0,5 % de dióxido de silicio coloidal

20 Es sorprendente que los comprimidos que contienen los glucocorticoesteroides presentan tal liberación rápida dado que la tasa de liberación se basa en cierta medida en la humectación del núcleo, y estos esteroides tienen una naturaleza más bien hidrófoba.

25 Los comprimidos que se describen anteriormente son comprimidos recubiertos mediante prensado que comprenden un núcleo y un recubrimiento que cubre dicho núcleo. No obstante, entran en el alcance de la presente invención variantes de esta construcción básica. Por lo tanto, el recubrimiento mediante prensado puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento exterior que puede ser funcional y/o estético en cuanto a su diseño. Por ejemplo, los recubrimientos funcionales pueden incluir la adición de un recubrimiento de liberación inmediata que contiene unas sustancias farmacológicas que pueden ser las mismas o diferentes a la sustancia farmacológica contenida en el núcleo.

30 De esta forma, el comprimido puede efectuar una liberación por pulsos que puede usarse en el tratamiento de síntomas en función de los ritmos circadianos, tales como trastornos del sueño. A este respecto se pueden emplear hipnóticos sedantes en tales formas farmacéuticas, por ejemplo, las sustancias farmacológicas mencionadas que se describen en el documento US6.485.746. Las formas farmacéuticas de liberación por pulsos pueden también encontrar una aplicabilidad general con una amplia gama de sustancias activas para el tratamiento de una amplia
 35 gama de indicaciones que dotan a los pacientes con un programa de dosificación más conveniente. Por ejemplo, la liberación por pulsos puede proporcionar una alternativa a múltiples administraciones de formas de liberación inmediata.

40 Los recubrimientos funcionales también incluyen recubrimientos entéricos que cubren el recubrimiento mediante prensado. Las formas recubiertas de manera entérica pueden tener una utilización en el tratamiento de estados locales en el intestino tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el SII y la EII. En la presente realización, el recubrimiento entérico evitaría la liberación de ningún fármaco antes de la entrada del comprimido en el intestino.

Los recubrimientos estéticos incluyen recubrimientos enmascaradores del sabor y recubrimientos coloreados como se conoce en general bien en la técnica.

45 Se conoce bien en la técnica que la comida puede cambiar la biodisponibilidad de un fármaco. La comida puede alterar la biodisponibilidad de un fármaco por diversos medios tales como retrasar el vaciado gástrico, cambios en el pH gastrointestinal, cambios en metabolismo luminal, y reacciones físicas y químicas de artículos de comida con una sustancia farmacológica o forma farmacéutica. Se hace referencia a este cambio en la biodisponibilidad como consecuencia de la entrada de comida con frecuencia como un "efecto de alimento". Los efectos de alimento son
 50 bastante comunes en formas farmacéuticas de liberación modificada, y también para fármacos que tienen o bien una escasa solubilidad o bien una escasa permeabilidad o bien ambas (Clases II, III, y IV del BCS).

La solicitante ha determinado, sorprendentemente, que un comprimido que está adaptado para liberar todo, o sustancialmente todo, un fármaco contenido en el interior del mismo dentro de un tiempo (T_{retardo}) de entre 2 y 6 horas (mediana de tiempo) después de la administración.

55 Además, la solicitante ha desarrollado, sorprendentemente, un comprimido adaptado para liberar una sustancia

farmacológica después de un tiempo de retardo que puede administrar un fármaco a un paciente, que después de la absorción la concentración de fármaco máxima C_{max} se alcanzará en un tiempo T_{max} que es independiente de la entrada de comida de un paciente.

5 El T_{max} es un término bien conocido en la técnica que se refiere al tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y que se alcanza la concentración en plasma máxima C_{max} . La C_{max} es también un término reconocido en la técnica que se refiere a la concentración en plasma máxima de un fármaco.

10 El T_{max} es un parámetro importante, en particular, en relación con unos medicamentos que se pretende que se tomen en un momento conveniente para un paciente, pero que liberan sustancias farmacológicas después de un tiempo de retardo con el fin de sincronizar la liberación del fármaco con un ritmo circadiano, y en particular con un ritmo circadiano nocturno. A modo de ejemplo, los glucocorticoesteroides, a los que se hace referencia anteriormente, por ejemplo, la prednisona, son útiles en el tratamiento de, entre otros, los estados artríticos tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Con frecuencia se experimentan síntomas debilitantes por parte de un paciente después de despertar. La terapia actual requiere que un paciente tome Decortin® después de despertar. No obstante, esta no es la forma más eficaz de tratar los síntomas, puesto que se cree que los mismos están asociados con la secreción de IL-6, que se produce durante las primeras horas de la mañana, por ejemplo, de 15 alrededor de las 2 a las 4 a.m. Un medicamento que puede alcanzar una C_{max} que coincide con o que se anticipa a la liberación de IL-6 es potencialmente de mayor beneficio para un paciente. Además, dados los diversos estilos de vida de los individuos, los pacientes que toman un medicamento entre las 8 p.m. y la hora de acostarse, por ejemplo, de las 10 p.m. a la medianoche, pueden estar en una variedad de estados de alimentación, por lo que sería incluso más ventajoso si el T_{max} fuera independiente de la entrada de comida.

20 Aquellos medicamentos que pueden tener un tiempo de retardo predeterminado, y que liberan la sustancia farmacológica después de este tiempo de retardo de una forma que se proporciona un T_{max} independiente de consideraciones del estado de alimentación o en ayunas de un paciente son potencialmente de un gran beneficio, no sólo en relación con los glucocorticoesteroides y el tratamiento de la artritis, sino para otras sustancias activas que se administran ventajosamente en sincronización con un ritmo circadiano, o incluso en relación con unas sustancias farmacológicas cuya eficacia depende de su capacidad para administrarse de forma precisa en un sitio de absorción particular, o en un sitio de enfermedad localizada a lo largo del tracto GI y el intestino. Tales medicamentos se proporcionan mediante la presente invención.

25 Actualmente, no hay unas directrices reguladoras de biodisponibilidad o de bioequivalencia disponibles para el T_{max} . No obstante, la Guía para la Industria "Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies", US Department of Health (CDER) de diciembre de 2002 sugiere que no todas las diferencias en el T_{max} deben de ser clínicamente relevantes. Si una diferencia de este tipo es o no clínicamente relevante dependerá del fármaco administrado y de la indicación particular. La solicitante ha determinado que, con respecto a las formulaciones de la presente invención, el efecto de alimento sobre la mediana del valor del T_{max} es una diferencia de sólo alrededor de un +/- 20 %, más particularmente de un +/- 10 %

Aún más, la solicitante ha encontrado unos medicamentos que contienen sustancias farmacológicas que muestran un efecto de alimento no significativo con respecto a la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica en términos de la C_{max} y del AUC.

40 El "efecto de alimento" en la medida en que se refiere a la biodisponibilidad de sustancias farmacológicas es un fenómeno bien documentado en relación con la administración de fármacos que describe la varianza de la captación de una sustancia farmacológica por los pacientes dependiendo de si los pacientes están en los estados de alimentación o en ayunas. La presencia o la ausencia de un efecto de alimento puede cuantificarse haciendo unas mediciones del Área bajo la Curva (AUC) y/o de la C_{max} de acuerdo con unos procedimientos bien conocidos en la técnica. Típicamente, las mediciones de AUC y las mediciones de C_{max} se hacen tomando unas muestras de fluido biológico temporizadas y que representan la concentración de suero de la sustancia farmacológica frente al tiempo. Los valores obtenidos representan un número de valores tomados a partir de sujetos de entre una población de pacientes y se expresan por lo tanto como valores medios expresados a lo largo de toda la población de pacientes. Comparando los valores del AUC y/o de la C_{max} medias, se puede determinar si una sustancia farmacológica experimenta un efecto de alimento.

50 Los estudios del efecto de alimento pueden llevarse a cabo convenientemente sobre un número de voluntarios sanos, siendo el número suficiente para generar datos suficientes para una evaluación estadística apropiada que va a hacerse. Preferentemente, el número de sujetos no debe de ser menor de 12.

55 Para estudiar el efecto de alimento sobre la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica, se puede usar cualquier diseño de estudio convencional conocido en la técnica, por ejemplo, un diseño cruzado aleatorio, de una sola dosis equilibrada, de dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias. El análisis puede llevarse a cabo usando cualquiera de los programas conocidos en la técnica tales como el software SAS PROC GLM del instituto SAS, Cary, Carolina del Norte.

En términos cuantitativos, puede decirse que una sustancia farmacológica no muestra un efecto de alimento si un

intervalo de confianza (CI) de un 90 % para la proporción de las medias (medias geométricas de población en función de unos datos transformados en base logarítmica) de los tratamientos de alimentación y en ayunas caen dentro del intervalo de 0,8 a 1,25 para el AUC y/o de 0,7 a 1,43 para la C_{max} .

5 En consecuencia, la presente invención proporciona en otro de sus aspectos un comprimido tal como se define anteriormente en el presente documento que muestra una proporción de AUC de alimentación/en ayunas después de una única dosificación de 0,8 a 1,25 o la proporción C_{max} de alimentación/en ayunas después de una única dosificación de 0,7 a 1,43.

10 Un sujeto "alimentado" convenientemente puede considerarse como un sujeto que ha ayunado durante al menos 10 horas antes de recibir una comida rica en grasas reconocida por la FDA normalizada. El medicamento puede a continuación administrarse con agua poco tiempo después de la compleción de la comida, por ejemplo, durante un intervalo de 5 minutos de la misma. Preferentemente, no debe tomarse comida durante un periodo de, por ejemplo, 4 horas después de recibir un medicamento, aunque pueden permitirse pequeñas cantidades de agua después de, por ejemplo, 2 horas después de recibir el medicamento.

15 Un sujeto en "ayunas" puede recibir convenientemente un medicamento con agua después de al menos 10 horas de ayuno. Después de eso, no puede tomar comida durante un periodo de, por ejemplo, 4 horas aunque pueden tomarse pequeñas cantidades de agua después de, por ejemplo, 2 horas después de recibir un medicamento.

20 Una comida rica en grasas normalizada según la FDA, como aquella a la que se hace referencia anteriormente en el presente documento, puede comprender cualquier comida que se esperaría que proporcionara una perturbación máxima debido a la presencia de comida en el tracto GI. Dicha comida rica en grasas típicamente puede comprender un 50 % de su valor calórico en grasas. Un ejemplo representativo puede ser 2 huevos fritos con mantequilla, 2 tiras de beicon, 2 rebanadas de pan tostadas con mantequilla, 113 gramos de patatas fritas, y 227 gramos de leche.

25 Mediante la aplicación de las enseñanzas de la presente invención, pueden proporcionarse unos comprimidos que presentan una variabilidad reducida en los niveles de reabsorción/biodisponibilidad logrados tanto para pacientes individuales que reciben un fármaco como entre individuos.

30 Los comprimidos de la presente invención pueden envasarse de una variedad de formas. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente para contener los comprimidos. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas, envases de aluminio y similares. Además, el recipiente tendrá una etiqueta y un prospecto que describe los contenidos del recipiente y cualquier advertencia apropiada o instrucciones para su uso. Es una ventaja de la presente invención que el prospecto y/o la etiqueta puedan contener instrucciones de que el comprimido puede tomarse con o sin comida, o puede omitirse una advertencia o instrucción de que el comprimido debe tomarse sólo con comida o sólo sin comida.

35 La invención proporciona en otro aspecto, un procedimiento de formación de comprimidos tal como se describe anteriormente en el presente documento. Los comprimidos pueden formarse en un equipo de recubrimiento mediante prensado convencional. Típicamente, tal equipo se compone de una serie de troqueles que están dispuestos en una plataforma giratoria. Los troqueles están montados de modo que pueden retirarse en la plataforma de tal modo que pueden emplearse troqueles de tamaños diferentes, según sea apropiado. Cada troquel es hueco para alojar un punzón inferior. El punzón está colocado en el interior del troquel de tal modo que la superficie superior del punzón y la superficie interior del troquel definen un volumen para recibir una cantidad precisa de material de recubrimiento. Una vez cargada, la plataforma se hace girar hasta que el troquel está colocado bajo un punzón superior. El punzón superior se hace descender a continuación encima del material de recubrimiento al someterse a una fuerza de compresión definida y el material de recubrimiento queda pre-comprimido o compactado entre los punzones superior e inferior. A continuación se incorpora un núcleo pre-formado en el interior del troquel que se deposita sobre el recubrimiento compactado. Un aparato de recubrimiento mediante prensado convencional puede equiparse con dispositivos de centrado que permiten que los núcleos se coloquen tanto vertical como radialmente. Esto puede conseguirse mediante un procedimiento de compactación, mediante el que se coloca una cantidad de material de recubrimiento inicial en un troquel y se compacta con un punzón conformado, tal como un punzón de clavo, que deja una huella en el material de recubrimiento en el que va a alojarse un núcleo. Después de eso, en una segunda operación de relleno, se incorpora una cantidad precisa de material de recubrimiento al interior del troquel para cubrir el núcleo, y un punzón superior comprime el material de recubrimiento con una fuerza de compactación definida para formar comprimidos de acuerdo con la presente invención.

45 La fuerza de compresión que se aplica durante el procedimiento de compactación es relativamente ligera y es apenas suficiente para proporcionar un lecho de material de recubrimiento para alojar el núcleo y para evitar el movimiento del material de recubrimiento como resultado de la fuerza centrífuga. La compresión posterior para formar el comprimido puede ajustarse para dar unos comprimidos de la dureza requerida. Preferentemente, esta fuerza de compresión es de 400 kg, aunque esto puede ajustarse en un +/-30 % con el fin de dar unos comprimidos de la dureza requerida.

55 La cantidad de material de recubrimiento incorporado al interior del troquel puede definirse de forma precisa

5 tomando en consideración la densidad del material de recubrimiento para asegurar después de la compresión que el comprimido se forma con el espesor requerido del recubrimiento alrededor del eje (AB); y las dimensiones del troquel se seleccionan para proporcionar el espesor alrededor del eje X-Y. En caso de que fuera necesario cambiar el espesor del recubrimiento, puede colocarse un troquel de unas dimensiones internas apropiadas en la plataforma giratoria, y la cantidad de material de recubrimiento incorporada al interior del troquel puede ajustarse en consecuencia.

En la técnica se conocen unas máquinas de comprimidos rotativas adecuadas que tienen altas velocidades de proceso y no es necesario analizarlas con mayor detalle en este documento.

10 Los núcleos pueden formarse de forma similar usando una máquina de comprimidos rotativa convencional. Los núcleos se comprimen preferentemente al someterse a unas fuerzas de compresión suficientes como para proporcionar unos núcleos que tienen una dureza de al menos alrededor de 60 Newton, por ejemplo, de 50 a 70 Newton. Los núcleos que tienen dureza en este intervalo dan unas características de liberación deseadas. Si se desea, los núcleos pueden formarse al mismo tiempo que se producen los comprimidos recubiertos mediante prensado. En tal caso, podría emplearse una máquina Dry Cota de Manesty. Una prensa de este tipo consiste en dos prensas una junto a la otra e interconectadas en la que el núcleo se hace en una prensa antes de transferirse mecánicamente a la otra prensa para su recubrimiento mediante compresión. En la técnica se conocen tal equipo y técnicas para hacer comprimidos usando tal equipo y no es necesario añadir nada más a lo dicho acerca de los mismos en este documento.

20 Los núcleos se forman preferentemente de acuerdo con unas técnicas de granulación húmeda que se conocen de forma general en la técnica. En un procedimiento típico, los materiales de núcleo se tamizan y se mezclan. A continuación se añade a la mezcla un líquido de granulación, típicamente agua y la mezcla se homogeniza para formar un granulado, que a continuación se seca por pulverización o que se seca en un secador de lecho fluidizado para obtener un granulado con una humedad residual requerida. Preferentemente, el contenido de humedad residual es de alrededor de un 0,4 a un 2,0 % en peso. El tamaño del granulado se establece a continuación haciéndolo pasar a través de tamices de la abertura deseada. En esta etapa, se dimensionan y se añaden al granulado la variedad de adyuvantes para formar la composición de núcleo adecuada para la compresión. El experto apreciará que una composición de recubrimiento puede formarse de una forma análoga. El experto apreciará también que pueden obtenerse unos granulados que tienen una gama de tamaños de partícula. Se prefiere que el recubrimiento granulado tenga una fracción fina que es de menos de un 30 %. Por "fracción fina" se pretende indicar un granulado que tiene un tamaño de partícula de hasta alrededor de 63 micrómetros.

25 Las características preferidas para los aspectos segundo y posteriores de la invención pueden ser similares a las del primer aspecto, con las variaciones debidas.

30 La figura 1: es una representación de un comprimido en sección transversal que muestra el recubrimiento, el núcleo y los ejes (A-B) y (X-Y).

35 La figura 2: muestra un perfil de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica del ejemplo 2.

A continuación se muestra una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

(Preparación de un comprimido que contiene prednisona)

40 El núcleo activo se preparó para el sistema de recubrimiento por compresión tal como sigue. La composición del núcleo se detalla en la tabla 1. El monohidrato de lactosa (Lactosa Pulvis·H₂O®, Danone, Francia y Lactosa Fast Flo® NF 316, Foremost Ing. Group, EE.UU.) es una carga con unas interesantes propiedades técnicas y funcionales. La Lactosa Pulvis·H₂O®, se usa en una mezcla preparada mediante granulación húmeda y la Lactosa Fast Flo se usa en una mezcla preparada para su compresión directa. La celulosa microcristalina (Avicel® pH 101, FMC International, Irlanda) se usa como un diluyente insoluble para su compresión directa. La polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32, ISP Technology, EE.UU.) es un agente de granulación, soluble en agua, que tiene la capacidad de unir las partículas de polvo. La croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol®, FMC Corporation, EE.UU.) se usa en la formulación como un superdisgregante. Como fase externa, se añadió estearato de magnesio (Merck, Suiza) como lubricante, y dióxido de silicio (Aerosil® 200, Degussa AG, Alemania) con el fin de mejorar las propiedades de flujo del polvo granular.

50

Tabla 1:

Ingredientes	Contenido (mg/comprimido)
Prednisona	5,00
Lactosa (Lactosa Pulvis H ₂ O NF 316)	39,10
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32)	4,00
Carboximetilcelulosa de sodio (Ac-Di-Sol®)	11,00
Estearato de magnesio	0,60
Dióxido de silicio (Aerosil®) 200)	0,30
Total	60,00

5 El recubrimiento del comprimido de prednisona recubierto mediante prensado es de naturaleza hidrófoba e insoluble en agua. Esta barrera se compone principalmente de fosfato de calcio dibásico (Emcompress®, Mendell, EE.UU.) y de behenato de glicerilo (Compritol® 888ATO, Gattefossé, Francia). La polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32) es un agente de granulación, soluble en agua, que tiene la capacidad de unir las partículas de polvo. Se añadió óxido férrico amarillo (Sicovit® Yellow 10, BASF, Alemania) como colorante. Una composición detallada de esta mezcla de barrera se da en la tabla 2.

Tabla 2:

Composición del recubrimiento	
Ingredientes	Contenido (%)
Fosfato de calcio dibásico (Emcompress®)	50,00
Behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO)	40,00
Polivinilpirrolidona (Plasdone® K29-32)	8,40
Óxido férrico amarillo (Sicovit® Yellow 10 E 172)	0,10
Dióxido de silicio (Aerosil®) 200)	0,50
Estearato de magnesio	1,00
Total	100,00

10 Las cantidades requeridas de prednisona, Ac-Di-Sol®, Lactosa Pulvis H₂O®, Plasdone® K29-32 se pesaron y se tamizaron manualmente con un tamiz que tiene unas aberturas de 0,710 mm. Los componentes se mezclaron de forma homogénea en un granulador mezclador Niro-Fielder PMA de 25 litros durante 6 minutos a una velocidad de rotor de 250 rpm sin cuchillas. Se realizó un ensayo de prednisona sobre esta pre-mezcla. Posteriormente, la disolución de granulación (agua purificada, 25,47 % del peso de la mezcla seca) se añadió durante un intervalo de 4 minutos a una velocidad de rotor de 250 rpm y a una velocidad de cuchillas de 1.500 rpm, usando una tobera H1/4VV-95015 (velocidad de pulverización de 250 g/min). La mezcla se continuó para la homogeneización y el amasado de la masa húmeda durante 3 minutos a una velocidad de rotor de 500 rpm y a una velocidad de cuchillas de 3.000 rpm.

20 El granulado húmedo mezclado se secó a continuación en un secador de lecho fluidizado WSG5 de Glatt. La temperatura de entrada se mantuvo a 45 °C durante el secado. El secado duró 20 minutos para conseguir un granulado con una humedad residual de menos de un 2,5 %. El granulado seco obtenido se calibró en un granulador MGI 205 de Frewitt usando un tamiz con unas aberturas de 0,8 mm durante 3 minutos a una velocidad de 244 osc/min (graduación 7). Se tamizaron unas cantidades apropiadas de Aerosil® 200 y de estearato de magnesio usando un tamiz con unas aberturas de un 1,0 mm. La mitad del granulado seco se introdujo en un granulador mezclador Niro-Fielder PMA de 25 litros, seguida por Aerosil® 200 y a continuación por la otra mitad del granulado seco. Los ingredientes se mezclaron durante 2 minutos a una velocidad de rotor de 250 rpm. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se continuó durante 2 minutos a una velocidad de rotor de 250 rpm.

30 La mezcla de recubrimiento se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación. El tamaño de lote para la mezcla de barrera fue de 13 kg. Las cantidades pesadas de Emcompress®, Compritol® 888 ATO, Lactosa pulvis-H₂O®, Plasdone® K29-32 y Sicovit® Yellow 10 E 172 se tamizaron manualmente con un tamiz que tiene unas aberturas de 0,710 mm. Se colocaron en un granulador mezclador Niro-Fielder PMA de 65 litros. A continuación, los componentes se mezclaron de forma homogénea durante 6 minutos, a una velocidad de rotor de 200 rpm, sin cuchillas. Posteriormente, la disolución de granulación (agua purificada, 8,12 % del peso de la mezcla seca) se añadió durante un intervalo de 2 minutos a una velocidad de rotor de 200 rpm y a una velocidad de cuchillas de 1.500 rpm usando una tobera 4.9 (velocidad de pulverización de 520 g/min). La mezcla se continuó para la homogeneización y el amasado durante un 1 minuto a una velocidad de rotor de 400 rpm y a una velocidad de cuchillas de 3.000 rpm.

40 El granulado húmedo mezclado se secó a continuación en un secador de lecho de aire fluidizado de Niro-Fielder TSG 2. La temperatura de entrada se mantuvo a 45 °C durante el secado. El secado duró 33 minutos para tener una humedad residual de menos de un 2,5 %. El granulado seco obtenido se calibró en un granulador MGI 205 de

5 Frewitt usando un tamiz que tiene unas aberturas de 0,8 mm durante 4 minutos a una velocidad de 244 osc/min (graduación 7). Se tamizaron manualmente unas cantidades apropiadas de Aerosil® 200 y de estearato de magnesio usando un tamiz con unas aberturas de un 1,0 mm. La mitad del granulado seco se introdujo en un Niro–Fielder PMA de 65 litros, seguida por Aerosil® 200 y a continuación por la otra mitad del granulado seco. Los ingredientes se mezclaron durante 2 minutos a una velocidad de rotor de 200 rpm, sin cuchillas. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y la mezcla se continuó durante 2 minutos más a una velocidad de rotor de 200 rpm, sin cuchillas.

10 440 mg de mezcla para recubrimiento se recubrieron mediante prensado sobre un núcleo para proporcionar unos comprimidos recubiertos mediante prensado (9 mm de diámetro). 305 mg de mezcla para recubrimiento se recubrieron mediante prensado sobre un núcleo para proporcionar unos comprimidos recubiertos mediante prensado (8 mm de diámetro). Estos recubrimientos mediante prensado diferente se hicieron utilizando una máquina de preparación de comprimidos RUD de Kilian. Las tolvas de carga primera y segunda se rellenan con el recubrimiento granulado. Entre las dos tolvas de carga, la máquina se equipa con un sistema de transferencia adaptado para alimentar los núcleos. Para cada comprimido, la primera tolva de carga suministra alrededor de la mitad de la cantidad que va a aplicarse al núcleo. A continuación, el sistema de alimentación proporciona y coloca un núcleo centrado en el troquel. Posteriormente, la segunda tolva de carga suministra la otra mitad de la cantidad que va a aplicarse al núcleo. A continuación se produce la etapa de compresión.

Tabla 3:

Equipo puesto en práctica para el procedimiento de manufactura		
Equipo	Nombre comercial/Tipo	Fabricante/Proveedor
Granulador mezclador	Niro–Fielder PMA de 25/65 litros	Aéromatic–Fielder AG, Bubendorf, Suiza
Secador de lecho de aire fluidizado	WSG5 de Glatt	Maschinen und apparatebau AG, Pratteln, Suiza
Secador de lecho de aire fluidizado	Niro–Fielder TSG 2	Aéromatic–Fielder AG, Bubendorf, Suiza
Granulador	MGI 205 de Frewitt	Frewitt SA, Granges–Pacot, Suiza
Analizador humedad por infrarrojos	Analizador de Humedad PE 360 de Mettler	Mettler Toledo AG, Greifensee, Suiza
Prensa para comprimidos multicapas	Hata HT–AP55LS–U/3L	Elisabeth–Carbide, Antwerp, Bélgica
Prensa para comprimidos de recubrimiento seco	RUD de Kilian	Kilian & Co GmbH, Colonia, Alemania

20 **Ejemplo 2**

(perfil de disolución *in vitro*)

El perfil de disolución *in vitro* de un comprimido que contiene una carga de 5 mg de prednisona preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 se determinó usando el aparato de disolución de la USP n.º 2 (paletas) y cestas estacionarias y aplicando una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución fue agua purificada, con un volumen de 500 ml.

Después de 4 horas no se observa ninguna liberación de sustancias farmacológicas. No obstante, durante un intervalo de 4,5 horas hay aproximadamente un 80 % de liberación y para las 5 horas hay un 100 % de liberación de la sustancia farmacológica (véase la figura 2).

Ejemplo 3

30 Se llevó a cabo un estudio para determinar el efecto de alimento sobre la biodisponibilidad de un comprimido de 5 mg de prednisona que se describe anteriormente.

El estudio no comparó el comprimido en los estados de alimentado y en ayunas. En vez de eso, el estudio se ajustó para tener en cuenta la crono–farmacocinética de la prednisona y el hecho de que va a administrarse en la tarde–noche, por ejemplo, alrededor de las 8 p.m., lo que se requiere para que los niveles de plasma en sangre presenten un máximo antes de la secreción de IL–6 para mejorar la eficacia del tratamiento. Por lo tanto el estudio se diseñó para comparar el comprimido durante la administración en tiempo real y probablemente con casos de entrada de comida en este momento. Se consideró poco razonable que a las 8 p.m. un sujeto llevara aproximadamente 8 horas en ayunas. En consecuencia, se probaron los siguientes casos de entrada de comida:

40 a) Para simular un estado en ayunas a las 8 p.m. en la tarde–noche, se dio una comida ligera 2½ horas antes de la administración que contiene un número limitado de calorías (es decir, un 22 % de las calorías diarias totales y con contenido en grasas limitado de 15,5 g) y estando desprovista de cualquier nutriente de digestión lenta. Se denomina a esto el estado “en semi–ayunas”.

La composición de esta comida consistió en pan moreno, margarina, queso para untar, una manzana (sin piel) y una macedonia de frutas en almíbar.

b) El estado de alimentado se simula dando una comida más rica en grasas media hora antes de la dosificación que contiene un 35 % de la entrada diaria de calorías y 26 g de grasas.

- 5 Se hizo una suposición respecto a que en el caso del estado en semi-ayunas, después de 2½ horas, el estómago ya estaba vacío, o sustancialmente vacío de comida,

La composición de la comida rica en grasas fue pasta con salsa para espaguetis, sopa y verduras, zumo de manzana, helado y crema batida.

- 10 La metodología consistió en un estudio abierto aleatorio de 3 periodos cruzados de dosis únicamente orales con unos periodos de limpieza de 7 días. La población de pacientes consistió en 27 voluntarios de sexo masculino sanos.

La farmacocinética de la formulación se comparó para cada uno de los estados de alimentado y en semi-ayunas con una forma de liberación inmediata convencional (Decortin®) administrada a las 2 a.m.

- 15 En el estado en semi-ayunas la formulación mostró una mediana de tiempo de retardo de 3,5 horas. En relación con el Decortin® dosificado a las 2 a.m., la formulación fue completamente bioequivalente a una C_{max} de un 97 % y una biodisponibilidad relativa de un 101 % ($AUC_{0-\infty}$).

En el estado de alimentado, la mediana de tiempo de retardo fue de 4 horas. La C_{max} fue de un 105 % en comparación con el Decortin®, y la biodisponibilidad relativa del ($AUC_{0-\infty}$) fue de un 113 %.

- 20 En comparación con la formulación en el estado en semi-ayunas, la formulación en el estado de alimentado fue de un 108 % para la C_{max} y de un 112 % para el $AUC_{0-\infty}$

Estos resultados demuestran que las formulaciones de la presente invención presentan una biodisponibilidad excelente sin un efecto de alimento significativo.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido recubierto mediante prensado, que comprende un núcleo que contiene un fármaco, y un recubrimiento alrededor de dicho núcleo, estando el núcleo dispuesto en el interior de dicho recubrimiento de tal modo que el espesor del recubrimiento alrededor de un eje (X-Y) es más grueso que el del recubrimiento alrededor de un eje (AB) ortogonal a (X-Y), y en el que el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) se selecciona de tal modo que el recubrimiento se rompe después de la inmersión en un medio acuoso después de un periodo de entre alrededor de 2 a 6 horas para liberar el fármaco, en el que el eje (A-B) es el eje de la dirección de movimiento del punzón usado en el recubrimiento mediante prensado del comprimido.
2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) es de al menos 2,2 mm.
3. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el espesor del recubrimiento alrededor del eje (X-Y) es de alrededor de 2,2 mm a alrededor de 2,6 mm.
4. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento es un material hidrófobo insoluble o poco soluble en agua.
5. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento contiene derivados de celulosa hidrófobos y polímeros que incluyen alquilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y derivados de los mismos; polímeros polimetacrílicos, polímeros de poliacetato de vinilo y de acetato de celulosa; ácidos grasos o sus ésteres o sales; alcoholes grasos de cadena larga; alquil éteres de polioxietileno; estearatos de polioxietileno; ésteres de azúcar; lauroil macrogol-32 glicerilo, estearoil macrogol-32 glicerilo.
6. Un comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el recubrimiento comprende sal de fosfato de calcio, behenato de glicerilo, y polivinilpirrolidona, o mezclas de los mismos.
7. Un comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el núcleo comprende una sustancia farmacológica y un agente de disgregación.
8. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene polivinilpirrolidona reticulada y croscarmelosa de sodio.
9. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia activa es un glucocorticoesteroide seleccionado de prednisona, prednisolona o metilprednisolona.
10. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende 1 o 5 mg de prednisona.
11. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 10 que contiene los siguientes ingredientes:
- Núcleo de comprimido de 5 mg de prednisona:
- 8,33 % de prednisona
64,47 % de monohidrato de lactosa
6,67 % de povidona
18,33 % de croscarmelosa de sodio
0,5 % de óxido férrico rojo
1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
0,5 % de dióxido de silicio coloidal
- Recubrimiento
- 50 % de dihidrato de fosfato de calcio dibásico
40 % de behenato de glicerilo
8,40 % de povidona
0,1 % de óxido férrico amarillo
1,0 % de estearato de magnesio de origen vegetal
0,5 % de dióxido de silicio coloidal
12. Un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sustancia activa es un simpatomimético.
13. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia activa es sulfato de terbutalina.
14. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la sustancia activa está presente en cantidades de un 1 a un 50 % basado en del peso del núcleo.

15. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de la administración a un paciente el tiempo de retardo antes de la liberación del fármaco es de 2 a 6 horas.
- 5 16. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un perfil de disolución *in vitro* usando el aparato de disolución de la USP n.º 2, con una velocidad de agitación de 100 rpm y en un medio de disolución de agua purificada (500 ml), hay una mediana de tiempo de retardo de alrededor de 4 horas y al menos alrededor de un 80 % de la sustancia farmacológica se libera después de 4,5 horas y alrededor de un 100 % se libera después de 5 horas.
17. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 16, cuando depende de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 15, en el que la sustancia farmacológica se selecciona de prednisona, prednisolona o metilprednisolona
- 10 18. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la variabilidad en un sujeto o entre sujetos del T_{max} se diferencia en menos de un $\pm 20\%$ con independencia de si el paciente está en el estado de alimentado o en ayunas.
19. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de la administración la proporción de la C_{max} de alimentado/en ayunas después de una única dosificación es de 0,7 a 1,43.
- 15 20. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de la administración la proporción del AUC de alimentado/en ayunas después de una única dosificación es de 0,8 a 1,25.
21. Un envase farmacéutico que contiene comprimidos tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un etiquetado o instrucciones de que los comprimidos pueden tomarse con o sin comida.
- 20 22. Un comprimido tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende prednisona, prednisolona o metilprednisolona para su uso en el tratamiento de dolor artrítico, alergias, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, SII o EII.
23. El uso de prednisona, prednisolona o metilprednisolona en la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor artrítico, alergias, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, SII o EII, en el que el medicamento comprende un comprimido tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
- 25 24. Un procedimiento de preparación de un comprimido tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la etapa de formar un primer granulado que contiene material de recubrimiento; proporcionar un segundo granulado que contiene material de núcleo; formar un núcleo con el segundo granulado; y recubrir mediante prensado el primer granulado alrededor del núcleo.

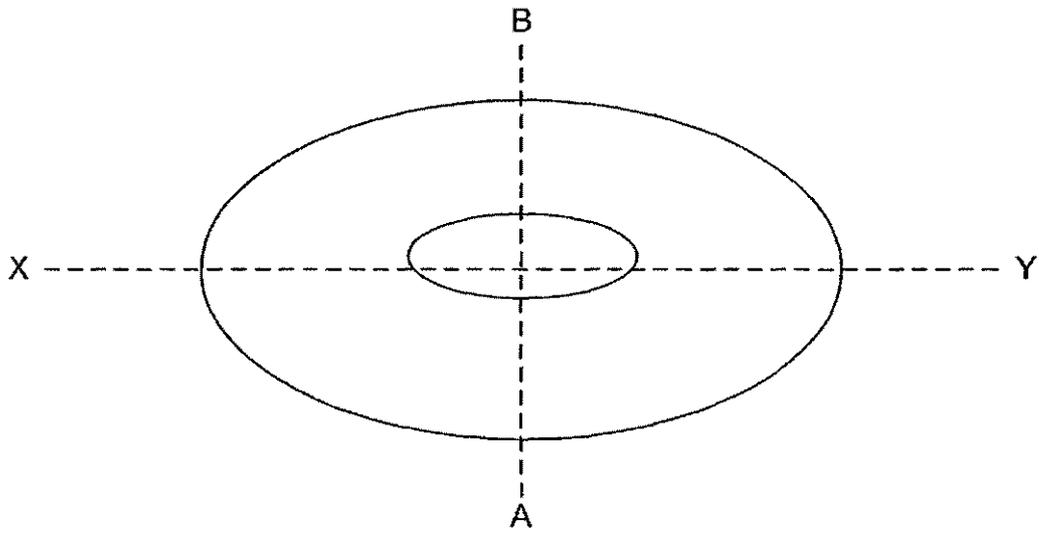


FIG. 1

