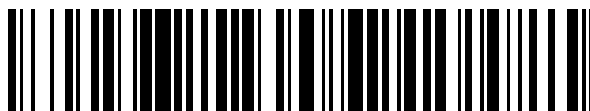


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 873**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02733207 .1**

96 Fecha de presentación: **09.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1377276**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN POR IMPULSO TEMPORIZADO.**

30 Prioridad:  
**10.04.2001 IN MU03252001**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.02.2012**

73 Titular/es:  
**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
COMPANY LIMITED  
17/B MAHAL INDUSTRIAL ESTATE OFF  
MAHAKALI CAVES ROAD  
ANDHERI (EAST) MUMBAI 400 093, IN**

72 Inventor/es:  
**SHANGHVI, Dilip Shantilal;  
DHARMADHIKARI, Nitin Bhalachandra;  
ZALA, Yashoraj Rupsinh y  
KHANNA, Satish C.**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

**ES 2 373 873 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).

## DESCRIPCION

Composición de liberación por impulso temporizado

5 **Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a una composición de liberación por impulso temporizado, que libera en un impulso, el agente terapéuticamente activo de una manera fiable aproximadamente en un momento predeterminado.

10 **Antecedentes de la invención**

**[0002]** Una gran cantidad de documentos de la técnica anterior se refieren a composiciones farmacéuticas que liberan un fármaco después de un retraso. Algunos documentos de la técnica anterior que se refieren a la liberación de un fármaco después de un tiempo predeterminado incluyen: la patente de Estados Unidos N° 3.247.066; patente europea N° EP 0 408 496; patente de Estados Unidos N° 4.871.549; patente de Estados Unidos N° 5.229.131; publicación PCT WO 9918938 y publicación PCT WO 074655. Todas éstas se refieren a sistemas que comprenden un núcleo que se hincha tras absorber un fluido de los alrededores y un recubrimiento que se rompe debido a la presión que ejerce el núcleo que se hincha sobre él. Los documentos de la técnica anterior, tal como la patente de Estados Unidos 3.247.066, patente europea EP 1123700, patente de Estados Unidos 5.260.069, y patente de Estados Unidos N° 4.871.549 son distintas de la presente invención en que se refieren a formas de dosificación de liberación controlada. En la presente memoria, la dosis del fármaco se divide en múltiples unidades y no hay ningún requisito específico y particular de garantía de que una unidad se rompa en un momento predeterminado de una manera fiable. Estadísticamente, diferentes unidades se rompen en tiempos diferentes y, por lo tanto, proporcionan una liberación controlada del principio activo, en promedio, durante un período de tiempo. En la presente invención, una sola unidad contiene la cantidad total de principio activo y se pretende que se libere como un impulso en el momento predeterminado. Un requisito importante para el uso de estos sistemas en un gran número de pacientes es que el sistema debe liberar el fármaco como un impulso aproximadamente en el momento predeterminado de una manera fiable en la gran cantidad de pacientes a quienes se administra el sistema. Así, la rotura del recubrimiento debe producirse de una manera fiable, el núcleo debe disgregarse de inmediato y, por consiguiente, el fármaco debe liberarse como un impulso de forma fiable. Por ejemplo, si en cinco a diez de cada cien veces los recubrimientos no se abren o se rompen aproximadamente en el momento predeterminado, sino que se rompen en un tiempo significativamente prolongado cuando se someten a ensayo por agitación durante un intervalo de condiciones de agitación y composiciones acuosas, entonces, no se logra la liberación deseada en el tiempo predeterminado de manera fiable. Además, si la liberación previa a la rotura o el tiempo de rotura está influenciado significativamente por cambios en el pH, composición de los fluidos circundantes y las condiciones de agitación, entonces, no se logra la liberación deseada en el tiempo predeterminado de una manera fiable. Además, si se produce la rotura del recubrimiento pero el agente terapéuticamente activo no se libera como un impulso en todas o algunas de las unidades, entonces no se logra la liberación deseada como un impulso en el tiempo predeterminado de una manera fiable. Ciertos documentos de la técnica anterior, tales como WO 99/18938, WO 074655 y EP 0 408 496 no hacen referencia a la fiabilidad de la rotura o la liberación desde un gran número de comprimidos, o a la optimización de las composiciones para obtener la fiabilidad de rotura o fiabilidad de liberación en un gran número de comprimidos. La patente de Estados Unidos N° 5.229.131 presenta una gran cantidad de datos que dan el porcentaje de comprimidos que se dividen a los 30 min y 60 min y el porcentaje de comprimidos que liberan su contenido a los 60 minutos y 120 minutos en las tablas 12 a 18. Los comprimidos no proporcionan una manera fiable de rotura como la que proporciona la composición de la presente invención, en la cual 36 de un total de 36 comprimidos se rompen dentro de  $\pm 50\%$  del tiempo de rotura del recubrimiento. A pesar de la gran cantidad de enseñanzas de la técnica anterior, no hay sistemas de éxito comercial de una composición de liberación por impulso temporizado que comprende:

- a. una composición de núcleo que comprende un agente terapéuticamente activo, un agente que se hincha y, opcionalmente, un compuesto o compuestos solubles en agua para inducir la ósmosis, y
- b. una composición de recubrimiento que comprende uno o más polímeros formadores de película, en la que, tras absorber el fluido de los alrededores, el núcleo se hincha y el recubrimiento se rompe para liberar, en un impulso, el agente terapéuticamente activo de una manera fiable, a aproximadamente un tiempo predeterminado después de la administración oral de la composición. Además, no hay una técnica anterior que describa tales composiciones con fiabilidad de rotura en una situación in vivo en la cual los comprimidos se administran a sujetos humanos. La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención tiene estos atributos deseables, de tal manera que el recubrimiento se rompe y se libera el agente terapéuticamente activo como un impulso de una manera fiable a aproximadamente un tiempo predeterminado tras la administración oral de la composición.

60

**Objeto de la invención**

**[0003]** Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de liberación por impulso temporizado que comprende un núcleo hinchable y un recubrimiento, en la que tras absorber el fluido de los alrededores, el

núcleo se hincha y el recubrimiento se rompe para liberar, en un impulso, el agente terapéuticamente activo de una manera fiable aproximadamente en un tiempo predeterminado.

**[0004]** Un objeto adicional es proporcionar una composición de liberación por impulso temporizado que funcione de una manera fiable en pacientes humanos. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición de liberación por impulso temporizado en la que, tras la administración oral de la composición a sujetos humanos, el recubrimiento se rompe de una manera fiable a aproximadamente un tiempo predeterminado tras la administración oral de la composición.

#### 10 Descripción resumida de la invención

**[0005]** La presente invención proporciona una composición de liberación por impulso temporizado, según la reivindicación 1.

#### 15 Descripción detallada de la invención

**[0006]** La presente invención proporciona una composición de liberación por impulso temporizado que comprende:

- a. una composición de núcleo que comprende un agente terapéuticamente activo, un agente que se hincha, y, opcionalmente, un compuesto o compuestos solubles en agua para inducir la ósmosis, y  
 b. una composición de recubrimiento que comprende uno o más polímeros formadores de película, en la que, tras absorber el fluido de los alrededores, el núcleo se hincha y el recubrimiento se rompe para liberar, en un impulso, el agente terapéuticamente activo de una manera fiable, a aproximadamente un tiempo predeterminado, en la que la manera fiable de rotura comprende la rotura de 36 comprimidos de un total de 36 comprimidos a aproximadamente el tiempo predeterminado, cuando se ensaya sometiendo los comprimidos al ensayo de disolución USP usando un medio acuoso a  $37 \pm 0,5$  °, en un aparato USP Tipo I o Tipo II a unas rpm seleccionadas del intervalo de aproximadamente 50 rpm a aproximadamente 100 rpm. Además, cuando el tiempo predeterminado está en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, los 36 de 36 comprimidos se rompen en aproximadamente  $\pm 50\%$  del tiempo predeterminado; y cuando el tiempo predeterminado está en el intervalo de aproximadamente  $>4$  horas a aproximadamente 12 horas, los 36 de los 36 comprimidos se rompen en aproximadamente  $\pm 25\%$  del tiempo predeterminado.

**[0007]** De acuerdo con la presente invención, la composición de liberación por impulso temporizado absorbe fluidos del entorno de uso que hacen que el agente que se hincha en el núcleo se hinche. El agente terapéuticamente activo se libera entonces como un impulso después de que se rompa el recubrimiento de liberación por impulso temporizado bajo la influencia de la presión mecánica ejercida por el hinchamiento del agente o agentes que se hinchan presentes en el núcleo. El tiempo de rotura del recubrimiento puede controlarse mediante la variación de (a) el grado y velocidad de hinchamiento del núcleo; (b) el recubrimiento de la composición de liberación por impulso temporizado, usando diferentes componentes y proporciones de estos componentes, y (c) el espesor del recubrimiento

**[0008]** El agente terapéuticamente activo puede seleccionarse entre la clase terapéutica de, a saber, preparaciones contra el abuso de alcohol, fármacos usados para la enfermedad de Alzheimer, anestésicos, agentes contra la acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, agentes anticancerosos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, anticonvulsivos, antidiabéticos, antieméticos, agentes antiglaucoma, antihistamínicos, agentes anti-infecciosos, agentes antiparkinson, agentes antiplaquetarios, agentes antirreumáticos, antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos, antitusivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes cardiovasculares, inhibidores de colinesterasa, agentes para el tratamiento de trastornos del SNC, estimulantes del SNC, agentes para el tratamiento de la fibrosis quística, agonistas del receptor de dopamina, agentes para el tratamiento de la endometriosis, terapia para la disfunción eréctil, agentes para la fertilidad, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores, inmunosupresores, potenciadores de la memoria, preparaciones para la migraña, relajantes musculares, análogos de nucleósidos, agentes de tratamiento de osteoporosis, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, fármacos usados para enfermedades de la piel, esteroides y hormonas.

**[0009]** La expresión "liberación como un impulso" se refiere a la liberación característica de los comprimidos y cápsulas convencionales que carecen de características de diseño que den como resultado la liberación lenta, prolongada, controlada o retardada del agente terapéuticamente activo. Por ejemplo, en una realización particular en la que el tiempo predeterminado de la liberación de impulso es de aproximadamente 70 minutos, la "liberación de un agente terapéuticamente activo como un impulso" comprende la liberación de no más del 10% del principio activo a los 45 min y al menos 70% del principio activo a las 2 horas, cuando se ensaya sometiendo los comprimidos al ensayo de disolución USP usando un tampón de pH 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato USP Tipo II a 75 rpm.

**[0010]** El agente que se hincha usado en la composición de liberación por impulso temporizado incluye uno o más polímeros hidrófilos hinchables. La cantidad o proporción relativa de los polímeros está sujeta a una variación considerable. Sin embargo, en el núcleo está presente una cantidad suficiente del material para proporcionar, después de la captación de agua, una presión de hinchamiento por encima de la fuerza de cohesión del recubrimiento que rodea al comprimido o núcleo. Preferentemente, los polímeros se usan en estado seco o en una forma que tenga una capacidad sustancial de captar agua. Ejemplos de polímeros hidrófilos hinchables que pueden usarse en la composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención como el agente que se hincha incluyen polímeros de vinilpirrolidona tales como povidona, o polivinilpirrolidona reticulada tal como cros-povidona; celulosa y derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboxialquil celulosas o carboxialquilcelulosas reticuladas y sus sales alcalinas; glicolato sódico de almidón, almidón y derivados del almidón, resinas de intercambio iónico y mezclas de las mismas. Preferentemente, el agente que se hincha usado comprende un agente que se hincha considerablemente, pero no forma un gel fuerte, y puede seleccionarse del grupo que comprende carboximetil celulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada y glicolato sódico de almidón.

**[0011]** La sal alcalina de carboxialquil celulosa reticulada, es decir, carboximetil celulosa sódica reticulada, también conocida como croscarmelosa sódica o Ac-Di-Sol, está disponible en el mercado como Nymcel<sup>®</sup> ZSX, Pharmacel<sup>®</sup> XL, Primellose<sup>®</sup> o Solutab<sup>®</sup>. La cantidad de agente que se hincha que puede usarse depende del tiempo de rotura deseado del recubrimiento de liberación por impulso temporizado, la naturaleza y las cantidades de otros componentes en el núcleo, así como la composición y el espesor del recubrimiento. Por lo general, puede usarse croscarmelosa sódica como agente polimérico que se hincha en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 50% en peso del núcleo, preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 40% en peso del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso del núcleo. En realizaciones preferidas específicas, se usa croscarmelosa sódica en un intervalo de aproximadamente un 6% a aproximadamente un 10% en peso del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 9% en peso del núcleo.

**[0012]** Los polímeros de vinil pirrolidona o polivinil pirrolidona (PVP), también denominados Povidona, son polímeros sintéticos que consisten esencialmente en grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, cuyo grado de polimerización da lugar a polímeros de diversos pesos moleculares, variando el peso molecular entre 2.500 y 3.000.000 Daltons. El PVP está disponible en el mercado como Kollidon<sup>®</sup> (BASF), Plasdone<sup>®</sup> y Peristone<sup>®</sup> (General Aniline). La PVP se clasifica en diferentes grados en función de su viscosidad en solución acuosa. Los diferentes grados disponibles de PVP son: PVP K-12, PVP K-15, PVP K-17, PVP K-25, PVP K-30, PVP K-60, PVP K-90 y PVP K-120. El valor de K al que se ha hecho referencia en la nomenclatura anterior se calcula a partir de la viscosidad de la PVP en solución acuosa, con respecto a la del agua. También pueden usarse como un polímero hidrófilo hinchable, cros-povidona o cros-PVP, el homopolímero sintético reticulado de N-vinil-2-pirrolidona.

**[0013]** Se encuentra disponible en el mercado como Kollidon CL y Polyplasdone XL, y tiene un peso molecular mayor de 1.000.000 Daltons. La cros-povidona se usa en la presente invención en una cantidad que varía entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 5% en peso del núcleo. El polímero de vinil pirrolidona preferido para su uso como un polímero hidrófilo hinchable es PVP K-30, que tiene un peso molecular aproximado de 50.000 Daltons. Éste puede usarse en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% en peso del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 2% en peso del núcleo.

**[0014]** También puede usarse glicolato sódico de almidón, la sal sódica de carboximetil éter de almidón, como agente polimérico que se hincha. Tiene un peso molecular que varía de 500.000 a 1.000.000 Daltons, y está disponible en el mercado como Explotab y Primojel. El glicolato sódico de almidón puede usarse en la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 40% en peso del núcleo, preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 40% en peso del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10% en peso del núcleo.

**[0015]** Preferentemente, la composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención contiene un agente de absorción. La expresión agente de absorción, como se usa en la presente memoria, implica una definición más amplia que un agente de absorción convencional e incluye cualquier excipiente farmacéutico que proporcione la entrada de agua en el núcleo por cualquier mecanismo adecuado, preferentemente mediante acción capilar, como es típico de los agentes de absorción convencionales. Los materiales adecuados para su uso como agentes de absorción en la composición de liberación por impulso temporizado incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, caolín, dióxido de titanio, dióxido de silicio pirógeno, alúmina, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona de bajo peso molecular, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, y similares. La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención puede optimizarse para obtener una manera fiable de rotura sin el uso de un agente de absorción. Sin embargo, se ha considerado útil el uso de un agente de absorción ya que facilita la tarea de optimización para obtener la manera fiable de rotura.

**[0016]** En la realización preferida se usa celulosa microcristalina (MCC) como el agente de absorción. Está constituida por una cadena de aproximadamente 250 moléculas de glucosa en forma de un microcristal, que

consiste principalmente en agregados de cristalita obtenidos eliminando regiones amorfas de una fuente de material de celulosa pura mediante degradación hidrolítica usando un ácido mineral. La MCC tiene un peso molecular medio de aproximadamente 36.000 Daltons y está disponible en diversas calidades, que difieren en la densidad aparente, tamaño de partícula y contenido de humedad. Está disponible en el mercado como Vivapur<sup>®</sup>, Avicel<sup>®</sup>, Vivacel<sup>®</sup>, 5 Emcocel<sup>®</sup>, Fibrocel<sup>®</sup> y Tabulose<sup>®</sup>. En realizaciones más preferidas de la composición de liberación por impulso temporizado, el Avicel<sup>®</sup> PH 102, que tiene un tamaño medio de partícula de 100 µm, es decir, el 8% o menos de las partículas se retienen en un tamiz nº 60 (como se define en ASTM, American Society for Testing and Materials) y el 45% o más de las partículas se retienen en un tamiz nº 200 (como se define en ASTM), y que tiene un contenido de humedad ≤5%, se usa en una cantidad que varía de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 5% en peso del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 3% en peso del núcleo.

**[0017]** En el núcleo de la composición de liberación por pulso temporizado, generalmente se usan compuestos solubles en agua adecuados para inducir la ósmosis, es decir, agentes osmóticos u osmoagentes, cuando el fármaco en sí mismo no ejerce presión osmótica suficiente para absorber el fluido de los alrededores. Los 15 osmoagentes que pueden estar presentes en el núcleo de la composición de liberación por impulso temporizado incluyen todos los compuestos solubles en agua farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente inertes mencionados en las farmacopeas, tales como la Farmacopea de Estados Unidos, así como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia (2000). Se prefieren generalmente sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, o 20 compuestos orgánicos no iónicos con alta solubilidad en agua, por ejemplo, hidratos de carbono tales como azúcar, o aminoácidos. Ejemplos de agentes que se usan para inducir la ósmosis incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, sodio o potasio, hidrógeno fosfato de litio, sodio o potasio, dihidrógeno fosfato de litio, sodio o potasio, sales de ácidos orgánicos tales como el acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, citrato de sodio o ascorbato de sodio; hidratos de carbono tales 25 como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa o rafinosa; aminoácidos solubles en agua tales como glicina, leucina, alanina, o metionina; urea y similares, y mezclas de los mismos. La cantidad de osmoagentes que se puede utilizar depende del osmoagente particular que se usa y puede variar de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 60% en peso del núcleo.

30 **[0018]** Además de los ingredientes anteriores, el núcleo de la composición de liberación por impulso temporizado puede contener opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, disgregantes, lubricantes y similares. Ejemplos de aglutinantes usados comúnmente incluyen: almidón, gelatina, azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; goma arábiga, alginato sódico, derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, carboximetilcelulosa y similares; polímeros tales como polivinil pirrolidona, 35 Veegum, polietilenglicol, ceras y similares. Ejemplos de lubricantes que pueden usarse en la composición de liberación por impulso temporizado incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, derivados de celulosa tales como carboxialquil celulosa y sus sales alcalinas, o mezclas de los mismos. Los lubricantes hidrófobos o insolubles en agua pueden reducir las propiedades de absorción de agua del núcleo, mientras que los lubricantes hidrófilos o solubles en agua no, y son preferidos. Un lubricante más preferido es dióxido de silicio coloidal. Una 40 mezcla de dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio puede usarse como lubricante preferido. Las realizaciones más preferidas usan una combinación de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal como los agentes de absorción, funcionando el dióxido de silicio coloidal también como un lubricante. El dióxido de silicio coloidal está disponible en el mercado como Aerosil<sup>®</sup> de Degussa-Huls, Nippon y Fischer GmbH. El lubricante de dióxido de silicio coloidal preferido es Aerosil<sup>®</sup> 200, con un área de superficie externa aproximada de 200 m<sup>2</sup>/g. La sílice coloidal se puede usar en cantidades en el intervalo de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5% en peso del núcleo.

**[0019]** En una realización preferida del procedimiento de fabricación de la composición de liberación por impulso 50 temporizado, el núcleo se obtiene mezclando el agente terapéuticamente activo y el agente que se hincha con el aglutinante en un mezclador granulador rápido y granulando la mezcla. En realizaciones más preferidas de la presente invención, sólo una parte del total de agente que se hincha se incluye en la composición y el resto se mezcla en la etapa de lubricación con los gránulos secos. Los gránulos obtenidos usando un disolvente de granulación adecuado se muelen en húmedo a través de un tamiz y luego se secan en un secador de lecho 55 fluidizado a 40-50 °C hasta un contenido de humedad del 2-3%. Después, los gránulos secos se muelen a través de un tamiz de 2 mm y se mezclan con uno o más lubricantes y el agente de absorción. En realizaciones más preferidas, como se describió anteriormente, la parte restante del agente que se hincha se mezcla en esta etapa. Los gránulos lubricados se pueden introducir en cápsulas de gelatina dura, o se pueden comprimir para obtener los núcleos o comprimidos de compresión.

60 **[0020]** El agente terapéuticamente activo que comprende los núcleos/cápsulas comprimidas está cubierto con una composición de recubrimiento que comprende uno o más polímeros formadores de película, para proporcionar una composición de liberación por impulso temporizado. Los polímeros formadores de película que se pueden usar para formar esta composición de liberación por impulso temporizado se seleccionan del grupo que consiste en polímeros 65 insolubles en agua, polímeros dependientes del pH, una mezcla de polímeros solubles e insolubles en agua, y las

mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros formadores de película que pueden usarse incluyen derivados de éster de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, copolímeros de ácido metacrílico independientes del pH y ésteres de ácido metacrílico disponibles en el mercado como Eudragit<sup>®</sup>, o mezclas de los mismos. Puede variarse el tiempo de liberación del agente terapéuticamente activo de la primera composición variando los componentes usados para formar el recubrimiento, y/o variando la relación en la que se usan estos componentes. Seleccionando los componentes adecuados y usándolos en relaciones adecuadas, la liberación puede obtenerse a aproximadamente un tiempo predeterminado después de la administración oral de la forma de dosificación. Una realización preferida de la invención usa una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua para formar el recubrimiento de liberación retardada. En realizaciones preferidas se usa etil celulosa como el polímero insoluble en agua y se usa hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como polímero soluble en agua. La mezcla se usa en una relación de peso preferida de 0:20 a 20:0 de etil celulosa: HPMC, más preferentemente de 6:3-9:3.

**[0021]** Los agentes de recubrimiento se dispersan en un disolvente o sistema de disolventes, y la solución o dispersión así obtenida se usa para recubrir los núcleos que contienen el agente terapéuticamente activo para formar la composición de liberación por impulso temporizado. Se pueden usar diversos disolventes y mezclas de disolventes para proporcionar la solución o dispersión de agente de recubrimiento. Algunos de los disolventes preferidos incluyen agua, hidrocarburos de halógeno tales como tricloroetileno, cloruro de metileno (diclorometano), tetracloruro de carbono y cloroformo; alcoholes tales como alcohol absoluto, isopropanol y metanol; ésteres de bajo peso molecular tales como acetato de etilo y acetato de amilo; y cetonas tales como acetona, 2-butanona y similares. Una realización preferida de la presente invención usa una mezcla de diclorometano y metanol en una relación preferida de 1:10 a 10:1 de diclorometano:metanol, más preferentemente en una relación de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1.

**[0022]** Los núcleos comprimidos que contienen el agente terapéuticamente activo se recubren con la solución de recubrimiento hasta un aumento de peso definido, dependiendo el espesor del recubrimiento del tiempo predeterminado de liberación del agente activo. El material de recubrimiento puede aplicarse por cualquier procedimiento que proporcione una película continua de espesor esencialmente uniforme. Uno método de recubrimiento implica hacer girar un lecho de núcleos sin recubrimiento en un recipiente de recubrimiento de comprimidos convencional y aplicar una solución o dispersión del agente de recubrimiento en un disolvente adecuado vertiendo o pulverizando la solución sobre los núcleos en movimiento. También se pueden emplear otros procedimientos de recubrimiento tales como recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento por pulverización vertical y similares. Los núcleos recubiertos se secan al exponerlos a aire caliente y seco y pueden curarse, si es necesario, por secado al aire, calentamiento en horno o secado forzado. En una realización de la presente invención, el núcleo comprimido está recubierto con una solución de etilcelulosa:HPMC hasta un aumento de peso en el intervalo de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 20% en peso del núcleo comprimido. Los núcleos se recubren en un recipiente de recubrimiento automatizado perforado, seguido de secado y curado de los núcleos recubiertos en secador de bandeja durante 24 horas a 40-50 °C.

**[0023]** Los siguientes ejemplos no limitan el alcance de la invención y se presentan como ilustraciones.

#### Ejemplo 1

**[0024]** La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención se preparó de acuerdo con la fórmula de la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje p/p (%)
Clorhidrato de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (como pasta de almidón al 10%)	17,0	2,83
Celulosa microcristalina (MCC)	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>Recubrimiento</b>		

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje p/p (%)
Etilcelulosa	40,7	recubierto hasta un aumento de peso del 9,5% en peso del núcleo
Hidroxipropilmetilcelulosa	16,3	

[0025] El método de preparación del núcleo de liberación por impulso temporizado incluyó el tamizado de clorhidrato de metformina y croscarmelosa sódica a través de un tamiz adecuado y la mezcla en un mezclador granulador rápido. Después se granuló la mezcla de polvo seca usando pasta de almidón al 10%, seguido de la molienda en húmedo de la masa a través de un molino Fitz. Los gránulos obtenidos de esta manera se secaron hasta un contenido de humedad del 3-4%. Los gránulos secos se molieron después en un molino Fitz a través de un tamiz de 1,5 mm, seguido del tamizado de los gránulos a través de un tamiz nº 16 (según lo definido por la American Society for Testing and Materials, ASTM). Estos gránulos de clorhidrato de metformina después se mezclaron con MCC, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y la mezcla lubricada obtenida de esta manera se comprimió en una máquina de compresión rotatoria usando punzones con forma oblonga. Los comprimidos se recubrieron después en un recipiente de recubrimiento convencional con una solución de etil celulosa y HPMC en una mezcla de metanol y diclorometano.

[0026] Los comprimidos se sometieron a estudios de disolución usando un tampón de pH 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato USP Tipo II (rpm = 75). El perfil de liberación de la metformina se registra en la tabla 2 proporcionada a continuación. Se observó el tiempo de rotura del recubrimiento de liberación por impulso temporizado del núcleo para 30 comprimidos, que se sometieron a ensayos de disolución. Se observó que todos los comprimidos se abrían de una manera fiable de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1,3 horas después del comienzo del ensayo de disolución.

Tabla 2

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

[0027] Se observó que los comprimidos liberaban la metformina como un pulso después de la rotura del recubrimiento a un tiempo predeterminado.

[0028] Se sometieron a ensayo los comprimidos en diferentes medios, usando diferentes condiciones de pH y aparatos, y se registró el tiempo de apertura. Las observaciones se registraron en la tabla 3 proporcionada a continuación.

Tabla 3

Nº	Medio usado	Condiciones usadas	Tiempo de apertura de 6 comprimidos (horas, min)
1.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,08, 1,25, 1,13, 1,16, 1,02, 1,12
2.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,04, 1,14, 1,18, 1,09, 1,09, 1,25
3.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,23, 1,05, 0,59, 1,12, 0,58, 1,25
4.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,18, 1,26, 1,24, 1,01, 1,12, 1,06
5.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo II, con 75 rpm	1,28, 1,30, 1,21, 1,17, 1,09, 1,03
6.	HCl 0,1 N	Aparato de disolución USP Tipo II, con 75 rpm	1,07, 1,18, 1,21, 1,10, 1,03, 1,30

Nº	Medio usado	Condiciones usadas	Tiempo de apertura de 6 comprimidos (horas, min)
7.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo II, con 50 rpm	1,02, 1,39, 1,28, 1,21, 1,03, 1,26
8.	HCl 0,1 N	Aparato de disolución USP Tipo II, con 50 rpm	1,24, 1,10, 1,05, 1,12, 1,29, 0,50

[0029] Se observó que para 48 de los 48 comprimidos que se sometieron a ensayo, el recubrimiento se rompió dentro de  $\pm 50\%$  del tiempo predeterminado de 70 minutos. Por lo tanto, el recubrimiento se rompió de una manera fiable.

### Ejemplo 2

10 [0030] La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención se preparó de acuerdo con la fórmula de la siguiente tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%) p/p
Clorhidrato de metformina	500,0	83,33
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	50,0	8,33
Almidón de maíz, simple (como pasta de almidón al 10%)	17,0	2,83
Celulosa microcristalina (MCC)	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>Recubrimiento</b>		
Etil celulosa	42,0	recubierto con un aumento de peso del 9,8 % en peso del núcleo
Hidroxipropil metilcelulosa	16,8	

15

[0031] Los comprimidos de liberación por impulso temporizado se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior. Los comprimidos de liberación por impulso temporizado se sometieron a estudios de disolución usando un tampón a pH 6,8 a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato USP Tipo II (rpm = 75). El perfil de liberación de la metformina se registró en la Tabla 5 proporcionada a continuación.

20

Tabla 5

Tiempo (min)	Metformina liberada (%)
45	1
120	91 $\pm$ 5,33

[0032] Se observó que los comprimidos liberaban la metformina como un impulso después de la rotura del recubrimiento a un tiempo predeterminado. Los comprimidos se sometieron a ensayo en agua, usando diferentes condiciones de pH y aparatos, y el tiempo de apertura se registró en la siguiente tabla 6.



Tabla 6

Nº	Medio	Condiciones usadas	Tiempo de apertura de 6 comprimidos (horas, min)
1.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,15, 1,04, 1,16, 1,13, 1,21, 1,16
2.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,37, 1,18, 1,20, 1,12, 1,00, 1,15
3.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,02, 1,15, 1,07, 1,10, 1,15, 0,53
4.	HCl 0,1 N	Aparato de disolución USP Tipo II, con 75 rpm	1,11, 1,10, 0,50, 0,58, 0,59, 0,45
5.	pH 6,8	Aparato de disolución USP Tipo II, con 50 rpm	1,00, 1,09, 0,55, 1,09, 1,09, 1,22
6.	HCl 0,1 N	Aparato de disolución USP Tipo I, con 100 rpm	1,02, 1,00, 1,23, 1,23, 1,26, 1,01

## Ejemplo 3

5 **[0033]** La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención se sometió a estudios radiológicos para determinar el tiempo de rotura del recubrimiento *in vivo*. Para los estudios radiológicos se usó la composición del ejemplo 2 con la adición de 25 mg de sulfato de bario en el núcleo. Los núcleos de los comprimidos de metformina de liberación retardada que contienen sulfato de bario se prepararon según el método proporcionado en el ejemplo 1, mezclándose el sulfato de bario con la pasta de almidón para asegurar su distribución uniforme en el núcleo.

15 **[0034]** Se realizó un estudio de etiqueta descubierta, de dosis única, con seis voluntarios sanos del sexo masculino. Los sujetos se sometieron a ayuno durante la noche antes de la dosificación y durante 4 horas a partir de entonces. Se prohibió beber agua durante 2 horas antes de la dosificación y 2 horas después. Se administró un solo núcleo de un comprimido de metformina de liberación retardada que contenía sulfato de bario a cada voluntario como producto de ensayo, junto con 240 ml de agua potable. Se proporcionaron comidas convencionales 4 horas después de la dosificación. Se tomaron radiografías en los siguientes puntos temporales después de la dosificación, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. El resultado del seguimiento radiológico en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente se da en la siguiente tabla 7.

20

Tabla 7

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)	Desaparición completa
2	No observado	No observado	No observado	No observado	No observado
3	Intestino delgado (intacto)	Intestino delgado (intacto)	Oscuro	Intestino delgado (intacto)	Desaparición completa
4	Fondo de estómago (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Asa yeyunal proximal (disgregación)
5	Asa yeyunal distal (intacto)	Asa ileal proximal (intacto)	Asa ileal (disgregación)	Asa ileal (disgregación)	Desaparición completa
6	Antro pilórico (intacto)	Antro pilórico (intacto)	Flexión duodenoyeyunal (intacto)	Duodeno distal (disgregación)	Desaparición completa

25 **[0035]** Como se observa en la tabla 7 anterior, no se observó el comprimido en el voluntario nº 2, tal vez debido a la insuficiencia de sulfato de bario en el núcleo. En cuatro de los cinco voluntarios restantes, el comprimido se disgregó por completo en 90 minutos, y en el voluntario nº 4, el comprimido empezó a disgregarse a los 90 minutos. Así, para la composición de liberación por impulso temporizado, tras la administración oral de la composición a los sujetos humanos, el recubrimiento se rompió de una manera fiable aproximadamente a un tiempo predeterminado después de la administración oral de la composición.

30

**Ejemplo 4**

**[0036]** La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención se preparó de acuerdo con la fórmula de la siguiente tabla 8.

5

**Tabla 8**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Porcentaje (%) p/p</b>
<b>Intragranular</b>		
Cloruro de oxibutinina	3,3	3,66
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	50,0	55,56
Lactosa monohidrato	18,2	20,22
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	9,0	10,0
Almidón de maíz	5,0	5,56
<b>Extragranular</b>		
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	2,0	2,22
Sílice coloidal (Aerosil 200)	2,0	2,22
Estearato de magnesio	0,5	0,56
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>

**[0037]** Se prepararon los núcleos de los comprimidos como se describió en el Ejemplo 1. Los núcleos se recubrieron usando la composición de recubrimiento proporcionada en la siguiente tabla 9.

**Tabla 9**

<b>Ingredientes</b>	<b>% p/p</b>
Etil celulosa (Patrón 20)	3,75
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC 50)	1,25
Diclorometano	76
Metanol	19

15 **[0038]** Se pudo obtener un tiempo de rotura del recubrimiento de 4 horas cuando los comprimidos se recubrieron hasta un aumento de peso del 13-14%, y se pudo obtener un tiempo de rotura del recubrimiento de 8 horas cuando los comprimidos se recubrieron hasta un aumento de peso del 20 %.

**Ejemplo 5**

20

**[0039]** La composición de liberación por impulso temporizado de la presente invención se preparó de acuerdo con la fórmula de la siguiente tabla 10.

**Tabla 10**

25

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Porcentaje (%) p/p del núcleo</b>
<b>Intragranular</b>		
Carvedilol	5,00	7,14
Lactosa	34,00	48,57
Celulosa microcristalina	12,00	17,14
Almidón	10,00	14,29

Croscamelosa sódica	1,50	2,14
Óxido rojo de hierro	0,5	0,71
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	2,00	2,86
<b>Extragranular</b>		

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Porcentaje (%) p/p del núcleo</b>
Croscamelosa sódica	2,00	2,86
Talco	2,50	3,57
Estearato de magnesio	1,00	1,43
Dióxido de silicio coloidal	0,50	0,71

5 **[0040]** El núcleo de los comprimidos se preparó como se describió en el ejemplo 1. Los núcleos se recubrieron usando la composición de recubrimiento de la siguiente tabla 11.

**Tabla 11**

<b>Ingredientes</b>	<b>% p/p del núcleo</b>
Etilcelulosa (M7)	7,86
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (HPMC ES)	2,0
Citrato de trietilo	0,71
Talco	0,43

10 **[0041]** Se pudo obtener un tiempo de rotura del recubrimiento de 4 horas cuando se recubrieron los comprimidos hasta un aumento de peso del 11%, y se pudo obtener un tiempo de rotura del recubrimiento de 7 horas cuando se recubrieron los comprimidos hasta un aumento de peso del 13%.

#### **Ejemplo comparativo 1**

15

**[0042]** Este ejemplo comparativo ilustra la necesidad de optimización de la composición para obtener, a aproximadamente el tiempo determinado, una manera fiable de rotura del recubrimiento.

20 **[0043]** Se prepararon los núcleos de los comprimidos según la composición proporcionada en la tabla 12. El tiempo de rotura del recubrimiento fue de 1 hora.

**Tabla 12**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad (mg)</b>
Clorhidrato 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>

25 **[0044]** Los núcleos anteriores se recubrieron con una combinación de etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa disuelta en un sistema de disolventes de cloruro de metileno:metanol (4:1). La relación entre etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa se varió para evaluar su efecto sobre el tiempo de rotura del recubrimiento. Cuando la relación fue 9:2 y el aumento de peso tras el recubrimiento fue del 4% en peso del núcleo, el tiempo de rotura del recubrimiento fue de 2 horas. El tiempo de rotura del recubrimiento pudo reducirse disminuyendo la cantidad de recubrimiento aplicada. Sin embargo, en una relación entre etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa de 9:2, el tiempo de rotura del recubrimiento fue sensible a este factor y esto pudo conducir a un tiempo de rotura del recubrimiento

30

que cambiaba con variaciones en la cantidad de recubrimiento aplicado de un lote a otro. Se observó que con un pequeño cambio del 4% al 3% en el aumento de peso tras el recubrimiento, el tiempo de rotura del recubrimiento se reducía a 45-60 minutos. El incremento de la relación entre hidroxipropil metilcelulosa disminuyó el tiempo de rotura del recubrimiento. Se evaluaron las relaciones entre etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa en el intervalo de 8:3 a 5 7:3 y, sorprendentemente, se observó que a esas relaciones se obtenía un tiempo de rotura del recubrimiento de aproximadamente 1 hora, y el tiempo de rotura del recubrimiento no era sensible a la cantidad de recubrimiento aplicada. Sin embargo, el recubrimiento no se rompía de una manera fiable como es evidente a partir de los resultados de la evaluación de los ensayos de disolución para el tiempo de rotura del recubrimiento, proporcionados en la siguiente tabla 13. El ensayo se llevó a cabo en un aparato USP de tipo II en un tampón de pH 6,8 a 50 rpm.

10

Tabla 13

% de aumento de peso aplicando recubrimiento con una relación de EC: HPMC de 7,5:3	Nº de comprimidos sometidos a ensayo	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, no se abrió, 76, 76, no se abrió
14,6%	6	66, 65, 78, 180, 86, 60

[0045] Se observó que, en promedio, el tiempo de rotura del recubrimiento cumplía el tiempo de rotura objetivo de aproximadamente 1 hora, sin embargo, la fiabilidad de la rotura fue baja, puesto que para algunos comprimidos la rotura del recubrimiento se prolongó indebidamente. Después, la composición de recubrimiento se mantuvo fija y se optimizó la composición del núcleo, por ejemplo, en las composiciones en los ejemplos 1 y 2, para lograr la rotura del recubrimiento y la liberación del fármaco de una manera fiable.

## 20 Ejemplo comparativo 2

[0046] El siguiente ejemplo se generó de acuerdo con el ejemplo 1 de la patente europea EP 0408496. Los comprimidos se fabricaron de acuerdo con la fórmula de la siguiente tabla 14.

25

Tabla 14

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
<b>Núcleo</b>	
Diclofenaco de sodio	50 mg
Polivinilpirrolidona (reticulada)	100 mg
Cloruro de sodio	50 mg
Sílice aerogel (Aerosil® 200)	7 mg
Estearato de magnesio	3 mg
<b>Recubrimiento</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

[0047] Se mezclaron los componentes del núcleo en un mezclador de tambor y se comprimieron en una prensa de comprimidos usando un punzón cóncavo de 8 mm. Los componentes de recubrimiento se disolvieron en una mezcla de cloruro de metileno y metanol. Esta solución se utilizó para recubrir los núcleos por un método de lecho fluidizado. Se obtuvieron tres lotes diferentes recubriendo los núcleos hasta un aumento de peso del 4% y 9,8% (en peso del núcleo). Los comprimidos después se secaron durante 48 horas.

30

**[0048]** Los comprimidos obtenidos por esta fórmula se sometieron a ensayo en 900 ml de agua a 37 °C y el tiempo de apertura se registra en la siguiente tabla 15.

5

**Tabla 15**

<b>Recubrimiento (% en peso del núcleo)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Tiempo de apertura objetivo de acuerdo con Tabla 1 del ejemplo 1 de IE 902533</b>
4% (antes del secado)	Un comprimido se abrió a aproximadamente 45 minutos. Los demás comprimidos no se abrieron hasta 3 horas y 20 minutos.	65 minutos
4% (después de secado durante 48 horas a 40°C)	Un comprimido se abrió a aproximadamente 30 minutos, y otro se abrió a aproximadamente 50 minutos. Los demás comprimidos 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

**[0049]** 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 tiempo predeterminado específico, de una manera fiable, según la reivindicación principal de la patente.

**[0050]** Aunque la invención se ha descrito haciendo referencia a realizaciones específicas, esto se hizo solamente con fines ilustrativos y no debe considerarse limitante del alcance de la invención.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación por impulso temporizado que comprende:
- 5
- a. una composición de núcleo que comprende un agente terapéuticamente activo, un agente que se hincha seleccionado del grupo que consiste en carboximetil celulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, y glicolato sódico de almidón y, opcionalmente, un compuesto o compuestos solubles en agua para inducir la ósmosis, y
- 10
- b. una composición de recubrimiento que comprende uno o más polímeros formadores de película, en la que los polímeros formadores de película en el recubrimiento comprenden una mezcla de un polímero insoluble en agua y un polímero soluble en agua, en la que la relación entre polímero insoluble en agua y polímero soluble en agua varía de 6:3 a 9:3; en la que el polímero insoluble en agua es etil celulosa y el polímero soluble en agua es hidroxipropil metil celulosa;
- 15
- en la que el agente que se hincha se hincha considerablemente pero no forma un gel fuerte y está presente en una cantidad suficiente en el núcleo para proporcionar, tras la captación de agua, una presión de hinchamiento por encima de la fuerza de cohesión del recubrimiento que rodea al núcleo, de tal manera que después de absorber el fluido que lo rodea, el núcleo se hincha y se rompe el recubrimiento para liberar, en un impulso, el agente terapéuticamente activo de una manera fiable en aproximadamente un tiempo predeterminado, en la que el tiempo predeterminado está en el intervalo de 1 a 12 horas, en la que la manera fiable de rotura comprende la rotura de 36 comprimidos de un total de 36 comprimidos en el tiempo predeterminado cuando se ensayan sometiendo los comprimidos al ensayo de disolución USP usando un medio acuoso a  $37 \pm 0,5$  °C, en un aparato USP tipo I o tipo II a un número de rpm seleccionado del intervalo de 50 rpm a 100 rpm.
- 20
- 25
2. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 1, en la que tras la administración oral de la composición a sujetos humanos, se rompe el recubrimiento de una manera fiable en un tiempo predeterminado tras la administración oral de la composición.
- 30
3. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 1, en la que el tiempo predeterminado está en el intervalo de 1 hora a 4 horas, y 36 de los 36 comprimidos se rompen dentro de  $\pm 50\%$  del tiempo predeterminado.
4. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 1, en la que el tiempo predeterminado está en el intervalo de  $>4$  horas a 12 horas, y 36 de los 36 comprimidos se rompen dentro de  $\pm 25\%$  del tiempo predeterminado.
- 35
5. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 4, en la que el núcleo comprende además un agente de absorción.
- 40
6. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 5, en la que el agente de absorción se selecciona entre celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal.
7. Una composición de liberación por impulso temporizado según la reivindicación 6, en la que el núcleo comprende además almidón.
- 45

50

55

60

65

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 3247066 A [0002]
- EP 0408496 A [0002] [0046]
- US 4871549 A [0002]
- US 5229131 A [0002]
- WO 9918938 A [0002]
- WO 074655 A [0002]
- EP 1123700 A [0002]
- US 5260069 A [0002]

10

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- Remington: The Science and Practice of Pharmacy.  
15 Lippincott Williams and Wilkins, 2000 [0017]