

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 322**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010 PCT/EP2010/060326**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11009818**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10731762 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2456430**

54 Título: **Forma farmacéutica oral de liberación modificada de terbutalina para su uso en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna**

30 Prioridad:

**21.07.2009 GB 0912646**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.06.2017**

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)  
Eptingerstrasse 61  
4132 Muttenz, CH**

72 Inventor/es:

**VERGNAULT, GUY**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 616 322 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

Forma farmacéutica oral de liberación modificada de terbutalina para su uso en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna

5 La presente invención se refiere a composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de la hipoglucemia nocturna.

10 La hipoglucemia puede deberse a muchas causas y puede ocurrir a cualquier edad. Las formas más comunes de hipoglucemia moderada y grave se producen como una complicación del tratamiento de la diabetes mellitus con insulina o con ciertos medicamentos orales.

15 La hipoglucemia es un factor limitante en el manejo de la glucemia de la diabetes. Surge en pacientes diabéticos que reciben insulina u otros medicamentos. La afección se denomina a menudo hipoglucemia iatrogénica porque es ocasionada por el uso por el sujeto de insulina u otro medicamento para el control de la diabetes. La hipoglucemia causa morbilidad recurrente en la mayoría de las personas con diabetes tipo I y en muchas personas con diabetes tipo II.

20 Mientras que la hipoglucemia es común en personas con diabetes, puede ocurrir por razones no relacionadas con la diabetes o su tratamiento. Otros tipos de hipoglucemia incluyen la hipoglucemia postprandial, que puede ocurrir aproximadamente 4 horas después de una comida; la hipoglucemia alimentaria que se produce como consecuencia del síndrome de vaciamiento rápido y que se produce en pacientes que han sido sometidos a cirugía de estómago; la hipoglucemia hormonal, que es causada debido a la falta de hormonas, es decir, hipotiroidismo; la hipoglucemia causada por gastritis inducida por *Helicobacter pylori*; la hipoglucemia causada por deficiencias enzimáticas congénitas, como la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa; la hipoglucemia reactiva idiopática y la hipoglucemia tardía (diabetes oculta caracterizada por un retardo en la liberación temprana de insulina a partir de las células B pancreáticas).

30 La hipoglucemia es el término médico para una afección producida por un nivel de glucosa en sangre más bajo de lo normal. Un único valor de glucosa no sirve para definir la afección para todas las personas y todos los propósitos y el nivel que se considera lo suficientemente bajo como para ser definido como hipoglucemia dependerá de diversos factores tales como el método de medición, la edad del sujeto y la presencia o ausencia de efectos. En seres humanos sanos, en cualquier período de 24 horas dado, los niveles de glucosa se mantienen en general dentro de un intervalo de 70 a 150 mg/dl. Normalmente 60 o 70 mg/dl se considera como el límite inferior de la glucosa normal, aunque se han definido diferentes valores (generalmente por debajo de 40, 50, 60 o 70 mg/dl) como bajos para las diferentes poblaciones, con fines clínicos, o según las circunstancias.

40 La diabetes afecta negativamente a la forma en que el cuerpo utiliza los azúcares y almidones los cuales, durante la digestión, se convierten en glucosa. La insulina, una hormona producida por el páncreas, hace que la glucosa esté disponible para las células del cuerpo para producir energía. En el músculo, tejido adiposo y los tejidos conjuntivos, la insulina facilita la entrada de glucosa en las células mediante una acción sobre las membranas celulares. El efecto neto de la insulina es promover el almacenamiento y uso de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. La deficiencia de insulina es una afección patológica común y grave en el hombre. En la diabetes Tipo I el páncreas produce poca o ninguna insulina y la insulina debe inyectarse diariamente para la supervivencia del diabético. En la diabetes Tipo II el páncreas produce insulina, pero la cantidad de insulina es insuficiente o no totalmente eficaz debido a la resistencia celular, o ambos.

50 Los síntomas de la hipoglucemia son múltiples y dependerán de la gravedad de la afección y otros factores. Los síntomas incluyen temblores, ansiedad, nerviosismo, temblor, palpitaciones, taquicardia, sudoración, sensación de calor, palidez, frialdad, sudoración fría, dilatación de las pupilas (midriasis), sensación de entumecimiento (parestesia) en los dedos, hambre, náuseas, vómitos, malestar abdominal, dolor de cabeza, actividad mental anormal, alteración del juicio, disforia no específica, ansiedad, cambios de humor, depresión, llanto, negativismo, irritabilidad, beligerancia, agresividad, rabia, cambios de personalidad, labilidad emocional, fatiga, debilidad, apatía, letargo, soñar despierto, confusión, amnesia, mareos, delirio, mirada fija, mirada "vidriosa", visión borrosa, visión doble, dificultad para hablar, dificultad en el habla, ataxia, falta de coordinación, déficit motor focal o general, parálisis, hemiparesia, estupor, coma, respiración anormal y convulsiones focales generalizadas.

60 No todas las manifestaciones anteriores ocurren en todos los casos de hipoglucemia. No hay un orden coherente en la aparición de los síntomas, ni siquiera si estos se presentan. Las manifestaciones específicas también pueden variar según la edad, según la gravedad de la hipoglucemia y la velocidad de la disminución.

65 La hipoglucemia generalmente se trata, sencillamente, mediante la administración de dextrosa o alimentos rápidamente digeribles en glucosa. Sin embargo, un problema particularmente al que con frecuencia se enfrentan los pacientes que sufren de diabetes, es la disminución nocturna de los niveles de glucosa en la sangre, la llamada hipoglucemia nocturna. En los casos leves esto solo produce mareos por mañana o de vez en cuando náuseas. A veces sin embargo, los niveles de glucosa en la sangre bajan tanto durante la noche o temprano por la mañana que

el estado de hipoglucemia se convierte en grave, lo que produce inconsciencia o convulsiones. Es importante destacar que la hipoglucemia grave es más probable que ocurra por la noche cuando el paciente está dormido, en lugar de durante el día, cuando el paciente puede sentir el inicio de la hipoglucemia y evitarla comiendo hidratos de carbono, por ejemplo, un terrón de azúcar o pastillas de glucosa específicas, geles o barras energéticas comercializadas para los pacientes diabéticos. Por otra parte, la hipoglucemia tanto leve como grave predispone al paciente a una afección conocida como hipoglucemia asintomática, la cual a su vez significa que la hipoglucemia puede ocurrir más frecuentemente y en cualquier momento del día, debido a la atenuación de los síntomas de advertencia típicos de un nivel de glucosa en sangre en declive, p.ej., el hambre, la transpiración o uno o más de los otros síntomas ya mencionados.

La hipoglucemia nocturna es particularmente grave, ya que coincide con el período interprandial más largo y el tiempo más largo entre la automonitorización de la glucosa en sangre.

Los tratamientos actuales son limitados y sólo parcialmente eficaces. Estos incluyen la administración de aperitivos a la hora de acostarse, incluyendo almidón de maíz, para producir durante la noche una liberación de glucosa exógena más sostenida. La administración de un inhibidor de la alfa-glucosidasa para retrasar la digestión de los carbohidratos en la comida de la noche o de glucagón administrado por vía subcutánea, intramuscular o por vía intranasal, lo que activa la glucogenólisis y en cierta medida la gluconeogénesis con un aumento de la producción de glucosa.

Las medidas actuales para producir una producción sostenida de glucosa endógena solamente logran una normoglucemia durante menos de 2 horas. El glucagón administrado solamente tiene una duración de 60 a 120 minutos y se debe evitar en los pacientes con diabetes tipo II ya que puede estimular la secreción de insulina endógena. Estas medidas pueden ayudar a prevenir la aparición de hipoglucemia en las primeras horas de sueño, pero son relativamente ineficaces en el tratamiento de esta afección durante el período de sueño completo.

Estudios recientes han investigado la posibilidad de utilizar la terbutalina oral como un medio de controlar la hipoglucemia nocturna en pacientes con diabetes mellitus tratados con insulina.

La terbutalina, en su forma de sal sulfato, está disponible en 2,5 mg (2,5 mg como base libre) y 5 mg (4,1 mg de base libre). Está indicado para el alivio del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para la prevención y la reversión del broncoespasmo en pacientes de 12 años de edad y mayores con asma y broncoespasmo reversible asociado con la bronquitis y el enfisema y para el manejo del parto prematuro. Es un miembro de una clase de sustancias denominadas agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos. Otros miembros representativos de la clase incluyen el salbutamol (albuterol en los EE.UU.), mesilato de bitolterol, formoterol, isoprenalina, levalbuterol, metaproterenol, salmeterol, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina y ritodrina.

En un estudio publicado en *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 91(6):2087-2092 2006, los comprimidos de sulfato de terbutalina 5 mg ("Brethine" Novartis, que es una forma farmacéutica de liberación inmediata) fueron investigados como un supuesto tratamiento para la hipoglucemia nocturna en pacientes con diabetes tipo I. Los comprimidos se administraron sin otros tratamientos convencionales, por ejemplo, aperitivos o similares. Se concluyó que mientras que los comprimidos evitaban la hipoglucemia nocturna durante el período de sueño completo, desafortunadamente sujetos desarrollaron hiperglucemia al despertar. También se elevaron las concentraciones de la frecuencia cardíaca y el lactato en la sangre.

Un estudio posterior publicado en *Diabetes Care*, Vol 31 N.º 12, 2271-2272 de diciembre de 2008 investigó un comprimido de liberación inmediata similar pero a dosis más baja ("Brethine" 2,5 mg, Novartis). El efecto de la dosis más baja sugirió un efecto proporcional a la dosis, ya que su impacto en la hipoglucemia fue intermedio entre la dosis de 5 mg y ninguna dosis en absoluto. Sin embargo, los investigadores no pudieron confirmar a partir del estudio si la dosis más baja impedía la hiperglucemia en sujetos al despertar.

El uso de sulfato de terbutalina como una terapia potencial para la hipoglucemia nocturna todavía no está claro. Una dosis de 5 mg más alta de una forma de liberación inmediata administrada al acostarse causó la hiperglucemia en sujetos al despertar. Pero la reducción de la dosis de la misma forma farmacéutica de liberación inmediata en un intento de abordar estos episodios de hiperglucemia redujo la eficacia en el tratamiento de la hipoglucemia, sin demostrar de manera concluyente que se pueda evitar la hiperglucemia que se produce por la mañana al despertar.

Por desgracia, actualmente no hay tratamiento farmacológico disponible para prevenir la aparición de hipoglucemia nocturna durante un ciclo de sueño. Como tal, sigue habiendo una necesidad de proporcionar un tratamiento que se dirija a esta afección y que al mismo tiempo no produzca en los sujetos el desarrollo de hiperglucemia al despertar.

El solicitante ha encontrado que una formulación de liberación modificada de sulfato de terbutalina puede ser útil en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna y también superar los efectos secundarios descritos para producir un efecto normoglucémico más pronunciado durante la noche y evitar la hiperglucemia por la mañana. Los beneficios de este tratamiento son claramente útiles para el tratamiento de la hipoglucemia nocturna cualquiera que sea su causa, pero es particularmente útil para los pacientes con diabetes tipo I y tipo II en los que la hipoglucemia ha sido

- un problema recurrente y presentan graves riesgos para la seguridad. También es útil para una población más grande de diabéticos tratados con insulina para permitir un control más agresivo de la glucosa en sangre sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. La terapia de control de la glucosa más agresiva por lo general incluye el establecimiento de objetivos específicos para mantener los niveles de azúcar en la sangre dentro de un rango determinado antes y después de las comidas y para tratar de lograr una hemoglobina A1c trimestral (prueba de medición de la glucosa promedio durante un período de tres meses) de menos de aproximadamente 7 %. La terapia de control de la glucosa requiere inyecciones frecuentes de insulina, un estrecho seguimiento de los hábitos alimenticios, el uso regular de ejercicio y pruebas de azúcar en la sangre regularmente.
- 5
- 10 La presente invención proporciona formas farmacéuticas para su uso en regímenes y métodos, que proporcionan el tratamiento de la hipoglucemia nocturna en pacientes sin provocar, o al menos minimizar, los efectos adversos, como la hiperglucemia al despertar por la mañana y/o el control deficiente de la glucosa.
- 15 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica oral de liberación modificada que contiene sulfato de terbutalina para su uso en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna, caracterizado por que tras la administración a un sujeto la forma farmacéutica libera el sulfato de terbutalina después de un tiempo de retardo de al menos 1 hora, tiempo de retardo durante el cual no se libera nada o sustancialmente nada de sulfato de terbutalina.
- 20 En otro aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica para su uso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en el que la forma farmacéutica, cuando se prueba en un grupo de sujetos humanos proporciona un tiempo ( $T_{max}$ ) hasta la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) media entre 1 hora y 6 horas de la administración de dicha forma farmacéutica.
- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica o uso de acuerdo con la invención en el que la forma farmacéutica, cuando se prueba en un grupo de sujetos humanos, alcanza para una dosis de sulfato de terbutalina de 5 mg una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) media de terbutalina, de aproximadamente 3-9 ng/ml y una  $AUC_{0-48}$  media de aproximadamente 14 a 68 h.ng/ml.
- 30 El sulfato de terbutalina se emplea en formas farmacéuticas orales, pero el agente activo del sulfato de terbutalina es en realidad la terbutalina base libre. Por "agente activo" tal como se utiliza en relación con el sulfato de terbutalina se entiende el propio agonista del receptor beta 2 adrenérgico en la forma en la que se carga en una forma farmacéutica oral si este es el resto farmacéuticamente activo o en la medida en la que el receptor beta 2 adrenérgico administrado en la forma farmacéutica se transforma, por ejemplo, metaboliza in vivo, se refiere a esta especie activa o metabolito.
- 35 El sulfato de terbutalina oral presenta una proporcionalidad de la dosis sustancial con respecto al AUC y a la  $C_{max}$ . Por ejemplo, una dosis de 2,5 mg de sulfato de terbutalina proporcionará una  $AUC_{0-48}$  media de aproximadamente 7 a 34 h.ng/ml. Además, como no hay proporcionalidad de la dosis sustancial, la persona experta es capaz de obtener la  $C_{max}$  y el AUC para otras dosis por extrapolación o interpolación de los valores proporcionados anteriormente. A modo de ejemplo adicional, una dosis de 1,0 mg de sulfato de terbutalina proporcionará una  $AUC_{0-48}$  media de aproximadamente 3 a 14 h.ng/ml. Una dosis de sulfato de terbutalina de 0,1 mg proporcionará una  $AUC_{0-48}$  media de aproximadamente 0,3 a 1,4 h.ng/ml.
- 40
- 45 Los parámetros farmacocinéticos  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  y AUC son términos bien conocidos en la técnica.  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  y AUC se pueden obtener mediante el trazado de las concentraciones plasmáticas sanguíneas de un fármaco (eje Y) frente al tiempo (eje X).  $C_{max}$  es el máximo observado de esta gráfica y  $T_{max}$  es el tiempo hasta la  $C_{max}$  observada. El  $AUC_t$  corresponde al área bajo la curva hasta ciertos puntos de muestreo (o extrapolados en algunos casos) y refleja la biodisponibilidad del fármaco para una ruta de administración dada. Estos valores se miden generalmente como valores medios.
- 50 El término "significa" como se usa en la presente memoria en relación con estos parámetros farmacocinéticos representa el valor de la media aritmética medido en una población de pacientes (por lo general al menos 10 pacientes).
- 55 En otro aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención, en el que la forma farmacéutica oral, cuando se prueba en un fluido intestinal simulado in vitro, libera el sulfato de terbutalina en un período de tiempo definido por un perfil de disolución in vitro en el que no más del 10 % de la dosis de sulfato de terbutalina se libera después de 1 o 2, horas; al menos se libera el 80 % después de 6 horas y al menos se libera el 100 % después de 10 horas.
- 60
- 65 Los patrones de sueño de los niños y los adultos pueden diferir sustancialmente. Generalmente, los niños se van a la cama más temprano que los adultos y la duración de su sueño tiende a ser más larga que la de los adultos. En consecuencia, los perfiles de liberación descritos anteriormente pueden ser adaptados para diferentes poblaciones de pacientes.

En la presente memoria se describe un método de tratamiento de la hipoglucemia nocturna, particularmente adecuado para los niños, con una forma farmacéutica oral que contiene sulfato de terbutalina en el que la forma farmacéutica oral, cuando se prueba en un fluido intestinal simulado, libera sulfato de terbutalina en un período de tiempo definido por un perfil de disolución in vitro, en el que no más del 10 % de la dosis de sulfato de terbutalina se libera después de 1 o 2 horas; al menos 50 % se libera después de 4 horas y al menos 80 % se libera después de 8 horas.

También se describe un método de tratamiento de la hipoglucemia nocturna con una forma farmacéutica oral que contiene sulfato de terbutalina en el que la forma farmacéutica oral, cuando se prueba en un fluido intestinal simulado in vitro, libera sulfato de terbutalina en un período de tiempo definido por un perfil de disolución in vitro en el que no más de 10 % de la dosis de sulfato de terbutalina se libera después de 1 o 2 horas, al menos el 80 % se libera después de 4 horas y al menos el 100 % se libera después de 6 horas.

El fluido intestinal simulado (FIS) es una solución acuosa de tampón fosfato a un pH de 6,8. Un fluido simulado adecuado para este propósito consiste en 68,05 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 8,96 g de hidróxido de sodio disueltos en 10 litros de agua desionizada. Como alternativa al FIS, se puede emplear agua purificada como medio de disolución. El ensayo in vitro se puede llevar a cabo de acuerdo con el aparato USP II con rotación de la paleta a 100 rpm.

La monografía USP de los comprimidos de sulfato de terbutalina recomienda el aparato USP I. Sin embargo, el Aparato USP II es el método preferido para el propósito de la presente invención ya que la forma farmacéutica está destinada a ser liberada en el tracto GI inferior y será sometida a un estrés mecánico relativamente alto durante el tránsito antes de su liberación. El aparato USP II a 100 rpm crea fuerzas turbulentas particularmente altas que reflejan mejor las fuerzas a las que se ve sometida la forma farmacéutica oral in vivo. Se podrían utilizar cestas estacionarias para mantener la forma farmacéutica en la zona de alta turbulencia ubicada debajo de la paleta.

Los procedimientos para llevar a cabo los ensayos de disolución in vitro son bien conocidos en la técnica. Normalmente, un aparato de disolución se puede ajustar mediante la programación de la temperatura, la rotación y el tiempo de análisis a 37 grados centígrados, 100 rpm y 12 horas. Se colocan 900 ml del medio de disolución en cada uno de los seis vasos del aparato de disolución. El aparato está montado y el medio de disolución se equilibra a 37 grados y se retira el termómetro. Se coloca una forma farmacéutica unitaria en cada uno de los seis recipientes. La rotación de la paleta se inicia a la velocidad de 100 rpm durante 12 horas. Se extraen alícuotas (cada una de 6 ml) y sucesivamente se reemplazan con volúmenes iguales de medio de disolución fresco en los periodos de intervalos deseados de cada uno de los seis vasos.

La cantidad de sulfato de terbutalina disuelta se puede determinar convencionalmente mediante HPLC. La detección puede ser por absorción UV a una longitud de onda de 235 nm. La cuantificación se puede efectuar por comparación de la altura (o área) del pico de HPLC con la altura (o área) del pico tomados de una gráfica estándar de concentración frente a altura (o área) del pico para patrones de concentración conocida.

Las preparaciones de ensayo se inyectan por separado en el cromatógrafo después de la filtración a través de un filtro de membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ . Los cromatogramas se registran y las respuestas de los picos del pico de prueba se comparan en términos de área con un patrón. A continuación, se puede calcular la cantidad de agonista del receptor beta-2 adrenérgico liberado en porcentaje (%).

En otro aspecto de la invención, se proporciona una forma farmacéutica de liberación modificada que contiene sulfato de terbutalina para su uso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en el que la forma farmacéutica oral se adapta para administración oral de acuerdo con un esquema en el que se administra de 0,1 a 10 mg de sulfato de terbutalina a un sujeto una vez al día antes de acostarse.

Por "acostarse", ya que este término se relaciona con el esquema posológico descrito anteriormente, se entiende un período inmediatamente antes de que un sujeto se retira a la cama para dormir. Este período puede variar de un sujeto a otro y sustancialmente cuando se comparan los hábitos de sueño de los niños con los adultos. Más particularmente, la hora de acostarse es entre alrededor las 7 de la tarde y la medianoche, aún más particularmente de aproximadamente entre las 7 de la tarde y las 9 de la noche para los niños y entre las 10 de la noche y la medianoche para los adultos.

En otro aspecto, la invención es útil en un método para tratar la hipoglucemia nocturna usando una forma farmacéutica de liberación modificada que contiene sulfato de terbutalina, adaptada para la administración oral de acuerdo con un esquema en el que una dosis de 0,1 a 10 mg de sulfato de terbutalina se toma una vez al día antes de acostarse simultáneamente con alimentos o después de la toma de alimentos.

Se prefiere administrar la forma farmacéutica sin alimentos, más preferiblemente al menos 15 a 30 minutos antes de cualquier toma de comida, para evitar tanto como sea posible la liberación del fármaco en presencia de alimentos que podrían afectar negativamente a su biodisponibilidad. Con una administración de esta manera es posible evitar interacciones de los alimentos con los fármacos que pueden resultar en la reducción, retardo o el aumento de la

disponibilidad sistémica del fármaco. Esta interacción comida-fármaco se refiere a menudo como un “efecto del alimento”. Los fármacos que no muestran ningún efecto sobre los alimentos son aquellos en los que la  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  o AUC no difieren o solo se diferencian dentro de unos márgenes generalmente aceptados por las autoridades sanitarias, tales como la FDA, como se conoce generalmente en la técnica.

La invención es para su uso en un método de tratamiento de la hipoglucemia nocturna con una forma farmacéutica oral que contiene sulfato de terbutalina, en el que dicha forma farmacéutica, tras su administración a un sujeto en necesidad de tratamiento, libera sulfato de terbutalina después de un tiempo de retardo de al menos 1 hora, más en particular 2 horas, tiempo durante el cual, no se libera nada o sustancialmente nada del sulfato de terbutalina.

La invención es útil en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna, sin embargo, la afección se produce en cualquier población de pacientes. En particular, los métodos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna en pacientes que están siendo tratados para la diabetes tipo I o tipo II. Aún más, la hipoglucemia reactiva (hipoglucemia unas pocas horas después de una comida), la hipoglucemia en ayunas (hipoglucemia con el estómago vacío), la hipoglucemia causada por antidiabéticos orales, bloqueadores beta u otras interacciones medicamentosas, la hipoglucemia causada por un tumor pancreático secretor de insulina, la hipoglucemia inducida por alcohol, la hipoglucemia alimentaria (vacío yeyunal rápido con respuesta a la insulina exagerada), la hipoglucemia después de gastrectomía, la hipoglucemia tumoral, la hipoglucemia hormonal (por ejemplo, insuficiencia suprarrenal adquirida o hipopituitarismo adquirido), la hipoglucemia inmunopatológica o la hipoglucemia causada por deficiencias enzimáticas congénitas como la galactosemia y la intolerancia hereditaria a la fructosa.

La invención es útil en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna, una causa contribuyente de la cual es el uso de otra medicación, tanto si es para el tratamiento de la diabetes como para otra causa. Ejemplos de tales medicamentos incluyen, pero no se limitan a insulina u otros medicamentos antidiabéticos incluyendo agentes hiperglucémicos orales, etanol, bloqueadores beta, por ejemplo, propranolol, salicilatos, paracetamol, acetazolamida, hidróxido de aluminio, cloroquina, clorpromazina, cimetidina, ranitidina, difenhidramina, propoxifeno, disopiramida, doxepina, isoxsuprina, factor de crecimiento tipo insulina 1, lidocaína, litio, pentamidina, propanolol, nadolol, labetalol, metoprolol, orfenadrina, oxitetraciclina, quinina, quinidina, perhexilina, ritodrina, haloperidol, agentes quelantes, colchicina, ácido para-aminobenzoico, ácido para-amino salicílico, colestiramina añadida durante la terapia de glucocorticoides (reduce la absorción), fármacos que disminuyen la glucosa en los diabéticos mencionados anteriormente, enalapril y captopril, cumarina, fenilbutazona, antihistamínicos, antibióticos sulfa, inhibidores de la monoaminooxidasa, azapropazona, buformina, carbutamida, cibenzolina, cicloheptolamida, glibornurida, gliclazida, mebanazina, metahexamida, perhexilina, sulfadimidina y sulfafenazol.

Para el propósito de la presente invención, tales medicaciones descritas anteriormente se consideran como una “primera medicación”.

Se describe en la presente memoria un método para tratar la hipoglucemia nocturna en un paciente en necesidad del mismo que comprende la etapa de (a) determinar si dicho paciente está en tratamiento con uno o más de un primer medicamento y (b) administrar una forma farmacéutica oral que comprende sulfato de terbutalina a dicho paciente sobre la base de dicho tratamiento del paciente con dicha una o más primera medicación.

La primera medicación podría ser una medicación utilizada para tratar la diabetes, en cuyo caso, el sulfato de terbutalina puede ser utilizado como un tratamiento adyuvante para esta primera medicación, o la primera medicación se podría administrar para tratar una afección distinta de la diabetes.

En otro aspecto descrito en la presente memoria dichos métodos descritos anteriormente en la presente memoria emplean una forma farmacéutica en un kit que comprende el envasado o el prospecto en el que se informa a los sujetos sobre una o más primera medicación o en el que se informa sobre la administración relativa al uso de dicha una o más primera medicación.

La invención proporciona también como aspectos adicionales de la invención, formas farmacéuticas descritas en la presente invención para su uso en los métodos descritos anteriormente.

Aún más, se describe el uso de sulfato de terbutalina en la fabricación de formas farmacéuticas descritas en la presente invención para su uso en los métodos de tratamiento de la hipoglucemia nocturna descritos anteriormente en la presente memoria.

Los aspectos de la invención y divulgación descritos anteriormente en la presente memoria deben ser leídos solo como aspectos únicos de la invención o de la divulgación o pueden ser leídos en conjunto en cualquier combinación para formar otros aspectos particulares de la invención o de la divulgación.

La forma farmacéutica empleada en la presente invención está adaptada para liberar sulfato de terbutalina de acuerdo con un perfil de liberación modificado. Las formas farmacéuticas de liberación modificada se definen por la USP como aquellas cuyas características temporales y/o de localización de liberación del fármaco se eligen para

lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas farmacéuticas de liberación inmediata convencionales.

5 En particular, las formas farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se adaptan para liberar sulfato de terbutalina después de un tiempo de retardo predeterminado, durante el cual no se libera nada o sustancialmente nada de sulfato de terbutalina.

10 En una realización particular, la forma farmacéutica libera el fármaco en una manera dependiente del tiempo, es decir, la liberación del fármaco es independiente de cualquier cambio en el entorno fisiológico que rodea la forma farmacéutica, tal como un cambio en el pH o la temperatura o en las condiciones enzimáticas o de alimento.

El tiempo de retardo puede ser de 1 a 6 horas, aún más especialmente de 2 a 3 horas.

15 Durante el tiempo de retardo nada o sustancialmente nada de la dosis de sulfato de terbutalina se libera. Con la frase "nada o sustancialmente nada", referida a la liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica descrita en la presente memoria, se entiende que si se libera algo del fármaco es en cantidades tan pequeñas que no se alcanzan las concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces de sulfato de terbutalina o del agente activo de la misma. En particular, en la medida en que se libera cualquier dosis, no es más de aproximadamente 10 %, aún más particularmente no más de aproximadamente 5 %, más particularmente no más de aproximadamente 1 %.

20 Tras la expiración del tiempo de retardo, el fármaco comienza a ser liberado de la forma farmacéutica. El fármaco puede ser liberado rápidamente, por ejemplo, o puede ser liberado lentamente durante un período de tiempo (liberación controlada), o puede ser de liberación doble, es decir, una liberación rápida, seguida de una liberación lenta, o lenta seguido de una liberación rápida.

25 La invención se ha descrito con referencia al sulfato de terbutalina como el fármaco contenido en la forma farmacéutica oral. El sulfato de terbutalina es un miembro de la clase de los agonistas del receptor beta 2 adrenérgico y otros miembros de esta clase de fármacos incluyen salbutamol (albuterol en los EE.UU.), mesilato de bitolterol, formoterol, isoprenalina, levalbuterol, metaproterenol, salmeterol, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina y ritodrina.

30 Las cantidades de dosificación en las que cualquiera de estos otros agonistas del receptor beta 2 adrenérgico pueden ser empleadas dependerá en gran medida del compuesto particular empleado, la afección del sujeto y la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Generalmente, se pueden emplear en formas farmacéuticas orales de aproximadamente 0,1 a 500 mg.

35 Ejemplos de formas farmacéuticas adaptadas para liberar una dosis farmacéutica después de un tiempo de retardo son conocidos en la técnica. Estos se han propuesto para su uso en el tratamiento de afecciones, enfermedades o dolencias matutinas como la artritis, la hipertensión y el asma, cuyos síntomas son generalmente agudos por la mañana cuando el paciente se despierta del sueño. Estas formas farmacéuticas son potencialmente muy adecuadas para los pacientes, ya que pueden ser tomadas antes de acostarse y detener los síntomas que se producen al despertar. Sin este tipo de intervención farmacológica, los pacientes tendrían que interrumpir su sueño para la administración de una forma farmacéutica convencional antes de su tiempo de despertar normal o no estar medicados y sufrir los síntomas matutinos.

40 La hipoglucemia nocturna no es una afección, enfermedad o dolencia como tal. Es una afección que se produce cuando un paciente duerme. Es una afección que se asocia con mortalidad y morbilidad considerable y es importante reconocer, diagnosticar y tratar adecuadamente. En determinadas circunstancias, si los síntomas no hacen que el paciente despierte, el paciente no es consciente de los síntomas en desarrollo y estos quedan sin control. En tales casos, la eficacia del tratamiento, o la falta de ella, solamente puede determinarse una vez que el paciente se despierta de su sueño cuando ya es demasiado tarde para detener los síntomas y en casos más graves puede ser necesario un tratamiento de emergencia para tratar los síntomas agudos.

45 Las formas farmacéuticas útiles en la presente invención se adaptan para la administración oral y pueden adoptar cualquier forma convencional en la técnica, es decir, que pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, multi-partículas en sobres de dosis o forma encapsulada, jarabes y similares.

50 Las formas farmacéuticas para su uso en la invención, una vez transcurrido el tiempo de retardo, pueden variar en sus características de velocidad de liberación desde liberación inmediata hasta liberación controlada, o un perfil mixto de liberación inmediata y de liberación controlada. La liberación puede ser continua o pulsátil.

55 Se emplean excipientes en la forma farmacéutica oral para optimizar las propiedades a granel de la forma farmacéutica y para afectar al perfil de liberación deseado. Estos excipientes generalmente incluyen diluyentes o cargas, que se suman al granel a una formulación para permitir la preparación de formulaciones de un tamaño deseado; aglutinantes o adhesivos, que promueven la adhesión de las partículas de una formulación para mantener la integridad de la forma farmacéutica; disgregantes o agentes de disgregación, que promueven la disgregación de

la forma farmacéutica después de la ingestión para hacer que los ingredientes estén más fácilmente disponibles; antiadherentes, deslizantes o lubricantes, que mejoran el flujo de los materiales de formación de comprimidos, por ejemplo en las matrices de comprimidos, evitando que la formulación se pegue a la máquina de fabricación de comprimidos y adyuvantes diversos, tales como colorantes y aromatizantes.

5 Los diluyentes adecuados incluyen cargas inertes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina tal como los grados de Avicel, PH101, PH102, PH112, PH113, PH200, PH300, PH301, PH xxx HFE, PHxxx CE; lactosa tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, y Pharmatose® DCL 21; fosfato de calcio dibásico tal como Emcompress; manitol; almidón; sorbitol; fructosa; sacarosa; y glucosa. Los diluyentes se seleccionan cuidadosamente para que cumplan con los requisitos específicos de la formulación. El diluyente se usa preferiblemente en una cantidad de 10 % a 90 % en peso, más particularmente 50 % en peso, de la forma farmacéutica.

15 Los lubricantes y deslizantes adecuados, incluyendo agentes que actúan sobre la fluidez del polvo a comprimir son, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil 200, Cab O Sil; talco; ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato sódico, polietilenglicol y laurilsulfato de sodio. El lubricante se usa preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 2 % en peso, en particular 1 % en peso, de la forma farmacéutica.

20 Los aglutinantes adecuados incluyen polietilenglicoles tales como PEG 6000; alcohol cetoestearílico; alcohol cetílico; alquiléteres de polioxietileno; derivados de aceite de ricino polioxietilenados; ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenados; estearatos de polioxietileno; poloxámeros; ceras, ácidos algínicos y sales de los mismos; HPC; HPMC; metilcelulosa; maltodextrina y dextrina; povidona; gomas; almidón y almidones modificados. El aglutinante preferentemente se puede usar en una cantidad de 2 a 10 % en peso, más particularmente 5 % en peso, de la forma farmacéutica.

25 Los disgregantes adecuados incluyen glicolato sódico de almidón, tales como Explotab, crospovidona como Kollidon CL, poliplasdon XL, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio como AcDiSol, y almidón. El disgregante puede ser preferiblemente usado en una cantidad de 2 a 10 % en peso, más particularmente 5 % en peso, de la forma farmacéutica.

30 Si se requiere una descarga inmediata de la dosis de agonista del receptor beta 2 adrenérgico cuando se produzca la expiración del tiempo de retardo, la forma farmacéutica puede comprender un agente tensioactivo tal como laurilsulfato de sodio, monoglicerato de sodio, monooleato de sorbitán, polioxietileno sorbitán mono-oleato, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monobutirato de glicerilo, uno cualquiera de los polímeros tensioactivos de la línea Pluronic, o cualquier otro material adecuado con propiedades tensioactivas o cualquier combinación de los anteriores.

35 Los materiales tensioactivos pueden estar presentes en la forma farmacéutica en cantidades de 0,1 a 10 % en peso.

40 Los excipientes totales empleados pueden estar presentes en la forma farmacéutica en cantidades de 10 a 99,99 % en peso.

45 Los ejemplos adicionales de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas farmacéuticas orales se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association.

50 La expresión liberación controlada en lo que se refiere a una forma farmacéutica de la presente invención se refiere a una forma farmacéutica, o a una parte de la misma que comprende una fase que está adaptada para liberar una dosis de agonista de receptor beta 2 adrenérgico dentro de un cierto tiempo para lograr un objetivo terapéutico que no es posible utilizando una fase de liberación inmediata convencional.

55 La fase o matriz de liberación controlada puede contener cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente mencionados en las cantidades ya mencionadas. Sin embargo, además de la fase de liberación controlada debe contener un agente o agentes de control de la velocidad de liberación.

60 La expresión "agente de control de la velocidad de liberación" incluye cualquier agente o agentes que solos o en combinación, opcionalmente junto con otros excipientes, controla la velocidad de liberación de una dosis de agonista del receptor beta 2 adrenérgico en términos de duración con el fin de proporcionar un efecto terapéutico que no es posible con una formulación de liberación inmediata convencional e incluye polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos o mezclas de los mismos, o copolímeros de los mismos, o mezclas de estos polímeros y copolímeros.

65 El agente de control de la liberación puede estar en una matriz en la que se disuelve o dispersa el agonista del receptor beta 2 adrenérgico. Opcionalmente, el agente controlador de la liberación puede estar en una capa o recubrimiento que rodea una matriz que contiene el agonista del receptor beta 2 adrenérgico. Aún más, se puede emplear en una matriz y un recubrimiento. Cuando el agente de control de la liberación se encuentra en la capa o

recubrimiento, la matriz también puede contener un agente controlador de la liberación, o puede ser adaptado para su liberación inmediata, o una mezcla de ambos.

5 Mediante la selección de materiales de matriz y/o de recubrimiento apropiados se puede no solo controlar con precisión el tiempo de retardo, sino también asegurarse de que cuando expira el tiempo de retardo se libera toda, o sustancialmente toda, la dosis de un agonista del receptor beta 2 adrenérgico a una velocidad deseada para lograr un efecto terapéutico deseado.

10 Ejemplos de agentes de control de la velocidad de liberación a utilizar en esta invención incluyen hidroxialquilcelulosa, tales como hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; poli(óxido de etileno); alquilcelulosa tal como etilcelulosa y metilcelulosa; carboximetilcelulosa; derivados de celulosa hidrófilos; polietilenglicol; acetato de celulosa; acetato butirato de celulosa; acetato ftalato de celulosa; acetato trimelitato de celulosa; ftalato de acetato de polivinilo; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(metacrilato de alquilo) y poli(acetato de vinilo). Otros polímeros hidrófobos adecuados incluyen polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, zeína, ceras, goma laca y aceites vegetales hidrogenados.

20 El agente de control de la velocidad de liberación puede incluir una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), una hidroxipropil celulosa (HPC), un poli(óxido de etileno), una etilcelulosa o una combinación de los mismos, en particular presente en una cantidad de 5 a 90 % basado en el peso de la forma farmacéutica.

25 Los tipos preferidos de HPMC para su uso de acuerdo con la invención son los que se venden bajo la marca registrada Methocel (Dow Chemical Co.). Methocels adecuados incluyen los grados K tales como Methocel K 15M, Methocel K 100M, Methocel K 100LV y Methocel K 4M. Otros Methocels adecuados incluyen los grados E, F y J.

Como HPC se pueden emplear las que se venden bajo la marca comercial Klucel (Hercules, Inc.) o equivalentes. Klucels adecuados incluyen Klucel LF, Klucel JF, Klucel GF, Klucel MF y Klucel HF.

30 Como poli(óxidos de etileno) se pueden citar los vendidos bajo la marca comercial Sentry Polyox (Union Carbide Corp.) o equivalentes. Polyoxs adecuados incluyen los grados Polyox WSR como Polyox WSR Coagulant, Polyox WSR-301, Polyox WSR-303, Polyox WSR N-12K, Polyox WSR N-60K, Polyox WSR-1105, Polyox WSR-205 y Polyox WSR N-3000.

35 Como etilcelulosas para su uso de acuerdo con la invención se pueden citar las vendidos bajo la marca Ethocel (Dow Chemical Co.) o equivalentes.

40 Las hidroxipropilmetilcelulosas tienen preferiblemente una viscosidad (solución 2 % en peso a 20 grados centígrados) de aproximadamente 5 a 100.000 mPa\*s, preferiblemente de 4.000 a 100.000 mPa\*s. Son especialmente adecuados los tipos Methocel K o sus equivalentes. Las hidroxipropilcelulosas usadas de acuerdo con la invención tienen preferiblemente un peso molecular medio numérico de aproximadamente 80.000 a 1.150.000, más preferiblemente de 80.000 a 600.000.

45 El poli(óxido de etileno) preferiblemente tiene pesos moleculares promedio en número de aproximadamente 100.000 a 7.000.000, más preferiblemente de 900.000 a 7.000.000. Especialmente adecuado es Polyox WSR Coagulant, que tiene un peso molecular de 5.000.000. Las etilcelulosas usadas de acuerdo con la invención tienen preferiblemente una viscosidad de aproximadamente 3 a 10 mPa\*s, más preferiblemente de 7 a 100 mPa\*s.

50 Un ejemplo adicional de materiales o excipientes que pueden formar parte de una matriz de liberación controlada están contenidos en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990, p. 1684-1685), que se incorpora en la presente memoria en su totalidad para este propósito.

55 La forma farmacéutica puede estar configurada de cualquier manera adecuada teniendo en cuenta el perfil de liberación particular que se busca. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede ser monolítica, que contiene el agonista del receptor beta 2 adrenérgico en una matriz de liberación inmediata, empleando cualquiera de esos materiales o excipientes útiles en una fase de liberación inmediata a la que se ha hecho referencia anteriormente en la presente memoria, o la fase puede ser adaptada para la liberación controlada. Opcionalmente, la forma farmacéutica puede tener varias capas y las capas pueden estar dispuestas en forma de sándwich o en una disposición concéntrica y las capas pueden estar adaptadas para suministrar el agonista del receptor beta 2 adrenérgico con liberación inmediata o con liberación controlada. Aún más, el núcleo puede comprender una matriz de liberación inmediata en la que se dispersa una o más fases discretas adaptadas para la liberación controlada. Aún más, la forma farmacéutica puede estar en la forma de multi-partículas algunas de las cuales están adaptadas para la liberación inmediata y otras para la liberación controlada. La persona experta apreciará que hay una amplia variedad de posibles configuraciones para las formas farmacéuticas y la configuración particular dependerá del perfil de liberación deseado.

65 Las formas farmacéuticas para su uso en la presente invención pueden estar recubiertas con un recubrimiento o recubrimientos no funcionales, es decir un recubrimiento que no influye en el tiempo de retardo ni en la velocidad de

liberación de la dosis de la formulación no recubierta. Tales recubrimientos incluyen los empleados para conseguir un efecto estético (por ejemplo, un color atractivo o un sabor agradable) o un efecto de información, por ejemplo, un recubrimiento puede ser de color para actuar como señal visual para una identificación del paciente de un medicamento. Los recubrimientos también se pueden sobrescribir con información relacionada con la dosis, o pueden provocar un efecto de manipulación, por ejemplo, un recubrimiento liso para facilitar su ingesta o un efecto de estabilidad, por ejemplo, una barrera a la humedad o a la luz durante el almacenamiento.

Con el fin de facilitar la preparación de las formas farmacéuticas descritas anteriormente, se proporciona, en un aspecto adicional de la presente divulgación, un procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica útil en la presente invención.

Las formas farmacéuticas se pueden preparar por tratamiento de un agonista del receptor beta 2 adrenérgico con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y formulando la mezcla resultante en la forma farmacéutica deseada usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Las técnicas y composiciones para fabricar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y pastillas se describen también en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. Arthur Osol, 1553-1593 (1990), que se incorpora en la presente memoria en su totalidad para este propósito.

Las técnicas incluyen granulación por fusión, granulación en húmedo, mezcla en seco, granulación en seco, coprecipitación, extrusión y extrusión en estado fundido.

Cuando la forma farmacéutica está en la forma de un comprimido, el comprimido se puede preparar por cualquiera de compresión directa, granulación en seco (precompresión y compactación con rodillo), o por granulación en húmedo. Las técnicas de granulación en húmedo pueden ser acuosas o no acuosas. Los disolventes no acuosos pueden ser seleccionados de un grupo que comprende etanol, alcohol isopropílico, acetona o cloruro de metileno.

Las dosis en forma de comprimidos se pueden preparar por métodos de compresión mediante la aplicación de altas presiones a los polvos o granulados utilizando troqueles y matrices de acero. De esta manera se pueden formar una amplia variedad de formas, tamaños y marcas de superficie en función del tamaño y el diseño de los punzones y matrices empleados. En una escala industrial estos se pueden producir usando prensas rotativas, por ejemplo, una prensa Manesty, Liverpool, Reino Unido o una prensa Korsch y Killian, Berlín, Alemania. Las prensas generalmente operan a presiones de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000 kg/cm<sup>2</sup>.

La granulación en seco (formada por precompresión o compactación con rodillo) implica la compactación de los polvos a alta presión en grandes bloques compactos de comprimidos. Los granulados se pueden formar también presionando/empujando polvos entre rodillos de un Chilsonator para formar cintas finas y densas. Estas masas compactadas se muelen y se tamizan para formar granulados de tamaño de partícula deseado.

La granulación en húmedo es una técnica ampliamente empleada en la técnica y comprende las etapas de i) pesar y mezclar un ingrediente farmacéutico y excipientes; ii) preparar una masa húmeda a partir de los ingredientes y excipientes; iii) tamizar la masa en forma de pellets o gránulos; iv) secar el granulado; v) dimensionar el granulado mediante tamizado; vi) añadir lubricante, según sea apropiado y mezclar y vii) la formación de comprimidos por compresión.

Si se requiere recubrimiento de las composiciones, esto puede lograrse usando técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por prensa, recubrimiento por pulverización, recubrimiento en bandeja o técnicas de recubrimiento de suspensión de aire generalmente conocidas en la técnica. Todas las técnicas descritas anteriormente se describen en detalle en Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Capítulo 7, séptima edición, 1999 (Lippincott Williams & Wilkins), la cual se incorpora en la presente memoria por referencia para este propósito.

Cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden emplear para su uso en la presente invención. Sin embargo, se proporciona una forma farmacéutica particular útil en la presente invención en la forma de un comprimido recubierto, más particularmente un comprimido recubierto con prensa.

La forma farmacéutica particular puede estar en forma de una forma farmacéutica unitaria que contiene la dosis completa del agonista del receptor beta 2 adrenérgico o puede comprender una pluralidad de mini-comprimidos o partículas, que juntos contienen toda la dosis del agonista del receptor beta 2 adrenérgico. Los mini-comprimidos o partículas pueden estar contenidos en cápsulas o en alguna otra forma conveniente, tal como un sobre.

El comprimido recubierto comprende un núcleo que contiene el agonista del receptor beta 2 adrenérgico y un recubrimiento que rodea dicho núcleo.

El núcleo puede estar configurado de cualquier manera adecuada teniendo en cuenta que el perfil de liberación particular que se busca después del tiempo de retardo. Por ejemplo, el núcleo puede ser monolítico, el cual contiene

- 5 el agonista de receptor beta 2 adrenérgico en una fase de liberación inmediata, empleando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente o la fase puede ser adaptada para la liberación controlada. Opcionalmente, el núcleo puede ser de varias capas, y las capas pueden estar dispuestas en forma de sándwich o en una disposición concéntrica y las capas se pueden adaptar para suministrar el agonista del receptor beta 2 adrenérgico con liberación inmediata o con liberación controlada, o liberación inmediata y controlada de una manera secuencial. Aún más, el núcleo puede comprender una matriz de liberación inmediata en la que se dispersa una o más fases discretas adaptadas para la liberación controlada. La persona experta apreciará que hay una amplia variedad de posibles configuraciones para el núcleo y la configuración particular dependerá del perfil de liberación deseado.
- 10 El recubrimiento está adaptado para proporcionar una barrera a la salida del agonista del receptor beta 2 adrenérgico contenido en el núcleo hasta que expira el tiempo de retardo.
- 15 Preferiblemente, el recubrimiento comprende uno o más excipientes hidrófobos insolubles o escasamente solubles en agua. Preferiblemente, estos excipientes se seleccionan a partir de 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.
- 20 Otros excipientes que proporcionan una calidad hidrófoba a los recubrimientos se pueden seleccionar de cualquier sustancia cerosa conocida para su uso como excipientes para comprimidos. Preferiblemente tienen un valor de HLB de menos de 5, y más preferiblemente aproximadamente 2. Agentes hidrófobos adecuados incluyen sustancias cerosas tales como cera de carnauba, parafina, cera microcristalina, cera de abejas, cera de éster cetílico y similares; o sustancias hidrófobas no grasas tales como sales de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico.
- 25 Recubrimientos que comprenden los materiales antes mencionados proporcionan un tiempo de retardo, al actuar como una barrera para la entrada de un medio fisiológico. Una vez que el medio atraviesa el recubrimiento y entra en el núcleo, puede hacer que la matriz se hidrate y expanda, por ejemplo, por hinchamiento, gelificación o efervescencia, provocando su rotura para exponer el núcleo y permitir la liberación del agonista del receptor beta 2 adrenérgico desde el núcleo. De esta manera, el recubrimiento no ejerce ninguna, o casi ninguna, influencia sobre la velocidad de liberación después de la expiración del tiempo de retardo. Preferiblemente, los ingredientes de recubrimiento incluyen sales de fosfato de calcio, behenato de glicerilo y polivinilpirrolidona, o mezclas de los mismos y uno o más adyuvantes, diluyentes, lubricantes o materiales de carga como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.
- 30 Los componentes preferidos en el recubrimiento son los siguientes, con las cantidades porcentuales en general adecuadas expresadas como porcentaje en peso del recubrimiento.
- 35 La polivinilpirrolidona (povidona) está presente preferiblemente en cantidades de aproximadamente 1 a 25 % en peso o del recubrimiento, más particularmente de 4 a 12 %, por ejemplo, 6 a 8 %.
- 40 El behenato de glicerilo es un éster de glicerol y ácido behénico (un ácido graso C22). El behenato de glicerilo puede estar presente como su forma monoéster, diéster o tri-éster, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, tiene un valor HLB de menos de 5, más preferiblemente aproximadamente 2. Puede estar presente en cantidades de aproximadamente 5 a 85 % en peso del recubrimiento, más particularmente de 10 a 70 % en peso y en ciertas realizaciones preferidas de 30 a 55 %.
- 45 La sal de fosfato de calcio puede ser el fosfato cálcico dibásico dihidratado y puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 a 90 % en peso del recubrimiento, preferentemente 20 a 80 %, por ejemplo, 40 a 75 %.
- 50 El recubrimiento puede contener otros excipientes de comprimidos comunes, tales como cargas, aglutinantes y similares, que se utilizan comúnmente en la formación de formas farmacéuticas orales sólidas, tales como las descritas anteriormente.
- 55 El grosor del recubrimiento que rodea el núcleo influirá en el tiempo de retardo y también puede afectar a la velocidad de liberación del fármaco posterior, dependiendo de la naturaleza de los materiales de recubrimiento seleccionados.
- 60 El recubrimiento en prensa proporciona un medio particularmente eficaz de controlar el grosor del recubrimiento y, por lo tanto, de controlar el tiempo de retardo.
- 65 El recubrimiento en prensa es particularmente ventajoso ya que se puede controlar el peso de recubrimiento, el diámetro de la matriz y el tamaño del núcleo para lograr un grosor de recubrimiento mínimo definido con precisión en los puntos seleccionados de la forma farmacéutica. La entrada de un medio fisiológico a través del recubrimiento en estos puntos determinará el período de tiempo necesario para que el medio alcance el núcleo y lo hidrate y el tiempo de retardo se puede controlar de esta manera.

El grosor del recubrimiento en el plano ortogonal a la dirección de compresión de la forma farmacéutica se selecciona cuidadosamente, ya que es en este plano en el que el recubrimiento es preferentemente infiltrado por el medio fisiológico y es en este plano en el que el recubrimiento finalmente se romperá, determinando de esta manera el tiempo de retardo, después de lo cual se libera el contenido del núcleo.

5 El formulador puede influir en el grosor del núcleo en este plano y, por lo tanto, controlar el tiempo de retardo. Es importante que el grosor del recubrimiento sea idéntico o sustancialmente idéntico en este plano.

10 El grosor del recubrimiento en este plano debe ser de aproximadamente 0,5 a 5 mm, más particularmente de 1 a 3 mm.

15 La formas farmacéuticas recubiertas con prensa se forman generalmente mediante la colocación de una porción de un material de recubrimiento en polvo en un troquel y apisonando el polvo en una forma compacta con un punzón. Un núcleo preformado se deposita a continuación sobre el material de recubrimiento compactado antes de introducir el resto del material de recubrimiento en la matriz y se aplican fuerzas de compresión para formar la forma farmacéutica recubierta. Para asegurarse de que el núcleo se coloca en el material de recubrimiento apisonado y para asegurarse de que está en la posición correcta para que el grosor del recubrimiento sea uniforme sobre el plano ortogonal, es preferible emplear medios para el posicionamiento del núcleo en relación con el material de recubrimiento en una matriz. Normalmente, tales medios pueden ser proporcionados por un punzón de espiga o un punzón doble. Un punzón de espiga es un punzón que tiene una superficie convexa que está en contacto el material de recubrimiento para dejar una pequeña depresión o hueco en el material de recubrimiento apisonado. Por lo tanto, cuando el núcleo se coloca en la matriz sobre el material de apisonado, este se sitúa en la depresión o hueco y su geometría correcta está asegurada en la forma de comprimido final.

25 En una realización, una taza formada por un pasador o punzón doble se llena con una mezcla que contiene el principio activo y a continuación se forma un comprimido recubierto con prensa.

30 Cuando se seleccionan los materiales de recubrimiento, se prefiere no emplear materiales que sean hinchables o gelificables. Materiales típicos de este tipo son éteres de celulosa o derivados de celulosa tales como hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa o carboxialquilcelulosas y similares. Tales materiales tienden a formar geles que ejercen un efecto de control de la liberación mediante la formación de una barrera erosionable a través de la cual puede difundirse el principio activo. Tales materiales tienden a dar tiempos de retardo no fiables y deben evitarse en cantidades que ejercen un efecto de control de la liberación. Sus propiedades de control de la liberación suelen ser evidentes cuando se emplean en cantidades de aproximadamente 10 % o mayor. Preferiblemente, por lo tanto, si cualquiera de los materiales antes mencionados se emplean como materiales de recubrimiento, estos solo deberían ser utilizado en pequeñas cantidades, por ejemplo, menos de 10 %, más particularmente menos de 5 %, aún más particularmente menos de 1 %.

40 Las formas farmacéuticas descritas anteriormente pueden ser recubiertas a su vez con un recubrimiento de película farmacéuticamente aceptable, para fines estéticos (por ejemplo, incluyendo un colorante), para fines de estabilidad (por ejemplo, recubiertos con una barrera contra la humedad), con fines de enmascaramiento del sabor o con el propósito de proteger los principios activos inestables de medios agresivos, por ejemplo, recubrimientos entéricos.

45 Los comprimidos recubiertos con prensa se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica. Un recubrimiento en prensa se puede formar por compresión utilizando cualquiera de los revestidores de prensa conocidos en la técnica. Opcionalmente, las formas farmacéuticas se pueden preparar mediante técnicas de granulación y de aglomeración, o prepararse usando técnicas de secado por pulverización, seguido de secado.

50 Durante la compresión del recubrimiento alrededor del núcleo, el material de recubrimiento alrededor del núcleo en la dirección de compresión es relativamente muy compacto y denso. Por otra parte, el material de recubrimiento dispuesto en el plano ortogonal a la dirección de compresión es sometido a fuerzas de compactación relativamente más bajas y, en consecuencia, es relativamente menos denso. De acuerdo con ello, el material en este plano es relativamente poroso y permisivo hacia la entrada de un medio fisiológico. Debido a la naturaleza ligeramente menos densa del material de recubrimiento en este plano y porque el formulador tiene la libertad para influir en el grosor del recubrimiento, la velocidad de entrada del medio acuoso a través del recubrimiento en este plano puede controlarse estrechamente.

55 Una vez que un medio fisiológico contacta con el núcleo, el núcleo puede reaccionar por hidratación e hinchamiento y/o gelificación o efervescencia, rompiendo así el recubrimiento generalmente a lo largo de la dirección de entrada de los medios acuosos para formar esencialmente dos hemisferios del material de recubrimiento que pueden permanecer unidos. En esta forma abierta, la forma farmacéutica, una vez rota puede tener el aspecto de una concha abierta, o los dos hemisferios del recubrimiento pueden llegar a separarse completamente uno del otro. La reacción del material del núcleo a la presencia del medio acuoso es también en parte responsable del control de la liberación del agonista del receptor beta 2 adrenérgico del núcleo.

65

La dureza de la forma farmacéutica es preferiblemente de al menos 40 Newtons, por ejemplo 40 a 80 Newtons y más particularmente 60 a 75 Newtons. La dureza se puede medir de acuerdo con un procedimiento descrito en la Farmacopea Europea 4, 2.9.8 en la página 201.

5 Las formas farmacéuticas que tienen una dureza dentro de este intervalo son mecánicamente robustas para soportar las fuerzas generadas en el estómago, especialmente en presencia de alimentos. Además, las formas farmacéuticas son suficientemente porosas sobre el plano ortogonal a la dirección de compresión para permitir la entrada de medios fisiológicos al núcleo a una velocidad apropiada para alcanzar los tiempos de retardo a los que se hace referencia en la presente memoria.

10 La divulgación proporciona en otro aspecto, un método de formar formas farmacéuticas recubiertas con prensa como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Estas se pueden formar en un equipo de recubrimiento de prensa convencional. Normalmente, dicho equipo se compone de una serie de matrices dispuestas en una plataforma giratoria. Las matrices están montadas de forma desmontable en la plataforma de tal manera que se pueden emplear según se requiera matrices de diferentes tamaños. Cada matriz es hueca para recibir un punzón inferior. El punzón está colocado, dentro de la matriz de tal manera que la superficie superior del punzón y la superficie interior de la matriz definen un volumen para recibir una cantidad precisa de material de recubrimiento. Una vez cargada, la plataforma se hace girar hasta que la matriz se coloca bajo un punzón superior. El punzón superior es entonces empujado hacia abajo sobre el material de recubrimiento con una fuerza de compresión definida y el material de recubrimiento se comprime antes o se apisona entre el punzón superior e inferior. Un núcleo pre-formado se alimenta entonces a la matriz para que descanse sobre el recubrimiento compactado. El aparato de recubrimiento en prensa convencional puede estar equipado con dispositivos de centrado que permiten a los núcleos estar colocados tanto vertical como radialmente. Esto podría lograrse mediante un proceso de apisonamiento, mediante el cual se coloca una cantidad inicial de material de recubrimiento en una matriz y se comprime con un troquel con forma, tal como un punzón de espiga, que deja una indentación en el material de recubrimiento en el cual se recibe un núcleo. A partir de entonces, en una segunda operación de llenado, una cantidad precisa de material de recubrimiento se alimenta en la matriz para cubrir el núcleo y un punzón superior comprime el material de recubrimiento con una fuerza de compactación definida para formar formas farmacéuticas recubiertas en prensa. La fuerza de compresión aplicada durante el proceso de apisonamiento es relativamente ligera y es sólo suficiente para proporcionar un lecho de material de recubrimiento para recibir el núcleo y para impedir el movimiento del material de recubrimiento como resultado de la fuerza centrífuga. La posterior compresión para formar la forma farmacéutica puede ser ajustada para dar una dureza requerida.

35 Preferiblemente, esta fuerza de compresión es 400 kg, aunque esto se puede ajustar en +/- 30 % con el fin de obtener comprimidos de la dureza requerida.

40 La cantidad de material de recubrimiento alimentado en la matriz se puede definir con precisión teniendo en cuenta la densidad del material de recubrimiento, al igual que la dimensión de la matriz para asegurar después de la compresión que la forma farmacéutica se ha formado con el grosor del recubrimiento requerido, en particular sobre el plano ortogonal a la dirección de compresión. En caso de que sea necesario cambiar el grosor del recubrimiento, la matriz de las dimensiones internas apropiadas puede ser colocada en la plataforma giratoria y la cantidad de material de recubrimiento alimentada en la matriz se puede ajustar en consecuencia.

45 Las máquinas de comprimidos rotativas adecuadas que tienen altas velocidades de proceso son conocidas en la técnica y no necesitan mayor descripción aquí.

50 Los núcleos pueden formarse igualmente usando una máquina de comprimidos rotatoria convencional. Los núcleos se comprimen preferiblemente bajo fuerzas de compresión suficientes para proporcionar núcleos que tienen una dureza de aproximadamente 60 Newtons por lo menos, por ejemplo, 50 a 70 Newtons. Los núcleos que tienen una dureza en este rango dan características de liberación deseadas. Si se desea, los núcleos se pueden formar al mismo tiempo que se producen los comprimidos recubiertos en la prensa. En tal caso, se podría emplear una Manesty Dry Cota. Dicha prensa consiste en dos prensas situadas una al lado de la otra conectadas entre sí, donde se fabrica el núcleo en una prensa antes de ser transferido mecánicamente a la otra prensa para el recubrimiento por compresión. Tales equipos y técnicas para preparar formas farmacéuticas que utilizan estos equipos son conocidos en la técnica y no más hay que explicar aquí acerca de los mismos.

60 Los núcleos se forman preferiblemente de acuerdo con técnicas de granulación en húmedo conocidas generalmente en la técnica. En un procedimiento típico, los materiales del núcleo se tamizan y se mezclan. El fluido de granulación, generalmente agua se añade a continuación a la mezcla y la mezcla se homogeneiza para formar un granulado, que a continuación se seca por pulverización o se seca en un secador de lecho fluido para obtener un granulado con una humedad residual requerida. Preferiblemente, el contenido de humedad residual es de aproximadamente 0,4 a 2,0 % en peso. El granulado se dimensiona a continuación haciéndolo pasar a través de tamices de apertura deseada. En esta etapa, cualquier adyuvante se dimensiona y se añade al granulado para formar la composición de núcleo adecuado para la compresión. La persona experta apreciará que una composición de recubrimiento se puede formar de una manera análoga.

65

Los comprimidos con recubrimiento en prensa de la invención también pueden ser fabricados como comprimidos recubiertos en seco en una etapa con un utillaje de punzón doble, usando por ejemplo una prensa Kikusui Seisakusho, Kyoto Japón.

5 Ejemplo 1

Un núcleo que contiene principio activo se prepara para el sistema de recubrimiento en prensa de la siguiente manera. La composición del núcleo se detalla en la Tabla 1. Lactosa monohidrato (Lactose Pulvis·H<sub>2</sub>O<sup>®</sup>, Danone, Francia y Lactose Fast Flo<sup>®</sup> NF 316, Foremost Ing. Group, EE.UU.) es un agente de relleno con propiedades técnicas y funcionales interesantes. La Lactose Pulvis·H<sub>2</sub>O se usa en una mezcla preparada mediante granulación en húmedo y la Lactose FastFlo se utiliza en una mezcla preparada para la compresión directa. La celulosa microcristalina (Avicel<sup>®</sup> pH 101, FMC International, Irlanda) se utiliza como un diluyente insoluble para la granulación en húmedo, el grado Avicel PH 102 se utiliza para la compresión directa. La polivinilpirrolidona (Kollidon<sup>®</sup> 30 , BASF Ludwigshafen, Alemania) es un agente de granulación, soluble en agua, que tiene la capacidad de unir las partículas de polvo. La croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, FMC Corporation, EE.UU.) se utiliza en la formulación como un superdisgregante. Como fase externa, se añade estearato de magnesio (Merck, Suiza) como un lubricante y dióxido de silicio coloidal (Aerosil<sup>®</sup> 200, Evonik AG, Alemania) con el fin de mejorar las propiedades de flujo del polvo granular.

20

Tabla 1: Composición del núcleo

Ingredientes	mg/comprimido
Sulfato de terbutalina (correspondiente a 4,1 mg de base libre)	5,0
Lactosa monohidrato	20,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	22,0
Povidona (Kollidon30)	4,0
Croscarmelosa sódica (Ac Di Sol)	4,0
Estearato de magnesio	0,6
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,3
Óxido férrico	0,3
Peso total del comprimido	56,2

25

El material de recubrimiento es de una naturaleza hidrófoba insoluble en agua. Este recubrimiento se compone de fosfato de calcio dibásico dihidrato (Calipharm, Innophos EE.UU.) y behenato de glicerilo (Compritol<sup>®</sup> 888ATO, Gattefosse, Francia). La polivinilpirrolidona (Kollidon 30) es un agente de granulación, soluble en agua, que tiene la capacidad de unirse a las partículas de polvo. El óxido férrico amarillo (Sicovit<sup>®</sup> Yellow 10, BASF, Alemania) se añadió como un colorante. Una composición detallada de esta mezcla barrera se da en la tabla 2.

Tabla 2: Composición de recubrimiento

Ingredientes	Porcentaje %
Fosfato de calcio dibásico dihidrato (Calipharm)	40,0
Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO)	50,0
Povidona (Kollidon 30)	8,4
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,5
Estearato de magnesio	1,0
Óxido férrico	0,1
Total	100,0

30

Las cantidades requeridas de principio activo A, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, Lactose Pulvis H<sub>2</sub>O<sup>®</sup>, Plasdone<sup>®</sup> K29-32 se pesaron y se tamizaron manualmente con un tamiz que tiene 0,710 mm de abertura. Los componentes se mezclan homogéneamente en un granulador mezclador Niro-Fielder PMA de 25 litros durante 6 minutos a una velocidad de rotor de 250 rpm sin cortador. Posteriormente, se añade la solución de granulación (agua purificada, 25,47 % del peso de la mezcla seca) en 4 min a una velocidad de rotor de 250 rpm y velocidad de corte de 1500 rpm, usando una tobera H1/4W-95015 (velocidad de pulverización de 250 g/min). El mezclado se continuó durante la homogeneización y concentración de la masa húmeda durante 3 min a una velocidad de rotor de 500 rpm y una velocidad de corte de 3.000 rpm. El granulado húmedo mezclado se secó a continuación en un secador de aire fluidizado Glatt WSG5. La temperatura de entrada se mantuvo a 45 C durante el secado. La duración del secado es de 20 min para obtener un granulado con una humedad residual de menos de 2,5 %. El granulado seco producido se calibra en un granulador Frewitt MGI 205 utilizando un tamiz de 0,8 mm de aberturas durante 3 min a una de

40

tamizan de forma manual utilizando un tamiz de 1,0 mm de abertura. La mitad del granulado seco se pone en un IBC de 25 litros seguido de Aerosil 200 y después de la otra mitad del granulado seco. Los ingredientes se mezclan durante 10 minutos a 20 rpm en un mezclador de difusión Bohle. Finalmente, se añade estearato de magnesio y se continúa la mezcla durante 10 min a 20 rpm.

La mezcla de recubrimiento se prepara de acuerdo con el proceso descrito a continuación. El tamaño del lote de la mezcla de barrera es de 13 kg. Las cantidades pesadas de Emcompress<sup>®</sup>, Compritol<sup>®</sup> 888 ATO, Plasdone<sup>®</sup> K29-32 y Sicovit<sup>®</sup> Yellow 10 E 172 se tamizan de forma manual con un tamiz de 0,710 mm de abertura. Se colocan en un granulador mezclador Niro-Fielder PMA de 65 litros. A continuación, los componentes se mezclan de forma homogénea durante 6 min, a una velocidad de rotor de 200 rpm, sin cortador. Posteriormente, se añade la solución de granulación (agua purificada, 8,12 % del peso de la mezcla seca) en 2 min a una velocidad de rotor de 200 rpm y una velocidad de corte de 1.500 rpm utilizando una boquilla de 4,9 (velocidad de pulverización de 520 g/min). El mezclado se continuó durante la homogeneización y concentrando durante 1 min a una velocidad de rotor de 400 rpm y una velocidad de corte de 3.000 rpm.

El granulado húmedo mezclado se secó a continuación en un secador de lecho de aire fluidizado Niro-Fielder TSG 2. La temperatura de entrada se mantuvo a 45 grados centígrados durante el secado. El secado dura 33 min, obteniéndose una humedad residual de menos de 2,5 %. El granulado seco producido se calibra en un granulador Frewitt MGI 205 con un tamiz que tiene 0,8 mm de abertura durante 4 min a una velocidad de 244 osc/min (graduación 7). Las cantidades apropiadas de Aerosil 200 y estearato de magnesio se tamizan de forma manual utilizando un tamiz de 1,0 mm de abertura. La mitad del granulado seco se coloca en un IBC de 25 litros, seguido de Aerosil 200 y después de la otra mitad del granulado seco. Los ingredientes se mezclan durante 10 minutos a 20 rpm en un mezclador de difusión Bohle. Finalmente, se añade estearato de magnesio y se continúa la mezcla durante 10 minutos a 20 rpm.

Se recubre en prensa 440 mg de la mezcla de recubrimiento sobre un núcleo para proporcionar comprimidos recubiertos en prensa (9 mm de diámetro). Se recubre en prensa 305 mg de mezcla de recubrimiento sobre un núcleo para proporcionar comprimidos recubiertos en prensa (8 mm de diámetro). Estos diferentes recubrimientos en prensa se realizan utilizando una máquina de fabricación de comprimidos Kilian RUD. La primera y segunda tolvas de carga se llenan con el granulado de recubrimiento. Entre las dos tolvas de carga, la máquina está equipada con un sistema de transferencia adaptado para alimentar los núcleos. Para cada comprimido, la primera tolva de carga suministra aproximadamente la mitad de la cantidad que se aplicará al núcleo. A continuación, el sistema de alimentación proporciona y posiciona un núcleo centrado en la matriz. Posteriormente, la segunda tolva de carga suministra la otra mitad de la cantidad que se aplicará al núcleo. A continuación, se produce la etapa de compresión.

#### Ejemplo 2

El perfil de disolución in vitro de un comprimido que contiene una carga de 5 mg de principio activo A preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 se determina usando un aparato de disolución USP N.º II (paletas) utilizando cestas estacionarias y aplicando una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución es fluido intestinal simulado (FIS), con un volumen de 900 ml.

La **Figura 1** muestra los perfiles de liberación varios comprimidos formados de acuerdo con la formulación y la metodología anteriores. La figura muestra claramente que es posible obtener tiempos de retardo con un grado de precisión muy alto.

#### Ejemplo 3

Los núcleos de la Etapa 1 correspondientes a la Tabla 1 se cargaron en un recubridor de bandeja perforada convencional y se pulverizaron con una solución acuosa 7 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa tipo 2910 (Pharmacoat 603) y polietilenglicol 400, en una relación en peso de 10:1. El recubrimiento continuó hasta que se consiguió un aumento de peso de 3 % del peso total del comprimido.

Los núcleos de la Etapa 2 se recubrieron a continuación mediante una técnica de estratificación de polvo difundiendo una mezcla de polvo que contiene hidroxipropilmetilcelulosa tipo 2910, (Methocel E50), talco y dióxido de silicio usando una solución similar a la de la etapa 1 como solución aglutinante. El recubrimiento continuó hasta que se logró un aumento de peso de 45 % del peso total del comprimido.

#### Ejemplo 4

El perfil de disolución in vitro de un comprimido que contiene una carga de 2,5 mg de principio activo A preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 3 se determina usando un aparato de disolución USP N.º II (paletas) utilizando cestas estacionarias y aplicando una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución es fluido intestinal simulado (FIS), con un volumen de 900 ml.

La **Figura 2** muestra los perfiles de liberación varios comprimidos formados de acuerdo con la formulación y la metodología anteriores. La figura muestra claramente que es posible obtener tiempos de retardo con un grado de precisión muy alto.

#### 5 Ejemplo 5

10 Los núcleos correspondientes a la Tabla 1 se cargaron en un recubridor de bandeja perforada convencional y se pulverizaron con una solución hidroalcohólica de etilcelulosa 5 % p/p y citrato de trietilo (TEC) en una relación en peso de 5:1. El recubrimiento continuó hasta que se consiguió un aumento de peso de 20 % del peso total del comprimido.

#### Ejemplo 6

15 El perfil de disolución in vitro de un comprimido que contiene una carga de 2,5 mg de principio activo A preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 5 se determina usando un aparato de disolución USP N.º II (paletas) y cestas estacionarias y aplicando una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución es fluido intestinal simulado (FIS), con un volumen de 900 ml.

20 La **Figura 3** muestra los perfiles de liberación varios comprimidos formados de acuerdo con la formulación y la metodología anteriores. La figura muestra claramente que es posible obtener tiempos de retardo con un grado de precisión muy alto.

#### Ejemplo 7

25 a) Se cargan esferas de lactosa Nonpareil en un secador de lecho fluido de pulverización inferior (Glatt AG Pratteln, Suiza) y se pulverizan primero con una solución acuosa al 5 % de sulfato de terbutalina y luego con una solución hidroalcohólica de etilcelulosa al 5 % p/p y citrato de trietilo (TEC), en una relación en peso de 10:1. El recubrimiento se continuó hasta que se consiguió un aumento de peso de 30 %.

30 b) Se cargan esferas de lactosa Nonpareil en un secador de lecho fluido de pulverización inferior (Glatt AG Pratteln, Suiza) y se pulverizan primero con una solución acuosa al 5 % de sulfato de terbutalina y luego con una solución hidroalcohólica de etilcelulosa al 5 % p/p y citrato de trietilo (TEC), en una relación en peso de 5:1. El recubrimiento se continuó hasta que se consiguió un aumento de peso de 30 %.

35 c) A continuación, las cápsulas de cubierta dura (Capsugel Colmar Francia) se rellenan con MG Futura (Bologna Italia) con la máquina de llenado de cápsulas con la cantidad de esferas recubiertas (50 % etapa a - 50 % etapa b), lo que corresponde a 5 mg de sulfato de terbutalina.

#### Ejemplo 8

40 El perfil de disolución in vitro de una cápsula que contiene una carga de 5 mg de principio activo A preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 7 se determina usando un aparato de disolución USP N.º II (paletas) y cestas estacionarias y aplicando una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución es fluido intestinal simulado (FIS), con un volumen de 900 ml.

45 La **Figura 4** muestra los perfiles de liberación de varias cápsulas formadas de acuerdo con la formulación y la metodología anteriores. La figura muestra claramente que es posible obtener tiempos de retardo con un grado de precisión muy alto.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma farmacéutica oral de liberación modificada que contiene sulfato de terbutalina para su uso en el tratamiento de la hipoglucemia nocturna, **caracterizada porque** tras la administración a un sujeto la forma farmacéutica libera el sulfato de terbutalina después de un tiempo de retardo de al menos 1 hora, tiempo durante el cual, no se libera nada, o sustancialmente nada, del sulfato de terbutalina.
- 10 2. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica, cuando se prueba en un grupo de sujetos humanos, proporciona un tiempo ( $T_{max}$ ) hasta la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) media de entre 1 hora y 6 horas de la administración de dicha forma farmacéutica.
- 15 3. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la forma farmacéutica, cuando se prueba en un fluido intestinal simulado *in vitro*, libera el sulfato de terbutalina durante un período de tiempo definido por un perfil de disolución *in vitro* en el que no más del 10 % de la dosis se libera después de 1 o 2 horas, al menos el 80 % se libera después de 6 horas y al menos el 100 % se libera después de 10 horas.
- 20 4. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el fluido intestinal simulado *in vitro* es un tampón fosfato de pH 6,8 y el perfil de disolución se obtiene utilizando el aparato USP II con rotación de la paleta a 100 rpm.
- 25 5. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma farmacéutica, tras su administración a un sujeto, libera el sulfato de terbutalina después de un tiempo de retardo de al menos 2 horas, tiempo durante el cual, no se libera nada, o sustancialmente nada, del sulfato de terbutalina.
- 30 6. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que no más de aproximadamente 10 % del sulfato de terbutalina se libera durante el tiempo de retardo.
- 35 7. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el sulfato de terbutalina se administra en una dosis de 0,1 a 10 mg una vez al día antes de acostarse y de forma simultánea con alimentos o después de la toma de alimentos.
- 40 8. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma farmacéutica, cuando se prueba en un grupo de sujetos humanos, alcanza para una dosis de 5 mg de sulfato de terbutalina, una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) media de terbutalina de aproximadamente 3 a 9 ng/ml y un  $AUC_{0-48}$  media de aproximadamente 14 a 68 h.ng/ml.
9. La forma farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma farmacéutica impide o reduce la incidencia de hiperglucemia en un sujeto al despertar.

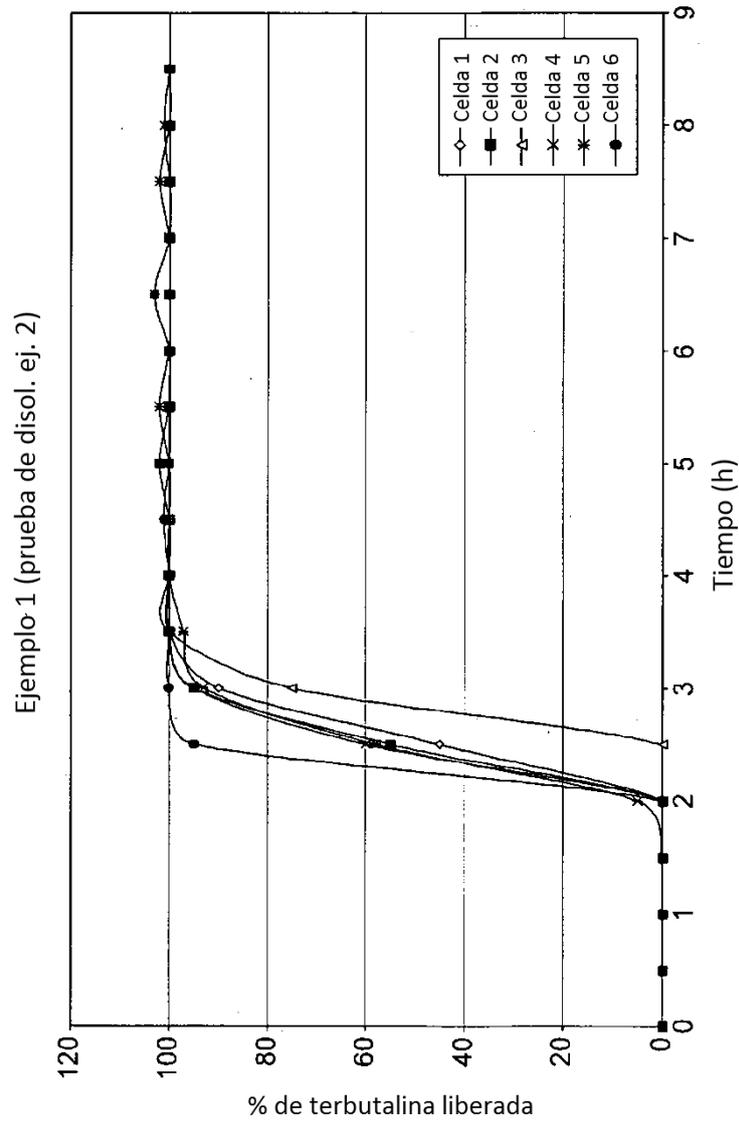


FIG. 1

Ejemplo 3 (prueba de disol. ej. 4)

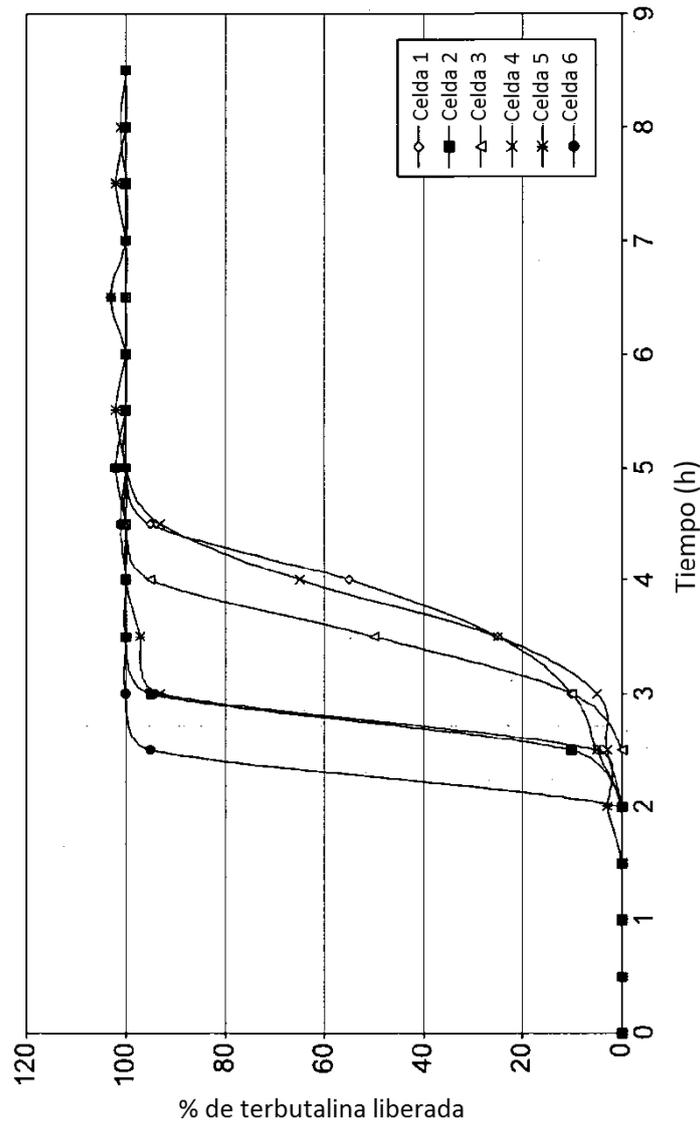


FIG. 2

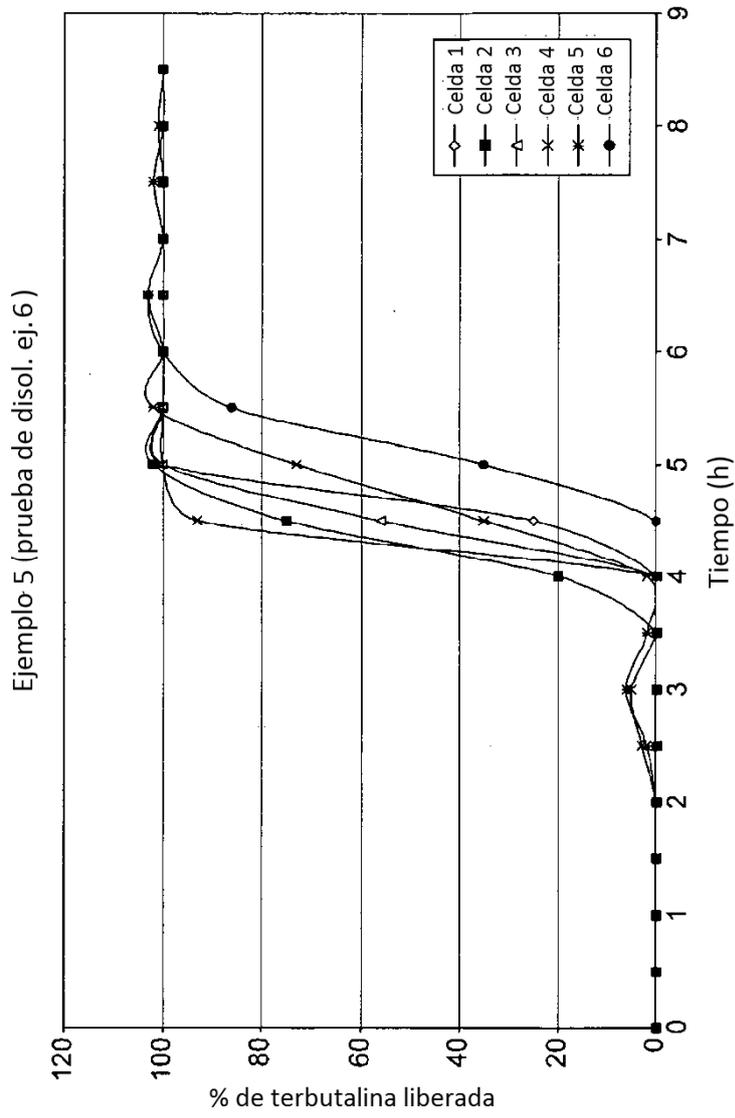


FIG. 3

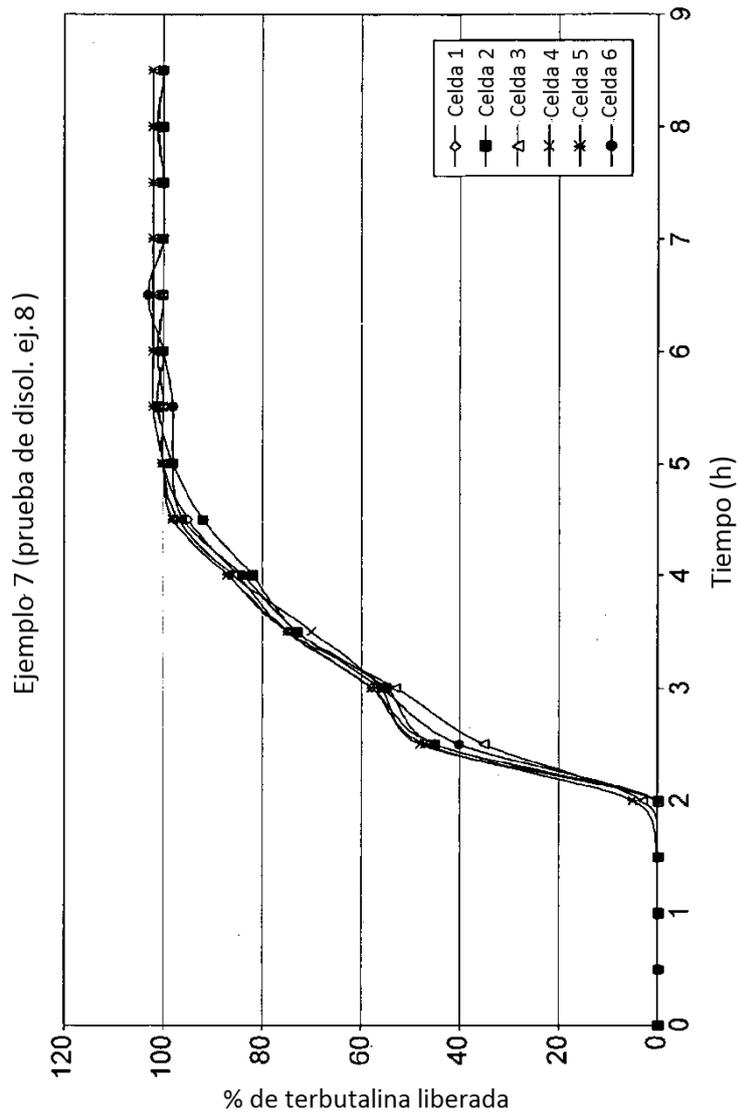


FIG. 4