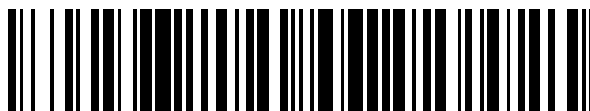


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 815**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2011** **PCT/GB2011/000314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011** **WO11107755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011** **E 11709765 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2542227**

54 Título: **Administración inmediata/retardada de fármacos**

30 Prioridad:

05.03.2010 GB 201003731

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

19.03.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF STRATHCLYDE (100.0%)
McCance Building 16 Richmond Street
Glasgow G1 3AE, GB**

72 Inventor/es:

**MULLEN, ALEXANDER;
STEVENS, HOWARD y
ECCLESTON, SARAH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 659 815 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

Administración inmediata/retardada de fármacos

5 Campo de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un tratamiento en el que se desea que un principio activo esté diseñado para ser liberado inmediatamente tras su administración y, de nuevo, en algún momento de un punto temporal tras la administración del principio activo. La presente invención es particularmente adecuada para administrarse a un agente que puede liberarse antes de dormir y mientras un sujeto está durmiendo. Así como el tratamiento de ciertas afecciones por medio de un régimen particular, la invención proporciona nuevas formulaciones para una liberación inmediata, seguida de una liberación retardada del fármaco, como se define por las reivindicaciones 1-10.

15 Antecedentes de la invención

Los mecanismos de liberación dependiente del tiempo de los fármacos se han descrito en la literatura para la formulación de comprimidos, píldoras y cápsulas usando un amplio intervalo de estrategias fisicoquímicas y físico-mecánicas. La característica común de todas estas formulaciones es que se activan por contacto con los fluidos después de la ingestión por parte del paciente y el fármaco se liberará en el tiempo predeterminado tras la administración. Solo después de que las formulaciones entren en contacto con los fluidos gástricos, comienza el "reloj". La liberación del fármaco tiene lugar posteriormente en un tiempo previsto, aunque se apreciará que, dado que la unidad de dosificación estará viajando a través del aparato digestivo durante el periodo de demora, la liberación del fármaco estará necesariamente en algún sitio desconocido del aparato digestivo. El uso de este tipo de estrategias de formulación será posible para diseñar sistemas de administración capaces de liberar fármacos de acuerdo con principios cronoterapéuticos y la orientación selectiva de la liberación al ritmo circadiano de estados patológicos (Stevens HNE, *Chronopharmaceutical Drug Delivery. J Pharm Pharmac.*, 50 (s) 5 (1998) y Ghimire M, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007)). Sin embargo, muchas de las formulaciones de la técnica se basan en estructuras complejas que se pueden añadir al coste de la fabricación del fármaco y/o pueden ser objeto de un mal funcionamiento que conduce a la administración incorrecta/inadecuada del fármaco.

El diclofenaco es un fármaco no esteroideo antiinflamatorio (AINE) que se toma para reducir la inflamación y como analgésico reduce el dolor en afecciones tales como artritis o lesión aguda. También se puede usar para tratar el dolor menstrual y la dismenorrea.

Muchas formulaciones de diclofenaco que se toman por vía oral comprenden un recubrimiento entérico, lo que minimiza el contacto directo entre el fármaco y la mucosa gástrica. Se sabe que el diclofenaco es poco soluble en el estómago debido al pH ácido, pero más soluble en el pH alcalino del duodeno. De esta manera, muchas de tales formulaciones se diseñan generalmente para retrasar la liberación hasta que la formulación pasa a través del estómago.

El documento US6312724 describe una formulación de liberación sostenida que comprende diclofenaco.

Figura entre los objetivos de la presente invención obviar y/o mitigar al menos una de las desventajas anteriormente mencionadas.

Figura entre los objetivos de la presente invención proporcionar una formulación que puede fabricarse con facilidad y/o de forma barata y que permite a un principio activo administrarse inmediatamente y después de un periodo de retraso tras la administración.

Sumario de la invención

Los presentes inventores reconocieron una necesidad de ser capaces de administrar, por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo a un sujeto de una manera tal que se podría lograr una liberación inmediata y una liberación retardada del ingrediente farmacéuticamente activo. Si bien esto puede haber sido posible usando dispositivos/métodos conocidos en la técnica anterior, muchos de tales dispositivos/métodos eran muy complejos y existe una ventaja distinta en proporcionar una formulación de comprimido recubierto a presión de forma más simple.

Una realización particularmente desvelada se refiere al tratamiento de sujetos con artritis o dolor agudo que pueden padecer dolor antes de acostarse y que también padecerían dolor/inflamación al despertar. En una realización preferente, por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son para aliviar el dolor debido a, por ejemplo, artritis o lesión aguda. Por lo tanto, tales formulaciones comprenden un agente farmacéuticamente activo para aliviar el dolor/la inflamación asociada con artritis u otras afecciones. Normalmente, éste puede ser un AINE, tal como diclofenaco.

De este modo, en un determinado aspecto, la presente invención proporciona un agente de AINE tal como diclofenaco, formulado como un componente de un comprimido recubierto a presión para aliviar el dolor y/o la inflamación, en el que el comprimido tiene por objeto administrarse inmediatamente antes de que un sujeto se vaya a acostar (es decir, cuando un sujeto va a acostarse por la noche durante un periodo prolongado de sueño, tal como 6-10 horas y, por ende, se caracteriza por periodos de sueño más cortos) y en el que una porción de AINE se libera inicialmente de manera inmediata después de la administración y una porción adicional se libera después de un periodo de retraso tras la administración.

En un aspecto adicional, se desvela un método para aliviar el dolor y/o la inflamación, tal como asociada con la artritis, comprendiendo el método la administración de un comprimido recubierto a presión que comprende AINEs, tales como diclofenaco a un sujeto, inmediatamente antes de que el sujeto pretenda dormir, en el que la formulación libera un AINE inmediatamente después de la administración y libera además un AINE después de un periodo de retraso tras la administración del comprimido.

Se ha de apreciar que dichos AINEs pueden estar en relación con el mismo fármaco o diferentes fármacos. Así, por ejemplo, la primera porción puede liberar un primer AINE y la segunda porción puede liberar un AINE diferente o idéntico.

La liberación inmediata del principio activo se realiza por medio de una capa de recubrimiento superior que comprende una cantidad de principio activo junto con un azúcar y una L-HPC.

Por "inmediatamente" se entiende como al menos el 70-90 %, tal como el 80 % de principio activo en la capa superior o porción del comprimido recubierto a presión que se formula para una liberación inmediata se libera en un plazo de aproximadamente 5-45 min, tal como 10-30 min después de la administración y la porción adicional se libera después de un periodo de retardo que es normalmente de 3-8 horas tras la administración.

La liberación retardada del principio activo se consigue proporcionando un comprimido recubierto a presión que comprende una capa de liberación retardada que rodea un núcleo que comprende el principio activo. La capa de liberación retardada puede comprender una cera y una LH-32. La presente invención proporciona una formulación de un comprimido recubierto a presión para una liberación inmediata, seguida de una liberación retardada de un principio activo, comprendiendo el comprimido:

(a) un núcleo que comprende un principio activo junto con un excipiente o excipientes; y

(b) una capa de liberación retardada que rodea el núcleo y que comprende una cera y una L-HPC en una relación de 40:60 a 60:40 p/p; en el que la capa de liberación retardada retarda esencialmente la liberación del principio activo en el núcleo durante 3-8 horas tras la administración del comprimido a un sujeto y posteriormente se produce una liberación pulsada del principio activo a partir del núcleo, de modo que esencialmente todo (normalmente superior al 90 %, 95 % o incluso el 99 %) del principio activo en el núcleo se libera en 5-45 minutos; tal como 10-30 min; y

(c) una capa de recubrimiento superior que comprende una porción de un principio activo junto con un azúcar y una L-HPC, en la que se produce esencialmente una liberación pulsada inmediata del principio activo tras la administración del comprimido al sujeto.

La liberación retardada ocurre más preferentemente en 4-7 horas tras la administración.

Los principios activos del aspecto anterior pueden ser los mismos o diferentes e incluyen cualquier principio activo para el que es deseable una liberación retardada seguida de una liberación pulsada. En una realización preferente de la invención, el principio activo es un principio activo farmacéuticamente aceptable e incluye principios activos farmacéuticos y veterinarios (a menudo referidos como fármacos). En otras realizaciones, el principio activo incluye agentes agroquímicos (tales como fertilizantes, herbicidas, pesticidas y fungicidas), principios activos usados en la industria exterminadora (tales como toxinas y venenos), y principios activos usados en la fabricación industrial (tales como catalizadores o desactivadores catalíticos).

Los principios activos a modo de ejemplo para su uso en las aplicaciones farmacéuticas y veterinarias de la invención incluyen analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, anticonvulsivos, agentes antidiabéticos, antihistamínicos, antiinfecciosos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la sangre, modificadores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, depresores del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, agonistas del receptor de la dopamina, electrolitos, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores, relajantes musculares, narcóticos, parasimpaticomiméticos, simpaticomiméticos, sedantes e hipnóticos.

Los comprimidos recubiertos a presión de la presente invención pueden usarse para tratar una o más de las siguientes afecciones/trastornos o enfermedades:

Trastornos del **sistema nervioso central**: p. ej., dolor neurogénico, ictus, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, meningitis, lesión de la médula espinal, vasoespismo cerebral, esclerosis lateral amiotrófica,

5 **Enfermedades cardiovasculares**: hipertensión, aterosclerosis, anginas, obstrucción arterial, enfermedad arterial periférica, patología del miocardio, arritmia, infarto agudo de miocardio, anginas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad de la arteria carótida, endocarditis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad arterial periférica (EAP),

10 **Trastornos genitourinarios**: disfunción eréctil, enfermedades de los órganos urinarios, hipertrofia benigna de próstata (HBP), acidosis tubular renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, infección urinaria, incontinencia fecal,

15 **Enfermedades oculares**: glaucoma, blefaritis, hipertensión ocular, retinopatía, conjuntivitis, escleritis, retinitis, queratitis, úlcera de la córnea, iritis, inflamación coriorretiniana, edema macular, xeroftalmia,

Enfermedades pulmonares: asma, hipertensión pulmonar, síndrome agudo de dificultad respiratoria, EPOC, enfisema, neumonía, tuberculosis, bronquitis, bronquitis aguda, bronquiectasia, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, bisinosis, coccidioidomicosis (Cocci), fibrosis quística, gripe, cáncer de pulmón, mesotelioma,

20 **Enfermedades metabólicas**: hipercalcemia, hiperglucemia, hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, hiperlipisuria, hipoglucemia,

25 **Enfermedades exocrinas y endocrinas**: enfermedad de Addison, hipoadosteronismo, síndrome de Cushing, diabetes, paperas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, pancreatitis,

Trastornos hepáticos: hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, cáncer hepático, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari,

30 **Enfermedades autoinmunes e inflamatorias**: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Addison, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, artritis poliarticular, alergia atópica, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, fascitis eosinofílica, fibromialgia/fibromiositis, gastritis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen escleroso, lupus eritematoso, enfermedad de Ménière, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, polimialgia reumática, cirrosis biliar primaria, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, fiebre reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, colitis ulcerativa,

Trastornos musculoesqueléticos: osteoartritis, osteoporosis, osteonecrosis, artritis, enfermedad de Paget, bursitis, costochondritis, tendinitis,

45 **Trastornos de la piel**: acné, alopecia, candidiasis, celulitis, dermatitis, eczema, epidermolisis ampollosa, eritema, herpes, erisipela, foliculitis, impétigo, favo, sarna, tiña, tricomicosis,

Trastornos ORL: otitis, sinusitis, faringitis, enfermedad de Ménière, laberintitis,

50 **Otros**: dolores agudo y crónico, infección viral, cáncer, laringitis, mastoiditis, miringitis, otitis media, rinitis, sinusitis, sialadenitis, absceso retrofaríngeo, faringoamigdalitis,

Trastornos gastrointestinales

55 Síndrome del intestino irritable (SII), enterocolitis necrotizante (ECN), dispepsia no ulcerosa, pseudo-obstrucción intestinal crónica, dispepsia funcional, reflujo pseudo-obstrucción duodenogástrico del colon, enfermedad de reflujo gastroesofágico, inflamación del íleo, gastroparesis, acidez, estreñimiento - (p. ej., estreñimiento asociado con el uso de medicamentos tales como opiáceos), cáncer colorrectal, pólipos de colon, diverticulitis, cáncer colorrectal, esófago de Barrett, sangrado en el tracto gastrointestinal, enfermedad celíaca, pólipos de colon, estreñimiento, enfermedad de Crohn, síndrome del vómito cíclico, vaciamiento gástrico retardado (gastroparesia), diarrea, diverticulosis, úlceras duodenales, incontinencia fecal, cálculos biliares, gas en el tracto gastrointestinal, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), ardor de estómago, hernia de hiato, hemocromatosis, hemorroides, hernia de hiato, enfermedad de Hirschsprung, indigestión, hernia inguinal, intolerancia a la lactosa, úlcera péptica, pólipos, porfiria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, proctitis, vaciado gástrico rápido, síndrome de intestino corto, úlceras de estómago, colitis ulcerosa, úlceras, enfermedad de Whipple.

Dicho agente o principios activos pueden seleccionarse entre los siguientes:

Fármacos gástricos

- 5 **Antiácidos:** hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio, trisilicato de magnesio, hidrotalcita, alginatos de simeticona,
- 10 **Antiespasmódicos:** sulfato de atropina, clorhidrato de dicicloclorverina, butilbromo de hioscina, bromuro de propantelina, citrato de alverina, clorhidrato de mebeverina,
- 15 **Estimulantes de la motilidad:** metoclorpramida, domperidona,
- 20 **Antagonistas del receptor de H₂:** cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina;
- 25 **Antimuscarínicos:** pirenzepina,
- 30 **Quelatos:** dicitrato bismutato tripotásico, sucralfato,
- 35 **Análogos de prostaglandina:** misoprostol,
- 40 **Aminosalicilatos:** balsazida sodio, mesalazina, olsalazina, sulfasalazina,
- 45 **Corticosteroides:** dipropionato de beclometasona, budesónida, hidrocortisona, pednisolona,
- 50 **Los que afectan a la respuesta inmunitaria:** ciclosporina, mercaptopurina, metotrexato, adalimumab, infliximab,
- 55 **Laxantes estimulantes:** bisacodil, dantron, docusato, picosulfato de sodio,
- 60 **Fármacos que afectan a la composición y a los flujos biliares:** ácido ursodesoxicólico,
- 65 **Secuestrantes de ácidos biliares:** colestiramina, oxifenciclimina, camilofina, mebeverina, trimebutina, rociverina, dicicloclorverina, dihexiverina, difemerina, piperidolato, benzilona, mepenzolato, pipenzolato, glicopirronio, oxifenonio, pentienato, metantelina, propantelina, bromuro de otilonio, tridihexetilo, isopropamida, hexociclo, poldina, bevonio, difemanilo, yoduro de tiemonio, bromuro de prifinio, bromuro de timepidio, fempiverinio, papaverina, drotaverina, moxaverina, antagonistas de 5-HT₃ (alosetrón, cilansetrón), agonistas de 5-HT₄ (mosaprida, prucaloprida, tegaserod) fempiprano, diisopromina, clorbenzoxamina, pinaverio, fenoverina, idanpramina, proxazol, alverina, trepibutona, isometepteno, caroverina, floroglucinol, siliconas, trimetildifenilpropilamina, atropina, hiosciamina, escopolamina (butilescopolamina, metilescopolamina), metilatropina, fentonio, bromuro de cimetropro, antagonistas principalmente de la dopamina, (metoclopramida/bromoprida, cleboprida, domperidona, alizaprida), agonistas de 5-HT₄ (cinitaprida, cisaprida),
- 70 **Inhibidores de la bomba de protones:** omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol sódico,
- 75 **Opioides y antagonistas del receptor de opioides:** p. ej., codeína, morfina, loperamida, difenoxilato, bromuro de metilnaltrexona,
- 80 **Analgésicos:** acetaminofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, Ketoprofeno, Ketorolaco, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, celecoxib, buprenorfina, butorfanol, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, codeína,
- 85 **Somníferos,** hipnóticos: nitrazepam, flurazepam, lopraxolam, lormetazepam, temazepam, zaleplón, zolpidem, zopiclona, hidrato de cloral, triclofós, clometiazol, quazepam, triazolam, estazolam, clonazepam, alprazolam, eszopiclona, rozerem, trazodona, amitriptilina, doxepina, fármacos de benzodiazepina, melatonina, difenhidramina y remedios herbales tales como valeriana,

Medicamentos cardiovasculares

- 90 **Glucósidos cardíacos:** digoxina, digitoxina,
- 95 **Inhibidores de la fosfodiesterasa:** enoximona, milrinona,
- 100 **Tiazidas y diuréticos relacionados:** bendroflumetiazida, clortalidona, ciclopentiazida, inapamida, metolazona, xipamida,
- 105 **Diuréticos:** furosemida, bumetanida, torasemida,
- 110 **Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona:** clorhidrato de amilorida, triamterena,

eplerenona, espironolactona,

Diuréticos osmóticos: manitol,

Fármacos para las arritmias: adenosina, clorhidrato de amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida, clorhidrato de propafenona, clorhidrato de lidocaína,

Fármacos bloqueadores de beta-adrenoreceptor: propranolol, atenolol, acebutolol, fumarato de bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, lebatolol, metoprolol tartrato, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, sotalol, timolol,

Hipertensión: ambrisentan, bosentan, diazóxido, hidralazina, iloprost, minoxidil, sildenafil, sitaxentan, nitroprusiato de sodio, clonidina, metildopa, moxonidina, monosulfato de guanetidina, doxazosina, indoramina, prazosina, terazosina, fenoxibenzamina, mesilato de fentolamina,

Fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina: captopril, cilazapril, maleato de enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril erbumina, quinapril, ramipril,trandolapril, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomil, telmisartán, valsartán, aliskireno,

Nitratos, bloqueadores del canal de calcio y fármacos antianginosos: trinitrato glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nifedipina, nimodipina, verapamil, ivabradina, nicorandil, ranolazina,

Vasodilatadores periféricos y fármacos relacionados: cilostazol, nicotinato de inositol, moxisilita, naftidrofurolo oxalato, pentoxifilina,

Simpaticomiméticos: dopamina, dopexamina, efedrina, metaraminol, tartrato de ácido noradrenalina, bitartrato norefedrina, fenilefedrina,

Anticoagulantes y protamina: heparina, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, danaparoide, bivalirudina, lepirudina, epoprostenol, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, fenindiona, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, protamina sulfato,

Fármacos antiplaquetarios: abciximab, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, prasugrel, tirofiban,

Fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos: alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, etamsilato, ácido tranexámico,

Fármacos reguladores de lípidos: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, colesevam, colestiramina, colestipol, ezetimiba, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, acipmox, ácido nicotínico, compuestos de ácidos grasos de omega tres, etanolamina oleato, tetradecil sulfato sódico,

Fármacos del SNC: benperidol, clorpromazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, riperidona, sertindol, zotepina, flupentixol, flufenazina, olanzapina embonato, pipotiazina palmitato, risperidona, zuclopentixol decanoato, carbamazepina, valproato, ácido valproico, carbonato de litio, citrato de litio, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina, mianserina, trazodona, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, moclobemida, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, agomelatina, duloxetine, flupentixol, mirtazapina, reboksetina, triptófano, venflaxina, atomoxetina, dexametamina, metilfenidato, modafinilo, eslicarbazepina, ocarbazepeno, etosuximida, gabapentina, pregabalina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida, ropinirol, rotigotina, co-beneldopa, levodopa, co-careldopa, rasagilina, selegilina, entacapona, tolcapona, amantadina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, haloperidol, piracetam, riluzol, tetrabenazina, acamprosato, disulfiram, bupropión, varenicilina, buprenorfina, lofexidina, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina,

Antiinfecciosos: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, temocilina, amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav, co-fluampicil, piperacilina, ticarcilina, pivmecillinam, cefalosporinas, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefradina, ceftazidima, cefuroxima, ertapenem, imipenem, meropenem, aztreonam, tetraciclina, demeclociclina, doxociclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, tigeciclina, gentamicina, amikacina, neomicina, tobramicina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina, clindamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid, quinupristina, colistina, co-trimoxazol, sulpadiazina, trimetoprim capreomicina, cicloserina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina, estreptomina, dapsona, clofazimina, metronidazol, tinidazol, ciproflaxacina, levoflaxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norflaxina, oflaxacina, nitrofurantoína, metenamina hipurato, anfotericina, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, flucitosina, griseoflucina, itraconazol, ketoconazol, micafungina, nistatina, posaconazol, terbinafina, voriconazol, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil, zidovudina, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirina, nevarapina, enfuvirtida, maraviroc, raltegravir, aciclovir, famciclovir, inosina pranobex, valaciclovir, cidofovir, gangciclovir, foscarnet, valganciclovir, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, amantadina, oseltamivir, zanamivir, palivizumab, ribavirina, arteméter, cloroquina, mefloquina primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina, doxiciclina, diloxanida furoato, metronidazol, tinidazol, mepacrina, estibogluconato de sodio, atovacuna, pentamidina isetonato, mebendazol, piperazina,

Otros:

Benzotropiprociclidina, biperideno, amantadina, bromocriptina, pergolida, entacapona, tolcapona, selegelina, pramipexol, budesonida, formoterol, fumarato de quetiapina, olanzapina, pioglitazona, montelukast, ácido zoledrónico, valsartán, latanoprost, irbesartán, clopidogrel, atomoxetina, dextanfetamina, metilfenidato, modafinilo, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, idarubicina, mitomicina, mitoxantrona, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, fludarabina, flurouracil, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina,

pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, apomorfina, betametasona, cortisona, deflazacort, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, interferón alfa, interferón beta.

- 5 En una realización particularmente preferente, el principio activo está diseñado para tratar la artritis y/o el dolor agudo y, como tal, el principio activo es preferentemente un AINE, tal como diclofenaco.

La expresión "principio activo" se entiende que incluye solvatos (incluyendo hidratos) del compuesto libre o sal, formas cristalinas y no cristalinas, así como diversos polimorfos. Por ejemplo, el principio activo puede incluir todos los isómeros ópticos de los compuestos y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solo o en combinación, los isómeros se pueden indicar como "treo" y los isómeros eritro combinados como "eritro".

De acuerdo con la invención, se proporcionan formulaciones que han de ser tomadas por un sujeto y se administra inicialmente una porción del principio activo cuando el sujeto toma en primer lugar la formulación y además en un punto temporal más tarde se administra al sujeto una porción adicional del agente. Preferentemente, la administración inmediata y/o retardada puede realizarse por medio de una dosis pulsada, en la que dicha porción de principio activo se suministra esencialmente en un plazo de aproximadamente 5-45 minutos, tal como 10-30 minutos.

Los presentes inventores identificaron la necesidad de ser capaces de administrar un fármaco para aliviar el dolor/antiinflamatorio a un sujeto antes de que el sujeto se acueste, pero reconocieron que a menudo los sujetos sienten dolor inmediatamente después de despertarse y si se tomaran analgésicos una vez despiertos, habría un período en el que sufrieron dolor. Por lo tanto, los presentes inventores desarrollaron formulaciones que también administran alivio del dolor/antiinflamatorio antes de dormir, también administran alivio del dolor/antiinflamatorio poco antes de despertar y por ende sirven para mejorar el manejo del dolor del sujeto.

LH-32 es un tipo particular de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) y se puede obtener de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japón. L-HPCs son insolubles en agua y comprenden una cadena principal de glucosa que está sustituida con un grado mínimo por grupos hidroxipropilo. LH-32 se microniza, con un diámetro medio de partículas de 20 μ m. LH-32 tiene un peso molecular de aproximadamente 115.000 y un contenido de hidroxipropilcelulosa de aproximadamente 8 %.

La cera puede ser cualquier cera adecuada, tal como cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina, aceite de ricino hidrogenado. Una cera particularmente preferente es un éster glicérico, tal como behenato de glicerol. En la presente invención, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, la cera y la LH-32 están presentes en una relación de 40:60 a 60:40 p/p. Más preferentemente, la relación es de 45:55 a 55:45 p/p, o 50:50 p/p. El experto apreciará que con la variación apropiada de la relación, el retraso en la liberación del fármaco se puede adaptar a una aplicación particular. Por ejemplo, una relación 50:50 p/p de behenato de glicerol como una cera, empleando LH-32 como una capa de liberación retardada de acuerdo con la presente invención, se observa para proporcionar una liberación retardada de aproximadamente 6 horas. Sin embargo, la misma relación con LH-21 como la L-HPC proporciona un retardo en la liberación de solo 2 horas. Así, con el control apropiado de la relación de cera a L-HPC y el tipo de cera/L-HPC, es posible controlar el tiempo de retardo en la liberación del principio activo, a partir de un comprimido recubierto a presión que comprende una capa de liberación retardada que rodea un núcleo que comprende el principio activo.

La capa de liberación retardada que rodea el núcleo también puede comprender una cantidad de un agente o principios activos, que pueden ser idénticos o diferentes al principio activo en el núcleo y/o capa superior, y que está diseñado para ser liberado durante la disolución/desintegración de la capa de liberación retardada.

La capa superior comprende un principio activo para la liberación inmediata y generalmente comprende un azúcar y una L-HPC.

El sujeto a tratar es un animal, p. ej., un mamífero, especialmente un ser humano.

La cantidad de principio activo a administrar será suficiente para ser terapéutica o profiláctica. Por terapéutico o profiláctico se entiende aquel capaz de lograr la respuesta deseada, y será adjudicado, normalmente, por un médico. La cantidad necesaria dependerá de uno o más de al menos el compuesto o compuestos activos correspondientes, el paciente, la afección que se desea tratar o prevenir y la formulación. Sin embargo, es probable que sea del orden de 1 μ g hasta 1 g de compuesto por kg de peso corporal del paciente que está siendo tratado.

Diferentes regímenes de dosificación pueden igualmente ser administrados, de nuevo, normalmente a discreción del médico. La formulación de la presente invención puede permitir al menos una administración diaria aunque los regímenes en los que se administran el compuesto o compuestos con menos frecuencia, p. ej., cada dos días, semanalmente o quincenalmente, por ejemplo, también están abarcados por la presente invención.

Por tratamiento se entiende en la presente memoria al menos una mejora de una afección padecida por un paciente; el tratamiento no tiene que ser curativo (es decir, lo que resulta en la supresión de la afección). Análogamente, las

referencias en la presente memoria con respecto a la prevención o a la profilaxis en la presente memoria no indican o requieren la prevención completa de una afección; su manifestación puede en su lugar ser reducida o retrasada a través de profilaxis o prevención de acuerdo con la presente invención.

- 5 Para su uso de acuerdo con la presente invención, los compuestos o sal fisiológicamente aceptable, solvato, éster u otro derivado funcional fisiológicamente aceptable de los mismos descrito en la presente memoria se presentan en una forma de comprimido recubierto a presión que comprende el compuesto o sal fisiológicamente aceptable, éster u otro derivado fisiológicamente funcional de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Cualquier excipiente es aceptable en el
10 sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y es no perjudicial para el receptor del mismo.

Los comprimidos de la presente invención pueden prepararse usando reactivos y técnicas fácilmente disponibles en la técnica y/o métodos a modo de ejemplo como se describe en la presente memoria.

- 15 Los comprimidos incluyen los adecuados para administración oral, rectal o vaginal. Cuando sea apropiado, los comprimidos pueden estar presentes, de manera conveniente, en unidades de dosificación discretas y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 20 Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada un compuesto activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, agente tensioactivo o un agente de dispersión, junto con los materiales para formar la capa de liberación retardada. Los comprimidos también comprenden un recubrimiento superior que comprende una porción del principio activo para la liberación inmediata.

- 25 Los comprimidos adecuados para administración rectal se presentan lo más preferentemente como supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente por mezcla de un comprimido con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

- 30 Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar usando procesos farmacéuticos, a saber, por compresión directa o por el procesamiento de granulación y formación de comprimidos final. El proceso puede comprender las etapas que consisten en formar inicialmente un núcleo que comprende el principio activo y, posteriormente, rodear el núcleo con la capa de liberación retardada y una capa superior adicional. El núcleo puede estar formado mediante la dispersión de uno o más principios activos con uno o más excipientes, tales como azúcar,
35 celulosa microcristalina, talco, fosfato dicálcico y similares.

- La capa de liberación retardada se puede formar por fusión del componente de cera y, posteriormente, la mezcla de los otros componentes incluyendo LH-32. La mezcla puede entonces dejarse enfriar y solidificar antes de ser molida y/o forzada a través de un tamiz, a fin de lograr gránulos con un intervalo de tamaños de 500 μ m-1 mm. El núcleo
40 puede entonces ser recubierto con el material de la capa de liberación retardada por compresión directa. Normalmente, el núcleo está intercalado entre las capas superior e inferior del material de liberación retardada y rodea por ende completamente el núcleo.

- Al mismo tiempo, la capa de recubrimiento superior puede estar recubierta a presión en la parte superior de la capa de liberación retardada. El recubrimiento superior puede formarse combinando los principios activos y un azúcar (p. ej., lactosa) y una L-HPC, tal como LH-21.

- La formación de comprimidos para la formulación de comprimidos puede llevarse a cabo usando un aparato empleado habitualmente para la formación o la granulación de comprimidos. Los ejemplos pueden incluir una
50 máquina para formar comprimidos de un único punzón, una máquina de formación de comprimidos rotatoria y un probador de formación de comprimidos.

- La formación de comprimidos se lleva a cabo generalmente bajo una presión de 50 a 300 MPa, preferentemente 80 a 200 MPa. A una presión inferior a 50 MPa, el comprimido resultante puede tener una dureza insuficiente, que
55 altera fácilmente la manipulación, mientras que las presiones superiores a 300 MPa pueden servir para causar un retraso en la desintegración.

- El núcleo, la capa de liberación retardada y/o la capa de recubrimiento superior pueden incluir un material de relleno, tal como un material de relleno insoluble en agua, un material de relleno soluble en agua, y mezclas de los mismos.
60 El material de relleno insoluble en agua puede ser una sal de calcio o talco. Materiales de relleno solubles en agua a modo de ejemplo tales como azúcares solubles en agua y alcoholes de azúcar, preferentemente lactosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, alcoholes de azúcar correspondientes y otros alcoholes de azúcar, tales como manitol, sorbitol, y xilitol.

- 65 El material de relleno en una de las capas puede ser idéntico o diferente al material de relleno en otra capa, si lo hubiera. Por ejemplo, la composición del núcleo puede incluir un material de relleno soluble en agua mientras que la

composición de la capa superior puede incluir un material de relleno insoluble en agua.

Otros excipientes también pueden estar presentes en el núcleo de la capa de liberación retardada y/o la capa de recubrimiento superior, incluyendo lubricantes (tales como talco y estearato de magnesio), agentes de deslizamiento (tales como sílice pirógena o coloidal), modificadores del pH (tales como ácidos, bases y sistemas tampón), y coadyuvantes de procesamiento útiles farmacéuticamente. Se apreciará que otros excipientes puedan ser idénticos o diferentes en el núcleo y la capa de liberación retardada, si lo hubiera.

En una realización preferente de la invención, los componentes básicos (principio activo y excipientes opcionales) se combinan conjuntamente y se comprimen en núcleos adecuados. La combinación puede tener lugar en cualquier orden de adición. Preferentemente, los núcleos se combinan comenzando con el componente de volumen más pequeño y luego, sucesivamente, se añaden los componentes de mayor volumen.

Descripción detallada

La presente invención se describirá ahora adicionalmente a modo de ejemplo y con referencia a las figuras que muestran:

La Figura 1 muestra el perfil de liberación de una formulación de comprimido que comprende una capa de recubrimiento superior de liberación inmediata y una capa de liberación retardada de 50:50 p/p de behenato de glicerol: LH-32;

La Figura 2 muestra el perfil de liberación de una formulación de comprimido que comprende una capa de recubrimiento superior de liberación inmediata y una capa de liberación retardada de 50:50 p/p de behenato de glicerol: LH-21;

La Figura 3 muestra una formación de imágenes por centellograma de la liberación *in vivo* de la formulación de liberación controlada que contiene diclofenaco. El radiomarcador solo fue incorporado en la capa de liberación retardada y de modo que solo la liberación retardada esté siendo visualizada;

La Figura 4 muestra el análisis de los niveles en plasma sanguíneo de diclofenaco tras la administración de una formulación de liberación controlada que contiene diclofenaco, existe un periodo entre la liberación del fármaco y la detección en el plasma sanguíneo a medida que el fármaco se solubiliza y es absorbido por el cuerpo.

Necesidad clínica

Esta formulación está diseñada para aliviar el dolor durante la noche (p. ej., en pacientes artríticos) mediante la liberación de una explosión inmediata de diclofenaco y luego otra después de seis horas.

Métodos

Combinación del núcleo del comprimido y compresión del núcleo del comprimido

(PM diclofenaco = 296,2 y PM diclofenaco sódico = 318,1)

(i) El diclofenaco y los excipientes se pesaron en botes de peso tarado y todo, excepto el estearato de magnesio, se colocó en un frasco de vidrio con cierre de rosca de color ámbar con un volumen suficiente (p. ej., 125 ml) de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1	
API/Excipiente	Peso (g)
Diclofenaco sódico	5,4
Ac-di-sol	1,3
Lactosa	1,7
Estearato de magnesio	0,6

(ii) Estos API/excipientes se combinaron (en el frasco de vidrio) usando el mezclador Turbula durante 1 minuto.

(iii) Se añadió estearato de magnesio y se combinó durante otros 5 minutos. 90 mg de esta combinación comprende cada núcleo del comprimido. 90 mg se pesaron en un bote de peso tarado.

(iv) El conjunto de punzones de 6,9 mm y matrices se usaron para comprimir 90 mg de polvo durante 10 segundos a 1 tonelada usando la prensa IR.

(v) Los comprimidos se almacenaron en un frasco de vidrio con cierre de rosca de color ámbar hasta su uso.

Gránulos (para rodear el núcleo del comprimido)

i) Se pesaron behenato de glicerol y LH-32 en un bote de peso tarado de acuerdo con la Tabla 2:

Tabla 2

Excipiente	Peso (g)
GB	10
LH-32	10

(ii) GB se colocó en un vaso de precipitados de vidrio en una placa calefactora fijada a 100 °C. Una vez que el GB se funde, se añade LH-32 gradualmente mientras se agita hasta que se consigue una mezcla uniforme.

(iii) La mezcla se agitó continuamente hasta enfriarse a temperatura ambiente. Los gránulos se dejan durante al menos 30 min a temperatura ambiente antes de la siguiente etapa.

(iv) Los gránulos enfriados se forzaron a través de un tamiz de 1 mm (usando una espátula y un cepillo) y se recogieron en un tamiz de 500 µm de modo que los gránulos usados se encuentran en el intervalo de tamaños de 500 µm-1 mm.

(v) Los gránulos se almacenaron en un frasco de vidrio con cierre de rosca de color ámbar hasta su uso.

Combinación de la capa superior

El diclofenaco y los excipientes se pesan en botes de peso tarado y se colocan en un frasco de vidrio con cierre de rosca de color ámbar con un volumen suficiente (p. ej. 125 ml) de acuerdo con la Tabla 3.

Tabla 3

API/Excipiente	Peso (g)
Diclofenaco sódico	10,8
Lactosa	8,6
LH-21	8,6

Los API/excipientes se combinaron (en el frasco de vidrio) usando el mezclador Turbula durante 15 minutos.

Compresión de la formulación

(i) Una matriz de 13 mm y punzones planos compatibles se usaron para comprimir la formulación. Para 6 comprimidos, se pesan gránulos de 12 x 250 mg (para rodear el núcleo del comprimido) en botes de peso tarado.

(ii) 250 mg de gránulos se colocaron sobre el punzón inferior, el núcleo del comprimido se lanzó y se centralizó (herramienta de centralización) antes de colocar los otros 250 mg de gránulos en la parte superior.

(iii) Para 6 comprimidos, 6 x 140 mg de combinación de la capa superior se pesaron en botes de peso tarado.

(iv) 140 mg de la combinación de la capa superior se añadieron a la capa de gránulos de la parte superior.

(v) La formulación se comprimió a 5 toneladas durante 3 minutos en un conjunto de matrices/punzones de 13 mm.

Solución

Se realizó una solución (n = 3) realizada en 900 ml de tampón fosfato de sodio (0,01 M, pH 7) a 37 °C, con el análisis UV a 248 nm.

Resultados

Como puede apreciarse en la Figura 1, se proporciona un comprimido que proporciona una liberación inicial de diclofenaco, durante aproximadamente 10 minutos, seguido por un retraso de aproximadamente 5,5 horas y una liberación adicional de diclofenaco durante aproximadamente 30-40 minutos.

Datos de apoyo

Este perfil de la Figura 2 muestra un tiempo acortado drásticamente entre pulsos de diclofenaco p. ej., con LH-21 en su lugar, en comparación con el con LH-32, lo cual lo hace inapropiado para la aplicación clínica deseada.

Protocolo de ensayo clínico

50 mg de diclofenaco de liberación inmediata con 50 mg de diclofenaco de liberación retardada (6 horas de retraso)

Extracción de diclofenaco a partir de la medición de plasma y cálculo del % de recuperación

Preparación preliminar:

1. Preparación de 100 ml de solución madre de ácido ortofosfórico 3 M (H₃PO₄, 98 g/mol)

(i) Usar una solución al 85 % (VWR).

(ii) 3 M = 294 g/l, por lo tanto 29,4 g en 100 ml.

(iii) Tomar 34,6 ml de la solución VWR al 85 % y completar hasta 100 ml con agua en un matraz aforado.

5 2. Preparación de 1 l solución madre de hexano: IPA, 90:10.

(i) Añadir 900 ml de hexano y 100 ml de IPA a una botella Duran de 1 l. Envolver la parte superior con parafilm para su almacenamiento.

10 3. Solución madre de ketoprofeno (patrón interno) (1 mg/ml)

(i) Pesar 100 mg en un bote para pesos y transferir a un matraz aforado de 100 ml. Añadir 60 ml a la fase móvil y disolver. Completar hasta la marca de 100 ml con fase móvil.

15 4. Soluciones madre de diclofenaco

(i) Solución A: Pesar 100 mg de diclofenaco y completar hasta 100 ml con agua en un matraz aforado (1 mg/ml).

20 (ii) Solución B: Tomar 10 ml de la Solución A y completar hasta 100 ml con agua en un matraz aforado (100 µg/ml).

(iii) Solución C: Tomar 10 µl de Solución A y completar hasta 1 ml con agua (1 µg/ml).

Preparación de la serie convencional de soluciones de diclofenaco:

25 Añadir el volumen necesario de cualquiera de las soluciones madre B o C a un pequeño vial y completar hasta 1 ml con agua como se muestra en la siguiente tabla.

Patrón	Conc. requerida (µg/ml)	Vol. de la sol. madre (µl)	Vol. H ₂ O	En 100 µl (ng)
1	0,25	250 (C)	750	25
2	0,5	500 (C)	500	50
3	1,0	10 (B)	990	100
4	2,5	25 (B)	975	250
5	5,0	50 (B)	950	500
6	10	100 (B)	900	1.000
7	20	200 (B)	800	2.000
8	30	300 (B)	700	3.000

30 **Procedimiento de extracción:**

(i) Añadir 1 ml de plasma en blanco a cada uno de los 8 tubos de plástico de centrifugación de 15 ml

35 (ii) Añadir 100 µl de las soluciones madre de diclofenaco a cada uno

(iii) Mezclar en un vórtex durante 1 min

(iv) Añadir 1 ml de ácido ortofosfórico 3 M a cada uno

40 (v) Añadir 5 ml de hexano:alcohol isopropílico, 90:10

(vi) Mezclar en un vórtex durante 3 min

45 (vii) Centrifugar a 2.000 rpm durante 3 min

(viii) Extraer la capa superior (disolvente) y transferir a un tubo de centrifugación limpio

(ix) Evaporar el disolvente a sequedad en atmósfera de nitrógeno

50 (x) Reconstituir el residuo en 100 µl en fase móvil

(xi) Añadir 10 µl de solución madre convencional a cada uno

(xii) Mezclar en un vórtex

55 (xiii) Inyectar 50 µl

La masa en la columna para cada muestra es la siguiente:

Muestra	Masa en la columna (ng)
1	12,5
2	25
3	50
4	125
5	250
6	500
7	1.000
8	1.500

5 Los estudios clínicos se llevaron a cabo en voluntarios varones sanos de edades comprendidas entre 18-65 años inclusive con un índice de masa corporal (IMC) comprendido entre 18,0 y 29,9 kg/m². Los sujetos recibieron una cena estándar que comprende pollo asado con ensalada, yogur bajo en grasas y una taza de té descafeinado, café o zumo, 2 horas antes de la administración de una dosis.

10 El tránsito gastrointestinal de los comprimidos de liberación retardada se caracterizó por la inclusión de un marcador tipo radiomarcador, tecnecio 99m (^{99m}Tc), complejo con ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) que impide la absorción del aparato digestivo. El radiomarcador se incorpora en el núcleo del comprimido. Cada comprimido se radiomarcó con 4 MBq de 99mTc-DTPA y se le administraron 240 ml de agua a la hora de acostarse.

15 La formación de imágenes centellográficas se ha realizado mediante una gammacámara Siemens E-cam equipada con un colimador de alta resolución y baja energía. Los sujetos fueron visualizados en una posición de pie, excepto durante los periodos de sueño en los que se obtuvieron imágenes de los sujetos acostados. Las adquisiciones estáticas anteriores de 25 segundos de duración cada una se recogieron inmediatamente después de la administración de la dosis, después cada 30 minutos hasta 3 horas después de la dosis y después cada 15 minutos hasta la liberación completa del marcador tipo radiomarcador.

20 Una muestra de sangre pre-dosis de 5 ml se tomó de cada sujeto 15 minutos antes de la administración de la dosis. Se tomaron después de la administración de la dosis muestras de sangre. Cada 15 minutos hasta 2 horas después de la dosis y posteriormente cada 30 minutos hasta la liberación rápida observada por centellografía, luego cada 15 minutos durante 2 horas y después cada 30 minutos durante 1 hora y a continuación cada hora hasta el final del día de estudio (15 horas post-dosis). Véase la Figura 3.

25 Las muestras de sangre se centrifugaron a 2.000 g durante 10 minutos y la fracción de plasma se retiró y almacenó a -20 °C para su posterior análisis. Véase la Figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido recubierto a presión para una liberación inmediata, seguida por una liberación retardada de un principio activo, comprendiendo el comprimido

- (a) un núcleo que comprende un principio activo junto con un excipiente o excipientes; y
 (b) una capa de liberación retardada que rodea el núcleo y que comprende una cera y una hidroxipropilcelulosa micronizada poco sustituida (L-HPC) con un diámetro medio de 20 µm que es insoluble en agua y comprende una cadena principal de glucosa sustituida con grupos hidroxipropilo y tiene un peso molecular de aproximadamente 115.000 y un contenido de hidroxipropilcelulosa de aproximadamente el 8 % en una relación de 40:60 a 60:40 p/p; en donde la capa de liberación retardada retarda esencialmente la liberación del principio activo en el núcleo durante 3-8 horas tras la administración del comprimido a un sujeto y posteriormente se produce una liberación pulsada del principio activo a partir del núcleo, de modo que al menos el 70 % del principio activo en el núcleo se libera en 5-45 minutos; y
 (c) una capa de recubrimiento superior que comprende una porción de un principio activo junto con un azúcar y una L-HPC, en donde al menos el 70-90 % del principio activo se libera en un plazo de 5-45 minutos tras la administración del comprimido al sujeto.

2. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una cantidad de un principio activo en la capa de liberación retardada, que es igual o diferente del principio activo en el núcleo y/o la capa de recubrimiento superior, en la capa de liberación retardada.

3. El comprimido recubierto a presión de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende uno o más de los siguientes principios activos:

Fármacos gástricos

Antiácidos - hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio, trisilicato de magnesio, hidrotalcita, alginatos de simeticona,

Antiespasmódicos - sulfato de atropina, clorhidrato de dicicloverina, butilbromo de hioscina, bromuro de propantelina, citrato de alverina, clorhidrato de mebeverina,

Estimulantes de la motilidad - metoclorpramida, domperidona,

Antagonistas del receptor de H₂ - cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina; Antimuscarínicos: pirenzepina,

Quelatos - dicitrato bismutato tripotásico, sucralfato,

Análogos de prostaglandina - misoprostol,

Aminosalicilatos - balsazida sodio, mesalazina, olsalazina, sulfasalazina,

Corticosteroides - dipropionato de beclometasona, budesónida, hidrocortisona, pednisolona,

Los que afectan a la respuesta inmunitaria - ciclosporina, mercaptopurina, metotrexato, adalimumab, infliximab,

Laxantes estimulantes - bisacodil, dantron, docusato, picosulfato de sodio,

Fármacos que afectan a la composición y a los flujos biliares - ácido ursodesoxicólico,

Secuestrantes de ácidos biliares - colestiramina, oxifenciclmina, camilofina, mebeverina, trimebutina,

rociverina, dicicloverina, dihexiverina, difemerina, piperidolato, benzilona, mepenzolato, pipenzolato,

glicopirronio, oxifenonio, pentienato, metantelina, propantelina, bromuro de otilonio, tridihexetilo,

isopropamida, hexociclo, poldina, bevonio, difemanilo, yoduro de tiemonio, bromuro de prifinio, bromuro de

timepidio, fempiverinio, papaverina, drotaverina, moxaverina, antagonistas de 5-HT₃ (tales como alosetrón,

cilansetrón), agonistas de 5-HT₄ (tales como mosaprida, prucaloprida, tegaserod) fempiprano, diisopromina,

clorbenzoxamina, pinaverio, fenoverina, idanpramina, proxazol, alverina, trepibutona, isometepteno,

caroverina, florglucinol, siliconas, trimetildifenilpropilamina, atropina, hiosciamina, escopolamina (tales como

butilescopolamina, metilescopolamina), metilatropina, fentonio, bromuro de cimetropio, antagonistas

principalmente de la dopamina, (tales como metoclorpramida/bromoprida, cleboprida, domperidona,

alizaprida), agonistas de 5-HT₄ (tales como cinitaprida, cisaprida),

Inhibidores de la bomba de protones - omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol sódico,

Opioides y antagonistas del receptor de opioides - p. ej., codeína, morfina, loperamida, difenoxilato, bromuro

de metilnaltrexona,

Analgésicos - acetaminofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno,

indometacina, Ketoprofeno, Ketorolaco, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona,

naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, celecoxib, buprenorfina, butorfanol,

codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona,

oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, codeína,

Somníferos: hipnóticos - nitracepam, flurazepam, lopraxolam, lormetazepam, temazepam, zaleplón, zolpidem,

zopiclona, hidrato de cloral, triclofós, clometiazol, quazepam, triazolam, estazolam, clonazepam, alprazolam,

eszopiclona, rozerem, trazodona, amitriptilina, doxepina, fármacos de benzodiazepina, melatonina,

difenhidramina y remedios herbales tales como valeriana,

Medicamentos cardiovasculares

- Glucósidos cardíacos - digoxina, digitoxina,
Inhibidores de la fosfodiesterasa - enoximona, milrinona,
5 Tiazidas y diuréticos relacionados - bendroflumetiazida, clortalidona, ciclopentiazida, inapamida, metolazona, xipamida,
Diuréticos - furosemida, bumetanida, torasemida,
Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona - clorhidrato de amilorida, triamterena, eplerenona, espironolactona,
10 Diuréticos osmóticos - manitol,
Fármacos para las arritmias - adenosina, clorhidrato de amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida, clorhidrato de propafenona, clorhidrato de lidocaína,
Fármacos bloqueadores de beta-adrenoreceptor - propanalol, atenolol, acebutolol, fumarato de bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, lebatolol, metoprolol tartrato, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, sotalol, timolol,
15 Hipertensión - ambrisentan, bosentan, diazóxido, hidralazina, iloprost, minoxidil, sildenafil, sitaxentan, nitroprusiato de sodio, clonidina, metildopa, moxonidina, monosulfato de guanetidina, doxazosina, indoramina, prazosina, terazosina, fenoxibenzamina, mesilato de fentolamina,
Fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina - captopril, cilazapril, maleato de enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril erbumina, quinapril, ramipril, trandolapril, candesartán cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomil, telmisartán, valsartán, aliskireno,
20 Nitratos, bloqueadores del canal de calcio y fármacos antianginosos - trinitrato glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, verapamil, ivabradina, nicorandil, ranolazina,
25 Vasodilatadores periféricos y fármacos relacionados - cilostazol, nicotinato de inositol, moxisilita, naftidrofurilo oxalato, pentoxifilina,
Simpaticomiméticos - dopamina, dopexamina, efedrina, metaraminol, tartrato de ácido noradrenalina, bitartrato norefidrina, fenilefidrina,
Anticoagulantes y protamina - heparina, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, danaparoide, bivalirudina, lepirudina, epoprostenol, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, fenindiona, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, protamina sulfato,
30 Fármacos antiplaquetarios - abciximab, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, prasugrel, tirofiban,
Fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos - alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, etamsilato, ácido tranexámico,
35 Fármacos reguladores de lípidos - atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, colesceva, colestiramina, colestipol, ezetimiba, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, acipmox, ácido nicotínico, compuestos de ácidos grasos de omega tres, etanolamina oleato, tetradecil sulfato sódico,
Fármacos del SNC - benperidol, clorpromazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida,
40 aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, riperidona, sertindol, zotepina, flupentixol, flufenazina, olanzapina embonato, pipotiazina palmitato, risperidona, zuclopentixol decanoato, carbamazepina, valproato, ácido valproico, carbonato de litio, citrato de litio, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina, mianserina, trazodona, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, moclobemida, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina,
45 sertralina, agomelatina, duloxetina, flupentixol, mirtazapina, reboxetina, triptófano, venflaxina, atomoxetina, dexametamina, metilfenidato, modafinilo, eslicarbazepina, ocarbazepeño, etosuximida, gabapentina, pregabalina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, primidona, fenitoína, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida, ropinirol, rotigotina, co-beneldopa, levodopa, co-careldopa, rasagilina, selegilina, entacapona, tolcapona, amantadina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, haloperidol, piracetam, riluzol, tetrabenazina, acamprosato, disulfiram, bupropión, varenicilina, buprenorfina, lofexidina,
50 donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina,
Antiinfecciosos - bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, temocilina, amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav, co-fluampicil, piperacilina, ticarcilina, pivmecillinam, cefalosporinas, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefradina, ceftazidima, cefuroxima, ertapenem, imipenem, meropenem,
55 aztreonam, tetraciclina, demeclociclina, doxociclina, limeciclina, minociclina, oxtetraciclina, tigeciclina, gentamicina, amikacina, neomicina, tobramicina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina, clindamicina, cloranfenicol, ácido fusídico, vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid, quinupristina, colistina, co-trimoxazol, sulpadiazina, trimetoprim capreomicina, cicloserina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina, estreptomina, dapsona, clofazimina, metronidazol, tinidazol,
60 ciproflaxacina, levofloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norflaxina, orflaxacina, nitrofurantoína, metenamina hipurato, anfotericina, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, flucitosina, griseoflúvina, itraconazol, ketoconazol, micafungina, nistatina, posaconazol, terbinafina, voriconazol, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil, zidovudina, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, efavirenz, etravirina, nevirapina, enfuvirtida,
65 maraviroc, raltegravir, aciclovir, famciclovir, inosina pranobex, valaciclovir, cidofovir, ganciclovir, foscarnet, valganciclovir, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, amantadina, oseltamivir, zanamivir, palivizumab,

ribavirina, arteméter, cloroquina, mefloquina primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina, doxiciclina, diloxanida furoato, metronidazol, tinidazol, mepacrina, estibogluconato de sodio, atovacuona, pentamidina isetonato, mebendazol, piperazina,

Otros - benztropiprociclidina, biperideno, amantadina, bromocriptina, pergolida, entacapona, tolcapona, selegelina, pramipexol, budesonida, formoterol, fumarato de quetiapina, olanzapina, pioglitazona, montelukast, ácido zoledrómico, valsartán, latanoprost, irbesartán, clopidogrel, atomoxetina, dexanfetamina, metilfenidato, modafinilo, bleomicina, dactinomomicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitomicina, mitoxantrona, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, fludarabina, flourouracil, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, apomorfina, betametasona, cortisona, deflazacort, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, interferón alfa, interferón beta.

4. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en un método de tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones:

Trastornos del sistema nervioso central: p. ej., dolor neurogénico, ictus, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, meningitis, lesión de la médula espinal, vasoespasm cerebral, esclerosis lateral amiotrófica,

Enfermedades cardiovasculares: hipertensión, aterosclerosis, anginas, obstrucción arterial, enfermedad arterial periférica, patología del miocardio, arritmia, infarto agudo de miocardio, anginas, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad de la arteria carótida, endocarditis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad arterial periférica,

Trastornos genitourinarios: disfunción eréctil, enfermedades de los órganos urinarios, hipertrofia benigna de próstata, acidosis tubular renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, infección urinaria, incontinencia fecal,

Enfermedades oculares: glaucoma, blefaritis, hipertensión ocular, retinopatía, conjuntivitis, escleritis, retinitis, queratitis, úlcera de la córnea, iritis, inflamación coriorretiniana, edema macular, xeroftalmia,

Enfermedades pulmonares: asma, hipertensión pulmonar, síndrome agudo de dificultad respiratoria, EPOC, enfisema, neumonía, tuberculosis, bronquitis, bronquitis aguda, bronquiectasia, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, bisinosis, coccidioidomicosis, fibrosis quística, gripe, cáncer de pulmón, mesotelioma,

Enfermedades metabólicas: hipercalcemia, hiperglucemia, hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, hiperlisinuria, hipoglucemia,

Enfermedades exocrinas y endocrinas: enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo, síndrome de Cushing, diabetes, paperas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, pancreatitis,

Trastornos hepáticos: hepatitis, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, cáncer hepático, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari,

Enfermedades autoinmunes e inflamatorias: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Addison, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, artritis poliarticular, alergia atópica, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, fascitis eosinofílica, fibromialgia/fibromiositis, gastritis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas, fibrosis pulmonar idiopática, cistitis intersticial, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, liquen escleroso, lupus eritematoso, enfermedad de Ménière, miastenia gravis, miositis, narcolepsia, anemia perniciosa, encefalomiелitis perivenosa, polimialgia reumática, cirrosis biliar primaria, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, fiebre reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, colitis ulcerativa,

Trastornos musculoesqueléticos: osteoartritis, osteoporosis, osteonecrosis, artritis, enfermedad de Paget, bursitis, costocondritis, tendinitis,

Trastornos de la piel: acné, alopecia, candidiasis, celulitis, dermatitis, eczema, epidermolisis ampollosa, eritrasma, herpes, erisipela, foliculitis, impétigo, favo, sarna, tiña, tricomicosis,

Trastornos ORL: otitis, sinusitis, faringitis, enfermedad de Ménière, laberintitis,

Otros: dolores agudo y crónico, infección viral, cáncer, mastoiditis, miringitis, otitis media, rinitis, sinusitis, sialadenitis, absceso retrofaringeo, faringoamigdalitis,

Trastornos gastrointestinales

Síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrotizante, dispepsia no ulcerosa, pseudo-obstrucción intestinal crónica, dispepsia funcional, reflujo pseudo-obstrucción duodenogástrico del colon, enfermedad de reflujo gastroesofágico, inflamación del íleo, gastroparesis, acidez, estreñimiento - (p. ej., estreñimiento asociado al uso de medicamentos tales como opioides), cáncer colorrectal, pólipos de colon, diverticulitis, cáncer colorrectal, esófago de Barrett, sangrado en el tracto gastrointestinal, enfermedad celíaca, pólipos de colon, estreñimiento, enfermedad de Crohn, síndrome del vómito cíclico, vaciamiento gástrico retardado (gastroparesia), diarrea, diverticulosis, úlceras duodenales, incontinencia fecal, cálculos biliares, gas en el tracto gastrointestinal, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, ardor de estómago, hernia de hiato, hemocromatosis, hemorroides, hernia de hiato, enfermedad de Hirschsprung, indigestión, hernia inguinal, intolerancia a la lactosa, úlceras pépticas, pólipos, porfiria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, proctitis, vaciado gástrico rápido, síndrome de intestino corto, úlceras de estómago, colitis ulcerosa, úlceras, enfermedad de Whipple.

5. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende un principio activo que está diseñado para tratar la artritis y/o el dolor agudo, en donde el principio activo es opcionalmente un AINE, tal como diclofenaco.
- 5 6. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cera es cera de abeja, cera de carnauba, cera microcristalina, aceite de ricino hidrogenado o un éster glicerílico.
7. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el éster glicerílico es behenato de glicerol.
- 10 8. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cera y la L-HPC están presentes en una relación de 40:60 a 60:40 p/p.
- 15 9. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una relación 50:50 p/p de behenato de glicerol, empleándose LHPC como una capa de liberación retardada.
10. El comprimido recubierto a presión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de terapia o profilaxis.

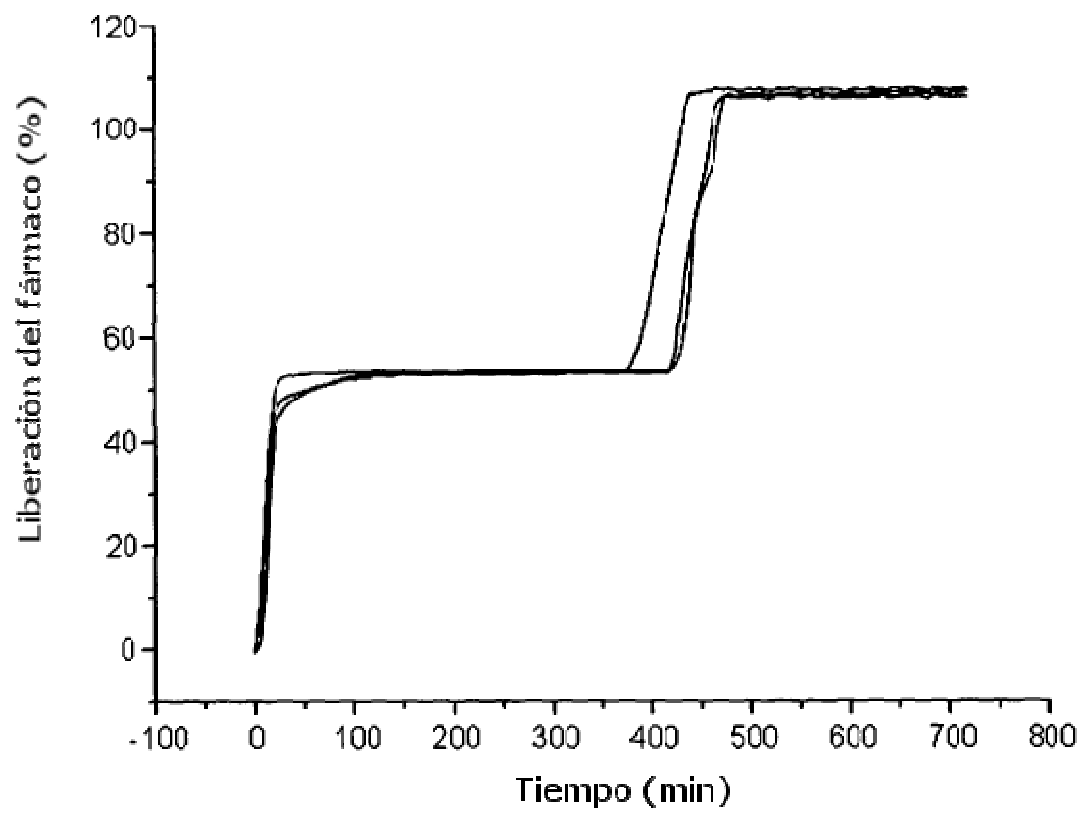


Figura 1

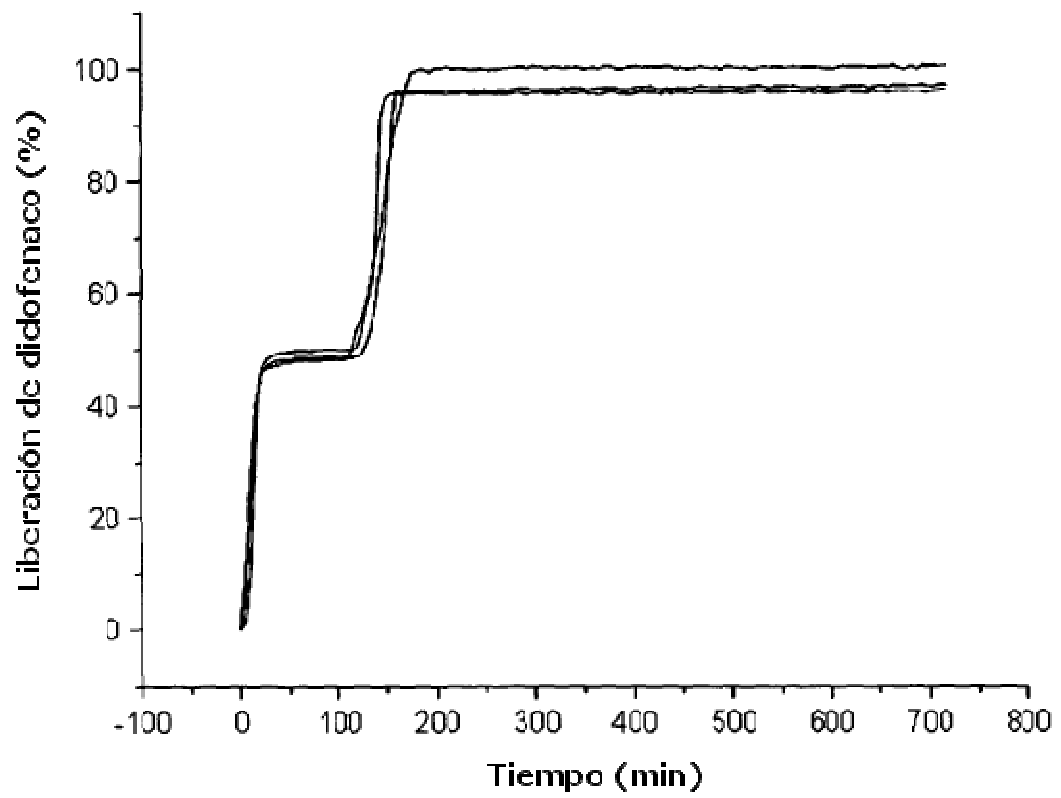


Figura 2

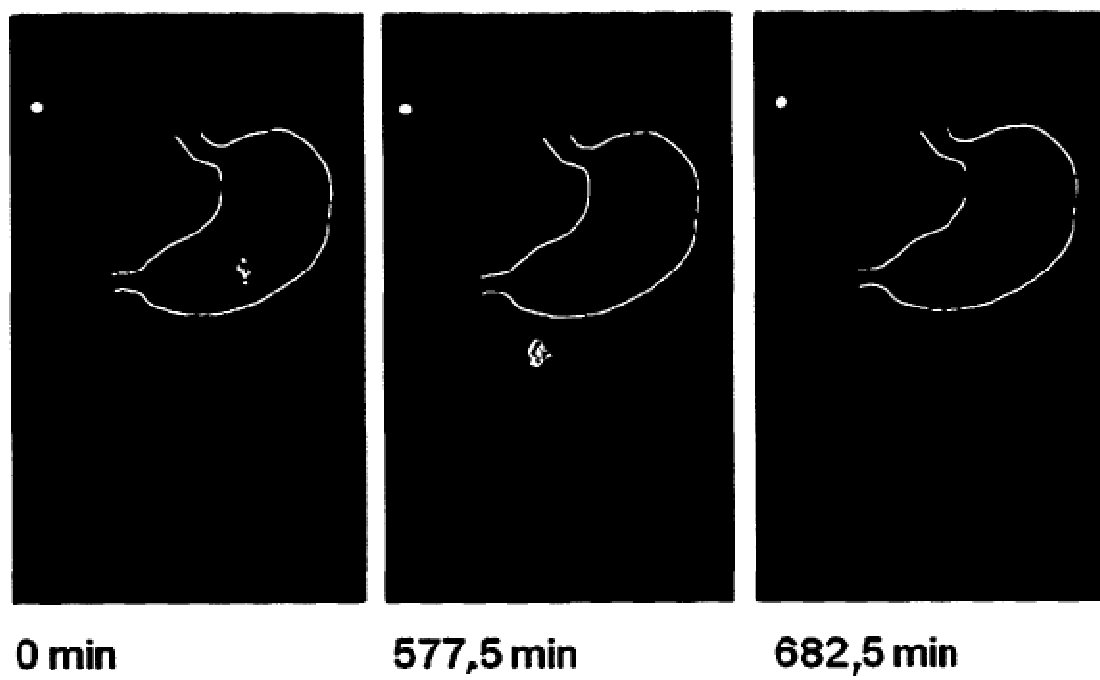


Figura 3

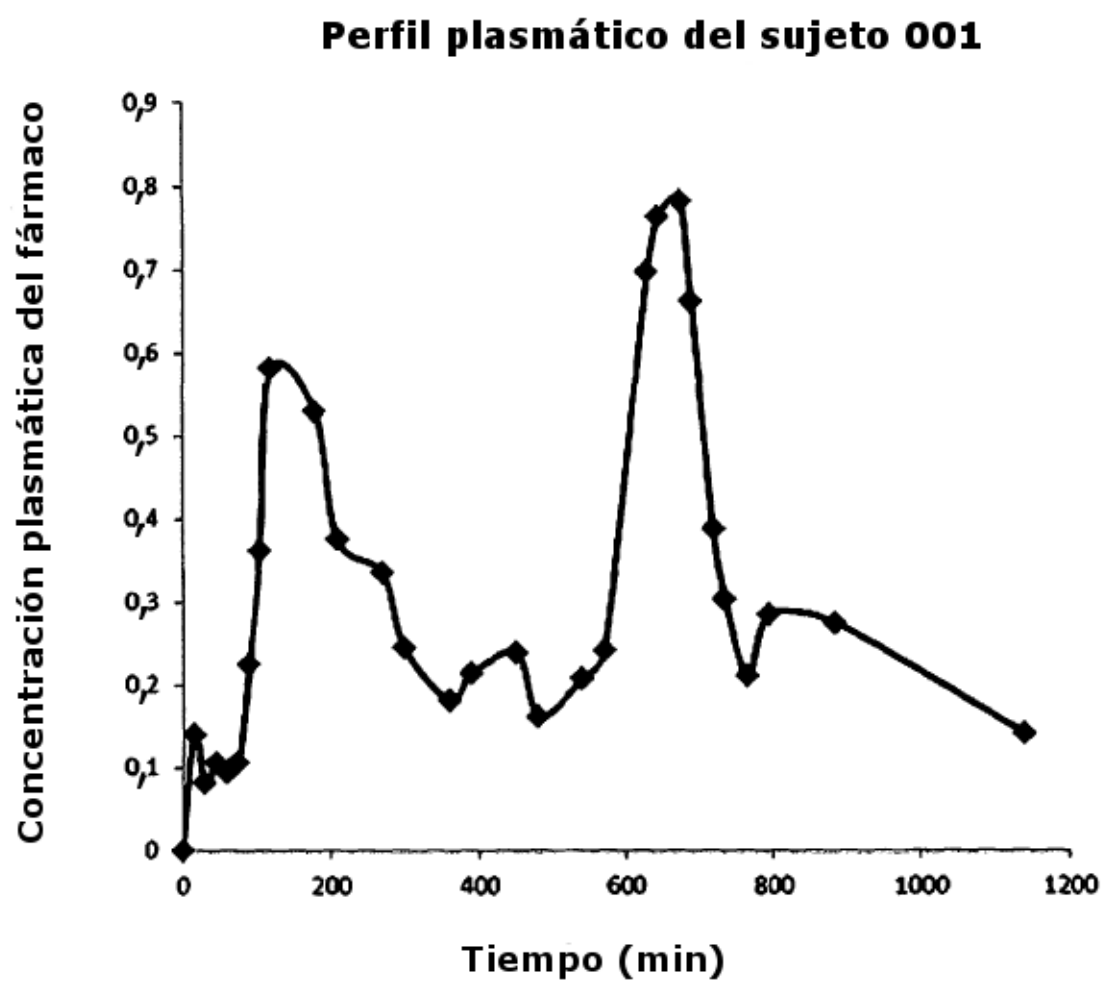


Figura 4