

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 544**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**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/GB2011/000306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11107749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11709763 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2542228**

54 Título: **Liberación pulsátil de fármaco**

30 Prioridad:

**05.03.2010 GB 201003766**

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

**22.03.2018**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF STRATHCLYDE (100.0%)  
McCance Building 16 Richmond Street  
Glasgow G1 1XQ, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 660 544 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

Liberación pulsátil de fármaco

5 **Campo de la invención**

En un aspecto, la presente invención se refiere a un tratamiento donde se desea que un principio activo esté diseñado para ser liberado en un pulso en un punto temporal algún tiempo después de la administración del principio activo. La presente invención es particularmente adecuada para administrar un agente que puede ser liberado mientras un sujeto está durmiendo. Además del tratamiento de ciertas afecciones mediante un régimen particular, la invención también proporciona formulaciones novedosas para una liberación retardada, seguida de una pulsada, de fármaco.

15 **Antecedentes de la invención**

Los mecanismos de liberación dependientes del tiempo de los fármacos se han descrito en la bibliografía para la formulación de comprimidos, pildoritas y cápsulas utilizando una amplia gama de estrategias fisicoquímicas y fisicomecánicas. La característica común de todas estas formulaciones es que se activan por contacto con fluidos después de la ingestión por parte del paciente y el fármaco se liberará en el momento predeterminado después de la administración. Solamente después de que las formulaciones entran en contacto con los fluidos gástricos se pone en marcha el "reloj". La liberación del fármaco tiene lugar posteriormente en un tiempo predicho, aunque se apreciará que, dado que la unidad de dosificación viajará a través del tracto GI durante el período de latencia, la liberación del fármaco será necesariamente en algún punto desconocido del tracto GI. Usando dichas estrategias de formulación, será posible diseñar sistemas de administración capaces de liberar fármacos de acuerdo con principios cronoterapéuticos y dirigir la liberación al ritmo circadiano de patologías (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 en la técnica se basan en estructuras complejas que pueden aumentar el coste de la fabricación del fármaco y/o pueden estar sujetas a un mal funcionamiento que conduce a una administración incorrecta/inapropiada del fármaco.

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

Está entre los objetivos de la presente invención proporcionar una formulación que puede ser fabricada fácil y/o económicamente y que permite que un principio activo sea administrado en un pulso corto, después de un período de retardo después de la administración.

35 **Sumario de la invención**

Los inventores de la presente invención reconocieron una necesidad de ser capaces de administrar, por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo a un sujeto de tal manera que pudiera conseguirse una liberación retardada del ingrediente farmacéuticamente activo, seguido por una liberación pulsada del agente. Este problema se ha resuelto mediante una formulación de comprimido tal como se define en las reivindicaciones 1-9. Aunque esto puede haber sido posible usando dispositivos/métodos anteriores conocidos en la técnica, muchos de estos dispositivos/métodos eran muy complejos y existe una clara ventaja al proporcionar una formulación de comprimido revestido en prensa más sencilla.

Una realización particularmente preferida se refiere al tratamiento de sujetos que se despiertan durante la noche, pero que tienen poca o ninguna dificultad para conciliar el sueño inicialmente, lo que comúnmente se denomina insomnio de mantenimiento del sueño. En una realización preferida, por lo tanto, las formulaciones de la presente invención son para tratar el insomnio de mantenimiento del sueño. Dichas formulaciones comprenden, por lo tanto, un agente farmacéuticamente activo para inducir y/o facilitar el sueño. Normalmente éste puede ser un agente sedante o hipnótico, tal como una benzodiazepina, hidrato de cloral, melatonina y sus análogos, zolpidem, zopiclona o zaleplon.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un agente de formulación que induce y/o que mantiene el sueño tal como un agente sedante o hipnótico, formulado como un componente de un comprimido revestido en prensa para tratar insomnio de mantenimiento del sueño, en el que la formulación está concebida para ser administrada inmediatamente antes de que un sujeto se vaya a dormir (es decir, cuando un sujeto se acuesta por la noche durante un período prolongado de sueño, tal como 6-10 horas y por lo tanto se distingue durante periodos de sueño más cortos) y en el que el agente hipnótico no es liberado sustancialmente de la formulación durante un período de entre 1,5-8 horas después de la administración de la formulación al sujeto y, posteriormente, el agente es liberado de la formulación como un pulso, de modo que al menos el 70-90 %, por ejemplo el 80 % del agente dentro de la formulación sea liberado en el plazo de 5-80 minutos, tal como 10-45 o 10-30 minutos.

En un aspecto adicional, se proporciona un método de tratamiento del insomnio de mantenimiento del sueño,

comprendiendo el método administrar un comprimido revestido en prensa que comprende un agente inductor del sueño, tal como un agente sedante o hipnótico a un sujeto, inmediatamente antes de que el sujeto pretenda dormir, en el que la formulación sustancialmente retarda la liberación del fármaco durante 1,5 - 8 horas después de la administración de la formulación y posteriormente el fármaco es liberado en un pulso durante un periodo de 5-80 minutos, tal como 10-45 o 10-30 minutos. La liberación retardada del principio activo se consigue proporcionando un comprimido revestido en prensa que comprende una capa de liberación retardada que rodea a un núcleo que comprende el principio activo. La capa de liberación retardada comprende una cera y una hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), que es LH-11. La presente invención proporciona una formulación de comprimido revestido en prensa para una liberación retardada, seguida de una pulsada de un principio activo, comprendiendo el comprimido

(a) un núcleo que comprende el agente o principios activos junto con uno o más excipientes; y

(b) una capa de liberación retardada que rodea al núcleo y que comprende una cera y LH-11 en una relación de 40:60 a 60:40 p/p; en la que la capa de liberación retardada retarda sustancialmente la liberación del principio activo dentro del núcleo durante 1,5 - 8 horas después de la administración del comprimido por un sujeto y seguidamente se produce una liberación pulsada del principio activo desde el núcleo, de modo que al menos el 70 % del principio activo en el núcleo sea liberado en el plazo de 5-80 minutos, tal como 10-40 o 10-30 minutos.

Los principios activos del aspecto anterior incluyen cualquier principio activo para el cual es deseable una liberación retardada seguida de una pulsada. En una realización preferida de la invención, el principio activo es un principio activo farmacéuticamente aceptable e incluye principios activos farmacéuticos y veterinarios (a menudo denominados 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 comprimidos revestidos en prensa de la presente invención pueden usarse para tratar una o más de las siguientes afecciones/trastornos o enfermedades:

**Trastornos del sistema nervioso central**, por ejemplo, dolor neurogénico, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, meningitis, lesión de la médula espinal, vasoespasmo cerebral, esclerosis lateral amiotrófica

**Enfermedad cardiovascular**, hipertensión, aterosclerosis, angina, obstrucción arterial, enfermedad arterial periférica, patología del miocardio, arritmia, infarto agudo de miocardio, angina, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria (AC), arteriopatía carotídea, endocarditis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, arteriopatía periférica (AP)

**Trastornos genitourinarios**; disfunción eréctil, enfermedades del órgano urinario, hipertrofia prostática benigna (HPB), acidosis tubular renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, infección del tracto urinario, incontinencia fecal

**Enfermedad ocular**, glaucoma, blefaritis, hipertensión ocular, retinopatía, conjuntivitis, escleritis, retinitis, queratitis, úlcera corneal, iritis, inflamación coriorretiniana, edema macular, xeroftalmia

**Enfermedad pulmonar**, asma, hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, EPOC, enfisema, neumonía, tuberculosis, bronquitis, bronquitis aguda, bronquiectasia, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, bisinosis, coccidioidomycosis (Cocci), fibrosis quística, gripe, cáncer de pulmón, mesotelioma

**Enfermedades metabólicas**; hipercalcemia, hiperglucemia, hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, hiperlipidemia, hipoglucemia

**Exocrina y endocrina**; enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo, síndrome de Cushing, diabetes, bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, pancreatitis

**Trastornos hepáticos**, hepatitis, hepatopatía grasa no alcohólica, cirrosis, cáncer hepático, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari,

**Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias**, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Addison, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, artritis poliarticular, alergia atópica, dermatitis tóxica, hepatitis autoinmunitaria, celiaquía, enfermedad de Chagas, celiaquía, síndrome de Cogan, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, Diabetes mellitus de 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 inflamatorias idiopáticas desmielinizantes, 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 ulcerosa

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

**Trastornos de la piel;** acné, alopecia, candidiasis, celulitis, dermatitis, eccema, epidermolisis ampollosa, eritrasma, herpes, erisipela, foliculitis, impétigo, tiña, sarna, dermatofitosis, tricomicosis

10 **Trastornos de ORL;** otitis, sinusitis, laringitis, faringitis, enfermedad de Meniere, laberintitis,

**Otros:** dolor agudo y crónico, infección vírica, cáncer, mastoiditis, miringitis, otitis media, rinitis, sinusitis, sialoadenitis, absceso retrofaríngeo, amigdalofaringitis,

15 **Trastornos gastrointestinales**

Síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrosante, dispepsia no ulcerosa, pseudoobstrucción intestinal crónica, dispepsia funcional, pseudo-obstrucción colónica, reflujo duodenogástrico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, inflamación del íleo, gastroparesia, acidez estomacal, estreñimiento - (por ejemplo, estreñimiento asociado con el uso de medicamentos tales como opioides), cáncer colorrectal, pólipos de colon, diverticulitis, cáncer colorrectal, 20 esófago de Barrett, sangrado en el tracto digestivo, celiaquía, pólipos de colon, estreñimiento, enfermedad de Crohn, síndrome de vómito cíclico, vaciado gástrico tardío (gastroparesia), diarrea, diverticulosis, úlceras duodenales, incontinencia fecal, cálculos biliares, gas en el tracto digestivo, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, 25 acidez estomacal, 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 del intestino corto, úlceras estomacales, colitis ulcerosa, úlceras, enfermedad de Whipples.

30 Ejemplos de principios activos para su uso en aplicaciones farmacéuticas y veterinarias de la invención incluyen analgésicos, 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 dopamina, 35 electrolitos, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores, relajantes musculares, narcóticos, parasimpaticomiméticos, simpaticomiméticos, sedantes e hipnóticos.

Dicho agente o principios activos pueden seleccionarse a partir de lo siguiente:

40 **Fármacos gastrointestinales**

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

45 **Antiespasmódicos** - sulfato de atropina, clorhidrato de dicitloverina, butilbromuro de hioscina, bromuro de propantelina, citrato de alverina, clorhidrato de mebeverina,

**Estimulantes de la motilidad** - metoclorpramida, domperidona

50 **Antagonistas del receptor H2** - cimetidina, famotidinenizatidina, ranitidina **Antimuscarínicos** - pirenzepina

**Quelatos** - dicitratbismutato tripotásico, sucralfato,

55 **Análogos de prostaglandina** - misoprostol

**Aminosalicilatos** - balsazida sódica, mesalazina, olsalazina, sulfasalazina

**Corticosteroides** - dipropionato de beclometasona, budesonida, hidrocortisona, prednisolona

60 **Fármacos que afectan a la respuesta inmunitaria** - ciclosporina, mercaptopurina, metotrexato, adalimumab, infliximab

**Laxantes estimulantes** - bisacodilo, dantron, docusato, picosulfato de sodio,

65 **Fármacos que afectan a la composición y el flujo biliares** - ácido ursodesoxicólico

**Secuestradores de ácidos biliares - colestiramina,**

5 Oxifenciclimina, camilofina, mebeverina, trimebutina, rociverina, dicicloverina, dihexverina, difemerina, piperidolato, benzilona, mepenzolato, pipenzolato, glicopirronio, oxifenonio, pentienato, metanolina, 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 (alose tron, cilansetron), 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 cimetropio, antagonistas principalmente de dopamina (metoclopramida/bromoprida, cleboprida, domperidona, alizaprida), agonistas de 5-HT4, (cinitaprida, cisaprida),

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

15 **Opioides y antagonistas de receptores de opioides** - por ejemplo, codeína, morfina, loperamida, difenoxilato, bromuro de metilnaltrexona

**Analgésico**

20 Acetaminofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, 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

25 **Fármacos para dormir**

Hipnóticos - nitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, temazepam, zaleplon, zolpidem, zopiclona, hidrato de cloral, triclofos, clometiazol, quazepam, triazolam, estazolam, clonazepam, alprazolam, eszopiclona, rozerem, trazodona, amitriptilina, doxepina, fármacos de benzodiazepina, melatonina, difenhidramina y remedios herbales tales como valeriana

**Medicamentos cardiovasculares**

35 **Glucósidos cardíacos** - digoxina, digitoxina,

**Inhibidores de fosfodiesterasa** - enoximona, milrinona

40 **Tiazidas y diuréticos relacionados** - bendroflumetiazida, clortalidona, ciclopentiazida, inapamida, metolazona, xipamida

**Diuréticos** - furosemida, bumetanida, torasemida,

45 **Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona** - clorhidrato de amilorida, triamtereno, weplerenona, espironolactona,

**Diuréticos osmóticos** - manitol

50 **Fármacos para arritmias** - adenosina, clorhidrato de amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida, clorhidrato de propafenona, clorhidrato de lidocaína,

**Fármacos bloqueantes de beta-adrenorreceptores** - propanalol, atenolol, acebutolol, fumarato de bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, lebatolol, tartrato de metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, solatol, timolol,

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

60 **Fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina** - captropril, cilazapril, maleato de enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril erbumina, quinapril, ramipril, trandolapril, candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, telmisartan, valsartan, aliskiren.

65 **Nitratos, bloqueantes del canal de calcio y fármacos antianginosos** - trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nifedipina, nifedipina, nimodipina, verapamilo, ivabradina, nicorandil, ranolazina,

**Vasodilatadores periféricos y fármacos relacionados** - cilostazol, nicotinato de inositol, moxisililo, oxalato de naftidrofurilo, pentoxifilina,

5 **Simpaticomiméticos** - dopamina, dopexamina, efedrina, metaraminol, tartrato ácido de noradrenalina, bitartrato de norefedrina, fenilefridina,

10 **Anticoagulantes y protamina** - heparina, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, danaparoide, bivalirudina, lepirudina, epoprostenol, fondaprinux, warfarina, acenocumarol, fenindiona, etexilato de dabigatran, rivaroxaban, sulfato de protamina,

15 **Fármacos antiagregantes plaquetarios** - abciximab, aspirina, clopidogrel, dipiridamol, eptifibatida, prasugrel, tirofiban,

20 **Fármacos fibrinolíticos y antifibrinolíticos** - alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa, uroquinasa, etamsilato, ácido tranexámico,

25 **Fármacos reguladores de los lípidos** - atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, colesevam, colestiramina, colestipol, ezetimiba, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, aciprox, ácido nictotínico, compuestos del ácido graso omega tres, oleato de etanolamina, tetradecilsulfato de sodio.

30 **Fármacos para el SNC** - benperidol, clorpromazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, periclazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, riperidona, sertindol, zotepina, flupentixol, flufenazina, embonato de olanzapina, palmitato de pipotiazina, risperidona, decanoato de zuclopentixol, 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, duloxetina, flupentixol, mirtazapina, reboxetina, tritofan, 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, amantidina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, haloperidol, piracetam, riluzol, tetrabenazina, acamprosato, disulfiram, bupropion, varenicilina, buprenorfina, lofexidina, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigimina.

35 **Antiinfecciosos** - bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, temocilina, amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav, co-fluampicilo, piperacilina, ticarcilina, pivmecilinam, 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, trimetoprima, capreomicina, cicloserina, etambutol, isoniácida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina, estreptomina, dapsona, clofazimina, metronidazol, tinidazol, ciproflaxacina, levoflaxacina, moxifloxacina, ácido nalidixico, norflavina, orflavina, nitrofurantoína, hipurato de metenamina, anfotericina, anidulafungina, caspofungina, fluconazol, flucitosina, griseofluvina, 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 dipivoxilo, entecavir, telbivudina, amantadina, oseltamivir, zanamivir, palivizumab, ribavirina, arteméter, cloroquina, mefloquina primaquina, proguanilo, pirimetamina, quinina, doxiciclina, furoato de diloxanida, metronidazol, tinidazol, mepacrina, estibogluconato de sodio, atovaquona, isetionato de pentamidina, mebendazol, piperazina,

**Otros:**

55 benzotropiprociclidina, biperideno, amantadina, bromocriptina, pergolida, entacapona, tolcapona, selegilina, pramipexol, budesonida, formoterol, fumarato de quetiapina, olanzapina, pioglitazona, montelukast, ácido zoletrómico, valsartan, latanoprost, irbesartan, clopidogrel, atomoxetina, dexamfetamina, metilfenidato, modafinilo, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, idarrubicina, mitomicina, mitoxantrona, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, fludarabina, flouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, apomorfina, betametasona, cortisona, deflazacort, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, interferón alfa, interferón beta.

65 En una realización particularmente preferida, el principio activo está diseñado para tratar insomnio de mantenimiento del sueño y, por lo tanto, el principio activo es un sedante o hipnótico, tal como zolpidem, zaleplon o zopiclona.

Se entiende que la expresión "principio activo" 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, ya sea solos o en combinación con los isómeros treo se pueden indicar como "treo" y los isómeros eritro combinados, como "eritro".

De acuerdo con la invención, se proporcionan formulaciones que deben ser tomadas por un sujeto y que inicialmente no administran el principio activo cuando el sujeto toma en primer lugar la formulación. Sin embargo, en un punto temporal posterior, el agente es administrado al sujeto como un "pulso" de agente.

En relación con el tratamiento de insomnio de mantenimiento del sueño, el sujeto toma una formulación de acuerdo con la invención y que comprende un agente inductor/de mantenimiento del sueño. Inicialmente, el agente no es liberado sustancialmente de la formulación, sino después de un período de tiempo, por ejemplo, cuando se puede esperar que un sujeto que padece insomnio de mantenimiento del sueño se despierte, el agente es liberado en un pulso, para tratar al sujeto y reducir la probabilidad de que se despierten durante la noche. Se desea que el agente sea liberado de manera similar a un pulso, de modo que el fármaco no permanezca en el sistema del sujeto durante un largo período de tiempo, a fin de garantizar que el sujeto pueda despertarse en un momento adecuado por la mañana y no se sienta somnoliento, un efecto secundario común de los agentes inductores/de mantenimiento del sueño.

La L-HPC es LH-11. LH-11 y LH-21 son tipos particulares de L-HPC y pueden obtenerse de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japón. Las L-HPC son insolubles en agua y comprenden una cadena principal de glucosa que está sustituida en un grado mínimo por grupos hidroxipropilo. LH-11 es en su mayoría fibrosa y tiene un tamaño medio de partícula de 55  $\mu\text{m}$ . LH-11 tiene un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 11 % y un peso molecular de aproximadamente 130.000. LH-21 es moderadamente fibrosa y tiene un tamaño medio de partícula de 45  $\mu\text{m}$ . LH-21 tiene un peso molecular de aproximadamente 120.000 y un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 11 %.

La cera puede ser cualquier cera adecuada, tal como cera de abeja, cera de carnauba, cera microcristalina, aceite de ricino hidrogenado. Una cera particularmente preferida es un éster de glicerilo, tal como behenato de glicerol.

En una realización preferida de la presente invención tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, la cera y la L-HPC 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 cesionario experto apreciará que, con la variación apropiada de la relación, el retardo en la liberación del fármaco se puede adaptar a una aplicación particular. Por ejemplo, se observa que una relación de 50:50 p/p de behenato de glicerol como una cera, con LH-11 como la L-HPC empleada como una capa de liberación retardada de acuerdo con la presente invención, proporciona una liberación retardada de aproximadamente 3 horas. Sin embargo, la misma relación con LH-21 como la L-HPC proporciona un retardo de la liberación de solamente 2 horas. También se observa que reducir la cantidad de cera en comparación con la L-HPC reduce el retardo significativamente y, a la inversa, aumentar la cantidad de relación de cera respecto a L-HPC da como resultado un aumento significativo del retardo de liberación. De este modo, con el control apropiado de la relación de cera respecto a L-HPC y el tipo de cera/L-HPC, es posible controlar el retardo de tiempo en la liberación del principio activo, a partir de un comprimido revestido en prensa que comprende una capa de liberación retardada que rodea a un núcleo que comprende el principio activo.

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

El sujeto a tratar es un animal, por ejemplo, un mamífero, especialmente un ser humano.

La cantidad de principio activo a administrar será suficiente para ser terapéutica o profiláctica. Por terapéutica o profiláctica, se entiende una capaz de alcanzar la respuesta deseada, y será adjudicada, normalmente, por un médico. La cantidad requerida dependerá de uno o más de al menos el compuesto o compuestos activos concernidos, el paciente, la afección que se desea tratar o prevenir y la formulación. Sin embargo, es probable que sea del orden de 1  $\mu\text{g}$  a 1 g de compuesto por kg de peso corporal del paciente que está siendo tratado.

Del mismo modo, pueden administrarse diferentes regímenes posológicos, de nuevo normalmente a discreción del facultativo médico. La formulación de la presente invención puede permitir administración al menos diaria aunque regímenes donde el compuesto o compuestos se administran de forma más infrecuente, por ejemplo, cada dos días, semanal o quincenalmente, por ejemplo, también están abarcados por la presente invención.

Por tratamiento se entiende en el presente documento al menos una mejora de una afección padecida por un paciente; no es necesario que el tratamiento sea curativo (es decir, que dé como resultado que se obvie la afección). Análogamente, las referencias en el presente documento a prevención o profilaxis no indican ni requieren la prevención completa de una afección; en su lugar, su manifestación puede reducirse o retardarse mediante 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 del mismo descrito en el presente documento se presentan en forma de comprimido revestido en prensa que comprende el compuesto o sal fisiológicamente aceptable, éster u otro derivado fisiológicamente funcional del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Cualquier excipiente es aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

10 Los comprimidos de la presente invención pueden prepararse usando reactivos y técnicas fácilmente disponible en la técnica y/o métodos a modo de ejemplo, tal como se describen en el presente documento.

15 Los comprimidos incluyen los adecuados para administración oral, rectal o vaginal. Los comprimidos pueden, cuando sea apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

20 Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en el núcleo del comprimido 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 agente dispersante. El núcleo del comprimido se reviste posteriormente con los materiales para formar la capa de liberación retardada. Los comprimidos pueden revestirse opcionalmente, por ejemplo, por medio de un revestimiento gastrorresistente adicional.

25 Los comprimidos adecuados para administración rectal se presentan de la forma más preferente 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 mediante la 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 pueden prepararse usando procesos farmacéuticos, concretamente, mediante compresión directa o mediante procesamiento de granulación y formación de comprimidos final. El proceso puede comprender las etapas de formar inicialmente un núcleo que comprende el principio activo y posteriormente rodear el núcleo con la capa de liberación retardada. El núcleo puede formarse dispersando uno o más principios activos con uno o más excipientes, tales como un éter de celulosa, normalmente una L-HPC, tal como LH-21.

35 La capa de liberación retardada puede formarse fundiendo el componente de cera y mezclando posteriormente los otros componentes que incluyen la L-HPC. A continuación, se puede dejar enfriar y solidificar a la mezcla antes de ser triturada y/o empujada a través de un tamiz, con el fin de conseguir gránulos del intervalo de tamaño de 500  $\mu\text{m}$  - 1 mm. El núcleo puede recubrirse a continuación se reviste a continuación con el material de la capa de liberación retardada mediante compresión directa. Normalmente el núcleo está intercalado entre capas superior e inferior del material de liberación retardada y, por lo tanto, rodea completamente al núcleo.

45 La formación de comprimidos para la formulación de comprimidos puede realizarse usando un aparato normalmente empleado para la formación o granulación de comprimidos. Los ejemplos pueden incluir la máquina de formación de comprimidos de un solo punzón, máquina formación de comprimidos rotativa y el comprobador de formación de comprimidos.

50 La formación de comprimidos se lleva a cabo habitualmente a una presión de 50 a 300 MPa, preferentemente 80 a 200 MPa. A una presión menor de 50 MPa, el comprimido resultante puede tener una dureza insuficiente, lo que altera la manipulación con facilidad, mientras que presiones que superan los 300 MPa pueden servir para causar un retardo de la disgregación.

55 El núcleo y/o la capa de liberación retardada pueden incluir una carga, tal como una carga insoluble en agua, carga soluble en agua, y sus mezclas. La carga insoluble en agua, puede ser una sal de calcio o talco. Las cargas solubles en agua a modo de ejemplo tales como azúcares solubles en agua y alcoholes de azúcar, preferentemente lactosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, los alcoholes de azúcar correspondientes y otros alcoholes de azúcar, tales como manitol, sorbitol y xilitol.

60 La carga en la capa de liberación retardada puede ser igual o diferente de la carga en la composición del núcleo, si hay alguna. Por ejemplo, la composición del núcleo puede incluir una carga soluble en agua mientras que la composición de revestimiento en prensa puede incluir una carga insoluble en agua.

65 Otros excipientes también pueden estar presentes en el núcleo y/o la capa de liberación retardada, incluyendo lubricantes (tales como talco y estearato de magnesio), fluidificantes (tales como sílice pirógena o coloidal), modificadores del pH (tales como ácidos, bases y sistemas tampón) y ayudas de procesamiento farmacéuticamente útiles. Se apreciará que dichos otros excipientes pueden ser iguales o diferentes en el núcleo y en la capa de liberación retardada, si los hay.

En una realización preferida de la invención, los componentes del núcleo (principio activo y excipientes opcionales) se mezclan entre sí y se comprimen a núcleos adecuados. La mezcla puede tener lugar en cualquier orden de adición. Preferentemente, los núcleos se mezclan comenzando con el componente de volumen más pequeño y luego añadiendo sucesivamente los componentes de mayor volumen.

El comprimido puede revestirse adicionalmente con revestimientos adicionales opcionales. Los revestimientos adicionales puede ser dependientes del pH o independientes del pH, estéticos o funcionales; donde el revestimiento es un revestimiento gastrorresistente (destinado para prevenir la liberación en el estómago), el 'reloj' o tiempo para liberación retardada, tal como se define en el presente documento, no empezará hasta que se produzca el vaciado gástrico y tenga lugar la disolución del revestimiento gastrorresistente (tal como puede determinarse, por ejemplo, empleando estudio de gammagrafía). El tiempo requerido para disolución del revestimiento gastrorresistente junto con el retardo desde la capa de retardo temporal garantizará la liberación del fármaco en los confines inferiores del intestino, particularmente el íleo y/o colon distal. Dichos revestimientos adicionales preferentemente incluyen materiales formadores de película. Para sujetos que, adicionalmente, pueden encontrar difícil acostarse, la capa de liberación retardada y/o el revestimiento adicional pueden incluir un agente inductor del sueño para liberación inmediata.

### **Descripción detallada**

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

La figura 1 muestra el perfil de liberación de un fármaco a partir de un comprimido que comprende behenato de glicerol y LH-11 en una relación 50/50 p/p en una capa de liberación retardada;

La figura 2 muestra el perfil de liberación de un fármaco a partir de un comprimido que comprende behenato de glicerol y LH-21 en una relación 50/50 p/p en una capa de liberación retardada;

Las figuras 3 y 4 muestran el perfil de liberación de un fármaco a partir de un comprimido que comprende behenato de glicerol y LH-11 (figura 3) y LH-21 (figura 4) en una relación 30:70 p/p, en una capa de liberación retardada;

La figura 5 muestra imágenes de gammagrafía que muestra liberación de formulación de liberación retardada de zolpidem;

La figura 6 muestra el análisis farmacocinético de los niveles de fármaco en plasma, en 6 sujetos; y

La figura 7 muestra el perfil de liberación de un comprimido que comprende una capa de liberación retardada de 50/50 p/p de behenato de glicerol/LH32.

### **Formulación para tratar insomnio de mantenimiento del sueño**

#### **1. Necesidad clínica**

Este perfil de formulación fue diseñado como un tratamiento para las personas que se duermen inicialmente, luego se despiertan y no pueden dormir 2-3 horas después.

#### **2. Métodos**

##### **2.1. Mezcla del núcleo del comprimido y compresión del núcleo del comprimido**

(i) 1 g de tartrato de zolpidem, 5,1 g de ac-di-sol, 2,0 g de lactosa y 0,9 g de estearato de magnesio. Mezcla de polvo de los anteriores, excepto estearato de magnesio, durante 10 minutos en un mezclador Turbula, luego se añadió estearato de magnesio y todo se mezcló durante 5 minutos más.

(ii) 90 mg de mezcla de núcleo del comprimido comprimidos en un conjunto matriz/punzón de 6,9 mm ajustado a una tonelada durante 10 segundos.

(iii) Los comprimidos se almacenan en un frasco de vidrio ámbar hasta su uso.

##### **2.2. Gránulos (para rodear el núcleo del comprimido)**

(i) Se pesaron behenato de glicerol (GB) y LH-11 en bandejas de pesaje taradas de acuerdo con la tabla 1:

<b>Tabla 1</b>	
<b>Excipiente</b>	<b>Peso (g)</b>
GB	10

(ii) El GB se colocó en un vaso de precipitado de vidrio sobre una placa caliente ajustada a 100 °C. Una vez que el GB se fundió, se añadió LH-11 gradualmente mientras se agitaba hasta que se consigue una mezcla uniforme.

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

5 (iv) Los gránulos enfriados se empujaron 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 estuvieran en el intervalo de tamaño de 500 µm - 1 mm.

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

### 10 2.3. Compresión de la formulación

(i) Se usaron una matriz de 13 mm y punzones de caras planas a juego para comprimir la formulación. Para 6 comprimidos, se pesan 12 x 250 mg de gránulos (para rodear el núcleo del comprimido) en bandejas de pesaje taradas.

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

(iii) La formulación se comprime a 5 toneladas durante 2 minutos en un conjunto de matriz/punzón de 13 mm.

### 20 2.4. Disolución

La disolución se realizó en 900 ml de tampón de fosfato de sodio (0,01 M, a pH 7) a 37 °C, con análisis UV a 242 nm.

### 25 3. Resultados (50:50, GB:LH-11)

Como puede verse en la figura 1, se observa un retardo de aproximadamente 3 horas, seguido de una liberación rápida pulsada de fármaco.

### 30 4. Datos complementarios

#### 35 4.1. LH-21 en lugar de LH-11 (50:50, GB:LH-21)

Como puede verse en la figura 2, sustituir LH-11 por LH-21, da como resultado una disminución del retardo del tiempo de liberación. Dicha disminución puede no ser deseada para todas las aplicaciones previstas.

#### 40 4.2. 80:20, GB:LH-11

Sin liberación del núcleo del comprimido de zolpidem durante 12 horas, no se muestran los datos.

#### 45 4.3. 80:20, GB:LH-21

Sin liberación del núcleo del comprimido de zolpidem durante 12 horas, no se muestran los datos.

#### 50 4.4. 30:70, GB:LH-11

Como puede verse en la figura 3, reducir la relación de behenato de glicerol respecto a LH-11 da como resultado una reducción significativa del retardo del tiempo de liberación.

#### 55 4.5. 30:70, GB:LH-21

Como puede verse en la figura 4, reducir la relación de behenato de glicerol respecto a LH-21 da como resultado una reducción significativa del retardo del tiempo de liberación.

El uso de LH-21 en los gránulos externos en lugar de LH-11 libera el núcleo del comprimido aproximadamente 30 minutos antes en ambos ejemplos mostrados anteriormente.

### Método de extracción/Análisis de los niveles en plasma de Zolpidem

#### Materiales

60 Plasma humano, heparina de litio, origen EE. UU.: Sera Laboratories international Ltd, Bx H911239 tartrato de zolpidem

DEE: Reactivo de laboratorio de Fisher Bx 1097413

65 NaOH: preparado usando agua Q3 y NaOH: Sigma Aldrich, reactivo en perlas, 97 % Bx 01209BH

# ES 2 660 544 T3

## *Método*

- 5 agitar en vórtice plasma en blanco  
añadir 400 µl de plasma en blanco a tubos de vidrio con tapón de rosca

## *Calibración*

- 10 Preparación del blanco - a preparar antes que los estándares  
añadir 100 µl de fase móvil a 400 µl de plasma en blanco
- agitar en vórtice 10 s  
añadir 50 µl de NaOH 1 M  
agitar en vórtice 10 s
- 15 añadir 4 ml de DEE y agitar en vórtice 3 minutos (nota: se decanta DEE de un frasco nuevo cada día)  
las puntas de pipeta se cambian después de cada adición de fase móvil/DEE

## *Preparación del estándar*

- 20 Comenzando con el estándar de la menor concentración, agitar en vórtice el estándar  
Añadir 100 µl de estándar a 400 µl de plasma en blanco
- Agitar en vórtice 10 s  
Añadir 50 µl de NaOH 1 M
- 25 Agitar en vórtice 10 s  
Añadir 4 ml de DEE y agitar en vórtice 3 minutos (nota: se decanta DEE de un frasco nuevo cada día)
- Las puntas de pipeta se cambian después de cada adición de estándar/DEE  
Centrifugar las muestras 3 minutos a 2000 rpm
- 30 Retirar la capa superior al interior de un tubo de vidrio con parte superior roscada y etiqueta en blanco usando una pipeta de vidrio  
Evaporar a sequedad en nitrógeno a 40 °C (también se usó RVC para evaporar, 40 °C, 100 mbar, 25 minutos)  
Reconstituir en 100 µl de fase móvil. Dejar reposar durante 30 minutos y a continuación agitar en vórtice 3 minutos
- 35 Transferir a vial de HPLC con inserto

## *Preparación de muestras*

- 40 Agitar en vórtice las muestras para mezclar  
Añadir 500 µl de muestra a un tubo de vidrio con parte superior roscada  
Añadir 50 µl de NaOH 1 M  
Agitar en vórtice 10 s  
Añadir 4 ml de DEE y agitar en vórtice 3 minutos (nota: se decanta DEE de un frasco nuevo cada día)
- 45 Las puntas de pipeta se cambian después de cada adición de estándar/DEE  
Centrifugar las muestras 3 minutos a 2000 rpm
- Retirar la capa superior al interior de tubo de vidrio con parte superior roscada y etiqueta en blanco usando una pipeta de vidrio
- 50 Evaporar a sequedad en nitrógeno a 40°C (también se usó RVC para evaporar, 40 °C, 100 mbar, 25 minutos)  
Reconstituir en 100 µl de fase móvil. Dejar reposar durante 30 minutos y a continuación agitar en vórtice 3 minutos  
Transferir a vial de HPLC con inserto

## Preparación de la fase móvil

55

## *Materiales*

- Fosfato de potasio monobásico, SAFC lote 1370660  
NaOH: Sigma Aldrich, reactivo en perlas, 97 % Bx 01209BH
- 60 Acetonitrilo: calidad de HPLC, Fisher Bx 1095614  
Tampón de fosfato de potasio 20 mM preparado con agua Q3, ajustado a pH 6 con NaOH  
Buchner filtrado a través de una membrana de nylon de 47 mm 0,2 µm

## *Condiciones cromatográficas*

65

Sistema de HPLC de Gynkotec con detector de fluorescencia LS 40 de Perkin Elmer  
 Columna: phenomenex Lichrospher RP-18 100A 125 x 4,00 mm 5 micrómetros con precolumna  
 Detección: excitación: 251 nm, emisión: 289

- 5 Gradiente: condiciones de partida 60 % de tampón 40 % de acetonitrilo, caudal 1 ml/min  
 Aumento del 40 - 80 % de acetonitrilo durante 10 minutos, mantener al 80 % durante 4 minutos  
 Volver a las condiciones de partida durante 2 minutos antes de la siguiente inyección  
 Volumen de inyección 20 µl

10 *Intervalo de estándar adicionado*

1 - 150 ng/ml de plasma

- 15 **Protocolo de ensayo clínico** - Los estudios clínicos de Zolpidem 10 mg de liberación retardada (2 horas de retraso) se llevaron a cabo en voluntarios sanos de entre 18 y 65 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) de entre 18,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>. El tránsito gastrointestinal de los comprimidos de liberación retardada se caracterizó por la inclusión de un marcador de radiomarcador, tecnecio-99m (<sup>99m</sup>Tc), complejado con ácido dietilentiainopentaacético (DTPA) que evita la absorción desde el tracto gastrointestinal. El radiomarcador se incorpora al núcleo del comprimido. Cada comprimido se radiomarcó con 4 MBq de 99mTc-DTPA y se administró con 240 ml de agua a la hora de acostarse.

Los sujetos recibieron una cena estándar que incluía pollo asado con ensalada, yogur bajo en grasa y una taza de té, café o zumo descafeinado 4 horas antes de la administración de la dosis.

- 25 La gammagrafía se realizó con una cámara gamma Siemens E-Cam equipada con un colimador de alta resolución y baja energía. Se obtuvieron imágenes de los sujetos en una posición de pie, excepto durante los períodos de sueño donde se obtuvieron imágenes de los sujetos acostados.  
 Se usó el siguiente programa de captura de imágenes:

- 30 Las adquisiciones estáticas anteriores de 25 segundos de duración cada una se recolectaron inmediatamente después de la administración de la dosis y luego cada 15 minutos hasta la liberación completa del radiomarcador.

- 35 Se tomó una muestra de sangre previa a la dosis de 5 ml de cada sujeto 15 minutos antes de la administración de la dosis. Después de la administración de la dosis, se tomaron muestras de sangre de acuerdo con el siguiente programa:

- 40 Cada 15 minutos hasta que se observe la liberación en estallido mediante gammagrafía, luego cada 15 minutos durante 2 horas, luego cada 30 minutos durante 1 hora y luego cada hora hasta el final del día de estudio (9 horas después de la dosis). Véase la figura 5.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 2000 g durante 10 minutos y la fracción de plasma se retiró y almacenó a -20 °C para su posterior análisis. Véase la figura 6.

- 45 La figura 7 muestra el perfil de liberación de una formulación de comprimido que comprende una capa de liberación retardada de 50/50 p/p de behenato de glicerol/LH32, lo que demuestra la capacidad de variar el período de retardo antes de la liberación pulsada del fármaco.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido revestido en prensa para una liberación retardada, seguida de una liberación pulsada de un principio activo, comprendiendo el comprimido

- 5 (a) un núcleo que comprende el agente o principios activos junto con uno o más excipientes; y  
 (b) una capa de liberación retardada que rodea al núcleo y que comprende una cera e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) que es en su mayor parte fibrosa y tiene un tamaño medio de partícula de 55 µm, un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 11 % y un peso molecular de aproximadamente 130.000, en una relación de 40:60 a 60:40 p/p; en donde la capa de liberación retardada retarda la liberación del principio activo dentro del núcleo durante entre 1,5 - 8 horas después de la administración del comprimido a un sujeto y seguidamente se produce una liberación pulsada del principio activo desde el núcleo, de modo que al menos el 70 % del principio activo en el núcleo es liberado en el plazo de 5-80 minutos.

2. El comprimido revestido en prensa de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende uno o más de los siguientes principios activos:

Fármacos gastrointestinales

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

Antiespasmódicos - sulfato de atropina, clorhidrato de dicicloclerina, butilbromuro de hioscina, bromuro de propantelina, citrato de alverina, clorhidrato de mebeverina,

Estimulantes de la motilidad - metoclorpramida, domperidona

Antagonistas del receptor H2 - cimetidina, famotidinenizatidina, ranitidina

Antimuscarínicos - pirenzepina

Quelatos - dicitratbismutato tripotásico, sucralfato,

Análogos de prostaglandina - misoprostol

Aminosalicilatos - balsazida sódica, mesalazina, olsalazina, sulfasalazina

Corticosteroides: dipropionato de beclometasona, budesonida, hidrocortisona, prednisolona

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

Laxantes estimulantes: bisacodilo, dantron, docusato, picosulfato de sodio,

Fármacos que afectan a la composición y el flujo biliares: ácido ursodesoxicólico

Secuestradores de ácidos biliares: colestiramina, oxfenciclimina, camilofina, mebeverina, trimebutina, rociverina,

dicicloclerina, dihexverina, difemerina, piperidolato, benzilona, mepenzolato, pipenzolato, glicopirronio, oxifenonio,

35 pentienato, metantelina, propantelina, bromuro de otilonio, tridihexetilo, isopropamida, hexociclo, poldina, bevonio, difemanilo, yoduro de tiemonio, bromuro de prifinio, bromuro de tipegido, fempiverinio, papaverina, drotaverina, moxaverina, antagonistas de 5-HT3 (tales como alosetron, cilansetron), agonistas de 5-HT4 (tales como mosaprida, prucaloprida, tegaserod) fempiprano, diisopromina, clorbenzoxamina, pinaverio, fenoverina, idanpramina, proxazol, alverina, trepibutona, isometepteno, caroverina, floroglucinol, siliconas,

40 trimetildifenilpropilamina, atropina, hiosciamina, escopolamina (tal como butilescopolamina, metilescopolamina), metilatropina, fentonio, bromuro de cimetropro, antagonistas principalmente de dopamina tales como metoclorpramida/bromoprida, cleboprida, domperidona y alizaprida, agonistas de 5-HT4, tales como cinitaprida y cisaprida,

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

45 Opioides y antagonistas de receptores de opioides, tales como codeína, morfina, loperamida, difenoxilato, bromuro de metilnaltrexona

Analgésicos: acetaminofeno, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meclufenamato, 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

50 Fármacos para dormir - hipnóticos - nitrazepam, flurazepam, loprazolam, lormetazepam, temazepam, zaleplon, zolpidem, zopiclona, hidrato de cloral, triclofos, clometiazol, quazepam, triazolam, estazolam, clonazepam, alprazolam, eszopiclona, rozerem, trazodona, amitriptilina, doxepina, fármacos de benzodiazepina, melatonina, difenhidramina y remedios herbales tales como valeriana

55 Medicamentos cardiovasculares

Glucósidos cardíacos: digoxina, digitoxina,

Inhibidores de fosfodiesterasa: enoximona, milrinona

Tiazidas y diuréticos relacionados: bendroflumetiazida, clortalidona, ciclopentiazida, inapamida, metolazona, xipamida

60 Diuréticos: furosemida, bumetanida, torasemida,

Diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona - clorhidrato de amilorida, triamtereno, weplerenona, espironolactona,

Diuréticos osmóticos - manitol

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

Fármacos bloqueantes de beta-adrenorreceptores: propranolol, atenolol, acebutolol, fumarato de bisoprolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, lebatolol, tartrato de metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, solatol, timolol,

5 Hipertensión: ambrisentan, bosentan, diazóxido, hidralazina, iloprost, minoxidil, sildenafil, sitaxentan, nitroprusiato sódico, 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,

10 ramipril, trandolapril, candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, telmisartan, valsartan, aliskiren.

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

15 Vasodilatadores periféricos y fármacos relacionados: cilostazol, nicotinato de inositol, moxisililo, oxalato de naftidofurilo, pentoxifilina,

Simpaticomiméticos - dopamina, dopexamina, efedrina, metaraminol, tartrato ácido de noradrenalina, bitartrato de norefidrina, fenilefridina,

Anticoagulantes y protamina - heparina, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, danaparoido, bivalirudina, lepirudina, epoprostenol, fondaparinux, warfarina, acenocumarol, fenindiona, etexilato de dabigatran,

20 rivaroxaban, sulfato de protamina,

Fármacos antiagregantes plaquetarios - abciximab, aspirina, clopidogrel, dipyridamol, eptifibatida, prasugrel, tirofiban,

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

25 Fármacos reguladores de los lípidos: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, colesevam, colestiramina, colestipol, ezetimiba, bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, acipmox, ácido nictotínico, compuestos del ácido graso omega tres, oleato de etanolamina, tetradecilsulfato de sodio.

Fármacos para el SNC: benperidol, clorpromazina, flupentixol, haloperidol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, sulpirida, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida,

30 aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, riperidona, sertindol, zotepina, flupentixol, flufenazina, embonato de olanzapina, palmitato de pipotiazina, risperidona, decanoato de zuclopentixol, carbamazepina, valproato, ácido valproico, carbonato de litio, citrato de litio, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina, mianserina, trazodona, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, moclobemida, citalopram,

35 escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, agomelatina, duloxetine, flupentixol, mirtazapina, reboxetine, tritofan, 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, amantidina, orfenadrina,

40 prociclidina, trihexifenidilo, haloperidol, piracetam, riluzol, tetrabenazina, acamprosato, disulfiram, bupropion, varenicilina, buprenorfina, lofedidina, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigimina.

Antiinfecciosos - bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, temocilina, amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav, co-fluampicilo, piperacilina, ticarcilina, pivmecillinam, cefalosporinas, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefradina, ceftazidima, cefuroxima, ertapenem, imipenem, meropenem, aztreonam,

45 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, cotrimoxazol, sulpadiazina, trimetoprima, capreomicina, cicloserina, etambutol, isoniacida, pirazinamida, rifabutina, rifampicina, estreptomina, dapsona, clofazimina, metronidazol, tinidazol, ciproflaxacina, levofloxacina,

50 moxifloxacina, ácido nalidixico, norflaxina, orflaxina, nitrofurantoína, hipurato de metenamina, 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, nevarapina, enfuvirtida, maraviroc, raltegravir, aciclovir, famciclovir,

55 inosina pranobex, valaciclovir, cidofovir, gangciclovir, foscarnet, valganciclovir, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina, amantadina, oseltamivir, zanamivir, palivizumab, ribavirina, arteméter, cloroquina, mefloquina primaquina, proguanilo, pirimetamina, quinina, doxiciclina, furoato de diloxanida, metronidazol, tinidazol, mepacrina, estibogluconato de sodio, atovaquona, isetonato de pentamidina, mebendazol, piperazina,

Otros: benzotropiprociclidina, biperideno, amantadina, bromocriptina, pergolida, entacapona, tolcapona, selegilina, pramipexol, budesonida, formoterol, fumarato de quetiapina, olanzapina, pioglitazona, montelukast, ácido zoledrónico, valsartan, latanoprost, irbesartan, clopidogrel, atomoxetina, dexanfetamina, metilfenidato, modafinilo, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitomicina, mitoxantrona, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, fludarabina, fluracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina, apomorfina, betametasona, cortisona, deflazacort,

65 dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, triamcinolona, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, interferón alfa, interferón beta.

3. El comprimido revestido en prensa de acuerdo con la reivindicación 2, para uso en un método de tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones:

5 Trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, dolor neurogénico, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, meningitis, lesión de la médula espinal, vasoespasmo cerebral, esclerosis lateral amiotrófica

10 Enfermedad cardiovascular, hipertensión, aterosclerosis, angina, obstrucción arterial, enfermedad arterial periférica, patología del miocardio, arritmia, infarto agudo de miocardio, angina, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria (AC), arteriopatía carotídea, endocarditis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, arteriopatía periférica (AP)

15 Trastornos genitourinarios; disfunción eréctil, enfermedades del órgano urinario, hipertrofia prostática benigna (HPB), acidosis tubular renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, infección del tracto urinario, incontinencia fecal

20 Enfermedad ocular, glaucoma, blefaritis, hipertensión ocular, retinopatía, conjuntivitis, escleritis, retinitis, queratitis, úlcera corneal, iritis, inflamación coriorretiniana, edema macular, xeroftalmia

25 Enfermedad pulmonar, asma, hipertensión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, EPOC, enfisema, neumonía, tuberculosis, bronquitis, bronquitis aguda, bronquiectasia, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, bisinosis, coccidioidomicosis (Cocci), fibrosis quística, gripe, cáncer de pulmón, mesotelioma enfermedades metabólicas; hipercalcemia, hiperglucemia, hipoglucemia hiperinsulinémica, hiperinsulinismo, hiperlipidemia, hipoglucemia

30 Exocrina y endocrina; enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo, síndrome de Cushing, diabetes, bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, pancreatitis

35 Trastornos hepáticos, hepatitis, hepatopatía grasa no alcohólica, cirrosis, cáncer hepático, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Budd-Chiari,

40 Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes, sarcoidosis, enfermedad de Addison, alopecia areata, esclerosis lateral amiotrófica, espondilitis anquilosante, artritis poliarticular, alergia atópica, dermatitis tóxica, hepatitis autoinmunitaria, celiacía, enfermedad de Chagas, celiacía, síndrome de Cogan, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, Diabetes mellitus de 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 inflamatorias idiopáticas desmielinizantes, 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, encefalomielite perivenosa, polimialgia reumática, cirrosis biliar primaria, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, fiebre reumatoide, sarcoidosis, esquizofrenia, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, colitis ulcerosa

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

50 Trastornos de la piel; acné, alopecia, candidiasis, celulitis, dermatitis, eccema, epidermolisis ampollosa, eritrasma, herpes, erisipela, foliculitis, impétigo, tiña, sarna, dermatofitosis, tricomicosis

55 Trastornos de ORL; otitis, sinusitis, laringitis, faringitis, enfermedad de Meniere, laberintitis,

60 Otros: dolor agudo y crónico, infección vírica, cáncer, mastoiditis, miringitis, otitis media, rinitis, sinusitis, sialoadenitis, absceso retrofaríngeo, amigdalofaringitis, trastornos gastrointestinales,

65 Síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrosante, dispepsia no ulcerosa, pseudo-obstrucción intestinal crónica, dispepsia funcional, pseudo-obstrucción colónica, reflujo duodenogástrico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, inflamación del íleo, gastroparesia, acidez estomacal, estreñimiento - (por ejemplo, estreñimiento asociado al uso de medicamentos tales como opioides), cáncer colorrectal, pólipos de colon, diverticulitis, cáncer colorrectal, esófago de Barrett, sangrado en el tracto digestivo, celiacía, pólipos de colon, estreñimiento, enfermedad de Crohn, síndrome de vómito cíclico, vaciado gástrico tardío (gastroparesia), diarrea, diverticulosis, úlceras duodenales, incontinencia fecal, cálculos biliares, gas en el tracto digestivo, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, acidez estomacal, 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 del intestino corto, úlceras estomacales, colitis ulcerosa, úlceras, enfermedad de Whipples.

4. El comprimido revestido en prensa de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el principio activo está diseñado para tratar el insomnio de mantenimiento del sueño, es opcionalmente un sedante o hipnótico, tal como zolpidem, zaleplon o zopiclona.

5. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la cera es cera de abejas, cera de carnauba, cera microcristalina, un aceite de ricino hidrogenado o un éster de glicerilo.

6. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el éster de glicerilo es behenato de glicerol.

7. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la cera y L-HPC están presentes en una relación de 45:55 a 55:45 p/p.

8. El comprimido de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un revestimiento adicional, en el que el revestimiento es dependiente del pH, independiente del pH, estético o funcional.

5 9. El comprimido revestido en prensa de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el principio activo es un agente sedante o hipnótico.

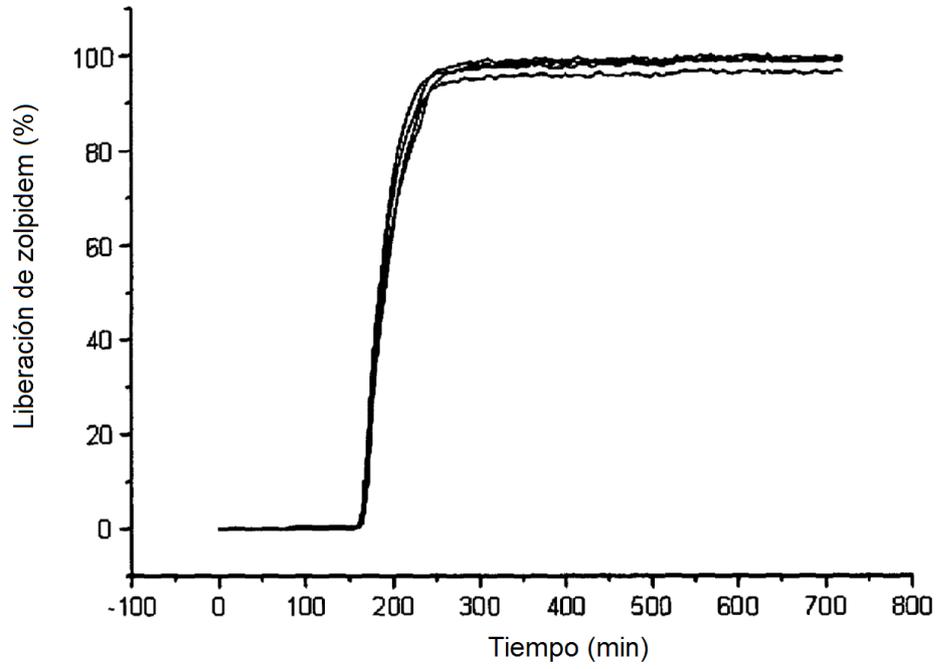


Figura 1

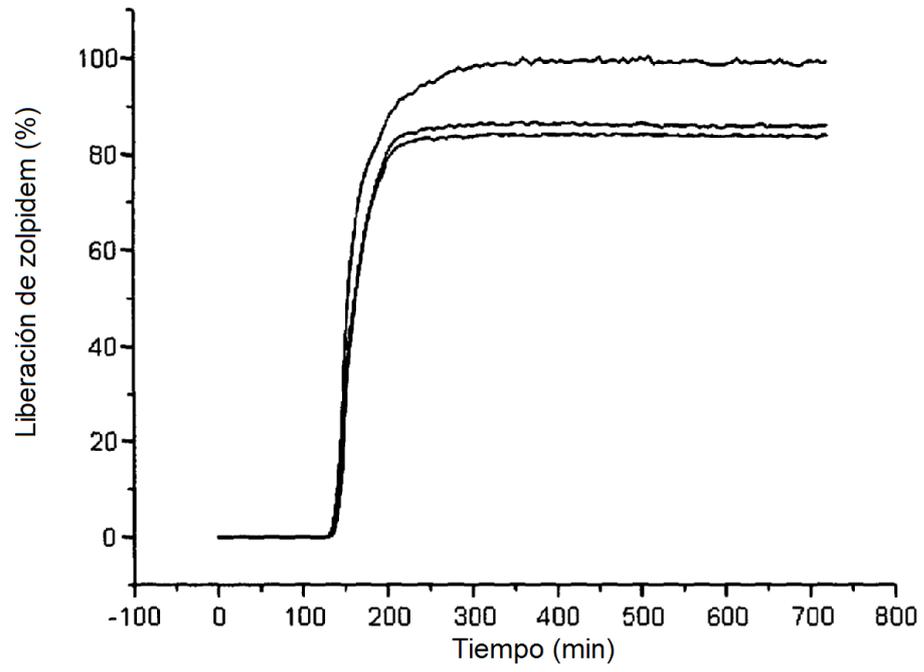


Figura 2

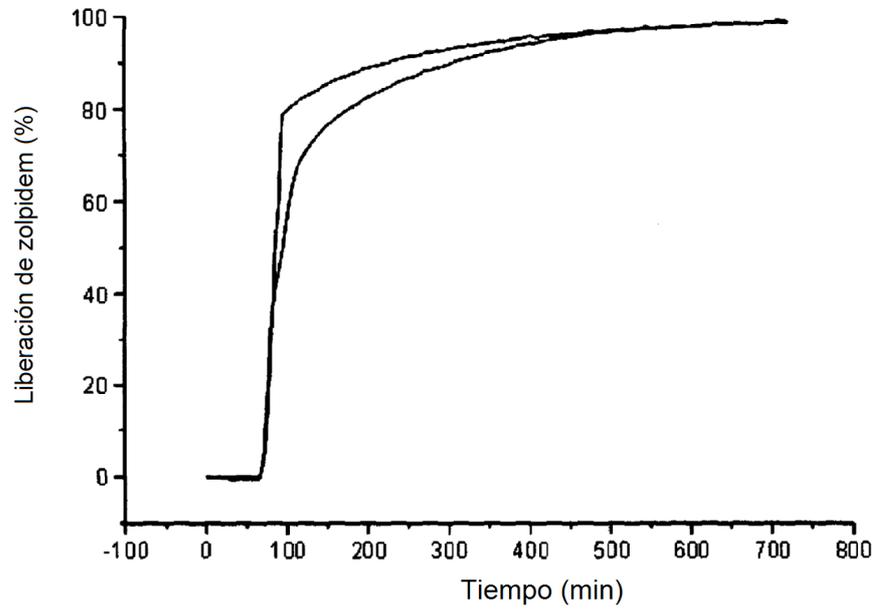


Figura 3

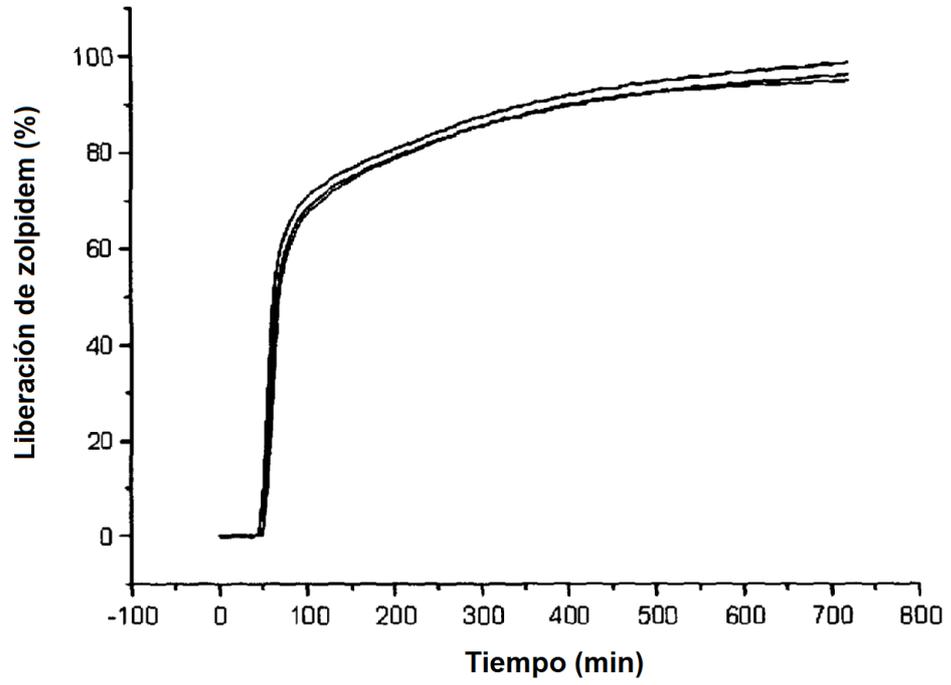


Figura 4

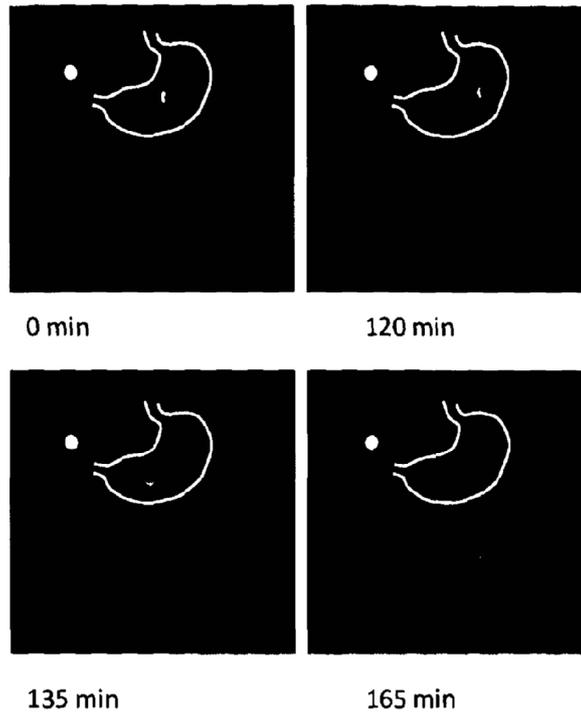


Figura 5

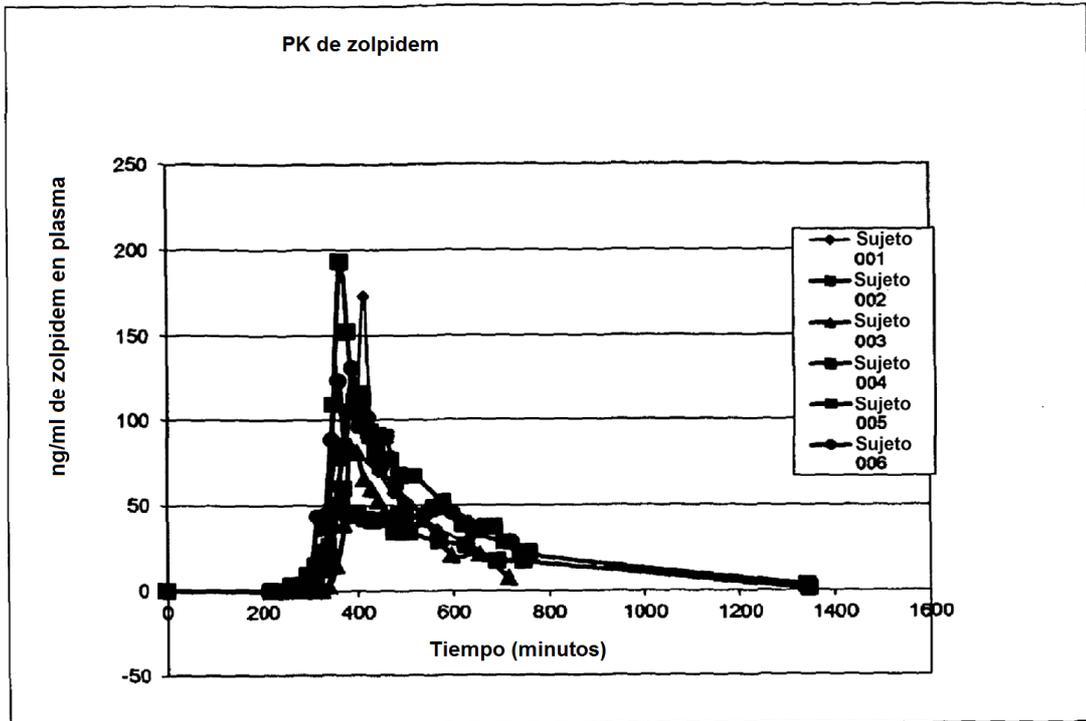


Figura 6

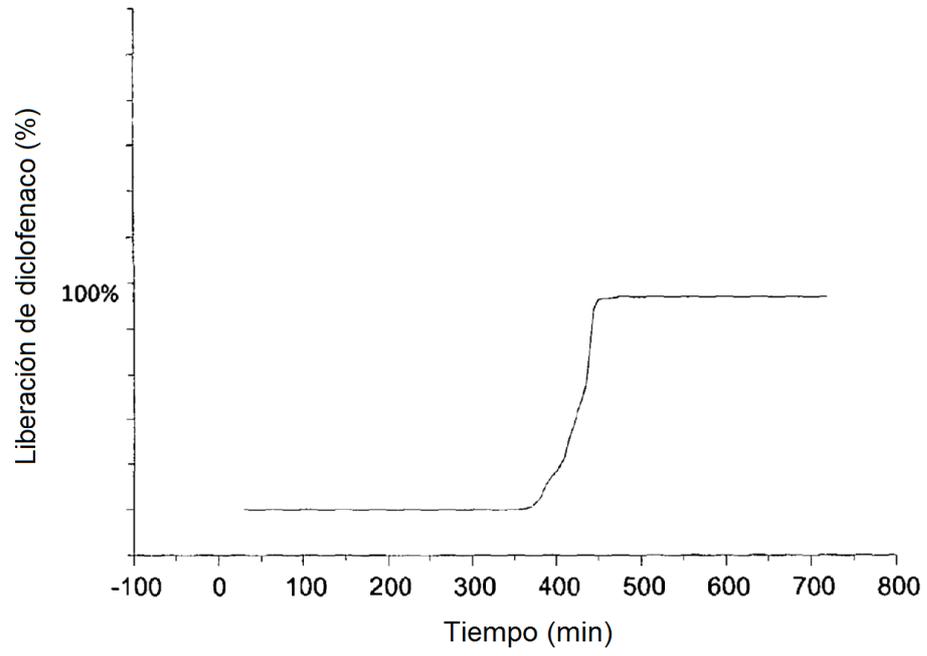


Figura 7