



No. 07-096487- -00008-0000

Fecha: 2008-11-25 16:22:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 32

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 07-096-487

TÍTULO SOLICITADO: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA NOVEDOSA QUE
CONTIENE BIGUANIDA Y UN DERIVADO DE
TIAZALIDINODIONA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 592 de 30 de Mayo de 2008, número de
publicación 422.

PRIORIDAD: US 60/093,742 de Marzo 30 de 2005.

SOLICITANTE: WATSON PHARMACEUTICALS, INC. Y TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al
pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655
del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la
sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio
de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio
del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada
en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito ratificar los argumentos que permitirán demostrar que
la solicitud de la referencia, que reivindica una forma de dosificación farmacéutica
que contiene una primera y segunda droga activa y que comprende un núcleo de

liberación controlada que comprende una droga antihiper glucémica (biguanida) y una cubierta de liberación inmediata que contiene un derivado de tiazolidinodiona, incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

❖ En primer término es del caso mencionar y llamar la atención del despacho a la generalidad e indeterminación de la gran mayoría de las reivindicaciones contenidas, empezando por dicha reivindicación 1, toda vez que son muy amplias las posibilidades que podrían ser protegidas mediante patente no solo para excipientes o vehículos de la formulación sino para la sustancias activas que forman parte de la misma, ya que abarcan toda clase de principios activos señalados como antihiper glucémicos y como tiazolidinodiona.

Sin perjuicio de la existencia de reivindicaciones dependientes¹, resulta claro que la primera reivindicación pretende obtener exclusiva sobre una composición farmacéutica para uso oral de dos sustancias activas que comprende a) un núcleo de liberación controlado con un fármaco antihiper glucémico y b) un derivado de tiazolidinadiona de liberación inmediata. No hacen falta mayores disquisiciones para concluir que la reivindicación en cuestión, en caso de ser concedida cubriría, sin determinarlos, TODOS LOS COMPUESTOS QUE SEAN ANTIHIPERGLICÉMICOS Y DERIVADOS DE TIAZOLIDINODIONA, y EXCIPIENTES CON LAS CARACTERÍSTICAS ANTES MENCIONADAS.

❖ La combinación de antihiper glucémicos como las biguanidas y derivados de tiazolidinodiona para el tratamiento de trastornos diabéticos del tipo II, es una combinación farmacológica reconocida en el estado de la técnica, debido a que el mecanismo de acción de las biguanidas y de dichos derivados de tiazolidinodiona resultan, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, complementarios. Lo expuesto puede verificarse a través de diversas publicaciones de carácter científico tales como Efficacy And Metabolic Effects Of

¹ Se recuerda que no sólo a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, sino al tenor del Manual de Examen de la Oficina Europea de Patentes, Parte C, capítulo III, apartado 4-4.1, Art. 84, página 28, (Guidelines for Examination in the European Patent Office – Published by EPO, 1999), el requisito de claridad debe cumplirse tanto en las reivindicaciones individualmente consideradas, como en éstas como un todo. (Según traducción libre del opositor). No resulta de recibo en este caso excusar la indeterminación y falta de claridad de la primera y más importante reivindicación con base en sus dependencias.

Metformin And Troglitazone In Type II Diabetes Mellitus²; Effect Of Metformin And Rosiglitazone Combination Therapy In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial³; y Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study⁴; ya que en estas publicaciones se revelan las ventajas de combinar biguanidas con derivados de tiazolidinodiona y además hace mención explícita de la combinación de Metformina (que es una biguanida) con pioglitazona, rosiglitazona o troglitazona, que son la mayoría de los derivados de tiazolidinodiona que menciona la solicitud colombiana en la combinación farmacológica que reivindica (reivindicaciones 22, 30); con lo cual queda claro que, por lo menos en este aspecto, combinar dichos tipos de fármacos en una misma formulación farmacéutica para administración concomitante, carece por completo de nivel inventivo.

❖ En el mismo sentido, la razón de combinar dichos fármacos de manera concomitante no solo se limita a la adición de dosis terapéuticamente efectivas de ambas sustancia, sino que en el estado de la técnica ya se había previsto la necesidad de formular dichos compuestos en una formulación que permita la liberación sostenida de la biguanida, mientras se liberaba de manera inmediata el derivado de tiazolidinodiona con el fin de aumentar la efectividad de la combinación farmacológica. Lo anteriormente expuesto puede verificarse a través de documentos como la Patente americana US 6,296,874 publicada el 02 de Octubre de 2001 y titulada "CORE FORMULATION COMPRISING TROGLITAZONE AND A BIGUANIDE", si bien es cierto que el mecanismo a través del cual esta anterioridad genera el efecto de liberación controlada de la biguanida difiere del utilizado por la solicitud colombiana en trámite, el mismo demuestra que en el estado del arte ya se había planteado la necesidad de controlar la liberación de la biguanida y que por lo tanto la solicitud colombiana, por lo menos en este aspecto, también carece irrefutablemente de nivel inventivo.

❖ Por último y no siendo suficiente la carencia de nivel inventivo demostrada con los argumentos expuestos anteriormente, existen documentos que además evidencian que el mismo tipo de formulación farmacéutica reivindicado por la

² Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):867-72.

³ Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. JAMA. 2000 Apr 5;283(13):1695-702.

solicitud colombiana en trámite ya se había descrito en el estado de la técnica con los mismos propósitos de combinar los mismos agentes farmacológicos, por ejemplo la Patente americana US 6,099,862 publicada el 08 de Agosto de 2000 y titulada "ORAL DOSAGE FORM FOR THE CONTROLLED RELEASE OF A BIGUANIDE AND SULFONYLUREA" revela una formulación farmacéutica con un núcleo tipo tableta osmótica (presencia de canales de paso) que de igual manera que en la solicitud colombiana en trámite está sustancialmente libre de cualquier polímero gelificante o de expansión; comprende un enlazante "binder" como polivinilpirrolidona, un mejorador de la absorción tal como un ácido graso, lubricantes y otros excipientes; opcionalmente tiene un recubrimiento de sellante que rodea al núcleo, una membrana de liberación sostenida con por lo menos un pasaje formado allí para liberar el fármaco antihiperglicemiante de tipo biguanida y que conforma una combinación farmacológica útil para el tratamiento de Diabetes tipo II, que si bien es cierto no es la combinación revelada en la solicitud colombiana en trámite (biguanida + tiazolidinodiona), es obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia que incluir un principio activo distinto estructuralmente pero perteneciente al grupo de los antihiperglicémicos en una misma formulación farmacéutica, se traduce simplemente en la aplicación de los respectivos ensayos de formulación y preformulación que permitan obtener la estabilidad, seguridad, eficacia y eficiencia que se espera para un medicamento de este tipo.

Por su parte la patente americana US 2004/0161462 publicada el 19 de Agosto de 2004 y titulada "NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING A BIGUANIDE AND A THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE" revela una formulación farmacéutica que tiene un primer y segundo fármaco y que comprende con un núcleo de liberación controlada tipo tableta osmótica sustancialmente libre de cualquier polímero gelificante o de expansión con un agente antihiperglicemiante junto con al menos otro excipiente y una capa que contiene un derivado de tiazolidinodiona de liberación inmediata que libera no menos del 85% a los 45 minutos según el test de la farmacopea USP 26; así mismo, la combinación farmacológica resulta útil para el tratamiento de Diabetes tipo II (idéntica a la de la solicitud colombiana (biguanida con derivado de tiazolidinodiona); los mismos fármacos derivados de tiazolidinodiona (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona y

⁴ Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Clin Ther. 2000 Dec;22(12):1395-409.

ciglitazona); los mismos intervalos de tiempo de liberación de los respectivos fármacos, la misma clase compuestos que sirven como excipientes en cada una de las dos partes de componen dicha formulación farmacéutica y las mismas cantidades de impurezas relacionadas con la tiazolidinodiona.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACION.

En relación con los argumentos expuestos anteriormente, específicamente a lo relacionado con la anterioridad en la combinación farmacológica de derivados de tiazolidinodiona y biguanidas en una misma formulación farmacéutica, puede servir como complemento a lo expuesto en el acápite de ratificación, lo contenido en el capítulo reivindicatorio de la publicación internacional WO 98/57634 publicada el 23 de Diciembre de 1998 y titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN" en donde se revela explícitamente:

1. A method for the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent, to a mammal in need thereof.

(...)

4. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound I).

(...)

13. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.

(...)

20. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser, a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, for use as an active therapeutic substance.

Como se puede apreciar, en este documento también se revela con anterioridad la combinación farmacológica de biguanidas (como metformina) y diversos derivados de tiazolidinodiona (como troglitazona, ciglitazona y pioglitazona) que involucran algunos de los mencionados por la solicitud colombiana en trámite, reforzando la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite en lo relacionado con la combinación de los principios activos que reivindica.

En otro aspecto, también discutido en el acápite de ratificación, se puede encontrar información complementaria que refuerza la evidencia de la falta de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite específicamente en lo que se refiere a la formulación de una combinación farmacéutica entre biguanidas y derivados de tiazolidinodiona en donde se hace necesaria la regulación o control de la liberación de las biguanidas en dicha formulación farmacéutica.

Por ejemplo la publicación internacional WO 03/105809 publicada el 24 de Diciembre de 2003 y titulada "MULTILAYER TABLETS CONTAINING THIAZOLIDINEDIONE AND BIGUANIDES AND METHODS FOR PRODUCING THEM" revela:

1. A process for the manufacture of multi-layered tablet dosage of antihyperglycemic pharmaceutical compositions for once a day administration comprising
 - a) preparing the novel granules formulation containing the biguanide or its pharmaceutically acceptable salts which is to be "prolonged released"
 - b) preparing the novel granules formulation containing the active pharmaceutical ingredients (API) or their pharmaceutically acceptable salts to be "immediate released";
 - c) screening and sizing the prepared granules ;
 - d) treating the screened and sized granules with lubricants ; and
 - e) compressing the granules to create the tablets containing the layers as desired.

2. The process as claimed in claim 1 wherein the group of biguanides used are Metformin, Buformin and Phenformin and their Pharmaceutical acceptable salts such as Metformin HCl.

(...)

4. A process for the manufacture of composition as claimed in claim 1 wherein layer-selective immediate release of thiazolidinediones where the said thiazolidinediones is but not limited to Pioglitazone, Rosiglitazone, Troglitazone and their pharmaceutically acceptable salts thereof such as Pioglitazone HCl and are present in amount from about 5% to about 30% by weight of the corresponding layer.

Por su parte la publicación internacional WO 02/055009 publicada el 18 de Julio de 2002 y titulada "SPACE DRUG DELIVERY SYSTEM" revela:

1. A method of administration of two or more therapeutically active agents comprising orally administering to a patient a spaced drug delivery system, wherein at least one first therapeutically active agent is released immediately upon oral administration of the spaced drug delivery system, and at least one second therapeutically active agent is released as a pulse at a predetermined time after oral administration, wherein the two or more therapeutic agents act on the disease condition by similar or dissimilar, but complementary mechanisms, to control the symptoms of the disease, or a measurable indicator of the disease condition, and further wherein the time of release of the two or more therapeutically active agents is designed to provide desired control on the disease condition.

(...)

3. A method of administration of two or more therapeutically active agents as claimed in claim 1 or 2, wherein the two or more therapeutically active agents are therapeutically active antidiabetic agents.

(...)

9. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the antidiabetic agent in the first composition is a biguanide antidiabetic agent, and the antidiabetic agent in the second composition is selected from the group consisting of insulin secretagogue and a thiazolidinedione, optionally in combination with an alpha glucosidase inhibitor.

Si bien es cierto que en estas dos anterioridades no se revela el mismo mecanismo a través del cual la solicitud colombiana en trámite consigue liberar de una manera controlada el compuesto de biguanida (sistema osmótico), queda

claro que para el mismo problema técnico a solucionar (conseguir una formulación farmacéutica que combina una biguanida para liberación controlada y un derivado de tiazolidinodiona para liberación inmediata) ya se habían dispuesto diversas soluciones técnicas para resolver dicho problema planteado. Además si se tiene en cuenta que, como cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce, dentro de los sistemas comúnmente implicados en la liberación controlada de un principio activo se encuentran los sistemas monolíticos o matriciales, los sistemas tipo reservorio, los sistemas activados por un disolvente y los sistemas controlados químicamente⁵ y que dentro de estos sistemas se encuentran a su vez los sistemas orales de liberación controlada y continua del principio activo, tal como los sistemas osmóticos⁶; se puede inferir que la inclusión de uno o mas principios activos dentro de estos tipos de sistemas farmacéuticos que se encuentran ampliamente descritos con anterioridad en el estado de la técnica, se resume a la aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación que sean necesarios para la obtención de las características de calidad, seguridad, eficiencia, eficacia y estabilidad que todo medicamento debe asumir.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. ANEXOS.

- La publicación internacional WO 98/57634 publicada el 23 de Diciembre de 1998 y titulada "TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN" capítulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 03/105809 publicada el 24 de Diciembre de 2003 y titulada "MULTILAYER TABLETS CONTAINING THIAZOLIDINEDIONE AND BIGUANIDES AND METHODS FOR PRODUCING THEM" capítulo reivindicatorio.
- La publicación internacional WO 02/055009 publicada el 18 de Julio de 2002 y titulada "SPACE DRUG DELIVERY SYSTEM" capítulo reivindicatorio.
- Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Páginas 383 a 397.

⁵ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Páginas 383 a 395.

⁶ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica, Volumen II, Páginas 395 a 397.

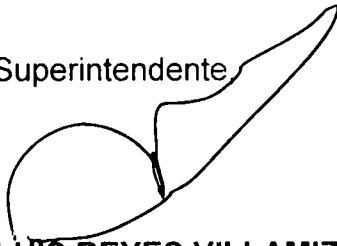
379

9

95

340

Señor Superintendente



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 31/44, 31/155 // (A61K 31/44, 31:155)	A1	(11) International Publication Number: WO 98/57634 (43) International Publication Date: 23 December 1998 (23.12.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/03690 (22) International Filing Date: 15 June 1998 (15.06.98) (30) Priority Data: 9712857.3 18 June 1997 (18.06.97) GB 9806706.9 27 March 1998 (27.03.98) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): SMITH, Stephen, Alis-tair [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham plc, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: TREATMENT OF DIABETES WITH THIAZOLIDINEDIONE AND METFORMIN		
(57) Abstract A method for the treatment and/or prophylaxis of diabetes mellitus, conditions associated with diabetes mellitus and certain complications thereof, in a mammal which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent, to a mammal in need thereof and a pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent.		

4
97

340

Claims

1. A method for the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, which method comprises administering
5 an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of an insulin sensitiser and a biguanide antihyperglycaemic agent, to a mammal in need thereof.
2. A method according to claim 1, wherein the biguanide
10 antihyperglycaemic agent is metformin.
3. A method according to claim 1, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin hydrochloride.
- 15 4. A method according to any one of claims 1 to 3, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (Compound I).
- 20 5. A method according to any one of claims 1 to 4, which comprises the administration of 2 to 12 mg of Compound (I).
6. A method according to any one of claims 1 to 5, which comprises the administration of 2 to 4, 4 to 8 or 8 to 12 mg of Compound (I).
- 25 7. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 2 to 4mg of Compound (I).
8. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 4 to 8mg of Compound (I).
- 30 9. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 8 to 12 mg of Compound (I).
10. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the
35 administration of 2 mg of Compound (I).

12
90
341

11. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 4 mg of Compound (I).
- 5 12. A method according to any one of claims 1 to 6, which comprises the administration of 8 mg of Compound (I).
- 10 13. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.
- 15 14. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser, a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
- 20 15. A composition according to claim 14, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin.
- 25 16. A composition according to claim 14, wherein the biguanide antihyperglycaemic agent is metformin hydrochloride.
17. A composition according to any one of claims 14 to 16, which comprises 500mg or 850mg of metformin.
- 30 18. A composition according to any one of claims 14 to 17, wherein the insulin sensitiser is Compound (I).
- 35 19. A composition according to any one of claims 14 to 18, which comprises 2 to 12 mg of Compound (I).

1/8 99
342

20. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser, a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, for use as an active therapeutic substance.
- 5 21. A pharmaceutical composition comprising an insulin sensitiser a biguanide antihyperglycaemic agent and a pharmaceutically acceptable carrier therefor, for use in the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus.
- 10 22. A composition according to any one of claims 14, 20 or 21, wherein the insulin sensitiser is (+) -5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]
- 15 thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone); or a pharmaceutically acceptable form thereof.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 December 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/105809 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20

(21) International Application Number: PCT/IN02/00207

(22) International Filing Date: 14 October 2002 (14.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
533/MUM/2002 17 June 2002 (17.06.2002) IN(71) Applicant (for all designated States except US): **THEMIS LABORATORIES PRIVATE LIMITED** [IN/IN]; Unit No. S-4 Khira Industrial Estate, B.M. Bhargava Road, Santacruz (West), Mumbai 400 054, Maharashtra (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANTARKAR, Amit, Krishna** [IN/IN]; House No. C/4, Rani Laxmi Nagar, Nagpur 440 022, Maharashtra (IN). **LALA, Rajendra, Ghanshamlal** [IN/IN]; House No. 100, "Guru Cottage", Inlaks Hospital Road, Chembur, Mumbai 400 074, Maharashtra (IN). **KAMDAR, Nirav, Mahendra** [IN/IN]; Dina Patil Estate, Block No. B-6, First floor, Station Road, Bhandup (West), Mumbai 400 078 Maharashtra (IN). **GADKARI, Parag, Narayan** [IN/IN]; 23/703 Anant, Vasant Vihar, Pokhran Road No.2, Thane (West) 400 607, Maharashtra (IN). **SHAH, Maya, Janak** [IN/IN]; Saujanya, 3RD N.S Road, Vallabh Nagar Society, Vile Parle (West), Mumbai 400 056, Maharashtra (IN). **SHAH, Janak, Ramanlal** [IN/IN]; Saujanya, 3RD N.S Road, Vallabh Nagar Society, Vile Parle (West), Mumbai 400 056, Maharashtra (IN).(74) Agent: **GANGULI, Prabuddha**; "Vision - IPR", 103B Senate, Lokhandwala Township, Akurli Road, Kandivali East, Mumbai 400 101, Maharashtra (IN).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,

[Continued on next page]

WO 03/105809 A1

(54) Title: MULTILAYER TABLETS CONTAINING THIAZOLIDINEDIONE AND BIGUANIDES AND METHODS FOR PRODUCING THEM

(57) Abstract: A novel patient-convenient, cost effective pharmaceutical composition, comprising of thiazolidinediones and biguanide for controlling hyperglycemia manufactured as multilayer tablet and its process of manufacturing, for immediate release of thiazolidinediones or thiazolidinediones and biguanide and prolonged release of the biguanide only, the tablet comprising of minimum two layers wherein one outer layer comprises of a mixture of excipients and thiazolidinediones or thiazolidinediones and biguanide allowing immediate release of thiazolidinediones or thiazolidinediones and biguanide respectively and the other layer arranged in contact with the immediate release layer which comprises of a novel composition of excipients and a minimum one or more non-biodegradable, inert polymer(s) and the biguanide allowing pH independent prolonged release of the biguanide up to a period of 8-12 hours. The tablets are for once a day dosing. The tablets may optionally be film coated or enrobed by soft gelatin ribbons for additional protection against oxidation, photodegradation, identification, ease of swallowing, taste masking and for aesthetic appeal without altering the dissolution profile.

15/101

CLAIMS.

We claim:

344

1. A process for the manufacture of multi-layered tablet dosage of antihyperglycemic pharmaceutical compositions for once a day administration comprising
 - a) preparing the novel granules formulation containing the biguanide or its pharmaceutically acceptable salts which is to be "prolonged released"
 - b) preparing the novel granules formulation containing the active pharmaceutical ingredients (API) or their pharmaceutically acceptable salts to be "immediate released";
 - c) screening and sizing the prepared granules ;
 - d) treating the screened and sized granules with lubricants ; and
 - e) compressing the granules to create the tablets containing the layers as desired.
2. The process as claimed in claim 1 wherein the group of biguanides used are Metformin, Buformin and Phenformin and their Pharmaceutical acceptable salts such as Metformin HCl.
3. The process as claimed in claim 1 wherein the APIs used in claim 1 belong to the group of thiazolidinediones, sulfonyl ureas, alpha - glucosidase inhibitor, aldose reductase inhibitor, statins compound, squalene synthesis inhibitor, fibrates, angiotensin converting enzymes inhibitor, LDL catabolism enhancers.
4. A process for the manufacture of composition as claimed in claim 1 wherein layer-selective immediate release of thiazolidinediones where the said thiazolidinediones is but not limited to Pioglitazone, Rosiglitazone, Troglitazone and their pharmaceutically acceptable salts thereof such as Pioglitazone HCl and are present in amount from about 5% to about 30% by weight of the corresponding layer.
5. A process as claimed in claim 1 wherein
 - a. The biguanide e.g. Metformin HCl is pulverized to particle size of less than 100 microns or less and it comprises atleast 48% and preferably over 50% of the formulation composition.
 - b. Metformin HCl is blended with non-biodegradable, inert polymer, blending carried out in mixers such as planetary mixers, octagonal blenders, V-blenders or rapid mixer granulators or fluid bed granulators.

18
102
345

- c. the API-polymer blend is wet granulated using a solvent optionally containing binders and plasticizers, in the presence of a granulation solvent being water or hydroalcoholic solution.
 - d. The granulated mass is dried followed by sizing using comminuting mill such as Fitz mill or oscillating granulator or any other equipment suitable for the purpose, with an appropriate mesh preferably around 1-mm mesh.
 - e. the granules thus produced are mixed with Talc, magnesium stearate and colloidal silicon dioxide.
6. A process as claimed in claim 1 wherein :
- The particle size of Pioglitazone HCl used is less than 30 microns.
 - the pioglitazone HCl is blended with fillers, disintegrants, binders, lubricants and permitted colours carried out in planetary mixer, octagonal blender, double cone blender, rotary mixer granulator, drum mixer, ribbon blender, fluid bed processor or any other suitable mixer.
7. A process as claimed in claim 5, wherein the non-biodegradable, inert polymers are selected from the group consisting of cellulose derivatives, (meth)acrylic acid co-polymers, Xanthan gum, Guar gum, Alginates and their acceptable salt thereof.
8. A process as claimed in claim 7, wherein the non-biodegradable, inert polymers are selected from a minimum of one or more cellulose derivative or combination of cellulose derivatives with (meth)acrylic acid co-polymers or combination of cellulose derivatives with alginates and /or (meth)acrylic acid co-polymers or combination of cellulose derivatives with Xanthan gum or combination of cellulose derivatives with guar gum.
9. A process as claimed in claim 7- 8, wherein the cellulose derivative is alkylcellulose and/or hydroxyalkylcellulose and/or carboxyalkylcellulose, the (meth)acrylic acid co-polymers are selected from esters of ethyl acrylate and methyl methacrylate, ethyl ammonium methacrylate and ethyl acrylate copolymers, ethylammonium methacrylate and methyl methacrylate copolymers, ethyl ammonium methacrylate and ethyl methacrylate copolymers, methacrylic acid and ethyl acrylate copolymers methacrylic acid and methyl methacrylate copolymers , alginate and their acceptable sodium and calcium salt.

17/103

340

10. A process for the manufacture of the compositions as claimed in claims 1,5,7 - 9 wherein the cellulose derivatives are selected from methylcellulose, ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and calcium carboxymethylcellulose are incorporated in amount of at least 35% by weight of the biguanide more preferably 40-65 % by weight of the biguanide.
11. A process as claimed in claims 1, 5, 7 - 10 wherein the binary combinations of the polymers are selected from combinations of hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose and hydroxyethylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose and sodium alginate; hydroxypropylmethylcellulose and Xanthan gum ; hydroxypropylmethylcellulose and guar gum; in the ratios ranging from about 1 : 0.01 to about 1 : 3.5.
12. A process as claimed in claims 1, 5, 7 - 10 wherein a combination of three polymers hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and methacrylic acid copolymer is used in ratios of about 1 : 0.01: 0.1 to about 1 : 3.5 : 0.5 respectively.
13. A process as claimed in claims 1, 5, 7 - 12 wherein the polymers used is at least 35% by weight of the biguanide most preferably 40-65 % by weight of the biguanide.
14. A process as claimed in claims 1, 5, 7 - 13 for the preparation of the antihyperglycemic pharmaceutical compositions in multi-layered/bi-layered tablet wherein the nominal viscosity at 20°C of a 2% w/w aqueous solution of hydroxypropylmethylcellulose used is not less than 3000cP, the nominal viscosity of a 1%w/w aqueous solution of Sodium alginate at 20°C is not less than 50cP and the nominal viscosity of a 1%w/w aqueous dispersion of guar gum is not less than 2000 cP.
15. A process as claimed in claims 1, 5, 7 - 13, wherein for the preparation of the antihyperglycemic pharmaceutical compositions in multi-layered/bi-layered tablet wherein the nominal viscosity at 25°C of a 1% w/w aqueous solution of hydroxypropylcellulose is not less than 1500cP; hydroxyethylcellulose is not less

18/104
347

- than 1500cP.; sodium carboxymethylcellulose is not less than 1500 cP and xanthan gum is not less than 1200 cP.
16. A process as claimed in claims 1, 4, 6 wherein the disintegrating agents are selected from the group comprising starch, sodium starch glycollate, crosscarmellose sodium, crosspovidone, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose.
 17. A process for the composition as claimed in claims 1-6, 16 wherein the immediate release layer containing a combination of thiazolidinediones and biguanides with the excipients and other formulation ingredients comprises about 5% to about 30% by weight of the thiazolidinediones and about 1 to about 10% of biguanides.
 18. A process according to claims 1 - 6 where Metformin HCl is in the range of 500mg -2000mg and Pioglitazone HCl equivalent to Pioglitazone is in the range of 15 - 60 mg.
 19. A process according to claims 1, 2, 5 wherein the granules of the biguanide prolonged release layer formed can be stored for prolonged period without change in compression characteristic.
 20. A process according to claim 1-19 wherein, the bilayer tablet formed has hardness in the range of about 6 to about 12 kg/ Sq. cm, low friability of <1% without capping.
 21. A process for the manufacture of composition as claimed in claims 1-20 wherein the layers of the tablet are parallel to each other.
 22. A process for the manufacture of composition as claimed in claims 1-20 wherein one layer is only partially covered by the next layer.
 23. A process according to claims 1- 22 wherein, the multilayer tablet is enrobed by soft gelatin ribbons for additional protection against oxidation, photodegradation, identification, ease of swallowing, taste masking and for aesthetic appeal without altering the dissolution profile.
 24. A process for manufacture of granules containing biguanide as or its pharmaceutically acceptable salts claimed in claims 1, 2, 5, 7 - 15, 18 - 19 capable of being compressed to a tablet dosage form with pH independent prolonged release of biguanide at the end of 1, 4, and 8 hours lies in the range of 25 - 45%, 50 - 80% and not less than 75% respectively.

1/9/05
3 48

25. A process for manufacture of granules containing active pharmaceutical ingredients (API) or their pharmaceutically acceptable salts claimed in claims 1, 3 – 4, 6, 16, 18 capable of being compressed to a tablet dosage form with immediate release of the same is not less than 80 % at the end of 30 minutes.
26. A pharmaceutical compositions in multi-layered tablet dosage form capable of layer-selective prolonged release of one active pharmaceutical ingredient (API) or APIs in the group of biguanides and layer-selective of immediate release of another API or APIs belonging to the group of thiazolidinediones, sulfonyl ureas, alpha - glucosidase inhibitor, aldose reductase inhibitor, statins compound, squalene synthesis inhibitor, fibrates, angiotensin converting enzymes inhibitor, LDL catabolism enhancers.
27. A pharmaceutical composition claimed in claim 26 in which the prolonged release pharmaceutical ingredient belongs to the group of biguanides and the intermediate release active pharmaceutical ingredient belongs to the group of thiazolidinediones and/or biguanides.
28. A composition as claimed in claim 26-27 wherein the immediate release API or APIs are present in an amount of from 5%-30% by wt..
29. A composition as claimed in claims 26-28 wherein the immediate release layer containing a combination of thiazolidinediones and biguanides with the excipients and other formulation ingredients comprises about 5% to about 30% by weight of the thiazolidinediones and about 1 to about 10% of biguanides.
30. A composition as claimed in claims 26-29 capable of layer-selective prolonged release of biguanides where the said biguanides is but not limited to Metformin, Buformin and Phenformin and their Pharmaceutical acceptable salts such as Metformin HCl.
31. A composition as claimed in any one of claims 26-30 wherein layer-selective immediate release of thiazolidinediones where the said thiazolidinediones is but not limited to Pioglitazone, Rosiglitazone, Troglitazone and their pharmaceutically acceptable salts thereof such as Pioglitazone HCl.
32. A composition as claimed in claims 26-31, wherein the prolonged release layer contain Metformin HCl and the immediate release layer contain Pioglitazone HCl.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 July 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/055009 A1(51) International Patent Classification⁷: A61J 3/07,
A61K 9/22

(21) International Application Number: PCT/IN02/00005

(22) International Filing Date: 11 January 2002 (11.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

37/MUM/2001	12 January 2001 (12.01.2001)	IN
323/MUM/2001	10 April 2001 (10.04.2001)	IN
324/MUM/2001	10 April 2001 (10.04.2001)	IN
326/MUM/2001	10 April 2001 (10.04.2001)	IN
325/MUM/2001	10 April 2001 (10.04.2001)	IN

(71) Applicant (for all designated States except US): SUN
PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
[IN/IN]; ACME PLAZA, ANDHERI-KURLA ROAD,
ANDHERI (EAST), 400059 MUMBAI (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHANGHVI,
Dilip, Shantilal [IN/IN]; SUN PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES LIMITED, ACME PLAZA, AND-
HERI-KURLA ROAD, ANDHERI (EAST), 400059
MUMBAI (IN). GANORKAR, Kirti, Wardhaman
[IN/IN]; SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES
LIMITED, ACME PLAZA, ANDHERI-KURLA ROAD,
ANDHERI (EAST), 400059 MUMBAI (IN). ZALA,
Yashoraj, Rupsinh [IN/IN]; SUN PHARMACEUTICAL
ADVANCED RESEARCH CENTER, BOMBAY COL-
LEGE OF PHARMACY BUILDING, 2ND FLOOR, C.S.T
ROAD, KALINA, SANTACRUZ (EAST), 400098 MUM-
BAI (IN). DHARMADHIKARI, Nitin, Bhalachandra
[IN/IN]; SUN PHARMACEUTICAL ADVANCED
RESEARCH CENTER, BOMBAY COLLEGE OF
PHARMACY BUILDING, 2ND FLOOR, C.S.T ROAD,
KALINA, SANTACRUZ (EAST), 400098 MUMBAI (IN).
KHANNA, Satish, C [CH/CH]; KHANNA PHARMA
CONSULTANTS, SPITZACKERSTRASSE 6, 4103,
BOTTMINGEN, CH-4103 BASLE (CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for the fol-
lowing designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY,

[Continued on next page]

(54) Title: SPACED DRUG DELIVERY SYSTEM

(57) Abstract: The present invention provides to a method of administration of two or more therapeutically active agents comprising orally administering to a patient a spaced drug delivery system wherein the time of release of the two or more therapeutically active agents is designed to provide desired control on the disease condition. The present invention also provides a method of administration of two or more therapeutically active agents comprising orally administering to a patient a spaced drug delivery system at a specified time prior to food intake by the patient. The present invention further provides a spaced drug delivery system that releases two or more antidiabetic agents at different times after oral administration, for the treatment of diabetes mellitus or conditions associated with diabetes mellitus. More particularly, the present invention provides a spaced drug delivery system that immediately releases one or more antidiabetic agents after oral administration of the system, and releases as a pulse one or more antidiabetic agents in a reliable manner at about a predetermined time after oral administration of the system.

21
107
350

We claim –

1. A method of administration of two or more therapeutically active agents comprising orally administering to a patient a spaced drug delivery system, wherein at least one first therapeutically active agent is released immediately upon oral administration of the spaced drug delivery system, and at least one second therapeutically active agent is released as a pulse at a predetermined time after oral administration, wherein the two or more therapeutic agents act on the disease condition by similar or dissimilar, but complementary mechanisms, to control the symptoms of the disease, or a measurable indicator of the disease condition, and further wherein the time of release of the two or more therapeutically active agents is designed to provide desired control on the disease condition.
2. A method of administration of two or more therapeutically active agents comprising orally administering to a patient a spaced drug delivery system at a specified time prior to food intake by the patient, wherein at least one therapeutically active agent is released immediately upon oral administration of the spaced drug delivery system and at least one therapeutically active agent is released as a pulse after a delay at about the time when food is taken.
3. A method of administration of two or more therapeutically active agents as claimed in claim 1 or 2, wherein the two or more therapeutically active agents are therapeutically active antidiabetic agents.
4. A spaced drug delivery system designed to provide desired control on the disease condition, comprising
 - a. a first composition comprising one or more first therapeutically active agent(s), and
 - b. a second composition comprising one or more second therapeutically active agent(s),wherein at least one first therapeutically active agent is released immediately upon oral administration of the spaced drug delivery system, and at least one second therapeutically active agent is released as a pulse at a predetermined time after oral administration, wherein the two or more therapeutic agents act on the disease condition by similar or dissimilar, but complementary mechanisms, to control the symptoms of the disease, or a measurable indicator of the disease condition, and further wherein the time of release of the two or more therapeutically active agents is designed to provide desired control on the disease condition.
5. A spaced drug delivery system for the treatment of diabetes mellitus or conditions associated with diabetes mellitus, comprising -

22/108
351

- a. a first composition comprising one or more therapeutically active antidiabetic agent(s), which is/are released as a pulse after a delay, and
 - b. a second composition comprising one or more therapeutically active antidiabetic agent(s), which is/are released immediately upon oral administration of the spaced drug delivery system.
- 5
6. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the first composition is a timed pulse release composition that releases as a pulse an antidiabetic agent after a predetermined time spacing or interval after oral administration of the spaced drug delivery system.
 - 10 7. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the antidiabetic agent in the first composition is a biguanide antidiabetic agent, and the antidiabetic agent in the second composition is a sulfonyl urea.
 8. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the antidiabetic agents in the first composition are selected from the group consisting of an alpha glucosidase inhibitor, a thiazolidinedione, and an insulin secretagogue; and the antidiabetic agent in the second composition is an insulin secretagogue; further wherein the insulin secretagogues, if present in both first and second compositions, are not the same.
 - 15
 9. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the antidiabetic agent in the first composition is a biguanide antidiabetic agent, and the antidiabetic agent in the second composition is selected from the group consisting of insulin secretagogue and a thiazolidinedione, optionally in combination with an alpha glucosidase inhibitor.
 - 20
 10. A spaced drug delivery system as claimed in claim 5, wherein the antidiabetic agent in the first composition is a biguanide antidiabetic agent, and the antidiabetic agent in the second composition is an alpha glucosidase inhibitor.
 - 25
 11. A spaced drug delivery system as claimed in claim 7 comprising metformin hydrochloride and glipizide in a weight ratio ranging from 250:1 to 50:1.
 12. A spaced drug delivery system as claimed in claim 11 comprising metformin hydrochloride in an amount ranging from about 200mg to about 1.5gm, and glipizide in an amount ranging from about 2mg to about 15mg.
 - 30
 13. A spaced drug delivery system as claimed in claim 7, comprising metformin hydrochloride and glibenclamide in a weight ratio ranging from 250:1 to 50:1.
 14. A spaced drug delivery system as claimed in claim 13, comprising metformin hydrochloride and glibenclamide in a weight ratio of 100:1.

23 109
352

15. A spaced drug delivery system as claimed in claim 7, comprising metformin hydrochloride in an amount ranging from about 200mg to about 1.5gm, and glibenclamide in an amount ranging from about 1mg to about 10mg.
- 5 16. A spaced drug delivery system as claimed in claim 4 comprising a timed pulse release composition comprising a core composition comprising one or more therapeutically active antidiabetic agents, a swelling agent, and optionally water soluble compound(s) for inducing osmosis, and a coat composition comprising one or more film forming polymers, wherein upon swelling of the core the coat ruptures and releases the therapeutically active agent in a reliable manner at about a predetermined time after oral administration of the composition.
- 10 17. A spaced drug delivery system as claimed in claim 16 wherein the timed pulse release composition is optimized as follows:
- a. the core composition is capable of swelling at a desired rate to a sufficient extent,
 - b. the coat composition has the desirable film strength, plasticity, and water permeability, and
 - c. the amount of coat composition applied is adjusted,
- such that upon swelling of the core the coat ruptures and releases as a pulse the therapeutically active agent in a reliable manner at about the predetermined time after oral administration of the composition wherein the reliable manner of rupture comprises rupturing of 36 tablets out of a total of 36 tablets at about the predetermined time, when tested by subjecting the tablets to USP dissolution test using an aqueous media at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, in a USP Type I or Type II apparatus at an rpm selected from the range of about 50 rpm to about 100 rpm.
- 20 18. A spaced drug delivery system as claimed in claim 17 wherein the predetermined time is in the range from about 1 hr to about 4 hr, and the 36 out of the 36 tablets rupture within $\pm 50\%$ of the predetermined time.
- 25 19. A spaced drug delivery system as claimed in claim 18 wherein the predetermined time is about 70 min.
- 30 20. A spaced drug delivery system as claimed in claim 19, wherein the "release of therapeutically active agent as a pulse" comprises release of not more than 10% of the active ingredient at 45 min and at least 70% of the active ingredient at 2 hrs when tested by subjecting the tablets to USP dissolution test using pH 6.8 buffer at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, in a USP Type II apparatus at an rpm of 75.

24/110

350
533

21. A spaced drug delivery system as claimed in claim 16, wherein the swelling agent is selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crosslinked polyvinylpyrrolidone and sodium starch glycolate.
22. A spaced drug delivery system as claimed in claim 21, wherein the core further comprises a wicking agent.
23. A spaced drug delivery system as claimed in claim 22, wherein the wicking agent is selected from microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide.
24. A spaced drug delivery system as claimed in claim 23, wherein the core further comprises starch.
25. A spaced drug delivery system as claimed in claim 16, wherein the film forming polymers in the coat comprise a mixture of a water insoluble polymer and a water soluble polymer.
26. A spaced drug delivery system as claimed in claim 25, wherein the water insoluble polymer is ethyl cellulose and the water soluble polymer is hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).
27. A spaced drug delivery system as claimed in claim 26, wherein the predetermined time of release is about 70 min and the weight ratio of ethyl cellulose to hydroxypropyl methylcellulose is in a range from about 6:3 to about 9:3.
28. A spaced drug delivery system as claimed in claim 26, wherein the core is coated to a weight gain of about 5% to about 10%.
29. A spaced drug delivery system as claimed in claim 27, wherein the core is coated to a weight gain of about 9% to about 10%.
30. A spaced drug delivery system as claimed in claim 17 wherein the predetermined time is in the range of about >4 hr to about 12 hr, the 36 out of the 36 tablets rupture within $\pm 25\%$ of the predetermined time.
31. A method for treating diabetes mellitus or conditions associated with diabetes mellitus in a human, which method comprises administering a spaced drug delivery system claimed in claim 5 or 6.

- Disminución de trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral.
- Paso de fármacos a través de barreras fisiológicas poco permeables como, por ejemplo, la piel.
- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.

Frente a estas ventajas, también se pueden señalar las siguientes desventajas:

- Reducción en la cantidad de principio activo absorbido por vía oral, particularmente en aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Posibilidad de una sobredosificación por alteración del sistema de liberación.
- Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo período de tiempo.

Una revisión de la literatura permite concluir que las formas de liberación controlada pueden suponer, en muchos casos, una notable ventaja, la cual debe ser demostrada, frente a las formulaciones clásicas. Por otro lado, también pueden presentarse desventajas, cuya ausencia debe ser igualmente demostrada.

8.1. Sistemas de liberación controlada

8.1.1. Mecanismos implicados en la liberación controlada

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación.

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación:

- a) Sistemas monolíticos o matriciales.
- b) Sistemas reservorio.
- c) Sistemas activados por el disolvente
- d) Sistemas controlados químicamente.

A) Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o de suspensión. Según la

estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

1. Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están compuestos por matrices de carácter hidrófobo o hidrófilas.

El tratamiento matemático de la cinética de liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales es complejo, pero es posible obtener expresiones sencillas que se cumplen hasta que se ha liberado aproximadamente un 60% del principio activo:

$$Q_t = 2 \cdot S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}}$$

$$\frac{dQ_t}{dt} = S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D}{\pi \cdot t}}$$

[8.1]

[8.2]

donde Q_t es la cantidad de medicamento liberado para un tiempo t ; S , la superficie del sistema; C_0 , la concentración inicial de medicamento, y D , su coeficiente de difusión en el medio considerado.

Como se puede apreciar a la vista de la ecuación 8.1, una representación de la raíz cuadrada del tiempo frente a la cantidad de principio activo liberado, da lugar a una línea recta, siempre que los restantes factores permanezcan constantes. La forma geométrica del sistema desempeña un importante papel en el perfil de liberación; para sistemas con igual superficie, la forma en film es la que presenta una liberación más lenta, mientras que la forma esférica posee una liberación más rápida, tal como se puede observar en las curvas de la figura 8.4.

Si el principio activo se encuentra en la matriz polimérica en forma de suspensión, la cinética de liberación puede expresarse mediante la siguiente ecuación, en la que C_m es el coeficiente de solubilidad en la membrana:

$$Q_t = S \sqrt{2 \cdot D \cdot C_0 \cdot C_m} \cdot t$$

[8.3]

2. Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros.

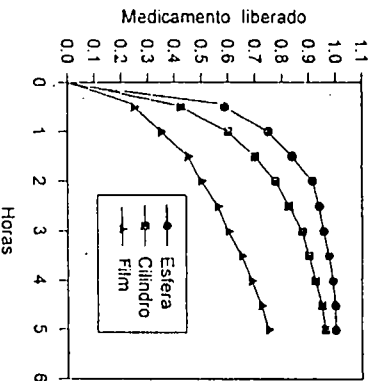


FIGURA 8.4. Influencia de la forma geométrica sobre el perfil de liberación de un principio activo incluido en un sistema matricial homogéneo.

Si el medicamento se encuentra incorporado en cantidades pequeñas y es soluble en el medio que penetra en el sistema, entonces su liberación puede ser expresada por la siguiente ecuación:

$$Q_t = 2 \cdot C_0 \sqrt{\frac{D_a \cdot \epsilon \cdot t}{\tau \cdot \pi}} \quad [8.5]$$

donde D_a es el coeficiente de difusión; ϵ , la porosidad; y τ , la tortuosidad de los poros. El parámetro "tortuosidad" es la fracción de la matriz que se encuentra en forma de poros o canales a través de los que puede penetrar el disolvente y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el principio activo, por lo que será igual a la porosidad inicial más la porosidad resultante de la liberación del medicamento al medio de disolución. Si A es la cantidad de principio activo por unidad de volumen y l/p es el recíproco de la densidad del medicamento, entonces:

$$\epsilon = \xi_0 + A (l/p) \quad [8.5]$$

Puesto que en la mayoría de los casos ϵ es muy superior a ξ_0 se puede establecer que:

$$\epsilon = A/p \quad [8.6]$$

El término "tortuosidad" tiene en cuenta la influencia del recorrido de la difusión debido a la ramificación de los poros, por lo que la tortuosidad tiende a disminuir la cantidad de principio activo liberado y por ello aparece en el denominador de la ecuación 8.4. Un canal recto y sin ramificaciones tiene una tortuosidad de 1, pero en la práctica son frecuentes los valores de 2 o 3. Para algunos sistemas el valor de la tortuosidad es muy elevado y, en estos casos, la ecuación 8.4 no es válida para describir el proceso de liberación del principio activo y es necesario estudiar con más detalle el sistema para establecer los factores que controlan la permeabilidad de la matriz.

Cuando el medicamento se encuentra en la matriz polimérica a una concentración superior al coeficiente de solubilidad, la cinética de liberación viene expresada por la siguiente ecuación:

$$Q_t = S \cdot \sqrt{\frac{D_a \cdot \epsilon}{\tau} \cdot C_a^s (2C_0 - \epsilon C_a^s) \cdot t} \quad [8.7]$$

B) Sistemas reservorio

Están constituidos por un reservorio de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión. Esquemáticamente, el modelo implica la existencia de dos capas de difusión, una en el interior del reservorio y otra en el exterior, y separadas por una membrana (figura 8.5).

Se puede establecer que la permeabilidad P de cada capa es igual a:

$$P = \frac{1}{R} \quad P = \frac{D \cdot K}{h} \quad [8.8]$$

donde D es el coeficiente de difusión del medicamento en cada capa; K , el coeficiente de reparto del medicamento entre la capa acuosa y la membrana; y h , el espesor de la capa. La cantidad de medicamento liberado viene expresada por la siguiente ecuación:

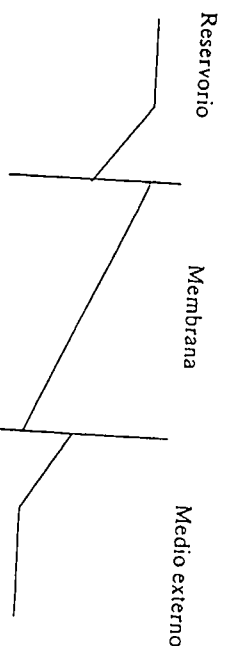


FIGURA 8.5. Liberación de un principio activo a partir de un sistema tipo reservorio.

$$Q_t = S \frac{D_m \cdot D_a}{h_m \cdot D_a + 2 \cdot h_a \cdot D_m} \cdot C_a^s \cdot t \quad [8.9]$$

donde C_a^s es el coeficiente de solubilidad del principio activo.

Cuando la resistencia que ofrece la membrana supera en más de diez veces la resistencia ofrecida por la capa de difusión acuosa, entonces la anterior ecuación se puede simplificar, obteniéndose:

$$Q_t = S \frac{K \cdot D_m}{h_m} C_a^s \cdot t \quad [8.10]$$

En cuyo caso, la liberación del principio activo viene controlada por la membrana.

Si la resistencia de la capa de difusión acuosa es superior a la de la membrana, la ecuación 8.9 se simplifica y se obtiene:

$$Q_t = S \frac{D_m}{2h_m} C_a^s \cdot t \quad [8.11]$$

Para esta situación, el proceso de liberación viene condicionado por el proceso de difusión del medicamento en la capa acuosa.

C) Sistemas activados por el disolvente

El ejemplo más característico en Tecnología Farmacéutica es aquel en el que la liberación de un principio activo viene controlada por la presión osmótica. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico, rodeado de una membrana permeable al agua, que se encuentra en el exterior del sistema.

El perfil de liberación que se obtiene es trifásico y se observa un periodo inicial o de latencia durante el cual va aumentando la velocidad de liberación del principio activo, un segundo periodo de liberación constante, y un tercer periodo de liberación decreciente. En la fase de liberación constante, la velocidad con que se lleva a cabo el proceso puede expresarse por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S}{h_m} \cdot K \cdot \pi_s \cdot C_a^s \quad [8.12]$$

En ella, S es la superficie de la membrana de espesor h_m ; K , una constante dependiente de la permeabilidad del polímero formador de la membrana; π_s es la presión osmótica debida a la solución saturada creada en el núcleo, y C_a^s la solubilidad en agua del principio activo. Por otra parte, el valor de π_s se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$\pi_s = i \cdot R \cdot T \cdot \frac{C_a^s}{M} \quad [8.13]$$

donde i es el factor de Van't Hoff; R , la constante de los gases; T , la temperatura absoluta, y M , el peso molecular. Combinando las ecuaciones 8.12 y 8.13 se obtiene:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S}{h_m} \cdot K \cdot i \cdot R \cdot T \cdot \frac{(C_a^s)^2}{M} \quad [8.14]$$

Para un sistema de dimensiones y características de permeabilidad determinadas, la velocidad de liberación constante es proporcional al cuadrado del coeficiente de solubilidad del principio activo e inversamente proporcional a su peso molecular.

Un segundo tipo de sistemas activados por el disolvente está constituido por aquellos en los que la liberación del principio activo está modulado por la velocidad de hinchamiento del polímero. Cuando un polímero está reticulado, bien químicamente por uniones covalentes o físicamente a través del entramado de la formación cristalina, su hinchamiento, en presencia de un vehículo acuoso, continuará hasta que se alcanza un estado de equilibrio en el que se igualan las fuerzas de hinchamiento osmótico y elástica. Dependiendo de la magnitud relativa de la velocidad de hinchamiento del polímero y de la velocidad de difusión del principio activo, es posible obtener diferentes perfiles de liberación. En el caso en el que el reordenamiento del polímero, al penetrar el solvente, se produzca de forma más rápida que la difusión del principio activo, la cinética de liberación será función de la raíz cuadrada del tiempo.

En el caso de otros polímeros, su hidratación se hace de forma más lenta y el hinchamiento es más limitado. En estos sistemas, la penetración del disolvente provoca un fenómeno de transición de fases, ya que el polímero pasa de una estructura vítre a otra de tipo caucho.

La lenta reordenación de las cadenas poliméricas, en presencia de las moléculas del solvente, conduce a perfiles de liberación no fickianos, y son particularmente interesantes aquellos casos en que existe una relación lineal entre el tiempo y la

velocidad de liberación del principio activo y la situación del frente de hinchamiento.

Para analizar estas situaciones, se recurre frecuentemente a expresar la fracción de principio activo liberado por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{Q_t}{Q_0} = K \cdot t^n \quad [8.15]$$

Cuando n es igual a 0,5, el proceso de liberación transcurre de acuerdo con un mecanismo fickiano mientras que para el caso en que n sea igual a 1 tiene lugar según una cinética de orden 0 o de liberación constante, hecho que se desea frecuentemente en un sistema de liberación controlada.

En la figura 8.6 se recoge el perfil de liberación de un principio activo incluido en un film de polihidroxiethyl metacrilato. Para tiempos elevados se observa una relación lineal entre la fracción de principio activo liberado y la raíz cuadrada del tiempo. (liberación según un mecanismo fickiano), mientras que para tiempos cortos, la no existencia de linealidad indica una liberación según un mecanismo no fickiano y únicamente cuando el hidrogel está suficientemente hidratado, se produce una relajación de las cadenas del polímero que permitirá la liberación del principio activo según un mecanismo fickiano.

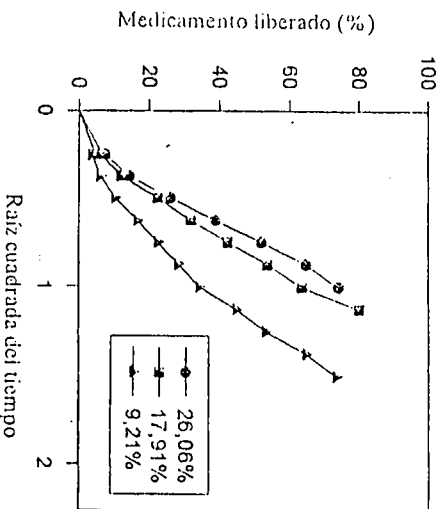


Figura 8.6. Efecto del contenido en clorhidrato de itamina sobre su liberación a partir de un film de polihidroxiethyl metacrilato en estado vítreo.

En la figura 8.7 se puede observar cómo el alcohol polivinílico, con temperatura de transición vítrea sobre los 85 °C, pasa a menos de 37 °C cuando está en agua del sistema es superior al 8%. Esta transición de fases provoca la relajación de las cadenas poliméricas, que adquieren gran movilidad y permitiendo la difusión del soluto.

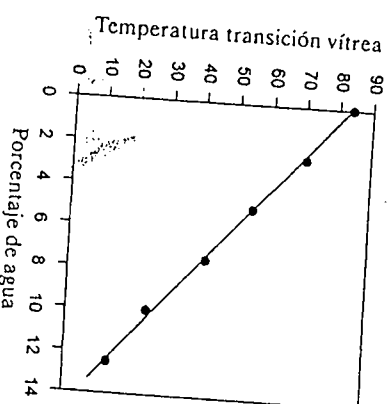


Figura 8.7. Relación entre la temperatura de transición vítrea de un alcohol polivinílico relajado y su contenido en agua.

D) Sistemas controlados químicamente

Son aquellos en los que la liberación de un principio activo está controlada por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles en un polímero, o bien por una ionización o protonización.

Dentro de estos sistemas es conveniente diferenciar aquellos que están constituidos por polímeros capaces de escindirse, química o enzimáticamente, en pequeños fragmentos que son eliminados del organismo por las vías habituales de excreción (polímeros biodegradables), de aquellos otros en los que el polímero sufre una protonización o ionización previa a su disolución, pero no se originan fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser eliminados del organismo.

De acuerdo con Heller, los mecanismos de bioerosión pueden ser agrupados en los tipos conocidos con los nombres de tipo I, II, III (figura 8.8).

— **Bioerosión tipo I.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidrosolubles que forman un retículo tridimensional; mientras el retículo permanece intacto, el sistema es insoluble, pero cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, aumenta de volumen hasta un nivel que está condicionado por el grado de reticulación. Estos sistemas se erosionan por reacciones hidrolíticas.

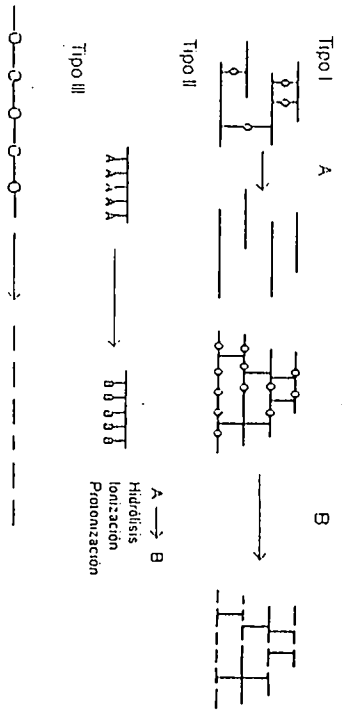


FIGURA 8.8. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.

cas que pueden tener lugar entre las cadenas poliméricas que forman el entramado (tipo IA) o bien en las cadenas poliméricas (tipo IB). A medida que las cadenas se fragmentan, disminuye la densidad de reticulación y el sistema puede captar una nueva cantidad de agua hasta que el grado de reticulación desciende a un punto en el que el sistema se desintegra y disuelve completamente.

Estos sistemas tienen dos importantes limitaciones: por una parte, puesto que las reacciones que conducen a la hidrólisis de las cadenas poliméricas dan lugar a un aumento del volumen, su uso queda limitado a aquellos casos en los que no es importante una estabilidad dimensional del sistema. En segundo lugar, y tal vez ello constituye la limitación más importante, la matriz polimérica es permeable al agua y, por ello, la hidrosolubilidad del principio activo desempeña un papel importante, ya que agentes terapéuticos que posean un bajo peso molecular y una notable hidrosolubilidad, no serán retenidos por estos sistemas, ni aun cuando su erosión sea lenta.

— **Bioerosión tipo II.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidrofóbicas que se convierten en hidrosolubles como consecuencia de una ionización, protonización o hidrólisis de cadenas laterales. En este tipo de bioerosión, no tiene lugar una modificación significativa del peso molecular del polímero, por lo que no es eliminable a través de las vías de excreción.

— **Bioerosión tipo III.** Se produce sobre moléculas hidrofóbicas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas poliméricas. La gran mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada, sufren una bioerosión de acuerdo con el mecanismo expuesto.

La liberación de principios activos a partir de polímeros bioerosionables puede tener lugar por cualquiera de los mecanismos que se recogen en la figura 8.9.

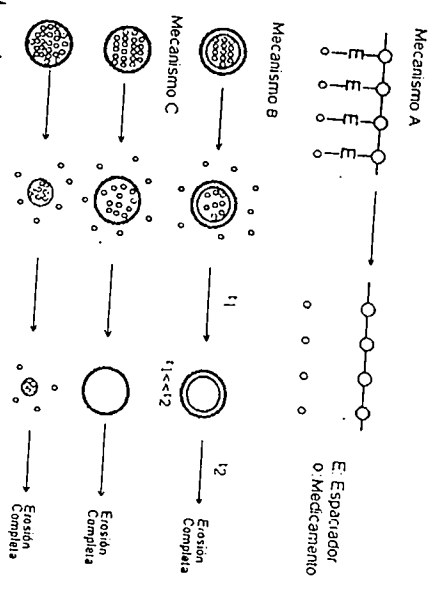


FIGURA 8.9. Mecanismos de liberación de un principio activo a partir de polímeros bioerosionables.

En el mecanismo A, el principio activo se encuentra unido covalentemente a las cadenas poliméricas a través de un espaciador E, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el principio activo del sistema polimérico. En fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica a pequeñas moléculas.

En el mecanismo B, el principio activo se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica que permite controlar la liberación del principio activo. Evidentemente, tiene lugar la difusión del principio activo a partir de la matriz polimérica y, primeramente cuando ha transcurrido este proceso (durante un tiempo t_1), tiene lugar la bioerosión de la membrana (que se produce durante un tiempo t_2). Mediante un adecuado control de la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0 (velocidad de liberación constante) y no resulta necesaria una intervención quirúrgica para retirar el implante, gracias al carácter biodegradable de la membrana y matriz polimérica.

El mecanismo C puede presentar dos modalidades: en la primera el principio activo está uniformemente repartido en una matriz polimérica y el proceso de liberación se realiza por difusión del principio activo. Una vez que se ha liberado el principio activo, tiene lugar la biodegradación de la matriz polimérica para dar lugar a pequeñas moléculas fácilmente eliminables del organismo. En la segunda modalidad, el proceso de liberación del principio activo viene controlado por la erosión de la matriz polimérica.

Para los polímeros que sufren este mecanismo de bioerosión pueden presentarse dos situaciones: para algunos, la erosión sólo afecta a la superficie del sistema, manteniéndose la integridad tanto física como química en su interior (bioerosión heterogénea), por el contrario, otros polímeros sufren no sólo una bioerosión

en su superficie, cuando se ponen en contacto con un fluido acuoso, sino también en su interior, lo cual determina que el disolvente penetre más fácilmente en el sistema (bioerosión homogénea).

En el caso de una bioerosión heterogénea que sea una lámina de superficie S y con un contenido inicial de principio activo C_0 , la velocidad de liberación se puede establecer mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = A \cdot B \cdot C_0 \quad [8.17]$$

donde B es la velocidad de degradación del polímero (cm/s). La integración de esta ecuación conduce a la siguiente expresión:

$$Q = A \cdot B \cdot C_0 \cdot t \quad [8.18]$$

La fracción de principio activo liberado a un tiempo t sería:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{t}{t_\infty} \quad [8.19]$$

Si se trata de una forma esférica, la ecuación obtenida sería:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{t}{t_\infty}\right)^3 \quad [8.20]$$

En el caso de un sistema que sufre una bioerosión homogénea, la liberación del principio activo se realiza por una combinación de un proceso de difusión y erosión. Si se parte de la existencia de una proporcionalidad entre la permeabilidad P del polímero y el número de uniones lábiles N existentes, se obtiene:

$$\frac{P}{P_0} = \frac{N}{N-Z} \quad [8.21]$$

En la ecuación, P_0 es la permeabilidad inicial, y P , la permeabilidad después de que se rompan Z uniones lábiles. Por otro lado, si se considera que el proceso de ruptura de uniones lábiles se realiza de acuerdo con una cinética de orden 1, se puede establecer la siguiente ecuación:

$$\frac{dZ}{dt} = k \cdot (N - Z) \quad \ln \frac{N}{N-Z} = k \cdot t \quad [8.22]$$

Sustituyendo en la ecuación 8.22, se obtiene:

$$P = P_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

La velocidad de difusión de un soluto en una matriz puede conocerse a través de la siguiente ecuación: [8.23]

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P \cdot C_\infty}{t}}$$

El primer miembro de la ecuación es la velocidad de difusión; C_∞ es la concentración a tiempo infinito, y P es igual a $k \cdot D$. Combinando las ecuaciones 8.23 y 8.24, se obtiene, finalmente: [8.24]

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P_0 \cdot e^{-k \cdot t} \cdot C_\infty}{t}} \quad [8.25]$$

La figura 8.10 muestra los perfiles de liberación teóricos para un sistema en el que el control de liberación de un principio activo se realiza por un efecto combinado de difusión y erosión.

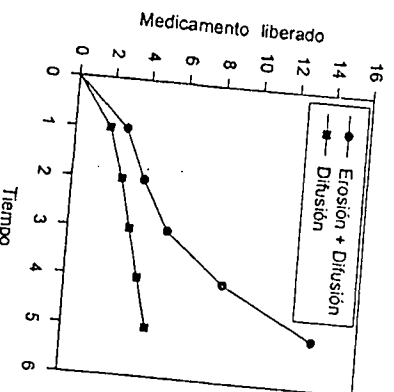


FIGURA 8.10. Curvas teóricas de liberación de un principio activo a partir de un film, según un mecanismo de difusión y un mecanismo de difusión más erosión.

Al principio se observa un perfil de liberación sensiblemente igual al que corresponde a un proceso de difusión, pero a medida que se va produciendo la hidrólisis del polímero aumenta su permeabilidad y se incrementa de forma notable la cantidad de principio activo liberado.

8.1.2. Sistemas orales de liberación controlada

La mayoría de los sistemas orales de liberación controlada son sólidos, aunque también se han introducido algunos sistemas líquidos. Según Gupta y Robinson se puede realizar una clasificación de estos sistemas atendiendo no sólo a los mecanismos implicados en el proceso de liberación del principio activo, sino también tomando en consideración algunos elementos de la fisiología del aparato digestivo. Combinando ambos aspectos, se puede establecer la siguiente clasificación:

- Sistemas con liberación continua del principio activo
- Sistemas con liberación continua del principio activo, pero con tránsito gastrointestinal retardado.
- Sistemas con liberación diferida.

A) Sistemas con liberación continua de principio activo

Son aquellos que tienen por finalidad proporcionar el principio activo, en la zona de absorción, a una velocidad conocida y predeterminada. De acuerdo con el mecanismo de liberación implicado se pueden considerar los siguientes sistemas:

1. Sistemas osmóticos

El sistema osmótico Oros constituye el que ha alcanzado mayor popularidad y, tal y como se aprecia en la figura 8.11, está constituido por un núcleo osmótico en el que intervienen el principio activo, agentes osmóticos como el cloruro sódico, el potasio o el manitol, y excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes, etc. El control de la liberación se realiza por medio de una membrana semipermeable que permite el paso de agua desde el exterior del sistema, constituida a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa, políesteres, etc., así como de plastificantes y estabilizadores. La permeabilidad de la membrana se controla en función del polímero utilizado y de su espesor (en general entre 0,1 y 0,2 micrómetros).

La salida del principio activo al exterior se realiza a través de un orificio practicado en la membrana polimérica, una vez que ha penetrado agua al núcleo osmótico.

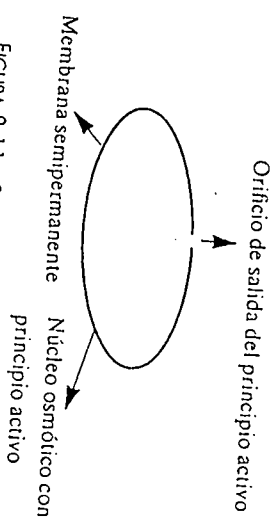


FIGURA 8.11. Sistema osmótico Oros.

Los factores que controlan la velocidad de liberación del principio activo son esencialmente:

- **Solubilidad del principio activo.** Si es poco soluble, la presión osmótica es insuficiente para originar un flujo efectivo, mientras que si la solubilidad es muy elevada, la fase de liberación a velocidad constante transcurrirá durante un periodo de tiempo muy corto. La resolución de estos problemas requiere, tratándose de principios activos poco solubles, el empleo de una adecuada proporción de agentes osmóticos que se incorporen al núcleo, mientras que si la solubilidad es elevada, se recurre al empleo de sales del principio activo que posean una adecuada solubilidad.
- **Naturaleza de la cubierta.** La cubierta debe permitir la entrada de líquido acuoso al interior del comprimido osmótico, y la velocidad con que se realiza este proceso depende de numerosos factores, como el espesor de la cubierta, el tipo de polímero empleado, el método utilizado en la formación de la cubierta, la presencia y naturaleza de agentes plastificantes, etc.
- **Diámetro del orificio.** En función de las características de solubilidad del principio activo y de la naturaleza de los restantes componentes del núcleo osmótico, existe un intervalo de tamaño de orificio dentro del cual el proceso de liberación del principio activo se realiza de forma constante, una vez que se ha alcanzado un estado de equilibrio que requiere un tiempo de 1 a 2 horas.

El sistema Oros que se acaba de describir tiene la limitación de no ser aplicable para principios activos muy hidrosolubles o poco solubles. Para estos medicamentos se ha ideado un sistema osmótico conocido con el nombre de Oros *Pull*. Como se puede apreciar en la figura 8.12, este sistema está constituido por un reservorio superior que contiene el principio activo, y otro inferior que constituye el núcleo osmótico. Ambos compartimentos están separados por una membrana flexible. Con la entrada del fluido acuoso, el principio activo se dispersa o disuelve, mientras que en el compartimento inferior se crea una presión osmótica que actúa sobre la membrana flexible, provocando la salida del principio activo al exterior.

rior. Como ejemplo de principio activo hidrosoluble que ha sido incluido en este sistema se puede citar el clorhidrato de procaína, mientras que como principio activo poco soluble se puede mencionar el nifedipino, que ha sido comercializado en forma de comprimido osmótico con 30 mg del indicado principio activo.

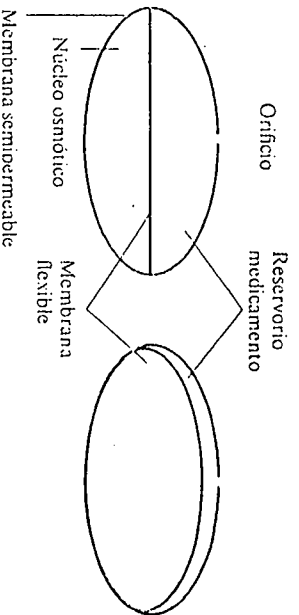


FIGURA 8.12. Sistema osmótico Oros Push-Pull.

En la figura 8.13 se muestra, a título de ejemplo, la excelente constancia de los niveles plasmáticos de nifedipino obtenidos cuando se administra este principio activo en un sistema Oros, una vez al día, frente a la administración de cápsulas convencionales, cada 8 horas.

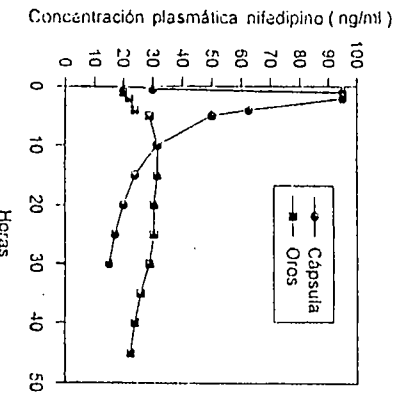


FIGURA 8.13. Niveles plasmáticos de nifedipino obtenidos tras la administración de 30 mg en una cápsula y en un sistema Oros.

2. Sistema con membrana microporosa

Está constituido por un comprimido, que contiene el principio activo do de una cubierta polimérica gastroresistente, como por ejemplo un copolímero de polivinilo y acetato de polivinilo. Esta cubierta contiene una proporción de sustancias, como el laurilsulfato sódico, que al disolverse en el medio gástrico, produce la aparición de pequeños poros, tal como puede observarse en la figura 8.14. Modificando la proporción del agente formador de poros, se puede conseguir una liberación lenta o rápida del principio activo.

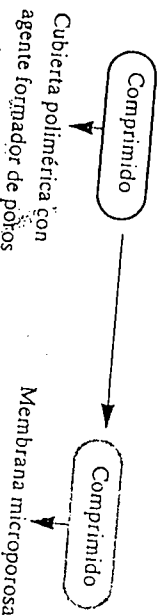


FIGURA 8.14. Comprimido con membrana microporosa.

Una modificación de este sistema se puede emplear para liberar en el intestino los principios activos que se degradan en el medio ácido del estómago. En este caso, la cubierta que rodea al núcleo comprimido está constituida por polímeros insolubles en el medio ácido del estómago (como la etilcelulosa y el ftalato de hidroxietilcelulosa). Al llegar al intestino, se disuelve el segundo polímero mencionado y queda una membrana porosa que permite la liberación del principio activo (figura 8.15).

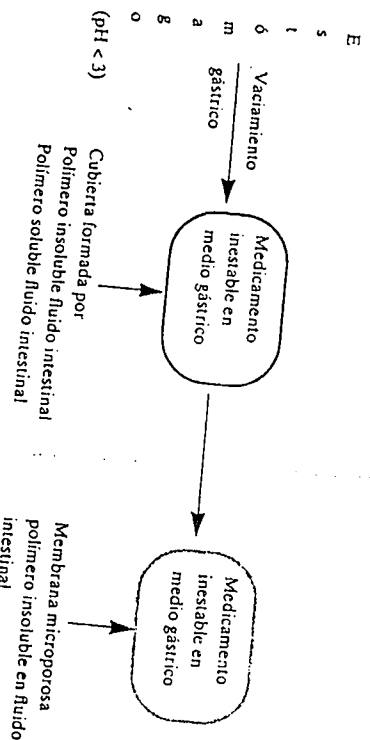


FIGURA 8.15. Esquema de un comprimido con cubierta microporosa para la liberación de un principio activo en el medio gástrico.