



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 412**

51 Int. Cl.:
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05075190 .8**
96 Fecha de presentación : **26.02.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1600154**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

54 Título: **Forma de dosificación osmótica de liberación prolongada.**

30 Prioridad: **06.03.1998 US 77133 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

73 Titular/es: **ALZA CORPORATION**
1900 Charleston Road
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Edgren, David E;**
Li, Shu;
Bhatti, Gurdish, K;
Wong, Patrick, S.L. y
Skluzacek, Robert, R.

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 357 412 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**ÁMBITO DE LA INVENCÓN**

5 Esta invención se refiere a una forma de dosificación novedosa y terapéuticamente útil. Más en concreto, la invención se refiere a una forma de dosificación que administra una dosis de fármaco de manera prolongada y con liberación lineal para un tratamiento indicado. Específicamente, la invención se refiere a una forma de dosificación que comprende una formulación medicamentosa envuelta por dos paredes, actuando la formulación y las paredes conjuntamente para brindar las características de administración del fármaco, a saber: de manera prolongada y con liberación lineal no descendente. Además, la invención se refiere a un método de administración de la forma de dosificación a fin de brindar una dosis de medicamento o fármaco para tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

10 Con el fin de aumentar la eficacia del tratamiento farmacológico y de reducir los posibles efectos secundarios sistémicos, se han realizado muchos intentos de suministrar fármacos de manera controlada a pacientes humanos. Las ventajas de las formas de dosificación con liberación controlada son bien conocidas en el ámbito de las ciencias farmacéuticas y médicas. Los beneficios terapéuticos de la liberación controlada incluyen la capacidad farmacocinética de mantener un nivel preplanificado de un fármaco en sangre, siendo administrado dicho fármaco a lo largo de un período de tiempo comparativamente más largo. Los beneficios terapéuticos incluyen asimismo un aumento simultáneo del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y una reducción del número de dosis de fármaco que se administran a dicho paciente.

15 Las técnicas conocidas hasta ahora en este campo del conocimiento ponían a la disposición del ser humano una dosificación con liberación controlada cuyo objetivo era proporcionar una velocidad de liberación de fármacos que se adecuaba a los requisitos fisiológicos y cronofarmacológicos de la sangre que imponía el tratamiento. Por ejemplo, en la patente estadounidense núm. 3.845.770 concedida a los solicitantes Theeuwes e Higuchi y en la patente estadounidense núm. 3.916.899 concedida a los mismos solicitantes se presenta una forma de dosificación osmótica para la administración de diversos fármacos en un entorno de uso del paciente. Las formas de dosificación descritas en dichas patentes se fabrican comprendiendo una pared que rodea a un compartimento que comprende un fármaco, con una salida en la pared para administrar el fármaco a un paciente. En las patentes estadounidenses núm. 4.008.719, 4.014.334, 4.058.122, 4.116.241 y 4.160.452, los solicitantes de patente Theeuwes y Ayer describieron formas de dosificación que comprenden una pared interna y una pared externa hechas de poli(acilato de celulosa), para la administración de una dosis de un fármaco a un paciente que lo necesite.

20 La historia de las formas de dosificación conocidas hasta ahora en este campo indica que existe una necesidad importante de una forma de dosificación novedosa y útil que brinde un avance inesperado en la ciencia de las formas de dosificación. Por ejemplo, las formas de dosificación conocidas anteriormente en este campo carecían de la presente capacidad de enmascarar un sabor desagradable, no mantenían la estabilidad de una formulación medicamentosa y no protegían al medicamento frente a la oxidación. Asimismo, la formulación medicamentosa de la forma de dosificación permitía que la liberación del fármaco disminuyese con el tiempo, con lo que se llegaba a administrar una dosis no terapéutica del mismo. Las paredes de las formas de dosificación expuestas al tracto gastrointestinal eran lipófilas, absorbían las grasas endógenas y, por consiguiente, evidenciaban una reducción de su integridad estructural, como la que se observa en las grietas o fisuras de una pared. Además, la pared de las formas de dosificación y la formulación medicamentosa que contenían no actuaban conjuntamente a fin de brindar unas características de administración lineal controlada del fármaco a lo largo de un período de tiempo extenso. Igualmente, las formas de dosificación conocidas hasta ahora estaban formuladas con componentes lixiviables en agua dentro de la membrana, a fin de controlar la velocidad de administración del fármaco; dicho fármaco era difundido desde la membrana por los componentes lixiviables en agua en sentido opuesto al del flujo osmótico del agua, lo que dificultaba la reproducibilidad y el control de las velocidades de administración, como se observa en la patente estadounidense núm. 5.160.744.

25 30 35 40 45 50 55 De la presentación realizada hasta aquí se desprende que hace mucho que existe una necesidad palpable de una forma de dosificación que comprenda una estructura con paredes y una formulación medicamentosa que funcionen juntos para la administración oral de un medicamento, de manera tal que se obtenga una liberación controlada y sostenida en el tiempo. Existe la necesidad de una forma de dosificación para administrar un fármaco de manera lineal para tratar enfermedades infecciosas, respiratorias, el sistema cardiovascular, la sangre, el bazo, el aparato digestivo, los trastornos metabólicos, el sistema endocrino, el tracto genitourinario, las enfermedades sexualmente transmisibles, el sistema nervioso, el aparato locomotor y los trastornos psiquiátricos, y también, para proporcionar alivio sintomático. Se necesita una forma de dosificación que sustituya a las formas de dosificación de liberación inmediata, que desaprovechan los fármacos, que se administran tres o cuatro veces al día. Hay motivos importantes para intentar obtener una forma de dosificación que sustituya a las formas de dosificación de liberación inmediata, y son, entre otros: obtener una manera de reducir los episodios de niveles máximos en sangre seguidos de una caída drástica de dichos niveles; obtener una manera de reducir los efectos secundarios; obtener una manera de fabricar la integridad estructural de la forma de dosificación; y obtener una manera de reducir la cantidad de solventes empleados para fabricar la forma de dosificación.

OBJETOS DE LA INVENCION

Por lo tanto, en vista de la presentación realizada, constituye un objeto inmediato de esta invención proporcionar una forma de dosificación novedosa y útil con la que se superen o solventen las desventajas asociadas a las técnicas conocidas hasta ahora en este campo del conocimiento.

- 5 Otro objeto de la presente invención es dar respuesta a una necesidad largamente arraigada, para lo cual, se proporciona una forma de dosificación que administra un fármaco de manera lineal a lo largo del tiempo.
- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una formulación que comprenda un fármaco y una primera y segunda paredes y que dicha formulación y paredes funcionen juntas a fin de administrar un fármaco de manera lineal a lo largo de un período de tiempo extenso.
- 10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una pared interna y una pared externa, de manera tal que la pared externa proteja a la pared interna del entorno del tracto gastrointestinal.
- Otro objeto de la presente invención es proporcionar una bicapa de paredes que mantenga su integridad física y química durante la administración de un fármaco.
- 15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación fabricada, como dispositivo de administración osmótica de fármacos, mediante procedimientos de fabricación estándar, en tamaños, formas y estructuras que representen un avance en el campo de la administración de fármacos.
- Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una pared externa bioprotectora que blinde a la forma de dosificación contra daños o contra su destrucción en un entorno gastrointestinal.
- 20 Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda etilcelulosa y una pared de hidroxialquilcelulosa formada a partir de un sistema de un único solvente.
- Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una pared interna que comprenda una etilcelulosa y una hidroxipropilalquilcelulosa blindadas por una pared externa que comprenda un poli(acilato de celulosa) y otros ingredientes conformadores de la pared.
- 25 Otro objeto de esta invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una pared interna que comprenda un polímero hidrófobo insoluble en el sistema digestivo y un polímero hidrófilo soluble en el sistema digestivo, de manera tal que el polímero se disuelva a partir de la pared, y así, aumente la porosidad y el flujo de líquidos desde la pared.
- Otro objeto de la invención es proporcionar un mecanismo de transporte de manera que, durante el funcionamiento de la forma de dosificación, mejoradores del flujo solubles en agua contenidos dentro de la pared interna sean transportados por difusión desde la pared en el mismo sentido que el flujo osmótico de agua que pasa a través de la bicapa de paredes.
- 30 Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que comprenda una pared interna sin fisuras que rodee a una formulación que contenga un fármaco, y que comprenda una pared externa sin fisuras que rodee a la pared interna, de manera tal que dicha pared doble evite una disgregación en el tracto gastrointestinal, manteniéndose la integridad estructural de la forma de dosificación.
- 35 Otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar a un paciente con un medicamento administrado mediante una forma de dosificación con liberación controlada.
- Otro objeto de esta invención es proporcionar un método para administrar una dosis eficaz de un medicamento a una velocidad de liberación sostenida a fin de proporcionar un nivel terapéuticamente eficaz en sangre del medicamento durante un período de entre 30 minutos y 24 horas, de manera tal que dicha velocidad de liberación sostenida proporcionada por la invención esté libre de cambios inducidos por el entorno del tracto gastrointestinal.
- 40 Otro objeto de esta invención es proporcionar un método para administrar, en el tracto gastrointestinal, un medicamento opioide mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, a fin de producir un nivel del medicamento opioide, en la sangre del paciente, durante un período prolongado de entre 30 minutos y 24 horas, que es un período superior al período de 0 a 4 horas que se obtiene de mediante una forma de dosificación de liberación rápida no prolongada convencional.
- 45 Para aquellos entendidos en el campo de la administración de fármacos, devendrán más aparentes otros objetos, características, aspectos y ventajas de la invención si toman en consideración la siguiente especificación detallada en conjunción con las figuras de ilustración y las reivindicaciones acompañantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

Las figuras de ilustración, que no están trazadas a escala, sino que se consignan a fin de ilustrar diversas fabricaciones de la invención, son las siguientes:

- 5 La Figura de ilustración 1 es una invención general, que ha sido diseñada, dotada de forma y adaptada para la administración oral de un fármaco, a una velocidad controlada a lo largo de un período de tiempo prolongado, a un paciente humano que necesita tratamiento farmacológico.
- La Figura de ilustración 2 es una vista general de la forma de dosificación de la Figura de ilustración 1, en sección transversal, en la que se ve una forma de dosificación proporcionada por esta invención y que comprende una composición medicamentosa farmacéuticamente aceptable alojada internamente y rodeada por una pared interna y una pared externa.
- 10 La Figura de ilustración 3 es una vista transversal de la Figura de ilustración 1, y muestra una forma de dosificación que comprende una composición medicamentosa, y una composición separada pero inicialmente en contacto por empuje-desplazamiento, así como el medio para empujar la composición medicamentosa desde la forma de dosificación, estando ambas composiciones rodeadas por una pared interna y una pared externa.
- 15 La Figura de ilustración 4 es una vista transversal de la forma de dosificación de la Figura de ilustración 1, y se muestra la forma de dosificación en funcionamiento a medida que se empieza a disolver un formador de poros sensibles a líquidos, y dicho formador de poros se eluye desde la pared interna a fin de incrementar la porosidad de la pared interna, a la vez que mantiene la integridad física y química de la pared externa.
- La Figura de ilustración 5 representa un gráfico de la disolución de los candidatos a formador de poros de la pared interna, como función de la presión osmótica.
- 20 Las Figuras de ilustración 6, 7 y 8 ilustran los patrones de liberación y patrones de liberación comparados de formas de dosificación con diferentes composiciones de recubrimiento.
- En las Figuras de ilustración, y en la especificación, las partes similares y los ingredientes similares vienen identificados por números similares. Los términos que han aparecido anteriormente en la especificación, así como los que aparecen en la descripción de las figuras de ilustración y en las formas de realización de las mismas, se describen anteriormente en la especificación.
- 25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS ILUSTRACIONES

- 30 Volviendo ahora nuestra atención hacia las figuras de ilustración en detalle, y teniendo en cuenta que dichas figuras de ilustración son ejemplos de una forma de dosificación y de una composición medicamentosa proporcionadas por esta invención, y que no se debe considerar que dichos ejemplos limiten la invención, vemos que en la Figura de ilustración 1 hay un ejemplo de una forma de dosificación. En la Figura de ilustración 1, se observa una forma de dosificación 10 que comprende una porción principal 11 que comprende una pared externa 12. La pared externa 12 rodea a una pared interna y un compartimento interno, que no se aprecian en la Figura de ilustración 1. La forma de dosificación 10 comprende al menos una salida 13 que conecta el entorno externo, como, por ejemplo, el tracto gastrointestinal de un paciente humano, con el interior de la forma de dosificación.
- 35 La forma de dosificación 10, de la Figura de ilustración 2, ilustra una forma de dosificación que posee una cinética de administración con liberación controlada. La forma de dosificación administra un fármaco, o un fármaco y una sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que necesita tratamiento farmacológico. La frase “con liberación controlada” denota que la forma de dosificación proporciona una liberación lineal del fármaco con el tiempo, o una velocidad de administración del fármaco del orden de cero. La forma de dosificación 10 controla o gobierna la administración del fármaco 14, representado por puntos 14, desde un espacio o compartimento interno 16. La forma de dosificación 10 administra el fármaco 14 a una velocidad medida por unidad de tiempo a lo largo de un período de tiempo prolongado o con liberación sostenida de seis horas a veinticuatro horas.
- 40 Las formas de dosificación que se proporcionan mediante esta invención resultan útiles para determinar los niveles terapéuticos de un fármaco en la sangre, incluido el plasma, para un tratamiento dado. La forma de dosificación 10, como se aprecia en las figuras acompañantes, adopta la forma de un comprimido de dosificación, y puede asimismo adoptar la forma de un comprimido oblongo, o de una forma de dosificación bucal o sublingual. La forma de dosificación con liberación sostenida de esta invención proporciona una administración continua más prolongada que los comprimidos no controlados convencionales, o que los comprimidos o cápsulas con liberación no sostenida y no controlada que realizan un volcado de la dosis del fármaco que contienen.
- 45 La forma de dosificación 10 de la Figura de ilustración 2 comprende una pared externa 12 que rodea al compartimento 15. La pared externa 12 comprende una composición totalmente, o al menos, parcialmente semipermeable. La composición semipermeable es permeable al paso de un líquido acuoso o de un líquido biológico acuoso que esté presente en el tracto gastrointestinal, y la pared 12 es impermeable al paso del fármaco 14. La pared 12 no es tóxica, y mantiene su integridad física y química durante el tiempo de administración del fármaco 14. La frase “mantiene su
- 50

integridad física y química" significa que la pared 12 no pierde su estructura y que no se ve sometida a ningún cambio químico durante la administración del fármaco 14.

5 La pared 12 comprende una composición que no afecta adversamente a ningún animal, a ningún ser humano, y a ningún componente de la forma de dosificación. Las composiciones que se puede utilizar para formar la pared 12 están compuestas, en una forma de realización, de una sustancia seleccionada del grupo que consta de un éster polimérico de celulosa, un éter polimérico de celulosa y un éster de celulosa-éter polimérico. Estos polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (GS) en la unidad anhidroglucosa, que oscila entre superior a cero (0) y hasta 3. Por "grado de sustitución" se entiende el número promedio de grupos hidroxilo, presentes originalmente en la unidad anhidroglucosa que comprende el polímero celulósico, que son sustituidos por un grupo sustituyente. Los polímeros representativos de la pared 12 comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consta de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos mono-, di- y tricelulósicos, y alquinilatos mono-, di- y tricelulósicos. Como polímeros ejemplares están el acetato de celulosa con un GS de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta el 31% en peso, el acetato de celulosa con un GS de 1 a 2 y un contenido de acetilo del 21% al 35%, el acetato de celulosa con un GS de 2 a 3 y un contenido de acetilo del 35% al 44,8%, y compuestos similares. Como polímeros celulósicos más específicos están el propionato de celulosa con un GS de 1,8, un contenido de propilo del 39,2% al 45% y un contenido de hidroxilo del 2,8% al 5,4%; el acetato butirato de celulosa con un GS de 1,8, un contenido de acetilo del 13% al 15%, un contenido de butirilo del 17% al 53% y un contenido de hidroxilo del 0,5% al 4.7%; los triacilatos de celulosa con un GS de 2,9 a 3, como, por ejemplo, el trivalerato de celulosa, el trilaurato de celulosa, el tripalmitato de celulosa, el trisuccinato de celulosa y el trioctanoato de celulosa; los diacilatos de celulosa con un GS de 2,2 a 2,6, como, por ejemplo, el disuccinato de celulosa, el dipalmitato de celulosa, el dioctanoato de celulosa, el dipentanoato de celulosa, coésteres de celulosa, tales como el acetato butirato de celulosa y el acetato propionato de celulosa, así como mezclas de lo anterior.

25 Como polímeros semipermeables adicionales están el acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa; el acetato de etilcarbamato-celulosa; el acetato de metilcarbamato-celulosa; el diacetato de propilcarbamato-celulosa; el acetato de dietilaminoacetato-celulosa; el metilmetacrilato-etilacrilato, la poliamida semipermeable; el poliuretano semipermeable; el poliestireno sulfonado semipermeable; un polímero selectivo con enlaces cruzados semipermeable, formado mediante la coprecipitación de un polianión y un policación, como se describe en las patentes estadounidenses núm. 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables tales como los descritos por Loeb y Sourirajan en la patente estadounidense núm. 3.133.132; poliestirenos semipermeables ligeramente enlazados por enlaces cruzados; poli(estireno sulfonato sódico) con enlaces cruzados semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) con enlaces cruzados semipermeable; y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad a los líquidos que esté en el orden de $2,5 \times 10^{-6}$ a 5×10^{-2} ($\text{cm}^2/\text{hr}\cdot\text{atm}$), expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared externa semipermeable 12. Estos polímeros son ya conocidos en este campo del conocimiento de los polímeros, como se ilustra en las patentes estadounidenses núm. 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020; y en el Handbook of Common Polymers de Scott, J.R. y Roff, W.J. 1971, CRC Press, Cleveland, OH (Estados Unidos). La pared 12, en una fabricación presente, puede recubrirse a partir de un sistema en el que básicamente hay un único solvente, como, por ejemplo, acetona (si se recubre a partir de una solución), o agua (si se recubre a partir de una dispersión).

40 La forma de dosificación 10 comprende una pared interna 16. La pared interna 16 tiene a un lado el compartimento 15, y al otro lado, la pared externa 12. La pared externa 12 comprende una superficie dirigida hacia el entorno de uso. La pared interna 16 comprende etilcelulosa, en un cien por cien en peso (100%P), o bien, en otra fabricación, tiene una composición que comprende una mezcla de etilcelulosa del 40% al 99% en peso (%P) y de una hidroxialquilcelulosa del 1% al 60% en peso, siendo el peso total de la mezcla de la composición igual al 100%P. La etilcelulosa que se utiliza para la pared interna no es tóxica, y es insoluble en agua y en los fluidos gastrointestinales. La pared interna de etilcelulosa se recubre a partir de una sola solución anhidra, o bien, la pared interna de etilcelulosa se recubre a partir de una dispersión que comprende como único solvente el agua. La etilcelulosa utilizada con el propósito de esta invención comprende un contenido etoxi del 15 al 60 por ciento en peso, una viscosidad de 4 a 200 centipoises o superior, y un peso molecular promedio en peso comprendido entre 5.000 y 1.250.000. La hidroxialquilcelulosa comprende un alquilo de entre 1 y 5 carbonos, que puede ser representado por la hidroxipropilcelulosa. La hidroxipropilcelulosa se mezcla homogéneamente con la etilcelulosa, y viene identificada por una línea sinuosa 17 dentro de la pared interna 16. La hidroxipropilcelulosa 17 que hay en la pared interna 16 comprende un peso molecular promedio en peso de 7.500 a 1.500.000, es soluble en agua por debajo de 40°C y en alcohol etílico, y muestra una solubilidad en agua que es sensible a la presión osmótica o a la fuerza iónica.

55 La pared interna 16 que comprende hidroxipropilcelulosa proporciona propiedades inesperadas en el ámbito de esta invención. Por ejemplo, la etilcelulosa es hidrófoba y, en consonancia, su permeabilidad a los líquidos es baja, lo que dificulta suficientemente el flujo de agua que pasa a través de la pared 16 para proporcionar un amplio abanico de velocidades de administración. Esta invención mejora la permeabilidad a los líquidos de la pared 16 mezclando un mejorador hidrófilo del flujo de líquidos, que funciona como formador de poros en la primera pared de etilcelulosa. El mejorador hidrófilo aumenta la permeabilidad de la pared de etilcelulosa a medida que se disuelve o lixivia a partir de la misma, proporcionando poros para el control de los líquidos. No obstante, si la forma de dosificación está fabricada con una sola pared que comprende una composición de etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, entonces, a medida que se forman los poros, los poros permiten que los lípidos que están presentes en el tracto gastrointestinal se adsorban a esta pared no protegida, lo que conduce a un cambio no aceptado en esta pared única no protegida. Es decir, que los lípidos

5 hidrófobos hacen que la pared no protegida se vuelva suave, flácida y desgarrable, puesto que el lípido funciona como plastificador dentro de la etilcelulosa. La presencia de los lípidos adsorbidos hace que la pared porosa se vuelva de nuevo hidrófoba, con lo cual se revierten los efectos deseables del mejorador hidrófilo del flujo. En la presente invención se descubrió inesperadamente que, proporcionando una pared externa que comprende un acilato de celulosa, dicha pared externa excluye e impide que los lípidos del tracto gastrointestinal contacten con la pared interna y penetren en ella. La bicapa de pared interna de etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa y pared externa de acilato de celulosa proporciona un amplio abanico de flujos bajos y altos. Una ventaja adicional proporcionada por la presente invención es que cada pared puede recubrirse a partir de un único solvente a fin de proporcionar paredes internas y externas reproducibles, con permeabilidad y propiedades mecánicas reproducibles.

10 En la Figura de ilustración 2, el compartimento interno 15 comprende una composición única y homogénea. El compartimento 15 comprende la sustancia terapéutica 14, representada por puntos. El término "sustancia terapéutica" se utiliza aquí como inclusivo de medicamentos o fármacos, pero también de nutrientes, vitaminas, suplementos alimenticios, y otras sustancias beneficiosas que proporcionen un tratamiento o un beneficio a animales (incluidos los animales de sangre caliente), seres humanos, ganado y animales de zoológico. Representativo de los fármacos 14 es un analgésico opioide seleccionado del grupo que consta de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, diefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazona, etoheptazona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, propilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroenitabas, hidroxiptetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, morfina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol y tilidina. La dosis de fármaco opioide 14 oscila entre 0,1 µg y 700 mg.

25 El analgésico opioide 14 puede estar presente él sólo en el compartimento 15, o el analgésico opioide 14 puede estar presente junto con un analgésico no opioide 14. Son ejemplos de analgésicos no opioides cualquier sustancia seleccionada del grupo que consta de acetaminofeno, aminobenzoato potásico, aminobenzoato sódico, aspirina, benoxaprofeno, benzidamina, bicifadina, decibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibufenaco, indoprofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, naproxeno, naproxol, salicilamida, salicilato sódico, y salicilato potásico. La dosis de analgésico no opioide 14 puede oscilar entre 0,5 mg y 600 mg. Una composición analgésica en el compartimento 15 comprende de 1,0 mg a 750 mg de tanto el analgésico opioide como el analgésico no opioide.

30 El fármaco analgésico que comprende el analgésico opioide y el analgésico no opioide puede estar presente como base libre, como ácido libre, como un derivado terapéuticamente aceptable, o como una sal terapéuticamente aceptable. Las sales terapéuticamente aceptables comprenden sales inorgánicas o sales orgánicas, incluidas las siguientes:
 35 hidrobromuro, hidrocloreto, mucato, N-óxido, sulfato, acetato, fosfato dibásico, fosfato monobásico, acetato trihidrato, bi(heptafluorobutirato), bi(metilcarbamato), bi(pentafluoropropionato), bi(piridina-3-carboxilato), bi(trifluoroacetato), bitartrato, clorhidrato, sulfato pentahidrato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietiyoduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, propionato sódico, zinc, y similares.

40 La forma de dosificación 10, en el compartimento 15, comprende un hidrogel polimérico farmacéuticamente aceptable 18, representado por los guiones horizontales. Los hidrogeles poliméricos representativos comprenden un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_6)_\lambda \cdot H_2O$, donde λ es de 3 a 7.500, y el polímero de maltodextrina tiene un peso molecular promedio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alquileo), representado por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno), con un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente, representado por un poli(óxido de etileno) con un peso molecular promedio en peso de al menos
 45 100.000, 200.000, 300.000 ó 400.000; un álcali carboxialquilcelulosa, donde el álcali es sodio, litio, potasio o calcio y el grupo alquilo es de 1 a 5 carbonos, tal como metilo, etilo, propilo o butilo, con un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 175.000; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluidos el ácido metacrílico y el ácido etacrílico, con un peso molecular promedio en número de 10.000 a 1.500.000. La composición terapéutica comprende de 5 mg a 400 mg de un hidrogel polimérico. La composición terapéutica puede fabricarse de manera tal que dé lugar a la forma de dosificación 10 y puede utilizarse como la composición terapéutica gracias a su efecto terapéutico. El hidrogel polimérico muestra un gradiente de presión osmótica a través de la bicapa de pared interna y pared externa, con lo cual, se infiltra líquido en el compartimento 15, formándose una solución o una suspensión que comprende el fármaco 14 que se administra hidrodinámica y osmóticamente a través de una vía de paso desde la forma de dosificación 10.

60 La forma de dosificación 10 comprende un aglutinante 19 representado por guiones verticales 19. El aglutinante imprime cualidades cohesivas a la composición. Materiales representativos útiles para esta invención como aglutinantes comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consta de almidón, gelatina, melaza, un polímero de vinilo que tenga un peso molecular promedio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por una sustancia seleccionada del

5 grupo que consta de copolímeros de poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona) [conocida también como poli-n-vinilpirrolidona], poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona y poli-n-vinilpirrolidona, con una sustancia seleccionada del grupo que consta de acetato de vinilo, alcohol de vinilo, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo, así como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de aglutinantes. Los aglutinantes pueden utilizarse en forma de solución o en forma seca a fin de preparar la composición terapéutica. La composición terapéutica comprende de 0 mg a 100 mg de un aglutinante, y en una fabricación presente, de 0,01 mg a 50 mg del aglutinante.

10 La forma de dosificación 10 comprende un lubricante 20, representado por la letra v. El lubricante se utiliza durante la fabricación de la composición a fin de impedir que la forma de dosificación se pegue a las paredes del troquel o a las caras de perforación, y en general, para reducir la adhesión. Los lubricantes se seleccionan del grupo que consta de polietilenglicol, estearato sódico, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearilfumarato sódico, palmitato magnésico, estearato cálcico, estearato de zinc, estearato magnésico, oleato magnésico, palmitato cálcico, suberato sódico, laureato potásico, ácido esteárico, sales de ácidos grasos, sales de ácidos alicíclicos, sales de ácidos aromáticos, ácido oleico, ácido palmítico, una mezcla de una sal de un ácido graso, alicíclico o aromático y una mezcla de estearato magnésico y ácido esteárico. La cantidad de lubricante presente en la composición terapéutica es de 0,01 mg a 20 mg.

15 La Figura de ilustración 3 representa la forma de dosificación 10 desde una vista transversal, en la que se ilustra el compartimento interno 15. El compartimento interno comprende la composición terapéutica, que contiene el fármaco 14, como se describe detalladamente en la Figura de ilustración 2. La composición terapéutica de la Figura de ilustración 2 se identifica adicionalmente en la Figura de ilustración 3 como capa de fármaco 21. La capa de fármaco 21 comprende los ingredientes que se describen en la Figura de ilustración 2, y los detalles expuestos anteriormente se incluyen en esta descripción de la Figura de ilustración 3. Inicialmente, la capa de fármaco 21 de la Figura de ilustración 3 está en contacto con la capa de empuje 22.

20 En la Figura de ilustración 3, la capa de empuje 22 comprende de 10 mg a 400 mg de un osmopolímero expansible 23 representado por cuadrados. El osmopolímero 23 de la capa 22 posee un peso molecular superior al del hidrogel polimérico 18, dentro de la composición del fármaco. El osmopolímero 23 comprende una sustancia seleccionada del grupo que consta de un óxido de polialquileno, una carboxialquilcelulosa y acrilatos. El óxido de polialquileno posee un peso molecular promedio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. Representativo de un óxido de polialquileno es, entre otros, una sustancia seleccionada del grupo que consta de óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno con un peso molecular de 1.000.000, óxido de polietileno con un peso molecular de 2.000.000, óxido de polietileno con un peso molecular de 3.000.000 a 8.000.000, óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000 y de 7.800.000, junto con un óxido de polimetileno unido por enlaces cruzados, con un peso molecular de 1.000.000, y un óxido de polipropileno con un peso molecular de 1.200.000. La carboxialquilcelulosa típica del osmopolímero 23, en la capa expansible 22, tiene un peso molecular promedio en peso de 200.000 a 7.250.000. La carboxialquilcelulosa representativa comprende una sustancia seleccionada del grupo que consta de álcali carboxialquilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboxietilcelulosa de litio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los acrilatos típicos del osmopolímero 23 comprenden ácido poliacrílico no unido por enlaces cruzados, y ácidos poliacrílicos unidos por enlaces cruzados con alil sucrosa, alilpentacritrol, o con divinilglicol poliacrilato, o con poliacrilato de sodio o de potasio y similares. Los osmopolímeros que se utilizan para la capa expansible mediante empuje muestran un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable 12. Los osmopolímeros hacen que se infiltre líquido en la forma de dosificación 10, y se hinchan, expanden, como un hidrogel o un osmogel, con lo cual empujan el fármaco al exterior de la forma de dosificación osmótica.

25 La capa de empuje 22 comprende de 0 mg a 200 mg, y presentemente, de 0,5 mg a 75 mg, de un compuesto osmóticamente eficaz 24, representado por círculos. Los compuestos osmóticamente eficaces se conocen también como sustancias osmóticas y como solutos osmóticamente eficaces. Hacen que se infiltre un líquido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, en la forma de dosificación 10, a fin de contribuir a la cinética de administración de la capa de empuje 22 y a las características de permeabilidad de la pared interna 16. Representativos de compuestos osmóticamente activos son, entre otros, una sustancia seleccionada del grupo que consta de sales osmóticas, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, carbohidratos osmóticos; glucosa, fructosa, maltosa y sorbitol; urea; ácidos osmóticos; ácido tartárico; ácido cítrico; fosfato ácido de potasio; y una mezcla de cloruro sódico y urea.

30 La capa de empuje 22 comprende de 0 mg a 75 mg de una sustancia suspensora que se utiliza para brindar estabilidad y homogeneidad a la capa de empuje 22. La sustancia suspensora 25, representada por triángulos transparentes, comprende una hidroxipropilalquilcelulosa que comprende un alquilo de 1 a 7 carbonos, de cadena recta o ramificada, y la hidroxipropilalquilcelulosa posee un peso molecular promedio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa está representada por una sustancia seleccionada del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa. Opcionalmente, la capa de empuje 22 comprende una hidroxialquilcelulosa, también representada por triángulos 25. La hidroxialquilcelulosa es una sustancia suspensora que aumenta la viscosidad y

comprende una sustancia seleccionada del grupo que consta de hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa, con un peso molecular promedio en viscosidad de 7.500 a 1.000.000. La sustancia suspensora incluye también polivinilpirrolidona, goma arábica, agar, goma garrofín, ácido algínico, goma karaya, goma tragacanto, carragenano, goma ghatti, goma guar, goma xantano, y bentonita.

5 La capa de empuje 22 comprende de 0 mg a 5 mg de un colorante no tóxico, o tinte 26, identificado por un semicírculo. El colorante 26 hace que la forma de dosificación tenga un aspecto más estético, y sirve para identificar la forma de dosificación durante la fabricación y durante el tratamiento. Los colorantes incluyen los colorantes clasificados por la Food and Drug Administration (Agencia estadounidense para medicamentos y alimentos) (FD&C), tales como FD&C
10 FD&C núm. 1 tinte azul, FD&C núm. 4 tinte rojo, amarillo FD&C núm. 5, amarillo FD&C núm. 6, azul FD&C núm. 2, verde FD&C núm. 3, rojo arándano FD&C núm. 40, rojo óxido férrico, amarillo óxido férrico, negro óxido férrico, dióxido de titanio, negro carbón, Opadry® que comprende polixelulosa, o almidón, o polímeros curados con tintes disponibles comercialmente de Colorcon Corporation, West Point, Pennsylvania; eritrosina, rojo Allura, amarillo ocaso y clorofila.

15 Un lubricante 27, identificado por un hexágono, está formulado en la capa de empuje expansible 22. Los lubricantes típicos comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consta de polietilenglicol, estearato sódico, estearato potásico, estearato magnésico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato sódico, palmitato cálcico, laurato sódico, ricinoleato sódico, linoleato potásico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino halogenado, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, y estearato de zinc. La cantidad de lubricante antiadherente presente en la capa 22 es de 0,01 mg a 10 mg.

20 Un antioxidante 28, representado por guiones inclinados hacia la derecha, está presente en la formulación de la capa de empuje expansible 22 a fin de inhibir la oxidación de los ingredientes que comprende la formulación expansible 22. La formulación expansible 22 comprende de 0,00 mg a 5 mg de un antioxidante. Los antioxidantes representativos comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consta de ácido ascórbico, ascorbilpalmitato, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2- y 3- butil-4-hidroxianisol terciario, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguarético, sorbato potásico, ascorbato sódico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, 4-cloro-2-,6-butilfenol diterciario, alfatocoferol, y propilgalato. El antioxidante ralentiza o previene la oxidación de la forma de dosificación y de sus ingredientes, por parte del oxígeno atmosférico.

25 La forma de dosificación 10 comprende otro elemento fabricado proporcionado por la invención. A saber, la forma de dosificación 10 comprende un sobrerrecubrimiento, que no se ilustra, en la superficie externa de la pared 12 de la forma de dosificación 10. El sobrerrecubrimiento es una composición terapéutica que comprende de 0,5 mg a 200 mg de fármaco y de 0,5 mg a 275 mg de un excipiente farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consta de alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa e hidroxipropilalquilcelulosa. El sobrerrecubrimiento está representado por metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa e hidroxipropilbutilcelulosa. El sobrerrecubrimiento es portado por la superficie de la pared externa 12 a distancia del compartimento 15, y puede formularse con un plastificante, opacificante, colorante o sustancia antiadhesiva, de un 0% a un 50% en peso (%P), que no se ilustra en la Figura de ilustración 4. El sobrerrecubrimiento proporciona tratamiento de inmediato, ya que dicho sobrerrecubrimiento se disuelve o es sometido a disolución en presencia del líquido gastrointestinal y, consiguientemente, administra el fármaco en el tracto gastrointestinal, para un tratamiento farmacológico inmediato.

30 La forma de dosificación 10, fabricada como forma de dosificación con liberación controlada osmóticamente, comprende al menos una vía de paso 13. La frase "liberación controlada" que se utiliza en la presente invención indica que se ejerce control sobre la duración y las características del patrón de liberación del fármaco. La expresión "vía de paso", conforme al uso que se le da teniendo en cuenta el propósito de esta invención, incluye los términos abertura, orificio, perforación, poro, elemento poroso, a través del cual se puede bombear, difundir o hacer migrar el fármaco 14 a través de una fibra, tubo capilar, revestimiento poroso, inserción porosa, sustancia microporosa, y composición porosa. La vía de paso 13 incluye también un compuesto que erosiona o que es lixiviado desde la pared 12 en el entorno de uso líquido a fin de producir al menos una vía de paso. Son compuestos representativos para formar una vía de paso los siguientes, entre otros: ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionable en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol de vinilo) que puede ser retirado por el agua; compuestos lixiviables, tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos formadores de poros que pueden ser retirados por los líquidos. Se puede formar una vía de paso lixiviando un compuesto de la pared 12, por ejemplo, sorbitol, sucrosa, lactosa, maltosa o fructosa, a fin de formar un poro-vía de paso dimensional con liberación controlada. La vía de paso puede tener cualquier forma, como, por ejemplo, redondeada, triangular, cuadrada o elíptica, de manera que ayude en la liberación controlada-medida del fármaco 14 de la forma de dosificación. La forma de dosificación puede fabricarse con una o más vías de paso, por ejemplo, dos vías de paso, espaciadas entre sí en una o más superficies de la forma de dosificación. En las patentes estadounidenses
35 núm. 3.845.770 y 3.916.899 de Theeuwes y Higuchi se describen una vía de paso y equipo para formar una vía de paso; asimismo, en la patente estadounidense núm. 4.063.064 de Saunders *et al.*; y en la patente estadounidense núm. 4.088.864 de Theeuwes *et al.* En las patentes estadounidenses núm. 4.200.098 y 4.285.987 de Ayer y Theeuwes se describen vías de paso que comprenden dimensiones para la liberación controlada, con tamaños y formas adecuados, y adaptadas en forma de poro de liberación formado por lixiviación acuosa a fin de proporcionar un poro de liberación con una velocidad de liberación controlada.
40
45
50
55
60

La Figura de ilustración 4 ilustra la forma de dosificación 10 en funcionamiento durante un período de administración del fármaco 14. La forma de dosificación ilustrada 10 comprende una pared externa 12 y una pared interna 16. La pared externa 12 mantiene su integridad física y química a lo largo de todo el período de administración del fármaco. La pared interna 16 comprende un formador de poros 29 que es soluble en agua a una presión osmótica de 8 atmósferas, siendo generalmente 8 atmósferas la presión osmótica del tracto gastrointestinal de un ser humano. El formador de poros 29, en una forma de fabricación, es un polímero farmacéuticamente aceptable que muestra una solubilidad en agua que es sensible a la presión osmótica, y dicho polímero es soluble a presiones osmóticas bajas e insoluble o lentamente soluble a presiones osmóticas mayores. Representativos de otros formadores de poros aceptables son, entre otros, las sales de metales alcalinos como, por ejemplo, carbonato de litio, cloruro sódico, cloruro potásico y sulfato potásico; sales de metales alcalinotérreos como, por ejemplo, fosfato cálcico y nitrato cálcico; sales de metales de transición como, por ejemplo, cloruro férrico, sulfato ferroso y sulfato de zinc; polisacáridos como, por ejemplo, manitol, manosa, galactosa, aldohexosa, altrosa, talosa y sorbitol. La presión osmótica puede medirse mediante el osmómetro de presión de vapor, modelo 302B, fabricado por Hewlett Packard, Co., Avondale, Pennsylvania (Estados Unidos). Un polímero formador de poros está representado por la hidroxipropilcelulosa que posee un peso molecular promedio en peso de 80.000 gramos por mol. La forma de fabricación 10, cuando se coloca inicialmente en un entorno acuoso, o en un entorno en el que hay líquidos biológicos, administra lentamente el fármaco, hasta que el formador de poros 29 se disuelve o se lixivia desde la pared interna 16. Por ejemplo, tras un período de tiempo, a menudo de 1 a 2 horas, el formador de poros osmóticamente sensible 29 empieza a disolverse y es eluido desde la pared interna 16. Esta operación proporciona una pared de poro interna continua y libre de fisuras 16, y el formador de poros 29 es bombeado hidrodinámica y osmóticamente, como se indica mediante las múltiples flechas 30, desde la forma de dosificación 10. El formador de poros eluido 29 hace que la permeabilidad de la pared interna 16 aumente, lo que a su vez hace que la permeabilidad neta de la bilamina pared interna 16-pared externa 12 aumente en relación al tiempo. Este resultado inesperado proporcionado por la presente invención, con el aumento en la permeabilidad, compensa cualquier reducción de la actividad osmótica y produce una administración lineal del fármaco. La permeabilidad de la pared puede medirse con arreglo a un procedimiento en el que se mide el flujo de agua a través de la membrana como consecuencia de la fuerza osmótica impulsora. Primero la medición se lleva a cabo con una membrana de una sola capa, que representa la pared externa; después, se llevan a cabo mediciones con membranas bicapa con la pared externa y la pared interna dispuestas en paralelo. Primero se fija una membrana con pared externa en orientación vertical entre dos cámaras que se denominan comúnmente células de Franz. Una de las cámaras se llena con agua destilada, que tiene una presión osmótica igual a cero; la cámara adyacente se llena con una solución de presión osmótica conocida, como, por ejemplo, una solución saturada de cloruro potásico que tenga una presión osmótica de 245 atmósferas, o una solución saturada de lactosa que tenga una presión osmótica de 20 atmósferas. Las presiones osmóticas de tales soluciones osmóticas de referencia se miden utilizando mediciones de la reducción del punto de congelación estándar, o por osmometría de presión de vapor. Se pueden adquirir osmómetros de presión de vapor, por ejemplo, de la empresa Knauer & Co GMBH, Berlín (Alemania). Así la membrana queda expuesta por un lado a agua pura, y expuesta, por el otro lado, a la solución osmótica de referencia. Antes de realizar mediciones, se adjunta una pipeta graduada a la cámara que contiene la solución osmótica de referencia. Además, ambas cámaras contienen agitadores magnéticos y están inmersas en una camisa térmica. Mientras se realizan las mediciones, se agitan ambas células mediante un agitador magnético externo y se mantiene ambas células a una temperatura fija. La temperatura fija se mantiene haciendo pasar continuamente un líquido termostatzado, por ejemplo, agua a 37°C, a través de la camisa térmica. Se pueden adquirir las células de Franz y el equipo agitador, por ejemplo, de la empresa Crown Glass Company, Somerville, New Jersey (Estados Unidos).

El agua se filtra por ósmosis desde el lado en el que hay agua pura, a través de la membrana, hasta el lado en el que está la solución. La velocidad del flujo de agua a través de la membrana se mide monitorizando el flujo volumétrico como función del tiempo, reflejado en el ascenso de la columna de solución dentro de la pipeta graduada. También se miden el grosor y el área de superficie expuesta de la membrana. Estas mediciones dimensionales se llevan a cabo con instrumentos de medición estándar como, por ejemplo, calibres o un microscopio de bolsillo. Después, con las velocidades del flujo volumétrico dadas y con esas mediciones, se calcula la permeabilidad osmótica de la pared externa, K_e , conforme a la siguiente ecuación:

$$K_e = \frac{(dV/dt) h_e}{\Pi A} \quad (1)$$

en la que (dV/dt) = velocidad del flujo volumétrico

h_e = grosor de membrana de la pared externa

Π = presión osmótica

A

A = área de membrana

Una vez determinada la permeabilidad de la pared externa, se monta la membrana bicapa en la célula de Franz. Se orienta la bicapa de paredes de tal manera que la pared interna mire hacia la solución osmótica de referencia y la pared externa mire hacia el agua pura de referencia. Después se mide el flujo osmótico de agua que tiene lugar a través de la membrana bicapa, conforme a los procedimientos arriba descritos. El flujo osmótico de agua es inversamente proporcional a la resistencia de la serie proporcionada por la pared externa y la pared interna, y directamente proporcional a la presión osmótica, como se describe en la ecuación 2:

$$dV/dt = \frac{\Pi}{(h_e/K_e A) + (h_i/K_i A)}$$

(2)

en la que h_e = grosor de la pared externa

10 K_e = permeabilidad de la pared externa

h_i = grosor de la pared interna

K_i = permeabilidad de la pared interna

Reorganizando la ecuación 2 obtenemos la permeabilidad de la pared interna, ecuación 3:

$$K_i = \frac{h_i(dV/dt)}{[\Pi A + (h_e/K_e)(dV/dt)]}$$

(3)

15 Dados los valores medidos de la velocidad del flujo volumétrico, el grosor de la pared interna y de la pared externa, el valor conocido de la permeabilidad de la pared externa, y la presión osmótica medida, entonces la permeabilidad de la pared interna se calcula conforme a la ecuación 3. Con este formato se pueden someter a prueba los valores osmóticos de referencia de diversos valores que oscilan entre 0 (representado por el agua destilada) y 445 atmósferas (valor representado por una solución acuosa saturada de urea), a fin de caracterizar el efecto de la presión osmótica sobre la permeabilidad de la membrana bicapa de paredes. Además de la presión osmótica, se puede medir el efecto de la fuerza iónica sobre la permeabilidad de la bicapa de paredes. En este caso, las mediciones se realizan con soluciones de referencia de fuerza iónica conocida, contra el agua destilada de referencia (igual que se ha hecho arriba). La fuerza iónica de la solución, P, puede calcularse con arreglo a las ecuaciones estándar de la química física, como, por ejemplo, la ecuación 4:

$$\mu = 0.5 [C_1 Z_1^2 + C_2 Z_2^2 + C_3 Z_3^2 + \dots]$$

(4)

25

en la que C_x representa la concentración molar de cualquier ión x en la solución y Z_x representa la valencia correspondiente del ión x. Se pueden preparar soluciones de referencia de una sal sencilla como, por ejemplo, cloruro sódico, que servirán de fuerza iónica de referencia. Puesto que el valor de cada carga iónica Z es la unidad en el caso del cloruro sódico, un valor de uno en el caso del ión de sodio y un valor de uno en el caso del ión de cloro, la fuerza iónica conforme a la ecuación 4 es directamente proporcional a la concentración molar. Una solución saturada de cloruro sódico consta de 5,5 moles por litro y por lo tanto tiene una fuerza iónica de 5,5 moles por litro. Una solución saturada así puede diluirse sucesivamente ("en serie") con agua destilada a fin de producir una serie de soluciones de fuerza iónica de referencia de cualquier valor inferior a 5,5 moles por litro, para su uso en la célula de referencia a fin de determinar el efecto de la fuerza iónica sobre la permeabilidad de la bicapa como función de la fuerza iónica.

35 Se pueden analizar experimentalmente materiales formadores de poros que posiblemente tengan solubilidades sensibles a la presión osmótica o a la fuerza iónica antes de formularlos como formadores de poros dentro de la pared interna. Este procedimiento implica formar una solución acuosa del candidato a formador de poros usando agua destilada como solvente. Después, la solución resultante vierte sobre una superficie inerte lisa como, por ejemplo, una placa de vidrio, y se deja que se seque formando una película. Luego se retira la película y se corta dividiéndola en secciones de área, grosor y peso conocidos. A continuación, las muestras de película resultantes se colocan en una serie de soluciones de referencia de diversas presiones osmóticas o fuerzas iónicas, con leve agitación. El tiempo necesario para que la película se disuelva, t, se mide como función de la presión osmótica o de la fuerza iónica. Después, dado que se conocen los valores de grosor inicial de la película, h_i , se puede calcular la velocidad de

40

disolución de la película, dh/dt , conforme a la ecuación 5. El factor 2 se introduce a fin de tener en cuenta la disolución simultánea de ambos lados de la película.

$$dh/dt = h/2t$$

(5)

5 El análisis puede ampliarse a fin de incluir el efecto del peso molecular del formador de poros sobre la velocidad de disolución, como función de la presión osmótica o de la fuerza iónica. Ello puede lograrse determinando la velocidad de disolución de formadores de poros de peso molecular bajo y alto, cuyo efecto sigue, en general, la tendencia de una mayor velocidad de disolución a un peso molecular más bajo, y de una mayor velocidad de disolución a una presión osmótica menor.

10 En la Figura de ilustración 5 se muestra el comportamiento de la disolución en presencia de presión osmótica. El eje x se refiere a la presión osmótica de los medios de prueba y el eje y representa la velocidad de disolución del formador de poros bajo la influencia de la presión osmótica. Los diferentes símbolos representan formadores de poros con pesos moleculares diferentes, presentes inicialmente dentro de una pared interna. El círculo oscuro representa 80.000 g/mol, el círculo transparente representa 190.000 g/mol, el triángulo oscuro representa 300.000 g/mol, y el triángulo
15 transparente representa 1.000.000 g/mol.

DESCRIPCIÓN DE LA FABRICACIÓN DE LA COMPOSICIÓN Y DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN DE LA INVENCION

20 La pared interna 16 y la pared externa 12 de la forma de dosificación se pueden formar empleando un procedimiento de suspensión en aire. Dicho procedimiento consiste en suspender y voltear una composición formadora de paredes en una corriente de aire y composición formadora de paredes hasta que se aplica una pared a las composiciones formadoras de paredes. Primero se forma la pared interna, y luego la pared externa. El procedimiento de suspensión en aire resulta adecuado para formar independientemente una pared individual. Las paredes pueden formarse con una composición formadora de paredes en una recubridora con suspensión en aire Wurster®. La pared interna puede formarse utilizando etanol como solvente. La pared externa se forma empleando un solvente orgánico como, por
25 ejemplo, cosolvente agua-acetona de 80:10 a 100:0 (P:P) junto con solventes poliméricos de 2,5% en peso (%P) a 7% en peso (%P). Se puede utilizar una recubridora con suspensión en aire Aeromatic® para aplicar ambas paredes (la pared interna y la pared externa) en aplicaciones sucesivas.

30 Pueden emplearse otras tecnologías de formación, tales como recubrimiento en cuba, para proporcionar la forma de dosificación. En el sistema de recubrimiento en cuba, se depositan composiciones formadoras de paredes mediante la nebulización sucesiva de la composición o del conjunto de paredes bicapa, acompañada por volteo en una cuba rotatoria. Se puede utilizar un mayor volumen de cosolvente para reducir la concentración de sólidos poliméricos a fin de producir una pared más fina. Por último, se taladran con láser o mecánicamente las paredes de los compartimentos recubiertos, y luego se secan en un horno de aire o humedad forzados durante 1 a 3 días o más, a fin de liberar el
35 solvente de la forma de dosificación. En general, las paredes formadas mediante estas tecnologías tienen un grosor de 2 a 20 milipulgadas (de 0,051 mm a 0,510 mm), con un grosor actualmente preferido de 2 a 10 milipulgadas (de 0,051 mm a 0,254 mm).

40 En otra forma de realización de la invención, la forma de dosificación de la invención se fabrica mediante técnicas de fabricación estándar. Por ejemplo, en una forma de fabricación se mezclan el fármaco beneficioso y otros ingredientes que forman parte de una composición terapéutica o de la capa de fármaco que mira hacia el medio de salida, o bien, se mezclan y luego se prensan los ingredientes, dando lugar a una capa sólida. Se pueden mezclar el fármaco y otros ingredientes con un solvente, y formar con ello un sólido o semisólido por métodos convencionales tales como molturación con bolas, satinado, agitación o molturación con rodillos, y luego presionar el sólido o semisólido para darle la forma elegida. La capa de fármaco posee dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del área que la capa de fármaco debe ocupar en la forma de dosificación. Después, se coloca la capa de fármaco en contacto
45 con la capa de empuje-desplazamiento preparada de manera similar. La disposición en capas de la capa de fármaco y la capa de empuje-desplazamiento se puede obtener empleando técnicas de encapado en prensa convencionales. Las bicapas poseen dimensiones que se corresponden con las dimensiones del compartimento interno de la forma de dosificación. Por último, se rodean y recubren con paredes interna y externa las composiciones que forman el compartimento de dos capas. Se taladra con láser o mecánicamente una vía de paso a través de las paredes a fin de entrar en contacto con la capa de fármaco, con la forma de dosificación orientada ópticamente de manera automática por el equipo láser para formar la vía de paso sobre la superficie del fármaco previamente seleccionado.

50 En otra forma de fabricación, se fabrica la forma de dosificación mediante la técnica de granulación húmeda. En la técnica de granulación húmeda, se mezclan el fármaco y los ingredientes que forman parte de la capa de fármaco, usando un solvente como, por ejemplo, alcohol isopropílico, como el líquido de granulación. Con idéntico propósito
55 puede utilizarse otro líquido granulador, como el agua o como el alcohol desnaturalizado al 100%. Se hacen pasar, individualmente, a través de un tamiz con malla de 40 alambres por pulgada, los ingredientes que forman la capa de

fármaco; después, se mezclan a fondo dichos ingredientes en una mezcladora. Después, se disuelven otros ingredientes que forman parte de la capa en una porción del líquido de granulación como, por ejemplo, el solvente antes descrito. A continuación, se añade lentamente la mezcla húmeda preparada en último lugar a la mezcla de fármaco, con agitación continua en la mezcladora. Se añade líquido granulador hasta que se obtiene una masa mezclada húmeda, y cuya masa húmeda se fuerza a través de un tamiz de malla con 20 alambres por pulgada hasta quedar depositada en bandejas uniformes. Se seca la mezcla durante un período de 18 a 24 horas a una temperatura de 25°C a 40°C. Después, los gránulos secos se tamizan con ayuda de un tamiz con malla de 16 alambres. Luego se hace pasar un lubricante a través de un tamiz con malla de 60 alambres por pulgada y se añade dicho lubricante a la mezcla de gránulos tamizados en seco. Se sigue este procedimiento para la composición de empuje-desplazamiento. En ambos casos, se introduce el granulado en recipientes de mezcla y se mezcla por volteo dicho granulado durante un período de 2 a 10 minutos. El fármaco y la composición de empuje se disponen en capas y se prensan hasta formar comprimido con capas, por ejemplo en una prensa de encapado Manesty®.

Otro proceso de fabricación que puede utilizarse para proporcionar las composiciones de empuje-desplazamiento y del fármaco comprende mezclar los ingredientes en polvo de aquellas en una granuladora con lecho líquido. Una vez que los ingredientes en polvo se mezclan en seco en la granuladora, se pulveriza un líquido granulador como, por ejemplo, poli(vinilpirrolidona) en un solvente, tal como el agua, sobre los polvos respectivos polvos. Después, los polvos recubiertos se secan en una granuladora. Con este proceso se recubren los ingredientes allí presentes a la vez que se pulveriza el líquido granulador. Una vez secos los gránulos, se incorpora a la mezcla un lubricante como, por ejemplo, ácido esteárico o estearato magnésico, mezclado como se ha indicado anteriormente. Luego, se prensan los gránulos de la manera indicada anteriormente. En otra forma de realización, cuando el líquido del proceso de granulación se utiliza para fabricar la capa de empuje-desplazamiento, durante el paso de procesado se puede retirar un antioxidante presente en el óxido de polialquileño. Si se desea incorporar un antioxidante, es posible añadirlo a la capa de empuje-desplazamiento, durante la granulación en lecho líquido descrita anteriormente.

En otra forma de realización, la forma de dosificación de esta invención se fabrica mezclando un fármaco con ingredientes formadores de la composición y prensando la composición hasta formar una capa sólida que posee dimensiones que se corresponden con las dimensiones internas del espacio del compartimento adyacente a una vía de paso. En otra forma de realización, se mezclan el fármaco y otros ingredientes formadores de la composición del fármaco, junto con un solvente, formando así un sólido o un semisólido, utilizando métodos convencionales tales como molturación con bolas, satinado, agitación o molturación con rodillos, y luego se prensa el sólido o semisólido hasta que adopta una forma formadora de capas preseleccionada.

En las formas de fabricación generales presentadas en este documento, se pone en contacto la forma de fabricación que comprende un fármaco e ingredientes formadores de la composición con la capa de empuje-desplazamiento, y entonces la capa de fármaco y las capas de empuje quedan rodeadas por la bicapa de paredes. La disposición en capas de la composición de fármaco y la composición de empuje-desplazamiento se puede obtener empleando una técnica de prensa de comprimidos de dos capas convencional. Las paredes pueden aplicarse mediante moldeado, nebulización o empapando las formas prensadas en materiales formadores de paredes. Otras técnica que puede utilizarse para aplicar las paredes es el procedimiento de formación de paredes por suspensión en aire. Dicho procedimiento consiste en suspender y voltear un núcleo de empuje-fármaco de dos capas en una corriente de aire hasta que se aplica la composición formadora de paredes por separado a las capas de fármaco-empuje del compartimento. En Modem Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70 (1969), y en Pharmaceutical Sciences, por Remington, 14 ed., pp. 1626-1648 (1970), publicados por Mack Publishing Co., Easton, PA (Estados Unidos) se describen procedimientos de fabricación. La forma de fabricación puede fabricarse siguiendo lo expuesto en las patentes estadounidenses núm. 4.327.725, 4.612.008, 4.783.337, 4.863.456 y 4.902.514.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no debe considerarse que dichos ejemplos limiten el alcance o ámbito de la invención en modo alguno, ya que dichos ejemplos y otros equivalentes de los mismos devendrán aparentes a los entendidos en la materia a la luz de la presente descripción y de las reivindicaciones acompañantes.

EJEMPLO 1

Se evaluó la solubilidad de los candidatos a formadores de poros en relación con la presión osmótica. Primero, se prepararon soluciones acuosas del candidato a formador de poros hidroxipropilcelulosa, disponible comercialmente de la empresa Hercules, Wilmington, Delaware (Estados Unidos), bajo el nombre comercial Klucel®, utilizando variedades de diferentes pesos moleculares. Se prepararon soluciones con pesos moleculares de 80.000 gramos por mol, 300.000 gramos por mol y 1 millón de gramos por mol utilizando Klucel EF, GF y HF, respectivamente. Además, se generó un peso molecular intermedio de 190.000 gramos por mol, mediante la mezcla de porciones de igual peso de las variedades EF y GF. Después, las soluciones resultantes se vertieron sobre placas de vidrio y se secaron a temperatura ambiente. Se retiraron de las placas las películas resultantes y se perforaron discos de 2,4 cm² de área de las películas. Se midieron los grosores de los discos con un micrómetro de mesa. A continuación, se embolsaron individualmente cuatro discos de cada tipo de peso molecular en bolsas de malla de nylon que presentaban 12 aberturas por pulgada, y se acoplaron dichas bolsas a una varilla de plástico. Después, se sumergieron los discos en soluciones individuales del

azúcar no iónico sorbitol, a concentraciones de 0, 182, 274 y 547 mg por mililitro, termostatizadas a 37 grados centígrados, correspondientes a una serie de valores de presión osmótica de 0, 30, 48 y 125 atmósferas, respectivamente, y se oscilaron las soluciones con una frecuencia de 30 ciclos por minuto a una amplitud de 2 centímetros. El experimento se llevó a cabo en una matriz experimental de 4 por 4, de modo que se probó cada tipo de peso molecular en cada presión osmótica de referencia. Luego se monitorizó el tiempo que tardaba en disolverse cada muestra. Se calculó la velocidad de disolución conforme a la ecuación 5 y se representó gráficamente como función de la presión osmótica para cada peso molecular. Los datos se representan gráficamente en la Figura 5. Sobre la base de estas mediciones, se determinó que la hidroxipropilcelulosa que tiene el menor peso molecular de la serie es insoluble por encima de 30 atmósferas, y soluble a una presión osmótica comprendida entre 0 y 30 atmósferas. Este candidato a formador de poros se utilizó en formulaciones de membrana subsiguientes de la pared interna, osmóticamente sensible, de las membranas bicapa de la invención.

EJEMPLO 2

Se prepara una composición terapéutica novedosa, que comprende hidromorfona y acetaminofeno (y la hidromorfona es una sustancia seleccionada del grupo que consta de una base de hidromorfona farmacéuticamente aceptable y una sal de hidromorfona farmacéuticamente aceptable), de la siguiente manera: primero se añaden 175 g de hidrocloreto de hidromorfona, 500 g de acetaminofeno, 647,5 g de poli(óxido de etileno) que posee un peso molecular de 100.000, y 43,75 g de poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular promedio de 40.000, a una cubeta de mezcla, y se mezclan en seco dichos ingredientes durante 10 minutos. Después se añaden lentamente 331 g de alcohol anhidro desnaturalizado a los ingredientes mezclados, con mezcla continua durante 10 minutos. Luego, se hace pasar el granulado recién preparado a través de un tamiz de malla con 20 alambres por pulgada, se deja que se seque a 25°C durante unas 20 horas, y luego se hace pasar a través de un tamiz de malla con 16 alambres por pulgada. Después, se transfiere el granulado a una mezcladora y se lubrica con 8,75 g de estearato magnésico a fin de producir una composición terapéutica que contiene hidromorfona y acetaminofeno. Se comprime dicha composición terapéutica, de manera tal que se forman comprimidos que comprenden 35 mg de hidrocloreto de hidromorfona y 100 mg de acetaminofeno. Se comprimen los comprimidos bajo 2 toneladas de presión.

EJEMPLO 3

Se recubren los comprimidos analgésicos de hidromorfona-acetaminofeno con una pared interna, y luego se recubren con una pared externa de la siguiente manera: primero, se disolvieron, con agitación, en 3.720 g de etanol anhidro, 154 g de etilcelulosa con un peso molecular de 220.000 gramos por mol y un contenido de etoxilo del 48,0% al 49,5% en peso, junto con 112 g de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 80.000 y una sustitución molar de 3, y con 14 g de estearato de polioxietileno (40). Se dejó que la solución resultante reposase sin agitación durante 3 días, a fin de proporcionar la composición formadora de la pared interna. Después, se preparó la composición formadora de la pared externa disolviendo 162,5 g de acetato de celulosa, que tenía un contenido de acetilo del 39,8% en peso y un peso molecular de 40.000 gramos por mol, junto con 87,5 g de un copolímero tribloque óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno que tenía un peso molecular de aproximadamente 8.400 gramos por mol y un contenido de óxido de etileno del 82% en peso, en 4.750 g de acetona anhidra, con agitación y leve calentamiento hasta los 26°C. Se dejó que la composición formadora de pared externa resultante reposase a temperatura ambiente durante un día.

Después se colocaron los comprimidos analgésicos en un sistema de recubrimiento en cuba. Se nebulizó la solución formadora de pared interna sobre los comprimidos en una corriente de aire templado hasta que se aplicó una pared con un grosor de 6 milipulgadas (0,152 mm) a los comprimidos. Se secaron los comprimidos recubiertos con paredes internas de etilcelulosa-hidroxipropilcelulosa en un horno con aire forzado a 40°C durante 24 horas. Luego, se devolvieron los comprimidos con recubrimiento interno al sistema de recubrimiento en cuba, y se nebulizó el recubrimiento formador de pared externa sobre los comprimidos recubiertos con paredes internas, hasta un grosor de 3 milipulgadas (0,0762 mm). Después, se secaron los comprimidos de doble pared y se taladró un orificio de salida redondeado con un diámetro de 30 milipulgadas (0,762 mm) a través de la doble pared a fin de proporcionar una forma de dosificación con liberación prolongada controlada.

EJEMPLO 4

Se fabrican composiciones terapéuticas siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, a fin de proporcionar composiciones analgésicas que comprenden de 1 mg a 1000 mg de un opioide seleccionado del grupo que consta de hidromorfona, base de hidromorfona, sal de hidromorfona y derivados de la hidromorfona; al menos un analgésico no opioide, en una cantidad de 1 mg a 1000 mg, seleccionado del grupo que consta de acetaminofeno, aspirina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, benoxaprofeno, propoxifeno, salicilamida, zenazocina y zomepiraco; la dosis de analgésico opioide y no opioide de la composición comprende de 2 mg a 1000 mg; al menos un excipiente polimérico tanto para el analgésico opioide como para el analgésico no opioide, seleccionado de una cantidad de 10 mg a 500 mg de un poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular de 100.000 a 500.000 y representado por poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), poli(óxido de isopropileno) y poli(óxido de butileno); o un excipiente polimérico que comprende de 10 mg a 500 mg de un carboximetileno que tiene un peso molecular de 7.500 a 325.000 y representado por una sustancia seleccionada del grupo que consta de una álcali carboximetilcelulosa, y carboximetilcelulosa potásica, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa potásica; de 0,5 mg a 50 mg de un polímero de poli(vinilo) que posee un peso molecular de 5.000 a 300.000, representado por poli(vinilpirrolidona), copolímero de poli(vinilpirrolidona) y

5 acetato de vinilo), copolímero de poli(vinilpirrolidona y cloruro de vinilo), copolímero de poli(vinilpirrolidona y fluoruro de vinilo), copolímero de poli(vinilpirrolidona y butirato de vinilo), copolímero de poli(vinilpirrolidona y laurato de vinilo) y copolímero de poli(vinilpirrolidona y estearato de vinilo); y de 0 mg a 7,5 mg de un lubricante representado por una sustancia seleccionada del grupo que consta de polietilenglicol, estearato magnésico, estearato cálcico, oleato potásico, estearato sódico, ácido esteárico y palmitato sódico. La composición terapéutica analgésica doble opioide-no opioide puede contener otros ingredientes formadores de composiciones como, por ejemplo, colorantes, sustancias compresoras tales como la celulosa microcristalina, y aglutinantes tales como el almidón. Se puede comprimir la composición analgésica, con una fuerza de 1/8 a 3 toneladas, para obtener un comprimido administrable por vía oral.

EJEMPLO 5

10 La composición terapéutica analgésica se obtiene en forma de forma de dosificación con liberación prolongada-sostenida-lineal proporcionando a dicha composición analgésica una pared interna, una pared externa y una vía de paso, como se ha establecido en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 6

15 Se añade una composición terapéutica útil y novedosa que comprende 432 g de una morfina seleccionada del grupo que consta de base de morfina, sal farmacéuticamente aceptable de morfina, sal inorgánica farmacéuticamente aceptable, sal orgánica farmacéuticamente, hidrobromuro de morfina, hidrocloreuro de morfina, mucato de morfina, N-óxido de morfina, sulfato de morfina, acetato de morfina, fosfato dibásico de morfina, fosfato monobásico de morfina, sal inorgánica de morfina, sal orgánica de morfina, acetato trihidrato de morfina, bi(heptafluorobutirato) de morfina, bi(metilcarbamato) de morfina, bi(pentafluoropropionato) de morfina, bi(piridina-3-carboxilato) de morfina, bi(trifluoroacetato) de morfina, bitartrato de morfina, clorhidrato de morfina, y sulfato pentahidrato de morfina, y 600 g de un analgésico seleccionado del grupo que consta de acetaminofeno, aspirina, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, propoxifeno, salicilamida, zenazocina y zomepiraco, junto con 963 g de un poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular de 300.000, y con 90 g de una poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular promedio de 40.000, a un cubeta de mezcla, y se mezclan en seco durante 12 minutos. Después se añaden lentamente 404 g de alcohol anhidro desnaturalizado a los materiales formadores de composiciones mezclados, con mezcla continua durante 25 15 minutos. Luego, se hace pasar el granulado preparado a través de un tamiz con malla de 20 alambres por pulgada, se deja que se seque a 25°C durante 18 horas, y luego se hace pasar a través de un tamiz con malla de 16 alambres por pulgada. Se transfiere el granulado tamizado a una mezcladora planetaria, y con mezcla constante, se añaden 14,9 g de estearato cálcico a fin de producir una composición terapéutica que contiene dos analgésicos. Se comprime dicha 30 composición de manera tal que se obtienen comprimidos que comprenden 350 mg de la composición terapéutica que consta de 70 mg de analgésico opioide, 100 mg de analgésico no opioide y 180 mg de materiales formadores de comprimidos. Se comprimen los comprimidos bajo 2,5 toneladas de presión a fin de obtener un comprimido analgésico de liberación sostenida.

EJEMPLO 7

35 Las composiciones terapéuticas proporcionadas anteriormente y que comprenden el analgésico opioide y el analgésico no opioide se recubren con una bicapa de paredes que comprende una pared interna, una pared externa y una vía de paso de salida, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, a fin de obtener una forma de dosificación con liberación cero prolongada-lineal-controlada indicada para el tratamiento del dolor.

EJEMPLO 8

40 Se fabricó una forma de dosificación con liberación controlada para su administración una vez al día, del potente analgésico opioide, morfina, de la siguiente manera: primero, se hicieron pasar, independientemente entre sí, 350 gramos de sulfato hexahidrato de morfina, 585 gramos de polioxietileno con un peso molecular aproximado de 200.000 gramos por mol, y 60 gramos de polivinilpirrolidona con un peso molecular de 40.000 gramos por mol, a través de un tamiz de acero inoxidable que tenía 40 alambres por pulgada, y luego se mezclaron en seco dichas sustancias. Se 45 añadió etanol anhidro sin dejar de mezclar hasta que se formó una masa húmeda uniforme. Se hizo pasar forzosamente la masa húmeda a través de un tamiz que tenía 20 alambres por pulgada, formándose gránulos que se secaron por aire a 22,5°C durante toda una noche. Tras el secado, se hicieron pasar los gránulos de nuevo a través del tamiz con malla de 20 alambres por pulgada, formándose gránulos sueltos. Entonces se hicieron pasar 4,5 gramos de estearato magnésico y 0,5 gramos de hidroxitolueno butilado a través de un tamiz con 60 alambres por pulgada, hasta los 50 gránulos. Se volteó la mezcla resultante durante 5 minutos, para formar una mezcla homogénea y a fin de producir un granulado con el fármaco.

55 En un proceso independiente, se hicieron pasar, de manera independiente entre sí, 936,7 gramos de polioxietileno con un peso molecular aproximado de 7 millones de gramos por mol, 50 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular de 11.300 gramos por mol y un contenido en hidroxipropilo del 10 por ciento en peso y un contenido en metoxilo del 29 por ciento en peso, a través de un tamiz con un tamaño de 40 alambres por pulgada. Después, se hicieron pasar 10 gramos de verde óxido férrico y 0,8 gramos de hidroxitolueno butilado a través de un tamiz con 60 alambres por pulgada, hasta la mezcla a granel. Se mezclaron los polvos resultantes a fin de obtener una mezcla uniforme. Después se añadió etanol anhidro, sin dejar de mezclar, para producir una masa húmeda uniforme. A

5 continuación si hizo pasar forzosamente la masa húmeda a través de un tamiz con 20 alambres por pulgada, y se secó por aire dicha masa en condiciones ambiente, a 22°C, durante toda la noche. Luego, se hicieron pasar forzosamente los gránulos secados a través del tamiz con malla de 20 alambres por pulgada. Por último, se hicieron pasar 2,5 gramos de estearato magnésico y 0,8 gramos de hidroxitolueno butilado a través de un tamiz con 60 alambres por pulgada, hasta el interior de los gránulos. Se mezcló con volteo la mezcla durante 3 minutos, a fin de obtener una composición de empuje-desplazamiento.

10 Después, los comprimidos bicapa, que comprendían la composición de morfina y la composición de empuje-desplazamiento, se comprimieron en una prensa de comprimidos bicapa junto con las granulaciones indicadas, utilizando para ello un troquel de estampación redondeada de 10,3 mm. Primero, se alimentaron 287 mg de granulación de fármaco en la cavidad del troquel y se compactaron ligeramente. Después, se añadieron 151 mg de la granulación de empuje a la cavidad del troquel y se laminaron hasta formar la capa de empuje con una fuerza de 0,4 toneladas. Cada uno de los comprimidos resultantes contenía una dosis unitaria de 100 mg de sulfato pentahidrato de morfina.

15 Después, los núcleos de la bicapa, que se prepararon como se acaba de describir, se recubrieron con la membrana laminada de esta invención conforme a los siguientes procedimientos: primero, se disolvieron, con agitación, en 3.720 g de etanol anhidro, 154 g de etilcelulosa con un peso molecular aproximado de 220.000 gramos por mol y un contenido de etoxilo del 48,0% al 49,5% en peso, junto con 112 gramos de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 80.000 y una sustitución molar de 3, y con 14 gramos de estearato de polioxietileno (40). Se dejó que la solución resultante reposase sin agitación durante 3 días. A esta solución se la denomina la solución formadora de pared interna. Se preparó una segunda solución disolviendo 162,5 gramos de acetato de celulosa, que tenía un contenido de acetilo del 20 39,8% en peso y un peso molecular aproximado de 40.000 gramos por mol, junto con 87,5 gramos de un copolímero tribloque óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno que tenía un peso molecular de aproximadamente 8.600 gramos por mol y un contenido de óxido de etileno del 82% por ciento en peso, en 4.750 gramos de acetona anhidra, con agitación y leve calentamiento hasta los 26 grados centígrados. La solución resultante es la solución formadora de pared externa, y se dejó que dicha solución reposase a temperatura ambiente durante un día.

25 Después, se cargaron los comprimidos en un sistema de recubrimiento en cuba. Se nebulizó la solución formadora de pared interna sobre los comprimidos en una corriente de aire templado hasta que se aplicó un grosor de recubrimiento de 9 milipulgadas (0,22 mm). Se agitó continuamente la solución de recubrimiento mientras se recubrían los comprimidos. Entonces, se retiraron los comprimidos recubiertos de la cubeta de recubrimiento y se secaron en un horno con aire forzado termostatzado a 40 grados centígrados durante un día. Luego se devolvieron los comprimidos a la cubeta y se nebulizó la solución formadora de pared externa sobre los comprimidos secados, hasta aplicarse un grosor de recubrimiento de 3 milipulgadas (0,07 mm). Durante el proceso de recubrimiento se agitó continuamente la solución formadora de pared externa. Tras recubrir los comprimidos, se retiraron dichos comprimidos de la cubeta de recubrimiento y se taladró un orificio de administración, a través de las paredes laminadas, con una broca de taladro que produjo un orificio redondeado con un diámetro de 25 milipulgadas (0,63 mm) en el centro del lado de la capa de fármaco del comprimido. Después, se colocaron los sistemas taladrados en un horno de secado por aire forzado 35 termostatzado a 50 grados centígrados durante 3 días, y el secado fue la fase final de la fabricación de la forma de dosificación.

40 Se determinó la eficacia de la liberación de la dosis de las formas de dosificación preparadas con arreglo a este ejemplo midiendo la liberación de dosis en agua destilada a 37°C, así como de la manera que se observa en el patrón de administración de la Figura de ilustración 6. Los resultados medidos indicaron que se producía una liberación lineal a lo largo de 12 horas, a una velocidad de liberación constante de en torno a 6 mg/hora durante el período de tiempo correspondiente.

45 La forma de dosificación preparada con arreglo a este ejemplo, que produjo los resultados ilustrados en la Figura 6, comprende: una composición de la capa de fármaco que comprende un 35% en peso de sulfato pentahidrato de morfina, un 58,50% en peso de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 200.000, un 6% en peso de poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular de 40.000, un 0,45% en peso de estearato de magnesio, y un 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado; una composición de la capa de empuje-desplazamiento que comprende un 93,67% en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 7.000.000, un 5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de 11.200, un 1% de verde óxido férrico, un 0,25% en peso de estearato de magnesio, y un 0,08% en peso de hidroxitolueno butilado; una pared interna que comprende un 55% en peso de etilcelulosa con una viscosidad de 100 centipoises, un 40% en peso de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 80.000, y un 5% en peso de Myrj 52S, fabricado por la empresa ICI Americas, Inc., Wilmington, Delaware (Estados Unidos), que representa estearato de polioxietileno (40); una pared externa que comprende un 65% en peso de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8%, y un 35% en peso de Pluronic F68, fabricado por la empresa BASF Corporation, Mt. Olive, New Jersey (Estados Unidos), que representa un copolímero tribloque integrado por óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno con un peso molecular aproximado de 8.400 gramos por mol y un contenido aproximado del 82% en peso de óxido de etileno; un tiempo nominal hasta la administración del 80% de la dosis de 15,7 horas; una velocidad de liberación media de 6,4 mg/hora; un orificio de salida de 25 milipulgadas (0,635 mm), y una dosis de fármaco de 100 mg; la composición de fármaco pesa 287 mg; la composición de empuje-desplazamiento pesa 151 mg; la pared interna, 80,1 mg, y la pared externa, 26,9 mg; la pared interna tiene un grosor de 8,8 milipulgadas (0,224 mm), 60 y la pared externa, un grosor de 2,6 milipulgadas (0,066 mm).

EJEMPLO 9

El presente ejemplo se proporciona a fin de ilustrar los resultados inesperados obtenidos en dicho ejemplo. La forma de dosificación de este ejemplo comprende una sola pared. La composición de fármaco de la forma de dosificación comprende idéntica composición del núcleo a la especificada en el Ejemplo 8, que consiste en un 35% en peso de sulfato pentahidrato de morfina, un 58,50% en peso de óxido de polietileno con un peso molecular de 200.000, un 6% en peso de polivinilpirrolidona con un peso molecular de 40.000, un 0,45% en peso de estearato magnésico, y un 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado; además, comprende una composición de empuje-desplazamiento que consiste en un 93,97% en peso de óxido de polietileno que posee un peso molecular de 7.000.000, un 5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular de 11.200, un 1% en peso de verde óxido férrico, un 0,25% en peso de estearato magnésico, y un 0,08% en peso de hidroxitolueno butilado; comprende asimismo una pared única que consta de un 92,0% en peso de acetato de celulosa que posee un contenido de acetilo del 39,8%, y un 8% en peso de polietilenglicol que posee un peso molecular de 3.350; y presenta una velocidad de liberación media de 6,6 mg/hora. La pared única se formó a partir de óxido de metileno:metanol 80:20 (v:v). Los resultados expuestos en la Figura de ilustración 7 indicaron que la forma de dosificación administró fármaco durante 16 horas a una velocidad continuamente descendente de orden no igual a cero.

EJEMPLO 10

Se siguió el procedimiento establecido anteriormente para fabricar una forma de dosificación con una composición de fármaco que comprendía un 35% en peso de sulfato pentahidrato de morfina, un 58,5% en peso de óxido de polietileno que posea un peso molecular de 200.000, un 6,0% en peso de polivinilpirrolidona con un peso molecular de 40.000, un 0,45% en peso de estearato magnésico, y un 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado; una composición de empuje-desplazamiento que comprendía un 93,97% en peso de óxido de polietileno con un peso molecular de 7.000.000, un 5,0% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular de 11.200, un 1% en peso de verde óxido férrico, un 0,25% en peso de estearato magnésico, y un 0,08% en peso de hidroxitolueno butilado; una pared interna que comprendía un 55% en peso de etilcelulosa con un contenido de etoxilo de un 48,0 a un 49,5 por ciento en peso y una viscosidad de 100 centipoises como solución al 5 por ciento a 25°C en 80:20 de tolueno:etanol, un 20% en peso de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 80.000 gramos por mol suministrada como Klucel® EF fabricada por la empresa Hercules Inc., Wilmington, Delaware (Estados Unidos), un 20% en peso de polivinilpirrolidona Kollidon 12 PF fabricada por la empresa BASF, Ludwigshafen (Alemania), y un 5% en peso de Myrj 52S de aproximadamente 2.060 gramos por peso molecular (véase el Ejemplo 8); una pared externa que comprendía un 65% en peso de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8%, y un 35% en peso de Pluronic F68 (véase el Ejemplo 8); un orificio de salida de 25 milipulgadas (0,635 mm); y una velocidad de liberación media de 6,4 mg/hora. La forma de dosificación proporcionada por este ejemplo muestra las características de liberación de fármaco que se ilustran en la Figura 8. La forma de dosificación administra el fármaco a una velocidad que básicamente es del orden de cero más temprano que la forma de dosificación expuesta en el Ejemplo 4, y sus características de administración se atribuyen al aumento de la cantidad de polivinilpirrolidona formadora de poros en la pared interna.

EJEMPLO 11

El presente ejemplo proporciona un sistema de administración para administrar un analgésico narcótico y está fabricado conforme a los ejemplos descritos anteriormente, siendo el fármaco administrado en el presente ejemplo una sustancia seleccionada del grupo que consta de oximorfona, hidromorfona, metopón, hidrocodona, levorfanol, fenazocina, metodona, dextromoramida, dipipanona, fenadoxona, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, folcodina, meperidina, levorfanol, fenazocina, metadona, dextromoramida, dipanona, fenodozona, meperidina, alfaprodina, anileridina, y pimiondona.

EJEMPLO 12

Se fabricó de la siguiente manera una forma de dosificación osmótica diseñada para administrar morfina a una velocidad del orden de cero prolongada. Se mezclaron en seco 330 gramos de sulfato hexahidrato de morfina y 610 gramos de manitol, y luego se los hizo pasar a través de un tamiz con 40 alambres por pulgada, hasta el interior de la cubeta de una mezcladora planetaria. Se disolvieron, con agitación, 50 gramos de polivinilpirrolidona, con un peso molecular de 9.000 gramos por mol, en 500 mililitros de alcohol etílico anhidro, a fin de formar una solución de aglutinante. Se añadió lentamente la solución de aglutinante a los polvos mientras éstos eran mezclados en la mezcladora planetaria, hasta que se formó una masa húmeda. Después se hizo pasar la masa húmeda a través de un tamiz con 20 alambres por pulgada. Se secaron por aire las extrusiones resultantes durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se las hizo pasar de nuevo a través de un tamiz con malla de 20 alambres por pulgada, formándose así gránulos sueltos. Entonces, se añadieron a los gránulos 10 gramos de estearato magnésico con tamaño ajustado a través de un tamiz de malla con 60 alambres por pulgada y se realizó mezcla con volteo, produciendo así el granulado acabado. Se comprimió el granulado resultante con una fuerza de 1,5 toneladas empleando herramienta cóncavo redondeado estándar de 11/32 pulgadas (0,87 cm), con un peso de 304 mg por comprimido. Cada comprimido contenía una dosis unitaria equivalente a 100 mg de sulfato hexahidrato de morfina.

Entonces se recubrieron los comprimidos con una pared interna que constaba de 55 partes por peso de etilcelulosa con un peso molecular de 220.000 gramos por mol, 30 partes por peso de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de

80.000, 5 partes por peso de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular de 300.000, 5 partes por peso de polivinilpirrolidona con un peso molecular de 1.300 gramos por mol, y 5 partes por peso de un copolímero tribloque óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno con un peso molecular nominal de 7.700 gramos por mol y con un 72% en peso de óxido de etileno, suministrado por la empresa BASF Corporation como Pluronic F87. Se aplicó esta composición a partir de una solución de alcohol etílico conforme a los procedimientos descritos en el Ejemplo 8, hasta lograr un grosor de 5 milipulgadas (0,12 mm). Después se aplicó una pared externa conforme con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 8 con recubrimiento mediante nebulización de 3 milipulgadas (0,07 mm) de 70 partes de acetato de celulosa que tenía un contenido de acetilo del 39,8 por ciento en peso y 40.000 gramos por mol, así como de 30 partes de polietilenglicol que tenía un peso molecular de 400, a partir de una solución de acetona. Luego se taladraron dos orificios de administración en el sistema (uno por lado), centrados en torno a la cúpula redondeada de la forma de dosificación. Por último, se secó la forma de dosificación durante 3 días a 50°C a fin de retirar los solventes de recubrimiento residuales y de establecer la composición de equilibrio del recubrimiento. Así se consiguió una forma de dosificación que, cuando era colocada en un entorno acuoso, generaba una presión osmótica interna de 46 atmósferas que permanecía constante, estando presente el fármaco sólido dentro del núcleo. Una vez disuelta la última porción de fármaco sólido, la presión osmótica en el interior del núcleo descendió hasta menos de 30 atmósferas, lo que permitió que los formadores de poros de la pared interna se eluyesen de la pared, aumentando así la permeabilidad de la pared como compensación por la reducción en la fuerza impulsora osmótica, produciéndose como efecto neto el mantenimiento de la elevada velocidad de liberación del analgésico durante un tiempo prolongado.

EJEMPLO 13

Se fabricó de la siguiente manera una forma de dosificación que administra el analgésico hidromorfona una vez al día: se disolvieron, con agitación, 28,6 gramos de hidrocloreto de hidromorfona y 50 gramos de polivinilpirrolidona, con un peso molecular de 2.500 gramos por mol, en 500 mililitros de alcohol etílico. Se secaron 914 gramos de cloruro sódico a 50°C en aire forzado durante toda una noche y luego se hizo pasar el cloruro sódico resultante a través de un tamiz con 40 alambres por pulgada, hasta el interior de una mezcladora planetaria. Después, se añadió lentamente la solución de fármaco al cloruro sódico en polvo, con agitación, a fin de formar una masa húmeda uniforme. Se realizaron dos lavados con etanol a fin de completar la transferencia cuantitativa del fármaco a la masa húmeda. Luego se hizo pasar la masa húmeda a través de un tamiz con 20 alambres por pulgada, se extendió la masa húmeda sobre una bandeja, y luego se procedió al secado en horno durante toda la noche, con aire forzado a 40°C. Entonces se hizo pasar el material secado a través de un tamiz con 20 alambres por pulgada, formándose una mezcla suelta. Por último, se hicieron pasar 7 gramos de ácido esteárico a través de un tamiz con 80 alambres por pulgada, hasta el interior de la mezcla a granel y se mezcló con volteo durante 3 minutos, completando así la granulación. Se comprimió el granulado resultante con una fuerza de 2 toneladas empleando herramienta redondeada de 3/8 pulgadas (9,5 mm) de diámetro, con un peso de comprimido de 280 miligramos. Cada comprimido contenía una dosis unitaria de 8 miligramos del analgésico.

Entonces se recubrieron los comprimidos con una composición de pared interina que constaba de 55 partes de etilcelulosa con un peso molecular aproximado de 118.000 gramos por mol y un contenido de etoxilo del 48,0% al 49,5% en peso, 40 partes de la metilcelulosa osmóticamente sensible formadora de poros, con un peso molecular aproximado de 10.400 gramos por mol, suministrada por la empresa Dow Chemical Company, Midland, Michigan (Estados Unidos) en Methocel™ A5, y 5 partes de estearato de polioxietileno (50). El líquido de recubrimiento para aplicar a esta composición se preparó disolviendo la etilcelulosa y el estearato de polioxietileno (50) en alcohol etílico y luego dispersando la metilcelulosa en la solución resultante. Se recubrió mediante nebulización el líquido resultante (de la manera indicada en los procedimientos del Ejemplo 8) hasta obtener un grosor de pared de 6 milipulgadas (0,15 mm). Después, a partir de una solución de acetona conforme a los procedimientos establecidos en el Ejemplo 8, se aplicó la pared externa, que constaba de 85 partes de acetato de celulosa y de un contenido de acetilo del 39,8% en peso, con un peso molecular aproximado de 50.000 gramos por mol, y de 15 partes del copolímero tribloque de óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno, con un peso molecular aproximado de 8.600 gramos por mol y un contenido de óxido de etileno del 82 por ciento en peso, denominado también Pluronic F87, hasta obtener un grosor de pared externa uniforme de 3 milipulgadas (0,07 mm). Luego se taladró con láser un orificio con un diámetro de 15 milipulgadas (0,38 mm) a través de ambas paredes, a nivel del centro de cada lado de la forma de dosificación. Por último, se retiraron los solventes de recubrimiento residuales mediante secado en aire forzado, con un 50% de humedad relativa, a una temperatura de 50°C durante 48 horas, seguidas por cuatro horas a 50°C sin humedad.

Cuando se coloca la forma de dosificación en un entorno acuoso, se filtra agua por ósmosis hasta el interior de dicha forma de dosificación, disolviendo el fármaco y la sal, a resultas de lo cual, se produce una presión osmótica interna de 287 atmósferas y una fuerza iónica 5,47 molar, y dicha presión osmótica y dicha fuerza iónica se mantienen mientras se administra el fármaco y hasta que se disuelve la última porción restante de cloruro sódico, en cuyo momento, el cloruro sódico se diluye como consecuencia del hecho de que el agua sigue fluyendo hasta el interior de la forma de dosificación, reduciéndose los niveles de presión osmótica y de fuerza iónica, permitiendo así que el formador de poros que hay dentro de la pared interina se disuelva y se eluya de la pared, con lo cual, la permeabilidad de la pared aumenta a fin de compensar la reducción de la presión osmótica que se produce a causa de la dilución. La forma de dosificación dosifica la liberación de 8 miligramos del analgésico a una velocidad controlada a lo largo de un tiempo prolongado.

EJEMPLO 14

Se preparó una forma de dosificación con liberación prolongada del analgésico hidrocodona para su administración una vez al día. Se trituraron por separado 6.000 gramos de bitartrato hemipentahidrato de hidrocodona y 19.000 gramos del agente osmótico glicina, hasta un tamaño de partícula inferior a 420 micras, y se cargaron las partículas resultantes en una granuladora de lecho líquido. Después se preparó una solución de aglutinante disolviendo 130 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa que tenía un contenido de hidroxipropilo del 10 por ciento en peso, un contenido de metoxilo del 29 por ciento en peso y un peso molecular de 11.300 gramos por mol (siendo dicha hidroxipropilmetilcelulosa suministrada como producto de nombre Methocel E5 fabricado por la empresa DOW Chemical Company, Midland, Michigan [Estados Unidos]), en 2.470 mililitros de agua destilada con agitación. Se fluidificaron los polvos en una corriente de aire y luego se nebulizó la solución de aglutinante sobre los polvos fluidificados en una corriente de aire templado, hasta que se formaron gránulos. Se retiraron los gránulos de la granuladora y se transfirieron a una mezcladora de paleta, en la que se hicieron pasar 30 gramos de un lubricante de comprimidos, aceite vegetal hidrogenado, a través de un tamiz con 60 alambres por pulgada, al interior del granulado a granel. Se mezcló el lubricante con los gránulos a granel mediante volteo durante 3 minutos. Se comprimió el granulado resultante, empleando herramental ovalado, a una fuerza de compresión de 2 toneladas hasta obtener un peso promedio por comprimido de 252 miligramos. Cada comprimido contenía una dosis unitaria de 60 miligramos del analgésico.

Se recubrieron los comprimidos resultantes conforme a los procedimientos descritos en el Ejemplo 8. La pared interna constaba de: 60 partes de etilcelulosa que tenían un contenido de etoxilo del 48,0% al 49,5%, con un peso molecular aproximado de 78.000 gramos por mol; 34 partes de hidroxipropilcelulosa con un peso molecular aproximado de 80.000 gramos por mol; 1 parte de dibutilsebacato; y 5 partes de estearato de polioxietileno (8), suministrado en el producto Myrj 45 fabricado por ICA Americas. Se nebulizó con alcohol etílico hasta obtener un grosor de recubrimiento de 6,5 milipulgadas (0,16 mm). Se aplicó la pared externa conforme a los procedimientos detallados en el Ejemplo 8. El recubrimiento constaba de 90 partes de acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 39,8% en peso y con un peso molecular promedio de 30.000 gramos por mol, y de 10 partes de copolímero tribloque óxido de etileno-óxido de propileno-óxido de etileno, con un contenido de óxido de etileno del 83% en peso y un peso molecular de 14.600 gramos por mol; dicho recubrimiento se nebulizó a partir de acetona, con un 2,5% en peso en la acetona, hasta lograr un grosor de pared externa de 2,5 milipulgadas (0,06 mm). Se taladró con láser un orificio de administración de 15 milipulgadas (0,38 mm) en cada lado de la forma de dosificación. La fabricación se completó secando en un horno de aire forzado a 50°C en aire forzado durante 3 días a fin de retirar los solventes residuales.

Cuando se colocó la forma de dosificación resultante en un medio acuoso, se infiltró agua a través del recubrimiento de la bicapa de paredes bajo el gradiente osmótico de un lado al otro de la membrana, manteniéndose la presión osmótica interna de 90 atmósferas mientras hubo fármaco sólido y glicina presentes, tras lo cual, la presión osmótica descendió continuamente a lo largo del tiempo. Este proceso continuó hasta que la presión osmótica interna descendió por debajo de 30 atmósferas, en cuyo punto la hidroxipropilcelulosa osmóticamente sensible formadora de poros se eluyó desde la pared interna, aumentando así la permeabilidad, a fin de compensar la fuerza osmótica continuamente decreciente. La forma de dosificación resultante administraba 60 mg del analgésico a una velocidad controlada a lo largo de un tiempo prolongado.

MÉTODO PARA PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

La invención se refiere, adicionalmente, al uso de la forma de dosificación terapéutica mediante la provisión de un método para administrar un fármaco por vía oral a un animal de sangre caliente, incluido un paciente humano que necesite tratamiento. El método comprende administrar por vía oral la forma de dosificación terapéutica al paciente, y dicha forma de dosificación comprende una composición terapéutica rodeada por una pared interna y una pared externa de contacto, o bien, el método comprende administrar una forma de dosificación que comprende una composición terapéutica y una composición de empuje, y ambas composiciones están rodeadas por una pared interna y una pared externa. En ambos métodos de uso, en el tracto gastrointestinal se infiltra líquido en la forma de dosificación a través de ambas paredes de la misma, y la forma de dosificación genera energía osmótica que hace que la composición terapéutica sea administrada a través de un orificio de salida durante un máximo de 24 horas, a fin de proporcionar un tratamiento sostenido y controlado.

En resumen, devendrá obvio que la presente invención aportó a este campo del conocimiento una forma de dosificación que tiene utilidad práctica y que es capaz de administrar un fármaco a una velocidad de liberación dosificada por unidad de tiempo. Aunque la invención se ha descrito y explicado detalladamente en relación con formas de realización operativas de la misma, los entendidos en la materia comprenderán que resulta posible realizar diversos cambios, modificaciones, sustituciones y omisiones sin desviarse del espíritu de la invención.

Por lo tanto, se pretende que esta invención englobe las invenciones equivalentes que queden dentro del alcance de las reivindicaciones que se exponen a continuación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido con forma de dosificación que comprende una capa de fármaco, así como una pared interna en contacto con la capa de fármaco, y esta pared comprende una mezcla del 40% al 99% en peso de etilcelulosa y del 1% al 60% en peso de hidroxialquilcelulosa, con un peso total de la mezcla de la composición igual al 100% en peso, y una pared externa en contacto con la pared interna, y la pared externa comprende acetato de celulosa y al menos una salida que conecta el entorno exterior con la capa de fármaco, y dicha capa de fármaco comprende un analgésico opioide y opcionalmente un analgésico no opioide.
- 10 2. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que la capa de fármaco comprende una sustancia seleccionada del grupo que consta de hidromorfona y las sales farmacéuticamente aceptables de la hidromorfona, acetaminofeno, y un excipiente basado en óxido de polietileno farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que el analgésico opioide comprende de 0,1 mg a 1000 mg de una sustancia seleccionada del grupo que consta de hidromorfona y sus sales farmacéuticamente aceptables, el analgésico no opioide comprende de 1 mg a 1000 mg de una sustancia seleccionada del grupo que consta de aspirina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, benoxaprofeno, propoxifeno, salicilamida, zenazocina y zomepirac, y al menos un excipiente polimérico de los analgésicos opioide y no opioide se selecciona de entre una cantidad de 10 mg a 500 mg de un excipiente basado en poli(óxido de alquileo) farmacéuticamente aceptable y un excipiente basado en carboxialquilcelulosa farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que la capa de fármaco comprende un primer analgésico seleccionado del grupo que consta de morfina y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como un segundo analgésico seleccionado del grupo que consta de acetaminofeno, aspirina, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, propoxifeno, salicilamida, zenazocina y zomepirac, y un excipiente basado en poli(óxido de alquileo) farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 4, en el que la capa de fármaco comprende de 1 mg a 1000 mg del primer analgésico y de 1 mg a 1000 mg del segundo analgésico.
- 30 6. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que la capa de fármaco comprende un 35% en peso de sulfato pentahidrato de morfina, un 58,50% en peso de poli(óxido de etileno), un 6% en peso de poli(vinilpirrolidina), un 0,45% en peso de estearato de magnesio, y un 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado.
- 35 7. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que la capa de fármaco comprende un 35% en peso de sulfato pentahidrato de morfina, un 58,50% en peso de poli(óxido de etileno), un 6% en peso de poli(vinilpirrolidina), un 0,45% en peso de estearato de magnesio, y un 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado; y además, el comprimido comprende una capa de empuje-desplazamiento que comprende un 93,97% en peso de óxido de polietileno, un 5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, un 1% en peso de verde óxido férrico, un 0,25% en peso de estearato de magnesio, y un 0,08% en peso de hidroxitolueno butilado; además, la mencionada pared interna comprende polivinilpirrolidona; y la mencionada capa externa comprende un surfactante.
8. Un comprimido con forma de dosificación conforme con la reivindicación 1, en el que el analgésico opioide es hidrocodona o una sal terapéuticamente aceptable de la hidrocodona.

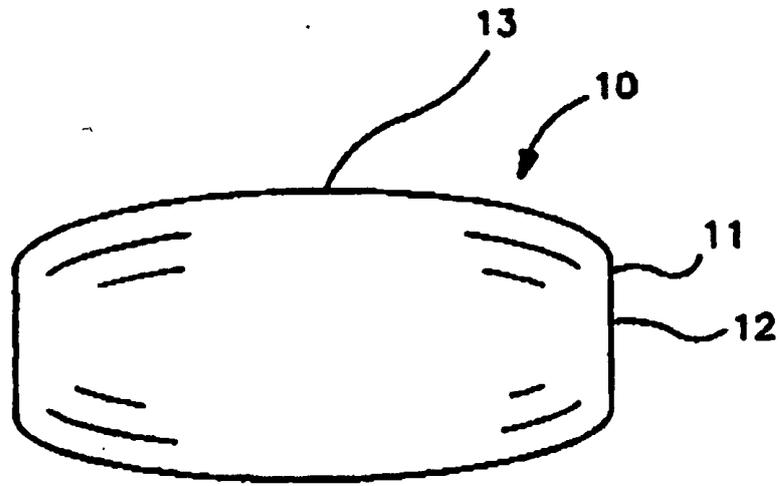


FIG. 1

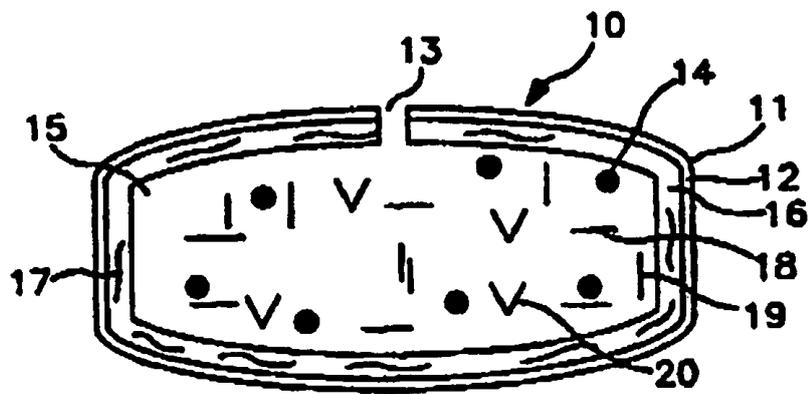


FIG. 2

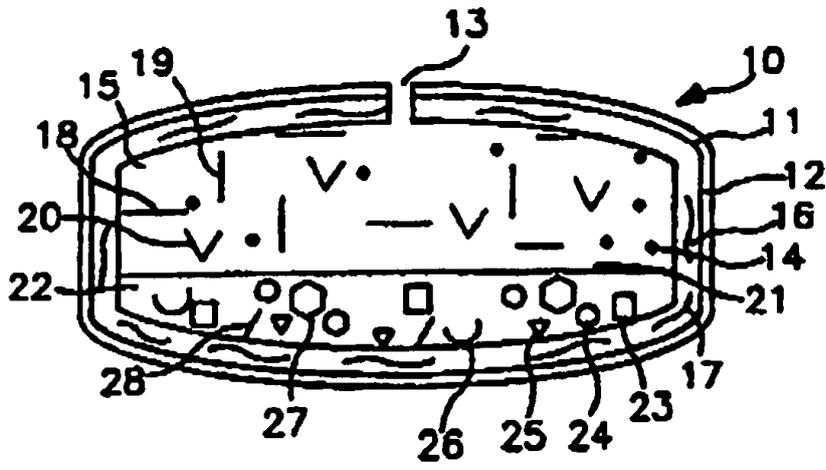


FIG. 3

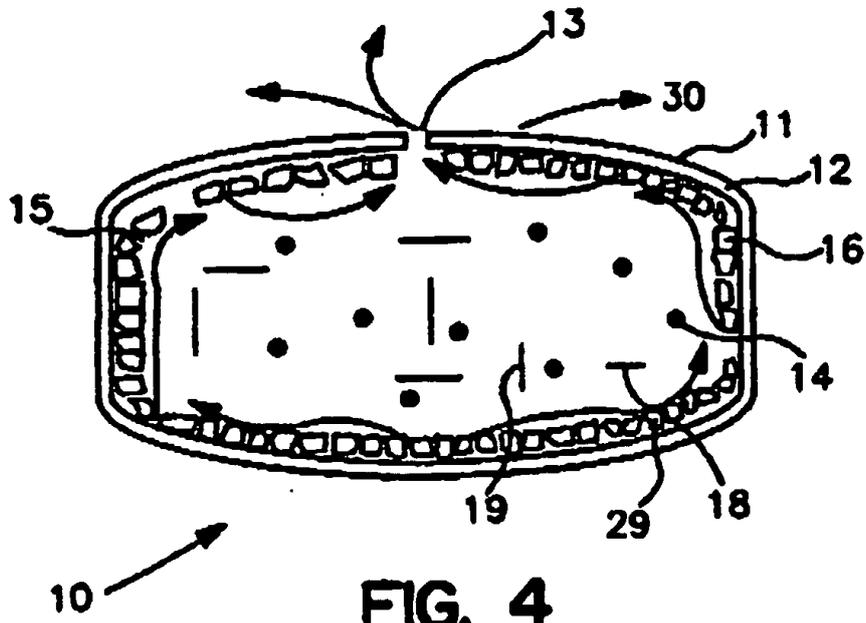


FIG. 4

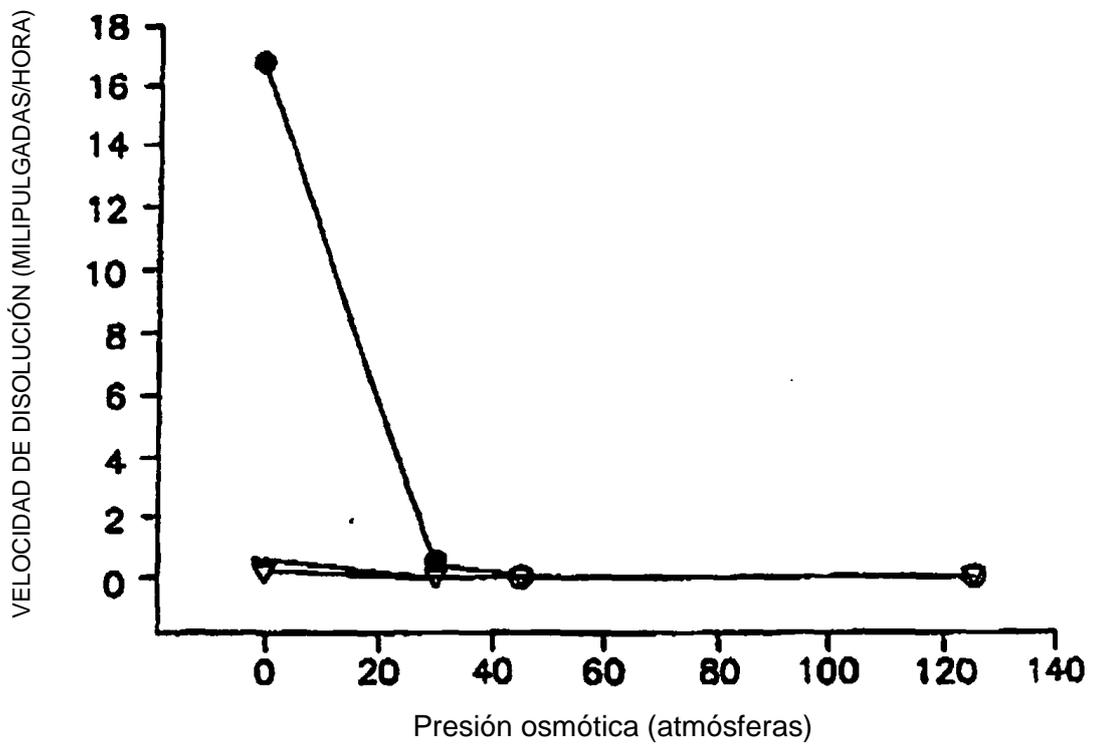


FIG. 5

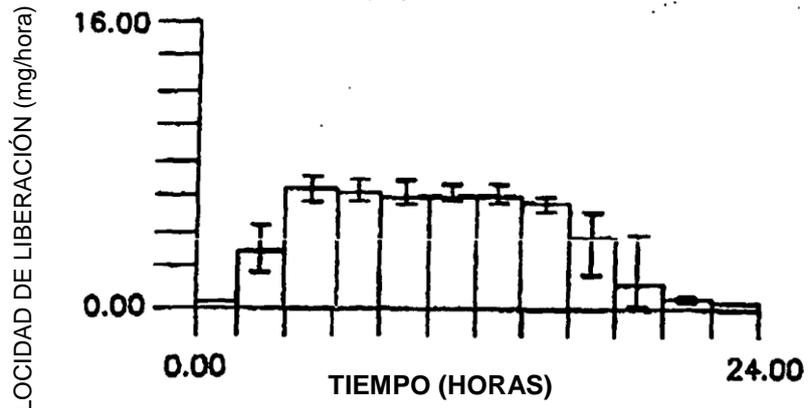


FIG. 6

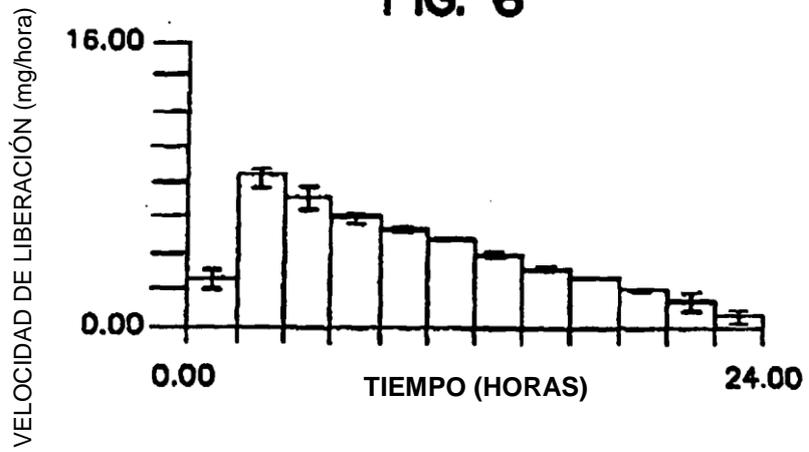


FIG. 7

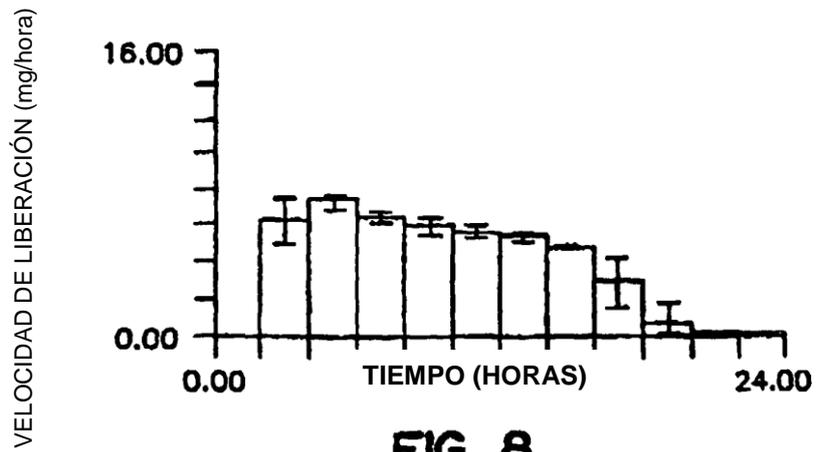


FIG. 8