



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 721**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04785033 .4**

96 Fecha de presentación : **24.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1663145**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54

Título: **Empujador OROS® para dosificación controlada de agentes activos.**

30

Prioridad: **26.09.2003 US 506195 P**
14.05.2004 US 571045 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.10.2011

73

Titular/es: **ALZA CORPORATION**
1900 Charleston Road, M10-3B
P.O. Box 7210
Mountain View, California 94039-7210, US

72

Inventor/es: **Cruz, Evangeline**

74

Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 366 721 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 INVENCION

5 [0001] La presente invención se refiere en términos generales a las formas farmacéuticas sólidas para administrar agentes farmacéuticos, los métodos para preparar estas formas y los métodos para suministrar agentes terapéuticos a pacientes que los necesiten y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] Las formas farmacéuticas de liberación controlada para emitir agentes analgésicos como analgésicos no opioides y analgésicos opioides son conocidas en la materia. Los productos combinados que proporcionan la emisión de fármacos relativamente solubles, como analgésicos opioides y fármacos relativamente insolubles como ciertos analgésicos no opioides resultan más difíciles de preparar, sin embargo se ha publicado la preparación de algunas formas farmacéuticas. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. Número 6.245.357 muestra una forma farmacéutica para emitir un analgésico opioide como la hidromorfona o morfina en combinación con un analgésico no opioide, como el acetaminofeno o ibuprofeno, y un hidrogel polimérico farmacéuticamente aceptable (maltodextrina, óxido de polialquileño, óxido de polietileno, carboxialquilcelulosa), que muestra un gradiente de presión osmótica en toda la pared bicapa interior y la pared exterior empapándose del fluido en el compartimento del fármaco para formar una solución o una suspensión que incluya el fármaco que se emite de manera hidrodinámica y osmótica a través de un conducto desde la forma farmacéutica. Esta patente describe la importancia de la pared interior en la regulación y control del flujo de agua en la forma farmacéutica, su modulación con el tiempo como agentes formadores de poros que se eluyen fuera de la pared interior y su capacidad para compensar las pérdidas en la fuerza conductora osmótica posteriormente en el periodo de emisión. La patente también muestra un método para administrar una dosificación unitaria del analgésico opioide por medio de la administración de una dosificación de 2 mg a 8 mg de cero a 18 horas, y 0-2 mg de 18-24 horas. Sin embargo, las formas farmacéuticas descritas son idóneas y están concebidas para la administración una vez al día, no para la administración dos veces en un día, dado que las formas farmacéuticas liberan analgésicos opioides y no opioides durante un periodo de 18 a 24 horas.

25 [0003] Los altos rangos de dosificación diaria pueden exigir la carga de fármacos en las composiciones de fármacos de las formas farmacéuticas para que supongan del 20% al 90% o más del peso global de la composición. Dichos requisitos de carga presentan problemas a la hora de formular compuestos y fabricar formas farmacéuticas idóneas para la administración oral y puedan tragarse sin dificultad. Las elevadas cargas de fármacos presentan incluso mayores problemas cuando se formulan formas farmacéuticas que se administran un número limitado de veces por día, como para una dosificación de una a dos veces al día, debido a una forma farmacéutica unitaria grande exigida.

30 [0004] La Patente de EE.UU. Número 4.915.949 para Wong describe un dispensador para emitir un agente beneficioso en un entorno de uso que incluye una pared semipermeable con una capa de material expandible que empuja una capa del fármaco fuera del compartimento formado por la pared. La capa del fármaco contiene discretas píldoras pequeñas dispersadas en un transportador. El orificio de salida del dispositivo tiene prácticamente el mismo diámetro que el diámetro interno del compartimento formado por la pared. La Patente de EE.UU. Número 5.417.682 para Wong describe un dispositivo de emisión con una primera emisión inmediata y prolongada del agente activo y una segunda emisión con pulso inicialmente retrasada de otro agente activo.

35 [0005] Se han descrito varios dispositivos y métodos con utilidad intencionada respecto de las aplicaciones con una elevada carga de fármacos. Por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Números 4.892.778 a 4.940.465 para Theeuwes describen dispensadores para emitir un agente beneficioso a un entorno de uso que incluye una pared semipermeable que define el compartimento con una capa de material expandible que empuja una capa del fármaco fuera del compartimento formado por la pared. El orificio de salida en el dispositivo tiene sustancialmente el mismo diámetro que el diámetro interno del compartimento formado por la pared.

40 [0006] La Patente de EE.UU. Número 5.126.142 para Ayer describe un dispositivo para emitir un ionóforo para ganado que incluye una cubierta semipermeable en la que se localiza una composición que contiene el ionóforo y un transportador y una capa hidrofílica expandible, junto con un elemento adicional que imparte una densidad suficiente al dispositivo para retenerlo en el saco rumen reticular de un animal rumiante. El ionóforo y el transportador están presentes en una fase seca durante el almacenaje y la composición cambia a un estado desechable, similar al fluido cuando está en contacto con el entorno fluido de uso. Se describen diferentes disposiciones de salida, incluyendo una pluralidad de agujeros en el extremo del dispositivo y una salida individual de un diámetro variable para controlar la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo debido a la difusión y bombeo osmótico.

45 [0007] En las Patentes de EE.UU. Números 5.660.861, 5.633.011; 5.190.765; 5.252.338; 5.620.705; 4.931.285; 5.006.346; 5.024.842; y 5.160.743 se describen otros dispositivos donde la composición del fármaco se emite como una lechada, suspensión o solución desde un orificio de salida pequeño por la acción de una capa expandible. Los dispositivos típicos incluyen una capa empujadora expandible y una capa del fármaco rodeada por una membrana semipermeable. En algunos casos, la capa del fármaco se proporciona con una sobrecapa para proteger la composición del fármaco en aquellas partes del tubo digestivo con pH ácido, para retrasar la emisión del compuesto del fármaco al entorno de uso o para formar un recubrimiento anillado junto con la membrana semipermeable. Sin embargo, dichos

dispositivos generalmente no están bien adaptados como formas farmacéuticas para una elevada carga de fármacos debido a los requisitos de tamaño necesarios para acomodar grandes cantidades de fármaco en una lechada, suspensión o solución y la necesidad de tener una forma farmacéutica oral con un tamaño conveniente de manera que pueda tragarse.

5 **[0008]** En el caso de una elevada carga de fármacos, a menudo es preferible que un gran orificio, de aproximadamente un 50%-100% del diámetro interno del compartimento del fármaco, se proporcione en el dispositivo dispensador de manera que la capa del fármaco pueda dispensarse en un estado no fluido. Cuando se expone al entorno de uso, el fármaco se libera de la capa del fármaco por medio de la erosión y la difusión.

10 **[0009]** Otras Patentes de EE.UU. describen fórmulas que contienen ibuprofeno. La Patente de EE.UU. Número 5.021.053 describe un dispositivo osmótico para la emisión controlada de un agente beneficioso para una cavidad oral. Los agentes beneficiosos incluyen ibuprofeno. La Patente de EE.UU. Número 6.284.274 describe el ibuprofeno y otros analgésicos no opioides en un comprimido de dos capas donde el analgésico está formulado en una capa del fármaco que incluye PEO y PVP con un surfactante no iónico. La Patente de EE.UU. Número 4.783.337 describe un dispositivo osmótico para emitir un agente beneficioso a una velocidad controlada, como el ibuprofeno. La Patente de EE.UU. Número 4.786.503 describe una composición bilaminada de HPC en una capa y HPMC en la segunda capa, donde el ibuprofeno está presente en las dos capas. Los ejemplos muestran la velocidad de liberación durante un periodo de tiempo de 11, 12 y 24 horas.

15 **[0010]** En consecuencia, esta materia necesita nuevos métodos y formas farmacéuticas para la emisión de fármacos que proporcionen el control sobre la cantidad de fármaco emitido por medio de liberación inmediata y también la liberación sostenida durante un prolongado periodo de tiempo, incluyendo el control sobre la cantidad de fármaco liberado en cada porción de la liberación inmediata y la liberación sostenida y las velocidades y perfiles de emisión proporcionados en cada modo de liberación.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 **[0011]** En consecuencia, es objeto principal de la invención tratar la necesidad mencionada anteriormente en la materia proporcionando nuevos métodos y formas farmacéuticas para la emisión de fármacos utilizando formas farmacéuticas de liberación sostenida por medio de mecanismos de liberación en ráfagas y también una liberación sostenida durante un periodo de tiempo prolongado.

Según la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de liberación sostenida para emitir un agente farmacéuticamente activo a un paciente que lo necesite, incluyendo:

30 1) Una pared semipermeable que defina una cavidad e incluya un orificio de salida formado o formable en él y
2) Un sólido erosionable contenido dentro de la cavidad y localizado adyacente al orificio de salida, dicho sólido erosionable incluye un aglutinante, un desintegrante y entre el 70-90% del peso de un agente farmacéuticamente activo, en donde el sólido erosionable se libera de la forma farmacéutica a través del orificio de salida para proporcionar una liberación inmediata y sostenida del agente farmacéuticamente activo.

35 **[0012]** En algunas realizaciones, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad ascendente de liberación del agente activo. En otras realizaciones, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación de orden cero del agente activo.

40 **[0013]** Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son especialmente útiles para utilizarlas con agentes farmacéuticamente activos con baja solubilidad en agua. En algunas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad en agua inferior a los 10mg/ml a 25° C. Una clase de agentes activos preferente incluye los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pero también incluyen agentes activos que pueden combinarse con estos agentes activos y otros agentes activos, como los antibióticos o antiepilépticos, por ejemplo.

[0014] El agente farmacéuticamente activo está presente en el sólido erosionable a una elevada carga de fármaco, en particular en un peso del 70%-90%, por ejemplo desde el 75% al 85% por peso.

45 **[0015]** El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir opcionalmente un surfactante y un osmoagente. En realizaciones adicionales, el agente farmacéuticamente activo se libera en una cantidad desde el componente de liberación inmediata que se controla por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo.

50 **[0016]** En un aspecto preferente, la forma farmacéutica de liberación sostenida se proporciona para emitir un agente antiinflamatorio no esteroideo a un paciente que lo necesite; incluyendo: 1) un componente de liberación sostenida y 2) un componente de liberación inmediata, en donde el componente de liberación inmediata no es un recubrimiento de fármaco de liberación inmediata. El componente de liberación sostenida y el componente de liberación inmediata se adaptan para liberarse como un sólido erosionable. En otro aspecto, tanto el componente de liberación sostenida y el componente de liberación inmediata se proporcionan en un mecanismo individual.

[00017] En realizaciones concretas, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad ascendente del agente antiinflamatorio no esteroideo. En realizaciones adicionales, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación de orden cero del agente antiinflamatorio no esteroideo.

5 **[00018]** En realizaciones preferentes, el agente antiinflamatorio no esteroideo es un arilo ácido propiónico o un inhibidor de COX-2. Preferentemente, el arilo ácido propiónico es benoxaprofeno, decibuprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxol o oxaprozina, derivados de los mismos o mezclas de ellos y un ejemplar de agente de antiinflamatorios no esteroideo es el ibuprofeno.

10 **[00019]** El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir opcionalmente un surfactante y un osmoagente. En realizaciones adicionales, el agente antiinflamatorio no esteroideo se libera en una cantidad desde el componente de liberación inmediata que está controlado por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo. En realizaciones preferentes, el sólido erosionable incluye un desintegrante, un agente aglutinante y, opcionalmente, un surfactante y un osmoagente. En realizaciones preferentes adicionales, el agente aglutinante es una hidroxialquilcelulosa, una hidroxialquilalquilcelulosa o una polivinilpirrolidona. En otras realizaciones, el osmoagente es un azúcar de peso molecular bajo como sorbitol o manitol o una sal. Preferentemente, el osmoagente, si está presente, lo está en el sólido erosionable a un porcentaje de peso del 2% al 10%. Preferentemente, el desintegrante está presente en una cantidad del 1% al 10% por peso. Los desintegrantes preferentes incluyen croscarmelosa de sodio, crospovidona o alginato de sodio y similares. En realizaciones adicionales, el sólido erosionable incluye además un surfactante iónico o no iónico. Preferentemente, el surfactante está presente en 0,1% al 15
20 10% por peso en el sólido erosionable. Los surfactantes no iónicos preferentes incluyen poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno o mezclas de los mismos. Los surfactantes iónicos incluyen sales alcalinas de sulfatos de alquilo C₈-C₁₈. En realizaciones preferentes, el sólido erosionable incluye desde el 1% hasta 10% por peso de una hidroxialquilcelulosa como la hidroxipropilcelulosa, del 2% al 6% por peso de un desintegrante como la croscarmelosa de sodio y el 2% al 3% por peso de un surfactante iónico como el laurilsulfato sódico. En realizaciones adicionales, el sólido erosionable incluye desde el 1% hasta el 10% por peso de una polivinilpirrolidona, del 2% al 6% por peso de un desintegrante como la croscarmelosa de sodio y del 2% al 3% por peso de un surfactante iónico como el laurilsulfato sódico.

30 **[00020]** En otras realizaciones, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y adaptadas para liberarse como sólido erosionable durante un periodo de tiempo prolongado, en donde la forma farmacéutica proporciona una liberación en ráfagas de un agente farmacéuticamente activo sin la presencia de un recubrimiento de un fármaco. Preferentemente, la forma farmacéutica proporciona una liberación en ráfagas desde el 10% al 50% del agente farmacéuticamente activo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica, o desde el 15% al 30% liberado en la primera hora después de la administración oral. En realizaciones concretas, el agente farmacéuticamente activo tiene una baja solubilidad en agua y, en algunas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad en 35
agua inferior a los 10mg/ml a 25°C.

[00021] El agente farmacéuticamente activo está presente en el sólido erosionable a una elevada carga de dosificación del 70% al 90% por peso. En otras realizaciones, la carga del fármaco es del 75% al 85% por peso.

40 **[00022]** El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. En otras realizaciones, el sólido erosionable incluye además, opcionalmente, un surfactante y/o un osmoagente. La liberación en ráfagas puede controlarse por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo. En otro aspecto, la velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo puede modularse por la presencia de un osmoagente en el sólido erosionable.

45 **[00023]** En realizaciones adicionales, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sales farmacéuticamente aceptables derivadas y adaptadas para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo puede modularse por la presencia de un osmoagente en el sólido erosionable.

50 **[00024]** En otras realizaciones, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sales farmacéuticamente aceptables derivadas y se adaptan para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo en la primera hora puede controlarse por la cantidad de osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presentes en el sólido erosionable.

55 **[00025]** En realizaciones adicionales, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y adaptadas para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo en la primera hora puede controlarse por las velocidades relativas de hidratación del osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presentes en el sólido erosionable.

5 **[00026]** En realizaciones preferentes, el agente farmacéuticamente activo es un agente antiinflamatorio no esteroideo. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 10% al 50% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica o del 15% al 30% liberado en la primera hora después de la administración oral. En otras realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 15% al 30% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica. El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir un surfactante y un osmoagente. El surfactante puede ser no iónico o iónico. Preferentemente, el surfactante iónico es una sal alcalina de un sulfato de alquilo C₈-C₁₈ y el surfactante no iónico es un poloxámero, o un éster de ácido graso de polioxietileno o mezclas de los mismos.

10 **[00027]** En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación de orden cero desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 10 horas después de la administración. Preferentemente, la forma farmacéutica libera aproximadamente el 90% del agente activo en menos de aproximadamente 12 hrs. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una velocidad de orden cero de liberación para al menos una parte del periodo de emisión. En otras realizaciones, la forma farmacéutica proporciona una velocidad ascendente de liberación para al menos una parte del periodo de emisión. Preferentemente, la forma farmacéutica proporciona una velocidad inicial más rápida de liberación por una velocidad de liberación de orden cero del agente activo remanente. En otras realizaciones preferentes, la forma farmacéutica proporciona una velocidad inicial lenta de liberación seguida de una velocidad ascendente de liberación del agente activo remanente. En otras realizaciones, la forma farmacéutica proporciona una velocidad inicial rápida de liberación seguida por una velocidad de liberación más lenta y una velocidad ascendente del agente remanente activo.

20 **[00028]** También se muestran las formas farmacéuticas de liberación sostenidas también en donde la forma farmacéutica incluye: (1) una pared semipermeable que define una cavidad e incluye un orificio de salida formado o formable; (2) una capa de fármaco que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva como un agente antiinflamatorio no esteroideo contenido dentro de la cavidad y localizado adyacente al orificio de salida; (3) una capa de desplazamiento de empuje contenida dentro de la cavidad y localizada distal del orificio de salida; (4) una capa estimuladora de flujo entre la superficie interna de la pared semipermeable y al menos la superficie externa de la capa del fármaco que está opuesta a la pared; en donde la forma farmacéutica proporciona una velocidad in vitro de la liberación del agente activo, preferentemente un agente antiinflamatorio no esteroideo, para hasta aproximadamente 12 horas después estar en contacto con agua en el entorno de uso. En realizaciones preferentes, la forma farmacéutica proporciona además una liberación inmediata del agente antiinflamatorio no esteroideo sin la presencia de un recubrimiento del fármaco de liberación inmediata. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 10% al 50% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la forma farmacéutica. En realizaciones adicionales, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 15% al 30% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica.

35 **[00029]** Los métodos también se publican para proporcionar una liberación sostenida de un agente farmacéuticamente activo que incluye la administración oral a un paciente que necesite al menos una realización de las formas farmacéuticas de liberación sostenida descritas aquí. También se muestran los métodos para suministrar una dosificación efectiva de un agente antiinflamatorio no esteroideo a un paciente que lo necesite durante un extenso periodo de tiempo, incluyendo la administración oral de una forma farmacéutica de liberación sostenida a un paciente que lo necesite. También se publican los métodos para controlar la cantidad y las velocidades o liberación o un agente farmacéuticamente activo liberado de una forma farmacéutica de liberación sostenida en un modo de liberación inmediata y en modo de liberación sostenida.

40 **[00030]** Las formas de liberación sostenidas también pueden utilizarse para administrar agentes farmacéuticamente activos como analgésicos opioides en combinación con otros agentes activos. En una realización preferente, un analgésico no opioide se combina con un analgésico opioide en una forma farmacéutica de liberación sostenida y la liberación de ambos agentes puede proporcionarse a velocidades proporcionales a sus respectivas cantidades en la forma farmacéutica.

45 **[00031]** Los objetos adicionales, las ventajas y las nuevas funciones de la invención se establecen en parte en la descripción que sigue y, en parte, resultará palpable para los familiarizados en la materia tras el examen de lo siguiente, o pueden aprenderse por la práctica de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 **[00032]** La FIG. 1 muestra una ilustración esquemática de una realización de una forma farmacéutica según la invención.

55 **[00033]** La FIG. 2 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

[00034] La FIG. 3 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

[00035] La FIG. 4 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

[00036] La FIG. 5 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

5 [00037] Las FIG. 6A y B ilustran un perfil de liberación y un perfil de liberación acumulada del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

[00038] La FIG. 7 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

10 [00039] La FIG. 8 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

[00040] La FIG. 9 ilustra un perfil de liberación del agente activo ibuprofeno desde una forma farmacéutica representativa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00041] Definición y visión general

15 [00042] Antes de describir de forma detallada la presente invención, hay que entender que a menos que se indique lo contrario, esta invención no está limitada a agentes farmacéuticos, excipientes, polímeros, sales específicas o similares, ya que pueden variar. También hay que entender que la terminología aquí empleada es para describir realizaciones particulares únicamente y no está concebida para limitar el ámbito de la presente invención.

20 [00043] Hay que observar que tal y como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "y" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia "transportador" incluye dos o más transportadores;

la referencia a un "agente farmacéutico" incluye dos o más agentes farmacéuticos y así sucesivamente.

25 [00044] En los casos donde se proporcione un rango de valores, se entiende que cada valor interviniente, hasta la décima parte de la unidad del límite más inferior a menos que el contexto claramente indique otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor indicado o interviniente en ese rango indicado, estará abarcado dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos rangos más pequeños pueden incluirse de manera independiente en los rangos más pequeños y también están comprendidos dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el rango indicado. En los casos donde el rango indicado incluya uno o dos límites, los rangos que excluyen cualquiera o los dos límites incluidos también están incluidos en la invención.

30 [00045] Para fines de aclaración y comodidad, se emplea la costumbre de designar el tiempo de administración de fármaco o iniciación del ensayo de disolución como cero horas (t = 0 horas) y los tiempos que siguen a la administración en las unidades de tiempo adecuadas, por ejemplo, t = 30 minutos o t = 2 horas, etc.

35 [00046] Tal y como aquí se emplea, la frase "perfil de plasma ascendente" se refiere a un aumento en la cantidad de un fármaco particular en el plasma de un paciente durante al menos dos intervalos de tiempo secuenciales relativos a la cantidad del fármaco presente en el plasma del paciente a lo largo de intervalo de tiempo inmediatamente anterior. En general, un perfil de plasma ascendente aumentará en al menos aproximadamente un 10% sobre los intervalos de tiempo que muestran un perfil ascendente.

40 [00047] Tal y como aquí se emplea, la frase "velocidad de liberación ascendente" se refiere a una velocidad de disolución que generalmente aumenta con el tiempo, de tal forma que el fármaco se disuelva en el fluido al entorno de uso a la velocidad que generalmente aumente con el tiempo, en lugar de permanecer constante o descendente, hasta que la forma farmacéutica se reduzca en aproximadamente un 80% del fármaco.

[00048] Los términos "emitir" y "emisión" se refieren a la separación del agente farmacéutico de la forma farmacéutica, en donde el agente farmacéutico es capaz de disolverse en el fluido del entorno de uso.

45 [00049] Por "dosis farmacéutica" se entiende la composición farmacéutica o dispositivo que incluye un agente farmacéuticamente activo o una sal de adición derivada de un ácido farmacéuticamente aceptable, la composición o el dispositivo contiene opcionalmente ingredientes farmacológicamente inactivos, es decir, excipientes farmacéuticamente aceptables como polímeros, agentes de suspensión, surfactantes, desintegrantes, componentes de modulación de la disolución, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes osmóticos, colorantes, plastificantes, recubrimientos y similares que se utilizan para fabricar y emitir agentes farmacéuticos activos.

50 [00050] Tal y como aquí se emplea, el término "liberación inmediata" se refiere a la liberación sustancialmente completa de al menos una parte de un fármaco contenido dentro de una forma farmacéutica en un periodo corto de tiempo,

después de la administración de la forma farmacéutica o iniciación del ensayo de disolución, es decir, generalmente desde unos minutos a aproximadamente 1 hora.

5 **[00051]** Tal y como aquí se emplea, a menos que se especifique de otro modo, el término “un paciente” se refiere a un paciente individual y/o población de pacientes que necesiten un tratamiento para una enfermedad o trastorno. El paciente puede ser cualquier animal, normalmente el paciente es un mamífero y preferentemente es un humano.

[00052] Por “agente farmacéuticamente activo”, “fármaco”, “agente activo” o “compuesto” que se utilizan de manera intercambiable aquí, se refiere a cualquier agente, fármaco, compuesto o composición de materia, o mezcla de ellos que proporciona algún efecto fisiológico, psicológico, biológico o farmacológico y, a menudo, beneficioso, cuando se administra a un paciente humano o un animal.

10 **[00053]** Por “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” o “sal farmacéuticamente aceptable” que se utilizan de manera intercambiable aquí, se refiere a aquellas sales en donde el anión no contribuye de manera significativa a la toxicidad o actividad farmacológica de la sal y, como tal, son el equivalente farmacológico de la forma de la base del agente activo. Los ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables que son útiles para la formación de la sal incluyen, pero no están limitados a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, fumarico, málico, maleico y mandélico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen además mucato, N-óxido, sulfato, acetato, fosfato dibásico, fosfato monobásico, trihidrato de acetato, biheptafluorobutirato, bimetilcarbamato, bipentafluoropropionato, biperidina-3-carboxilato, bitrifluoroacetato, bitartrato, clorhidrato, sulfato pentahidrato y, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metinitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietiodido, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, y procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, propionato de sodio, zinc, y similares.

25 **[00054]** Tal y como aquí se emplea, el término “proporcional” (cuando se refiere a la velocidad de liberación o emisión del analgésico no opioide y analgésico opioide de la forma farmacéutica) se refiere a la liberación o velocidad de liberación de dos agentes analgésicos relativos a cada uno de ellos, en donde la cantidad liberada se normaliza a la cantidad total de cada analgésico en la forma farmacéutica, es decir, la cantidad liberada se expresa como un porcentaje de la cantidad total de cada analgésico presente en la forma farmacéutica. En general, una velocidad de liberación proporcional del analgésico no opioide o de la forma de analgésico opioide de la forma farmacéutica significa que la velocidad de liberación relativa (expresada como liberación en porcentaje) o cantidad liberada (expresada como la liberación acumulada como un porcentaje de la cantidad total expresada en la forma farmacéutica) de cada fármaco está dentro de aproximadamente el 20%, más preferentemente dentro de aproximadamente el 10% y más preferentemente dentro de aproximadamente el 5% de la velocidad de liberación o cantidad liberada de otro fármaco. En otras palabras, en cualquier momento, la velocidad de liberación de un agente (indicado como porcentaje de su cantidad total presente en la forma farmacéutica) no se desvía más de aproximadamente el 20%, más preferentemente no más de aproximadamente el 10% y más preferentemente no más de aproximadamente el 5% de la velocidad de liberación del otro agente en el mismo momento.

40 **[00055]** Una “velocidad de liberación” del fármaco se refiere a la cantidad del fármaco liberado de una forma farmacéutica por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos del fármaco liberado por hora (mg/hr). Las velocidades de liberación del fármaco se miden normalmente como una velocidad *in vitro* de la disolución, es decir, una cantidad del fármaco liberado de la forma farmacéutica por unidad de tiempo medida en las condiciones adecuadas y en un fluido adecuado. Por ejemplo, los ensayos de disolución pueden realizarse en formas farmacéuticas colocadas en soportes de muestra con resortes metálicos unidos a un indexador de baño USP Tipo VII y sumergido en aproximadamente 50 ml de agua acidificado (pH= 3) equilibrado en un baño de agua a temperatura constante a 37°C. Las alícuotas de las soluciones de la velocidad de liberación se someten a ensayo para determinar la cantidad del fármaco liberado de la forma farmacéutica, por ejemplo, el fármaco puede ser sometido a ensayo o inyectado en un sistema cromatográfico para cuantificar las cantidades del fármaco liberado durante los intervalos de ensayo.

50 **[00056]** A menos que se especifique lo contrario, una velocidad de liberación del fármaco obtenida a un tiempo especificado después de la administración, se referirá a la velocidad de liberación del fármaco *in vitro* en el tiempo especificado después de la aplicación de un ensayo de disolución adecuado. El tiempo en que el porcentaje especificado del fármaco en una forma farmacéutica se ha liberado puede referirse como valor “T_x”, donde “x” es el porcentaje de un fármaco que se ha liberado. Por ejemplo, una medición de referencia utilizada comúnmente para evaluar la liberación del fármaco de las formas farmacéuticas es en el momento en que el 90% del fármaco se ha liberado en la forma farmacéutica. A esta medición se le denomina “T₉₀” para la forma farmacéutica.

60 **[00057]** Y tal y como aquí se emplea, el término “liberación sostenida” se refiere a la liberación del fármaco desde la dosis durante un periodo de muchas horas. En general, la liberación sostenida se produce a tal velocidad que las concentraciones de sangre (por ejemplo, plasma) en el paciente al que se le ha administrado la forma farmacéutica se mantienen en un rango terapéutico, esto es, por encima de la concentración analgésica mínima efectiva “CAEM”, pero por debajo de los niveles tóxicos, durante un periodo de unas 12 horas.

[0058] Tal y como aquí se emplea, la frase “perfil de plasma de orden cero” se refiere a una cantidad inmutable o sustancialmente plana de un fármaco concreto en el plasma de un paciente durante un intervalo de tiempo determinado. En general, un perfil de plasma de orden cero variará en no más del 30% y preferentemente en no más del 10% de un intervalo de tiempo al siguiente intervalo de tiempo.

5 [0059] Tal y como aquí se emplea, la frase “velocidad de liberación de orden cero” se refiere a una velocidad de liberación constante, de tal forma que el fármaco disuelva en el fluido en el entorno de uso a una velocidad sustancialmente constante. Una velocidad de liberación de orden cero puede variar tanto como en un 30% aproximadamente y, preferentemente en no más del 10% de la velocidad media de liberación.

10 [0060] Los expertos en la materia entenderán que el tratamiento efectivo de una enfermedad o trastorno variará según varios factores, incluyendo la variabilidad del paciente individual, su estado de salud como la suficiencia hepática y renal, la actividad física y la naturaleza e intensidad relativa de la enfermedad o síntomas.

15 [0061] Los presentes inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que las formas farmacéuticas de liberación sostenida pueden proporcionar una liberación inmediata de agentes farmacéuticamente activos en ausencia de un recubrimiento del fármaco de liberación inmediata. Los presentes inventores, además, han descubierto sorprendentemente que las velocidades de liberación de las formas de dosificación de liberación sostenida pueden modularse añadiendo osmoagentes para conseguir resultados nunca vistos hasta ahora.

20 [0062] Sin ánimo de estar limitado por la teoría, se cree que el mecanismo para este sorprendente descubrimiento está relacionado con la competición de los componentes de la forma farmacéutica para el agua, cuando la forma farmacéutica se sitúa en presencia del agua en el entorno de uso. Es una teoría que la presencia de componentes de hidratación lenta dentro del fármaco que contiene la porción de la forma farmacéutica junto con el desintegrante de hidratación rápida permite la hidratación preferente y relativamente rápida del desintegrante, resultando en una expansión rápida y la desintegración del fármaco que contiene la porción de la forma farmacéutica en las fases iniciales de la hidratación de la forma de dosificación, inmediatamente después de la ingestión oral o iniciación del ensayo de disolución. La presencia de un osmoagente en el fármaco que contiene la porción de la forma farmacéutica actúa para modular la hidratación rápida de los desintegrantes, permitiendo una desaceleración de la velocidad de liberación relativa a la velocidad de liberación observada en ausencia del osmoagente. La sustitución de agentes aglutinantes de hidratación más rápida por agentes aglutinantes de hidratación más lenta también resulta en la desaceleración de la velocidad de liberación de manera que la forma farmacéutica se parezca a la velocidad de liberación de una forma farmacéutica que proporcione la liberación sostenida del fármaco sin una liberación en ráfaga. La competición de los excipientes y los agentes activos por el agua resulta en un medio para controlar la velocidad de liberación del fármaco en las fases iniciales y, posteriormente, durante el intervalo de dosificación, proporcionando la liberación sostenida.

30 [0063] Además, las formulaciones mostradas pueden proporcionar una elevada carga de un agente activo relativamente insoluble y, además, proporciona posibles combinaciones terapéuticas o sinérgicas con agentes activos adicionales, con una solubilidad similar o bastante diferente. Las formas farmacéuticas pueden mostrar una emisión proporcional de los agentes activos adicionales (por ejemplo, hidrocodona e ibuprofeno) aunque las propiedades físicas de los agentes activos (por ejemplo, sus solubilidades) difieren notablemente entre sí. Las formulaciones pueden administrarse a un paciente humano de manera que proporcionen las concentraciones efectivas de los agentes activos relativamente rápido y proporcionen, además, una liberación sostenida para mantener los niveles de agentes activos de forma suficiente para tratar la enfermedad o trastorno hasta aproximadamente 12 horas o más. Además, las formulaciones proporcionan una emisión sustancialmente completa del agente activo durante el periodo de liberación sostenida. Por ejemplo, las Figuras 6B y 7B muestran que la liberación esencialmente completa del agente activo se produjo durante el periodo de ensayo de disolución.

35 [0064] En consecuencia, las formas farmacéuticas de liberación sostenida se proporcionan para emitir un agente farmacéuticamente activo como un sólido erosionable. En una realización preferente, se proporcionan un componente de liberación sostenida y un componente de liberación inmediata en un mecanismo individual. En ciertas realizaciones, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad ascendente de liberación del agente activo. En otras realizaciones, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación de orden cero del agente activo.

40 [0065] Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son especialmente útiles para utilizarlas con agentes farmacéuticamente activos con baja solubilidad en agua. En algunas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad en agua inferior a 10mg/ml a 25°C. Una clase de agentes activos preferentes incluye los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pero también incluye agentes activos adicionales que pueden combinarse con estos agentes activos y otros agentes activos, como los antibióticos o antiepilépticos, por ejemplo.

45 [0066] El agente farmacéuticamente activo está presente en el sólido erosionable a una elevada carga de fármaco del 70% al 90% por peso, por ejemplo desde el 75% al 85% por peso.

50 [0067] El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir opcionalmente un surfactante y un osmoagente. En realizaciones adicionales, el agente farmacéuticamente activo

se libera en una cantidad desde el componente de liberación inmediata que está controlado por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo.

5 **[00068]** En un aspecto preferente, la forma farmacéutica de liberación sostenida se proporciona para emitir un agente antiinflamatorio no esteroideo a un paciente que lo necesite, incluyendo: 1) Un componente de liberación sostenida y 2) un componente de liberación inmediata, en donde el componente de liberación inmediata no es un recubrimiento del fármaco de liberación inmediata. En realizaciones preferentes, tanto el componente de liberación sostenida como el componente de liberación inmediata se adaptan para liberarse como un sólido erosionable. En otro aspecto, tanto el componente de liberación sostenida como el componente de liberación inmediata se proporcionan para ofrecer un mecanismo individual.

10 **[00069]** En realizaciones concretas, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad ascendente del agente antiinflamatorio no esteroideo. En realizaciones adicionales, el componente de liberación sostenida proporciona una velocidad de liberación de orden cero del agente antiinflamatorio no esteroideo.

15 **[00070]** En realizaciones preferentes, el agente antiinflamatorio no esteroideo es un arilo ácido propiónico o un inhibidor de COX-2. Preferentemente, el arilo ácido propiónico es benoxaprofeno, decibuprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxol o oxaprozina, sus derivados o mezclas de los mismos y un ejemplar agente de antiinflamatorios no esteroideo es el ibuprofeno.

20 **[00071]** El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir opcionalmente un surfactante y un osmoagente. En realizaciones adicionales, el agente farmacéuticamente activo se libera en una cantidad desde el componente de liberación inmediata controlado por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo. En realizaciones preferentes, el sólido erosionable incluye un desintegrante, un agente aglutinante y, opcionalmente, un surfactante y un osmoagente. En realizaciones preferentes adicionales, el agente aglutinante es una hidroxialquilcelulosa, un hidroxialquilalquilcelulosa o una polivinilpirrolidona. En otras realizaciones, el osmoagente es un azúcar de peso molecular bajo como sorbitol o manitol o una sal. Preferentemente, si el osmoagente está presente, lo está en el sólido erosionable a un porcentaje de peso del 2% al 10%. Preferentemente, el desintegrante está presente en una cantidad del 1% al 10% por peso. Los desintegrantes prefijados incluyen croscarmelosa de sodio, crospovidona, o alginato sódico y similares. En realizaciones adicionales, el sólido erosionable incluye además un surfactante iónico o no iónico. Preferentemente, el surfactante está presente en un 0.1% a un 10% por peso en el sólido erosionable. Los surfactantes preferentes no iónicos incluyen poloxámeros, o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno o mezclas de los mismos. Los surfactantes iónicos preferentes incluyen sales alcalinas de sulfatos de alquilo C₈-C₁₈. En realizaciones preferentes, el sólido erosionable incluye desde el 1% hasta el 10% por peso de una hidroxialquilcelulosa como la hidroxipropilcelulosa, del 2% al 6% por peso de un desintegrante como la croscarmelosa de sodio y del 2% al 3% por peso de un surfactante iónico como el laurilsulfato sódico. En realizaciones adicionales, el sólido erosionable incluye del 1% al 10% por peso de una polivinilpirrolidona, del 2% al 6% por peso de un desintegrante como la croscarmelosa de sodio y del 2% al 3% por peso de un surfactante iónico como el laurilsulfato sódico.

35 **[00072]** En otras realizaciones, las formas farmacéuticas de liberación sostenida se proporcionan con un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y adaptadas para liberarse como sólido erosionable durante prolongado un periodo de tiempo, en donde la forma farmacéutica proporciona una liberación en ráfagas de un agente farmacéuticamente activo sin la presencia de un recubrimiento de un fármaco. Preferentemente, la forma farmacéutica proporciona una liberación en ráfagas del 10% al 50% del agente farmacéuticamente activo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica o del 15% al 30% liberado en la primera hora después de la administración oral. En realizaciones concretas, el agente farmacéuticamente activo tiene una baja solubilidad en agua y, en ciertas realizaciones, el agente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad en agua inferior a los 10 mg/ml a 25° C.

40 **[00073]** El agente farmacéuticamente activo está presente en el sólido erosionable a una elevada carga del fármaco del 70% al 90% por peso. En otras realizaciones, la carga del fármaco es del 75% al 85% por peso.

45 **[00074]** El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. En otras realizaciones, el sólido erosionable incluye además un surfactante y/o un osmoagente. La liberación en ráfagas puede controlarse por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y la solubilidad del agente farmacéuticamente activo. En otro aspecto, la velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo puede modularse por la presencia de un osmoagente en el sólido erosionable.

50 **[00075]** En realizaciones adicionales, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y adaptadas para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La tasa de liberación del agente farmacéuticamente activo puede modularse por la presencia de un osmoagente en el sólido erosionable.

55 **[00076]** En otras realizaciones, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y se adaptan para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo

en la primera hora puede controlarse por la cantidad de osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presentes en el sólido erosionable.

[00077] En realizaciones adicionales, se proporcionan formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen un agente farmacéuticamente activo y sus sales farmacéuticamente aceptables y adaptadas para liberarse como un sólido erosionable durante un prolongado periodo de tiempo. La velocidad de liberación del agente farmacéuticamente activo en la primera hora puede controlarse por las velocidades relativas de hidratación del osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presentes en el sólido erosionable.

[00078] En realizaciones preferentes, el agente farmacéuticamente activo es un agente antiinflamatorio no esteroideo. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 10% hasta el 50% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica o del 15% al 30% liberado en la primera hora después de la administración oral. En otras realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 15% al 30% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica. El sólido erosionable incluye un desintegrante y un agente aglutinante. El sólido erosionable también puede incluir un surfactante y un osmoagente. El surfactante puede ser un surfactante no iónico o iónico. Preferentemente, el surfactante iónico es una sal alcalina de un sulfato de alquilo C₈-C₁₈ y el surfactante no iónico es un poloxámero, o un éster de ácido graso de polioxietileno o mezclas de los mismos.

[00079] La forma farmacéutica puede proporcionar una liberación sostenida de los agentes activos durante al menos 4 horas, más preferentemente durante al menos 6-12 horas o más y la liberación sostenida puede mantenerse de 12 a 16 horas si se desea. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación de orden cero de aproximadamente de 1 hora a aproximadamente 16 horas después de la administración y en ciertas realizaciones, la forma farmacéutica proporciona una liberación de orden cero de 1 hora a aproximadamente 10 horas después de la administración. Preferentemente, la forma farmacéutica libera aproximadamente el 90% del agente activo en menos de aproximadamente 12 horas. En realizaciones concretas, la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación de orden cero durante al menos una porción del periodo de emisión. En otras realizaciones, la forma farmacéutica proporciona una velocidad de liberación ascendente durante al menos una parte del periodo de emisión. Preferentemente, la forma farmacéutica proporciona una velocidad de liberación inicial más rápida seguida por una velocidad de liberación de orden cero del agente remanente activo. En otras realizaciones preferentes, la forma farmacéutica proporciona una velocidad de liberación inicial lenta seguida por una velocidad de liberación ascendente del agente activo remanente. En otras realizaciones, la forma farmacéutica proporciona una fase inicial de liberación seguida por una velocidad de liberación más lenta y una velocidad de liberación ascendente del agente activo remanente.

[00080] También se muestran las formas farmacéuticas de liberación sostenida en donde la forma farmacéutica incluye: (1) una pared semipermeable que define una cavidad e incluye un orificio de salida formado o formable; (2) una capa de fármaco que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo como un agente antiinflamatorio no esteroideo contenido dentro de la cavidad y localizado adyacente al orificio de salida; (3) una capa de desplazamiento de empuje contenida dentro de la cavidad y localizada distal del orificio de salida; (4) una capa estimuladora de flujo entre la superficie interna de la pared semipermeable y al menos la superficie externa de la capa del fármaco que está opuesta a la pared; en donde la forma farmacéutica proporciona una velocidad de liberación del agente activo *in vitro*, preferentemente un agente antiinflamatorio no esteroideo, para hasta aproximadamente de 12 a 16 horas después estar en contacto con agua en el entorno de uso. En realizaciones preferentes, la forma farmacéutica incluye además una liberación inmediata del agente antiinflamatorio no esteroideo sin la presencia de un recubrimiento del fármaco de liberación inmediata. En realizaciones concretas, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 10% al 50% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica. En realizaciones adicionales, la forma farmacéutica proporciona una liberación inmediata del 15% al 30% del agente antiinflamatorio no esteroideo en la primera hora después de la administración oral de la forma farmacéutica.

[00081] Los métodos también se publican para proporcionar una liberación sostenida de un agente farmacéuticamente activo, que incluye la administración oral a un paciente que necesite al menos una realización de las formas farmacéuticas de liberación sostenida que aquí se describen. También se muestran los métodos para suministrar una dosificación efectiva de un agente antiinflamatorio no esteroideo a un paciente que lo necesite durante un extenso periodo de tiempo, incluyendo la administración oral a un paciente que necesite una forma farmacéutica de liberación sostenida aquí descrita. También se muestran los métodos para controlar la cantidad y las velocidades o liberación de un agente farmacéuticamente activo liberado de una forma farmacéutica de liberación sostenida en un modo de liberación inmediata y en modo de liberación sostenida.

[00082] Las formas farmacéuticas de liberación sostenida también pueden utilizarse para administrar agentes farmacéuticamente activos como analgésicos opioides en combinación con otros agentes activos. En una realización preferente, un analgésico no opioide se combina con un analgésico opioide en una forma farmacéutica de liberación sostenida y la liberación de ambos agentes puede proporcionarse a velocidades proporcionales a sus respectivas cantidades en la forma farmacéutica.

[00083] Las realizaciones de las formas farmacéuticas de liberación sostenida y métodos de utilizarlos se describen más detalladamente más abajo.

Recubrimiento del fármaco para la liberación inmediata de agentes terapéuticos

5 **[00084]** Las formulaciones de los recubrimientos de los fármacos pueden incluirse opcionalmente en las formas farmacéuticas aquí descritas y proporcionar la liberación inmediata de los agentes activos junto con la liberación sostenida de los agentes activos aportados por el componente de liberación sostenida. Cualquier formulación de recubrimiento de fármaco conocida en la materia puede utilizarse junto con las formas farmacéuticas inventivas aquí descritas y pueden incluir cualquier agente farmacéutico o combinaciones de agentes, ya sean solubles o insolubles y a cualquier carga de fármaco. Ciertas fórmulas de recubrimiento del fármaco se describen en la solicitud de patente copendiente de propiedad común con número de serie 60/506.195 presentada como Attorney Docket No. ARC 3363 PI el 10 26 de septiembre de 2003, incorporada por referencia aquí en su totalidad.

15 **[00085]** En resumen, para ciertos recubrimientos del fármaco preferentes, el recubrimiento del fármaco puede formarse de una formulación de recubrimiento acuoso e incluye al menos un fármaco insoluble y un agente formador de película soluble en agua. Dos o más fármacos insolubles o uno o más fármacos insolubles en combinación con uno o más fármacos solubles pueden incluirse en el recubrimiento del fármaco. En una realización preferente, el recubrimiento del fármaco incluía un fármaco insoluble y un fármaco soluble. En una realización preferente, el fármaco insoluble incluido en el recubrimiento del fármaco es un analgésico no opioide, siendo el ibuprofeno un fármaco insoluble que se prefiere de manera concreta. En una realización preferente adicional, el fármaco soluble incluido en el recubrimiento del fármaco es un analgésico opioide, con hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, oximorfona, codeína y metadona, prefiriéndose especialmente los fármacos solubles. 20

25 **[00086]** En realizaciones preferentes, el recubrimiento del fármaco incluye del 85wt% al 97wt% de fármaco insoluble, prefiriéndose especialmente recubrimientos que muestran una carga del fármaco insoluble del 90wt% al 93 wt%. La cantidad total del fármaco soluble incluido en el recubrimiento del fármaco varía preferentemente del 0.5wt% al 15wt% del fármaco soluble y, prefiriéndose especialmente los recubrimientos del fármaco incluyen del 1wt% al 3wt% del fármaco soluble. La cantidad total del fármaco insoluble incluida en un recubrimiento del fármaco que incorpora los fármacos solubles e insolubles varía preferentemente del 60 wt% al 96.5wt%, prefiriéndose más los recubrimientos del fármaco que incluyen del 75 wt% al 89.5 wt% de fármaco insoluble y siendo el más preferido un recubrimiento del fármaco que incluye del 89wt% al 90 wt% del fármaco insoluble. La cantidad total de fármacos incluidos en el recubrimiento del fármaco varía del 85wt% al 97wt% y en las realizaciones preferentes, el número total del fármaco 30 incluido en un recubrimiento del fármaco varía de 90 wt% a 93 wt%.

35 **[00087]** En una realización preferente, el fármaco insoluble incluido en el recubrimiento del fármaco es un analgésico no opioide. Los analgésicos preferidos no opioides incluyen ibuprofeno y acetaminofeno, entre otros. En una realización preferente adicional, el fármaco soluble incluido en el recubrimiento del fármaco es un analgésico opioide, con hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, oximorfona, codeína y metadona, prefiriéndose especialmente los fármacos solubles.

40 **[00088]** El agente formador de películas incluido en el recubrimiento del fármaco es agua soluble y supone del 3wt% al 15 wt% del recubrimiento del fármaco, prefiriéndose los recubrimientos de fármacos que tienen de 7wt% a 10 wt% del agente formador de películas. El agente formador de películas incluido en un recubrimiento del fármaco es agua soluble y funciona preferentemente para solubilizar el fármaco insoluble incluido en el recubrimiento del fármaco. Además, el agente formador de películas incluido en un recubrimiento del fármaco puede elegirse de tal forma que el agente formador de películas forme una solución con uno o más fármacos insolubles incluidos en el recubrimiento del fármaco. Se cree que el recubrimiento del fármaco y las características de formación de películas de un recubrimiento del fármaco son estimuladas al seleccionar un agente formador de películas que forme una solución sólida con al menos uno de los uno o más fármacos insolubles incluidos en el recubrimiento del fármaco. Un fármaco disuelto a nivel 45 molecular en el agente formador de películas (una solución sólida) también se espera que sea más rápidamente biodisponibles porque, cuando se rompa o se disuelva el recubrimiento del fármaco, el fármaco se liberará en el tubo digestivo y se presentará al tejido mucoso gastrointestinal en forma de moléculas discretas.

50 **[00089]** En una realización preferente, el agente formador de películas incluido en el recubrimiento del fármaco es un polímero formador de películas o una mezcla polimérica que incluye al menos un polímero formador de películas. Los materiales poliméricos utilizados como el agente formador de películas de un recubrimiento del fármacos son solubles en agua. Los ejemplos de los materiales poliméricos solubles en agua que pueden utilizarse como el polímero formador de películas de un recubrimiento de fármaco incluyen, pero no están limitados a, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), HPMC de bajo peso molecular, hidroxipropilcelulosa ("HPC") (por ejemplo, Klucel[®]), hidroxietilcelulosa ("HEC") (por ejemplo, Natrasol[®]), copovidona (por ejemplo, Kollidon[®] VA 64), y el copolímero injertado PVA-PEG (por ejemplo, Kollicoat[®] IR), y combinaciones derivadas. Una combinación o mezcla polimérica puede utilizarse como el agente formador de películas para obtener un recubrimiento del fármaco con características que no pueden conseguirse utilizando un polímero formado por películas sencillas en combinación con el fármaco o fármacos a incluir en el recubrimiento del fármaco. Por ejemplo, las mezclas de HPMC y la copovidona proporcionan un agente formador de películas que permite la formación de recubrimientos de fármacos que no sólo muestran características deseables de 55

carga del fármaco, sino que también proporcionan recubrimientos que son estéticamente agradables y muestran propiedades físicas deseables.

5 **[00090]** El recubrimiento del fármaco también incluye un estimulador de la viscosidad. Dado que el recubrimiento del fármaco es un recubrimiento acuoso que incluye un fármaco insoluble, el recubrimiento del fármaco se reviste normalmente con una formulación de suspensión acuosa. Para proporcionar un recubrimiento del fármaco con una distribución del fármaco sustancialmente uniforme de una formulación de suspensión, sin embargo, la formulación de la suspensión debe proporcionar una dispersión sustancialmente uniforme del fármaco insoluble incluido en el recubrimiento. Según las cantidades relativas y la naturaleza del agente formador de películas y los fármacos incluidos en un recubrimiento del fármaco, un estimulador de la viscosidad puede incluirse en un recubrimiento del fármaco para facilitar la creación de una formulación de recubrimiento que muestre la viscosidad suficiente para proporcionar una dispersión del fármaco sustancialmente uniforme y facilite la producción de un recubrimiento de fármaco con una distribución sustancialmente uniforme del fármaco insoluble. Un estimulador de la viscosidad incluido en un recubrimiento del fármaco es preferentemente soluble al agua y puede ser un agente formador de películas. Ejemplos de estimuladores de viscosidad que pueden utilizarse en un recubrimiento de fármaco pueden incluir, pero no se limitan a, HPC (por ejemplo Klucel[®]), HEC (por ejemplo, Natrasol[®]), Polyox[®] productos de resina soluble en agua y sus combinaciones.

10 **[00091]** La cantidad exacta del material estimulador de la viscosidad incluido en el recubrimiento del fármaco variará según las cantidades y tipo de polímero formador de películas y materiales del fármaco a utilizar durante el recubrimiento del fármaco. Sin embargo, en los casos donde están incluidos en un recubrimiento del fármaco, un estimulador de la viscosidad supondrá normalmente el 5 wt% o menos del recubrimiento del fármaco. Preferentemente, un recubrimiento del fármaco incluye el 2 wt% o menos del estimulador de la viscosidad y, en particular, realizaciones preferentes, el recubrimiento del fármaco incluye el 1 wt% o menos del estimulador de la viscosidad.

15 **[00092]** El recubrimiento el fármaco también puede incluir un agente desintegrador que aumente la velocidad a la que se desintegra el recubrimiento del fármaco después de la administración. Dado que el recubrimiento del fármaco incluye normalmente una gran cantidad de fármaco insoluble, el recubrimiento del fármaco puede no romperse ni desintegrarse tan rápido como sería deseable después de la administración. Un agente desintegrante incluido en un recubrimiento es material hinchable en agua que funciona para comprometer estructuralmente el recubrimiento al tiempo que el agente desintegrador absorbe el agua y se hincha. Los agentes desintegradores que pueden utilizarse en el recubrimiento del fármaco incluyen, pero no se limitan a, almidones modificados, celulosa modificada y materiales de polivinilpirrolidona de enlace entrecruzado. Los ejemplos específicos de los agentes desintegradores que pueden utilizarse en el recubrimiento del fármaco y que están disponibles en el mercado incluyen Ac-Di-Sol[®], Avicel[®], y PVP XL-10. Cuando están incluidos en el recubrimiento del fármaco, un agente desintegrador normalmente supondrá hasta aproximadamente el 6wt% del recubrimiento, prefiriéndose los recubrimientos que incorporen del 0.5 wt% al 3wt% y prefiriendo especialmente los recubrimientos que incorporan del 1 wt% al 3wt%.

20 **[00093]** El recubrimiento del fármaco también puede incluir un surfactante para aumentar la velocidad a la que se disuelve el recubrimiento del fármaco o se erosiona después de la administración. El surfactante sirve como agente "humectante" que permite que los líquidos acuosos se extiendan más fácilmente o penetren en el recubrimiento del fármaco. Los surfactantes idóneos para utilizar en un recubrimiento de fármaco son preferentemente sólidos a 25°C. Los ejemplos de surfactantes que pueden utilizarse en el recubrimiento del fármaco incluyen, pero no están limitados a, polímeros activos en superficie, como los surfactantes Poloxamer y Pluronic[®]. Cuando un surfactante se incluye en un recubrimiento del fármaco, el surfactante supondrá normalmente hasta aproximadamente el 6 wt% del recubrimiento del fármaco, prefiriéndose los recubrimientos del fármaco que incluyen aproximadamente el 0.5 wt% a aproximadamente el 3 wt% del surfactante y prefiriéndose de manera particular los recubrimientos del fármaco incluyen aproximadamente del 1 wt% a aproximadamente el 3 wt% del surfactante.

25 **[00094]** En una realización del recubrimiento del fármaco, el agente formador de películas incluye una mezcla polimérica formada por copovidona y HPMC. En los casos donde dicha mezcla polimérica se utiliza como el agente formador de películas del recubrimiento del fármaco, las cantidades de copovidona y HPMC pueden variar, según se desee, para conseguir un recubrimiento del fármaco con las características físicas y de carga de fármacos deseadas. Sin embargo, en los casos donde el agente de la película incluido en un recubrimiento del fármaco esté compuesto por una mezcla de copovidona y HPMC, la copovidona y el HPMC se incluyen preferentemente a un ratio wt/wt 0.6:1 a 0.7:1 de copovidona a HPMC, siendo el ratio wt/wt de 1:1.5 el más preferido. Las mezclas de HPMC y copovidona proporcionan recubrimientos de fármacos que son estéticamente agradables y se cree que son lo suficientemente robustos para soportar un proceso adicional y una duración de almacenaje extendida. Además, se cree que la copovidona puede funcionar para solubilizar el fármaco insoluble incluido en un recubrimiento de fármaco, proporcionando un recubrimiento de fármaco que incluya una solución sólida del fármaco insoluble.

30 **[00095]** En otra realización, el recubrimiento del fármaco incluye una mezcla de HPMC y copovidonas como el agente formador de películas, un fármaco insoluble y un fármaco soluble. En un ejemplo específico de dicha realización, el recubrimiento del fármaco puede incluir un fármaco insoluble como un analgésico no opioide y un fármaco soluble como un analgésico opioide. Una forma farmacéutica que incluya la combinación de un analgésico no opioide y un analgésico opioide que proporcione una combinación de acciones analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antitusivos.

- 5 **[00096]** Incluso otras realizaciones, el recubrimiento del fármaco incluye una mezcla de HPMC y copovidona como agente formador de películas, un analgésico no opioide insoluble, un analgésico opioide soluble y un agente estimulador de la viscosidad o un agente desintegrante. En un ejemplo específico de dicha realización, el recubrimiento del fármaco incluye entre el 1wt% y el 2wt% de un agente estimulador de la viscosidad, como HPC. En otro ejemplo de dicha realización, el recubrimiento del fármaco incluye entre el 0.5wt% y 3wt% del agente desintegrante y en otro ejemplo de dicha realización, el recubrimiento del fármaco incluye entre el 0.5wt% y el 3wt% de un surfactante.
- 10 **[00097]** El recubrimiento del fármaco no solo es capaz de alcanzar una elevada carga del fármaco, sino que en los casos donde el recubrimiento del fármaco incluye dos o más fármacos diferentes se ha encontrado que el recubrimiento del fármaco libera los diferentes fármacos en cantidades que son directamente proporcionales a las cantidades de los fármacos incluidas en el recubrimiento del fármaco. La liberación proporcional se observa incluso en los casos donde los fármacos que muestran características de solubilidad radicalmente diferentes, como acetaminofeno e hidrocodona, se incluyen en el recubrimiento del fármaco. Además, el recubrimiento del fármaco libera sustancialmente todo el fármaco ahí incluido. Dichas características de rendimiento facilitan el rendimiento fiable y predecible de la liberación del fármaco y permiten la formulación de los recubrimientos de fármacos que emiten dos o más fármacos en una amplia gama de diferentes ratios.
- 15 **[00098]** En otro aspecto, puede utilizarse una formulación del recubrimiento para proporcionar un recubrimiento del fármaco. La suspensión del recubrimiento incluye los materiales utilizados para formar un recubrimiento del fármaco que se disuelve o se suspende, según el material, en uno o más solventes o soluciones. Uno o más solventes incluidos en una suspensión del recubrimiento no son solventes orgánicos y, preferentemente, son solventes acuosos. Los solventes acuosos que pueden utilizarse en la suspensión del recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, agua purificada, agua ajustada al pH, agua ácida o soluciones tampón acuosas. En una realización preferente, el solvente acuoso incluido en una suspensión de recubrimiento es agua purificada USP. La formulación del recubrimiento es preferentemente una formulación acuosa y evita problemas potenciales y las desventajas que pueden resultar del uso de solventes orgánicos en la formulación de composiciones de recubrimiento.
- 20 **[00099]** Al tiempo que el recubrimiento del fármaco incluye al menos un fármaco insoluble, la formulación del recubrimiento se prepara normalmente como una suspensión acuosa utilizando cualquier proceso adecuado y, en realizaciones preferentes, la formulación del recubrimiento se formula para facilitar la producción de los recubrimientos del fármaco a través de un proceso de recubrimiento conocido, como, por ejemplo, el recubrimiento en cuba, el recubrimiento fluido en lecho, o cualquier otro tipo de recubrimiento normalizado idóneo para proporcionar un recubrimiento del fármaco. Aunque la cantidad exacta de solvente utilizado en una suspensión del recubrimiento puede variar según, por ejemplo, los materiales a incluir en el recubrimiento del fármaco terminado, el rendimiento del recubrimiento deseado de la suspensión del recubrimiento y las características físicas deseadas del recubrimiento del fármaco terminado, una suspensión del recubrimiento incluye normalmente hasta aproximadamente el 30wt% del contenido de sólidos, con el remanente de la suspensión del recubrimiento formado por el solvente deseado. Una realización preferente de una suspensión de recubrimiento incluye aproximadamente el 80wt% del solvente acuoso deseado y aproximadamente el 20wt% del contenido sólido. La suspensión del recubrimiento se formula para mostrar una viscosidad que es lo suficientemente baja para facilitar el recubrimiento por pulverización del recubrimiento del fármaco, aunque es lo suficientemente alta para mantener una dispersión sustancialmente uniforme del fármaco incluido en la suspensión del recubrimiento durante un proceso de recubrimiento.
- 25 **[000100]** En la preparación de una formulación de recubrimiento, el fármaco cargado en la formulación del recubrimiento puede proporcionarse de manera micronizada. Al reducir el tamaño de las partículas del fármaco cargado en la formulación del recubrimiento, puede conseguirse un recubrimiento de fármaco estéticamente más suave. Además, al reducir el tamaño de la partícula del material del fármaco cargado en una formulación del recubrimiento, puede mejorarse la velocidad de disolución del fármaco cuando se libere del recubrimiento del fármaco preparado por la formulación del recubrimiento, especialmente en los casos donde el fármaco es un fármaco insoluble. En una realización de la formulación del recubrimiento, ésta incluye un material del fármaco micronizado que muestra un tamaño medio de partícula inferior a los 100 micrones. En otra realización, la formulación del recubrimiento incluye un material de fármaco micronizado que muestra un tamaño medio de partícula inferior a los 50 micrones y en otra realización, la formulación del recubrimiento incluye un material del fármaco micronizado que muestra un tamaño medio de partículas inferior a los 10 micrones. La micronización del material del fármaco puede conseguirse rápidamente a través de procesos bien conocidos en la materia, como, por ejemplo, los conocidos procesos de molturación de grano, molturación en chorro o microprecipitación y el tamaño de las partículas puede medirse utilizando cualquier tamaño de partícula convencional que mida la técnica, como el fraccionamiento del flujo de campo, espectroscopia de correlación del fotón o centrifugado en disco.
- 30 **[000101]** Los sólidos disueltos o suspendidos en una formulación del recubrimiento se cargan en la formulación del recubrimiento en las mismas cantidades relativas que las utilizadas en un recubrimiento del fármaco. Por ejemplo, el fármaco incluido en una formulación del recubrimiento supone el 85wt% al 97 wt% de los sólidos cargados en la formulación del recubrimiento. En realizaciones preferentes, el fármaco incluido en una formulación del recubrimiento supone del 90 wt% al 93 wt% de los sólidos cargados en la formulación del recubrimiento. El agente formador de películas incluido en una formulación del recubrimiento supone el 3 wt% al 15 wt% de los sólidos cargados en la formulación del recubrimiento y en realizaciones preferentes, el agente formador de películas incluido en una formulación del recubrimiento supone el 7 wt% al 10wt% de los sólidos cargados en la formulación del recubrimiento.
- 35
40
45
50
55
60

5 Cuando esté incluido, el estimulador de la viscosidad supondrá normalmente el 5wt% o menos del recubrimiento del fármaco de los sólidos incluidos en una formulación del recubrimiento. Se prefieren las formulaciones de recubrimiento en donde el estimulador de la viscosidad supone el 2 wt% o menos de los sólidos y, en concreto, las realizaciones preferentes, como el estimulador de la viscosidad incluida en una formulación de recubrimiento que supone el 1 wt% o menos de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento. Si el recubrimiento que vaya a formarse por la formulación del recubrimiento va a incluir un agente desintegrador, éste supondrá normalmente hasta aproximadamente el 6 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento. En realizaciones preferentes, un agente desintegrante supondrá el 0,5 wt% al 3 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento y, en realizaciones especialmente presentes de una formulación del recubrimiento que incluyan un agente desintegrante, el agente desintegrante supone el 1 wt% al 3 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento. En los casos donde se incluya un surfactante en un recubrimiento de fármaco según la presente invención, el surfactante supondrá normalmente aproximadamente el 6 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento. Preferentemente, si un surfactante está incluido en una formulación de recubrimiento, el surfactante supondrá del 0.5wt% al 3 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento y, en realizaciones especialmente preferentes de formulación de recubrimiento que incluyan un surfactante, éste supondrá el 1 wt% al 3 wt% de los sólidos incluidos en la formulación del recubrimiento.

Formas farmacéuticas de liberación sostenida que incluyen agentes farmacéuticamente activos

20 **[000102]** La tecnología OROS[®] incluye formas farmacéuticas de liberación sostenida sintonizable que pueden facilitar una liberación sostenida de uno más agentes activos, con o sin el uso de un recubrimiento del fármaco que proporcione la liberación inmediata del fármaco. Varios tipos de dispensadores osmóticos incluyen bombas osmóticas elementales, como las descritas en la Patente de EE.UU. Número 3.845.770, bombas miniosmóticas como las descritas en las Patentes de EE.UU. Números 3.995.631, 4.034.756 y 4.111.202 y sistemas osmóticos multicámara referidos como bombas de presión-tracción, presión-derretido y presión-vara (empujadoras), como las descritas en las Patentes de EE.UU. Números 4.320.759, 4.327.725, 4.449.983, 4.765.989 y 4.940.465, 6.368.626 para Bhatt. Las adaptaciones específicas de OROS[®] que pueden utilizarse preferentemente incluyen el Sistema de empujador OROS[®] Push-Stick[™]. Una ventaja significativa para los sistemas osmóticos es que la operación es sustancialmente independiente del pH y, de esa forma continúan a la velocidad determinada osmóticamente a través de un periodo de tiempo extendido aunque la forma farmacéutica recorra el tubo digestivo y se tope con distintos microentornos con valores de pH significativamente diferentes. La liberación sostenida puede suministrarse para tiempos tan cortos como unas pocas horas o tanto tiempo como la forma farmacéutica resida en el tubo digestivo.

35 **[000103]** Las formas farmacéuticas osmóticas utilizan la presión osmótica para generar una fuerza motora para embeber el fluido en un compartimento formado, al menos en parte, por una pared semipermeable que permita la difusión de agua pero no fármacos u osmoagentes, si están presentes. En estas formas farmacéuticas osmóticas, las reservas de agentes activos se forman normalmente con un compartimento del agente activo, que contiene un agente farmacéutico en la forma de un sólido, líquido o suspensión, según sea el caso, y un compartimento de "empuje" expandible del polímero hidrofílico que embeberá el fluido del estómago, se hinchará y formará al agente activo fuera de la forma farmacéutica y en el entorno de uso.

40 **[000104]** En Santus and Baker (1995) encontramos una revisión de dichas formas farmacéuticas osmóticas: "*Osmotic drug delivery: a review of the patent literature*," Journal of Controlled Release 35:1-21. En concreto, las siguientes Patentes de EE.UU. propiedad del asignatario de la presente solicitud, ALZA Corporation, y dirigidas a las formas osmóticas de dosificación, se incorporan cada una en su integridad aquí: Patente de EE.UU. Números 3.845.770; 3.916.899; 3.995.631; 4.008.719; 4.111.202; 4.160.020; 4.327.725; 4.519.801; 4.578.075; 4.681.583; 5.019397; 5.156.850; 5.912.268; 6.375.978; 6.368.626; 6.342.249; 6.333.050; 6.287.295; 6.283.953; 6.270.787; 6.245.357; y 6.132.420.

45 **[000105]** El núcleo de la forma farmacéutica normalmente incluye una capa del fármaco que incluye una composición seca o una composición sustancialmente seca formada por la compresión del agente aglutinante y los agentes analgésicos como una capa y una segunda capa como capa expandible o capa de empuje. Por "composición seca" o "composición sustancialmente seca" significa que la composición que forma la capa del fármaco de la forma farmacéutica se expulsa de la forma farmacéutica en un estado similar al tapón, siendo la composición lo suficientemente seca o tan altamente viscosa que no fluye rápidamente como un flujo líquido de la forma farmacéutica bajo la presión empleada por la capa empujadora. La propia capa del fármaco tiene muy poca actividad osmótica relativa a la capa de empuje, dado que el fármaco, el agente aglutinante y el desintegrante no están bien hidratados y la capa del fármaco no fluye fuera de la dosificación como una lechada o una suspensión. La capa del fármaco se expone al entorno de uso como una composición erosionable, en contraste con las formas farmacéuticas osmóticas alternativas en donde la capa del fármaco se expone al entorno de uso como una lechada o suspensión. La capa del fármaco es una composición erosionable porque incluye muy poco si hay cualquier osmoagente debido a la elevada carga del fármaco facilitado al igual que la pobre solubilidad del fármaco a emitir.

60 **[000106]** El núcleo de la forma farmacéutica normalmente incluye una capa del fármaco que incluye una composición seca por la compresión del agente aglutinante y los agentes analgésicos como una capa y la capa expandible o de capa de empuje como la segunda capa. Por "composición seca" o "composición sustancialmente seca" significa que la composición que forma la capa del fármaco de la forma farmacéutica se expulsa de la forma farmacéutica en un estado

5 similar al tapón, siendo la composición lo suficientemente seca o tan altamente viscosa que no fluye rápidamente como un flujo líquido de la forma farmacéutica bajo la presión empleada por la capa empujadora. La propia capa del fármaco tiene muy poca actividad osmótica relativa a la capa empujadora, dado que el fármaco, el agente aglutinante y el desintegrante no están bien hidratados y la capa del fármaco no fluye fuera de la dosificación como una lechada o una suspensión. La capa del fármaco se expone al entorno de uso como una composición erosionable, en contraste con las formas farmacéuticas osmóticas alternativas en donde la capa del fármaco se expone al entorno de uso como una lechada o suspensión. La capa del fármaco es una composición erosionable porque incluye muy poco si hay cualquier osmoagente debido a la elevada carga del fármaco proporcionado, al igual que la pobre solubilidad del fármaco a emitir.

10 **[000107]** Las técnicas de compresión se conocen en la materia y se ejemplifican en el Ejemplo 1. La capa expandible empuja la capa del fármaco del orificio de salida al tiempo que la capa empujadora embebe el fluido del entorno de uso y la capa del fármaco expuesto se erosionará para liberar el fármaco al entorno de uso. Esto puede verse remitiéndose a la FIG 1. Tras la liberación de la forma farmacéutica, la capa del fármaco embebe el agua haciendo que el desintegrante se hinche y los agentes solubles se disuelvan, permitiendo al sólido erosionable que se disperse y que los agentes analgésicos se disuelvan en el fluido en el entorno de uso. Esta formulación "empujadora" es una forma farmacéutica preferente y se describe más abajo en mayor detalle.

15 **[000108]** Una realización concreta de la dosificación del osmoagente incluye: Una pared semipermeable que define una cavidad e incluye un orificio de salida formado o formable en él, una capa del fármaco que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico opioide y un analgésico no opioide) dentro de la cavidad y localizado adyacente al orificio de salida, una capa de desplazamiento de empuje dentro en la cavidad y localizada distal del orificio de salida y una capa estimuladora del flujo entre la superficie interna de la pared semipermeable y al menos una superficie externa de la capa del fármaco opuesta a la pared. La forma farmacéutica proporcionara una velocidad de liberación in Vitro del analgésico opioide y el analgésico no opioide hasta aproximadamente 12 horas o más después de entrar en contacto con agua en el entorno de uso.

Composición de las formas farmacéuticas osmóticas

25 **[000109]** Una realización preferente de una forma farmacéutica de esta invención con la configuración del "empujador" se ilustra en la FIG. 1 antes de administrarla a un individuo, durante el funcionamiento y después de la emisión del agente activo. La forma farmacéutica incluye una pared que define una cavidad y un orificio de salida. Dentro de la cavidad y lejos del orificio de salida hay una capa de desplazamiento de empuje y una capa del fármaco está localizada dentro de la cavidad adyacente al orificio de salida. Una capa estimuladora del flujo se extiende al menos entre la capa del fármaco y la superficie interna de la pared y puede extenderse entre la superficie interna de la pared y la capa de desplazamiento de empuje.

30 **[000110]** La forma farmacéutica está normalmente a una elevada carga del fármaco, es decir, el 60% o mayor, pero más generalmente al 70% o mayor, el agente activo en la capa del fármaco basado en el peso global de la capa del fármaco y se expone al entorno de uso como una composición erosionable. La capa del fármaco comprende una composición formada por un fármaco relativamente insoluble y puede combinarse con fármacos adicionales con la misma solubilidad o diferente. Una realización concreta incluye un analgésico opioide y un analgésico no opioide en combinación con un desintegrante, un agente aglutinante, opcionalmente un surfactante y/u osmoagente y sus mezclas. El agente aglutinante suele ser un polímero hidrofílico que contribuye a la velocidad de liberación del agente activo y el patrón de liberación controlada, como una hidroxialquilcelulosa, hidroxipropialquilcelulosa y un óxido polialquilenos o una polivinilpirrolidona o sus mezclas. Estos polímeros hidrofílicos se hidratan en presencia de agua a velocidades variantes, según su sustitución química y pesos moleculares. Ejemplos representativos de estos polímeros hidrofílicos son los óxidos de polialquilenos con un peso molecular promedio número 100.000 a 750.000, incluyendo, sin limitación, el óxido de polietileno, el óxido de polimetileno, óxido del polibutileno y óxido de polihexileno; policarboximetilcelulosas con un peso molecular promedio en peso de de 40.000 a 400.000, representado por policarboximetilcelulosa alcalina, tales como policarboximetilcelulosa sódica, policarboximetilcelulosa de potasio y policarboximetilcelulosa de litio; hidroxialquilcelulosas con peso molecular promedio número 9.200 a 125.000 como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalquilcelulosas como hidroxipropialquilcelulosa con peso molecular promedio número 9.200 a 125.000, incluyendo, sin limitación, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa; y polivinilpirrolidonas con peso molecular promedio en peso de 7.000 a 75.000. Entre estos polímeros se prefieren el polióxido de etileno de peso molecular promedio en número 100.000-300.000, polivinilpirrolidonas de peso molecular promedio en número de 7.000 a 75.000 y las hidroxialquilcelulosas. Por ejemplo, las polivinilpirrolidonas se conocen como polímeros de hidratación rápida, mientras que las hidroxialquilcelulosas, especialmente las hidroxipropilcelulosas, son los polímeros de hidratación lenta. Se prefieren los transportadores que erosionan el entorno gástrico, es decir, los transportadores bioerosionables.

45 **[000111]** En el transportador también pueden utilizarse los surfactantes y los desintegrantes. Los desintegrantes incluyen generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas y almidones, celulosas y polímeros de enlace de enlace entrecruzado. Los desintegrantes representativos incluyen almidón de maíz, almidón de patata, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, Veegum HV, metilcelulosa, agar, bentonita, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sustituida baja, ácido alginico, goma guar y similares. Un desintegrante preferido es la croscarmelosa de sodio.

[000112] Surfactantes de ejemplo son aquéllos que tienen un valor HLB de entre 10-25 aproximadamente, como el monoestearato de polietilenglicol 400, monolaurato de sorbitol 4, monooleato de sorbitol polioxietileno 20, monopalmitato de sorbitol polioxietileno 20, monolaurato de polioxietileno 20, estearato de polioxietileno 40, oleato sódico y similares. Los surfactantes útiles incluyen generalmente surfactantes iónicos, incluyendo surfactantes aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos y surfactantes no iónicos. Los surfactantes no iónicos se prefieren en ciertas realizaciones e incluyen, por ejemplo, estearatos de polioxil 40, estearato de polioxil 50, estearato de polioxil 100, diestearato de polioxil 12, diestearato de polioxil 32 y diestearato de polioxil 150 y otras series Myrj™ de surfactantes o derivados. Otra clase de surfactante útil en la formación del fármaco disuelto son los copolímeros tribloque de óxido de etileno/propileno óxido de etileno/óxido, también conocidos como poloxámeros, con una fórmula general $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, disponible bajo los nombres comerciales de Plurónico y Poloxámero. En esta clase de surfactantes, el óxido de etileno hidrofílico termina de la molécula del surfactante y el mediobloque hidrofóbico del óxido de propileno de la molécula surfactante sirve para disolver y suspender el fármaco. Estos surfactantes son sólidos a temperatura ambiente. Otros surfactantes útiles incluyen los surfactantes de éster de azúcar, los ésteres del ácido graso de sorbitol como el monolaurato de sorbitol, el monopalmitato de sorbitol, el monoestearato de sorbitol, el triestearato de sorbitol y otros surfactantes de la serie Span™, ésteres de ácidos grasos del glicerol como el monoestearato de glicerol, derivados del polioxietileno como los éteres de polioxietileno de alcoholes alopáticos de peso molecular alto (por ejemplo, Brij 30, 35, 58, 78 y 99) estearato de polioxietileno (autoemulsionante), derivado de lanolina sorbitol polioxietileno 40, derivado de lanolina sorbitol 75, derivado de cera de abeja sorbitol polioxietileno 6, derivado de cera de abeja sorbitol polioxietileno 20, derivado de lanonila sorbitol polioxietileno 20, derivado de lanolina sorbitol polioxietileno 50, éter láurico de polioxietileno 23, éter cetil de polioxietileno 2 con hidroxianisol butilado, éter cetil de polioxietileno 10, éter cetil de polioxietileno 20, éter estearil de polioxietileno 10, éter estearil de polioxietileno 20, éter estearil de polioxietileno 20, éter estearil de polioxietileno 21, éter oleil de polioxietileno 20, estearato de polioxietileno 40, estearato de polioxietileno 50, estearato de polioxietileno 100, derivados de polioxietileno de ésteres de ácidos grasos de sorbitol como el monoestearato sorbitol de polioxietileno 4, triestearato de sorbitol de polioxietileno 20, y otras series Tween™ de surfactantes, fosfolípidos y derivados de ácidos grasos fosfolípidos como lecitinas, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, monoésteres de propileno glicol y monoglicéridos, tales como el monoglicérido de aceite de palma hidrogenado, monoglicérido de aceite de soja hidrogenado, monoglicérido de estearina de palma hidrogenada, monoglicérido de vegetales hidrogenados, monoglicérido de aceite de semilla de algodón hidrogenado, monoglicérido de aceite de palma refinado, monoglicérido de aceite de soja parcialmente hidrogenado, monoglicérido de aceite de girasol de monoglicérido de semilla de algodón, monoglicérido de aceite de girasol, monoglicérido de aceite de canola, monoglicéridos succinilados, monoglicéridos acetilados, monoglicéridos de aceite vegetal hidrogenado acetilado, monoglicérido de aceite de coco hidrogenado acetilado, monoglicérido de aceite de soja hidrogenado y acetilado, monoestearato de glicerol, monoglicéridos con aceite de soja hidrogenados, monoglicéridos con aceite de palma hidrogenados, monoglicéridos succinilados y monoglicéridos, monoglicéridos y aceite de colza, monoglicéridos y aceites de algodón, monoglicéridos con dióxido de propilenglicol monoéster sodio estearoil lactilato silíceo, diglicéridos, triglicéridos, ésteres esféricos de polioxietileno, series Triton-X de surfactantes producidos de octilfenol polimerizado con óxido de etileno, donde el número "100" en el nombre comercial está indirectamente relacionado con el número de unidades de óxido de etileno en la estructura, (por ejemplo, Triton X-100™ tiene una media de $N = 9,5$ unidades de óxido de etileno por molécula, con un peso molecular de 625) y con aductos superiores e inferiores presentes en cantidades inferiores en productos comerciales, y también compuestos con una estructura similar a X-100™, incluyendo Igepal CA-630™ y Nonidet P-40M (NP-40™, N-lauroilsarcosina, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) y similares. Cualquiera de los surfactantes anteriores también pueden incluir conservantes añadidos opcionales como hidroxianisol butilado y ácido cítrico. Además, las cadenas de hidrocarburos en las moléculas surfactantes pueden ser saturadas o no saturadas, hidrogenadas o no hidrogenadas.

[000113] Una familia especialmente preferente de surfactantes son los surfactantes poloxámeros, que son copolímeros tribloque a:b:a de óxido de etileno:óxido de propileno:óxido de etileno. La "a" y la "b" representan el número medio de unidades monoméricas de cada bloque de la cadena polimérica. Estos surfactantes están disponibles para su comercialización en BASF Corporation de Mount Olive, New Jersey, en una variedad de diferentes pesos moleculares y con diferentes valores de bloques "a" y "b". Por ejemplo, Lutrol® F127 tiene un rango de peso molecular de 9.840 a 14.600 y donde "a" es aproximadamente 101 y "b" es aproximadamente 56, Lutrol F87 representa un peso molecular de 6.840 a 8.830, donde "a" es 64 y "b" es 37, Lutrol F108 representa un peso molecular medio de 12.700 a 17.400, donde "a" es 141 y "b" es 44, y Lutrol F68 representa un peso medio molecular de 7.680 a 9.510, donde "a" tiene un valor de aproximadamente 80 y "b" tiene un valor de aproximadamente 27.

[000114] Otros surfactantes son surfactantes de éster de azúcar, que son ésteres de azúcar de ácidos grasos. Dichos surfactantes de ésteres de azúcar incluyen monoésteres de ácidos grasos de azúcar, diésteres de ácidos grasos de azúcar, triésteres, tetraésteres o mezclas de los mismos, aunque los más preferidos son los mono- y los diésteres. Preferentemente, el monoéster del ácido graso del azúcar incluye un ácido graso de 6 a 24 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado o ácidos grasos C_6 a C_{24} saturado o insaturado. Los ácidos grasos de C_6 a C_{24} incluyen C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} y C_{24} en cualquier subgrupo o combinación. Estos ésteres se eligen preferentemente de estearatos, behenatos, cocoatos, araquidonatos, palmitatos, miristatos, lauratos, carpratos, oleatos, lauratos y sus mezclas.

[000115] Preferentemente, el monoéster de ácido graso del azúcar incluye al menos una unidad sacárida, como la sacarosa, la maltosa, la glucosa, fructosa, manosa, galactosa, arabinosa, xilosa, lactosa, sorbitol, trehalosa o

metilglucosa. Los ésteres disacáridos como los ésteres de la sacarosa son los más preferidos e incluyen cocoato de sacarosa, monoctanoato de sacarosa, monodecanoato de sacarosa, mono o dilaurato de sacarosa, monomiristado de sacarosa, mono o dipalmitato de sacarosa, mono y distearato de sacarosa, mono, di o trioleato de sacarosa, mono o dilinoleato de sacarosa, poliésteres de sacarosa, como el pentaoleato, hexaoleato, heptaoleato u octooleato de sacarosa y ésteres mezclados, como el palmitato/estearato de sacarosa.

[000116] Los ejemplos especialmente preferidos de estos surfactantes de éster de azúcar incluyen los vendidos por la empresa Croda Inc de Parsippany, NJ bajo los nombres de Crodesta F10, F50, F160, y F110 denotando varias mezclas de mono-, di- y mono/di éster que incluyen los estearatos de la sacarosa, fabricados utilizando un método que controle el grado de esterificación, tal y como se describe en la Patente de EE.UU. Número 3.480.616. Estos surfactantes de ésteres preferidos proporcionan el beneficio añadido de la facilidad del tableado y el granulado sin manchas.

[000117] También pueden utilizarse los vendidos por la empresa Mitsubishi bajo el nombre de ésteres de azúcar Ryoto Sugar, por ejemplo bajo la referencia B370 correspondiente al behenato de sacarosa formado por el 20% de monoéster y el 80% de di-, tri- y poliéster. También deben utilizarse el mono y dipalmitato/estearato de sacarosa vendido por la empresa Goldschmidt bajo el nombre de "Tegosoft PSE". El uso también debe realizarse de una mezcla de estos productos. El éster de azúcar también puede estar presente en una mezcla con otro compuesto no derivado del azúcar; y un ejemplo preferente incluye la mezcla de estearato de sorbitol y de cocoato de sacarosa vendidos bajo el nombre de "Arlatone 2121" por la empresa ICI. Otros ésteres de azúcar incluyen, por ejemplo, trioleato de glucosa, galactosa di-, tri-, tetra- o pentaoleato, arabinosa di-, tri- o tetralinoleato o xilosa di-, tri- o tetralinoleato y sus mezclas. Otros ésteres de azúcar de ácidos grasos incluyen ésteres de metilglucosa incluyen el distearato de metilglucosa y de poliglicerol-3 vendido por la empresa Goldschmidt bajo el nombre de Tegocare 450. Los monoésteres de glucosa o de maltosa también pueden incluirse, como el O-hexadecanoil-6-D-glucosido de metilo y O-hexadecanoil-6-D-maltosa. Algunos otros surfactantes de éster del azúcar incluyen los ésteres de oxietilenato de ácido graso y de azúcar incluyen derivados oxietilalenatos como el sesquiestearato PEG-20 de metilglucosa, vendido con el nombre de "Glucamate SSE20" por la empresa Amerchol.

[000118] Un recurso de surfactantes que incluyen surfactantes sólidos y sus propiedades está disponibles en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición Internacional 1979 y McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition 1979. Otras fuentes de información sobre las propiedades de los surfactantes sólidos incluyen BASF Technical Bulletin Pluronic & Tetronic Surfactants 1999 and General Characteristics of Surfactants from ICI Americas Bulletin 0-1 10/80 5M y Eastman Food Emulsifiers Bulletin ZM-1K October 1993.

[000119] Una de las características de los surfactantes tabulados en estas referencias es el valor HLB o valor del balance lipofílico o hidrofílico. Este valor representa la hidroplicidad relativa y la hidrofobicidad relativa de la molécula surfactante. En general, cuanto mayor sea el valor HLB, mayor será la hidrofiliidad del surfactante mientras que a menor valor HLB, mayor hidrofobicidad. Para las moléculas de Lutrol[®] por ejemplo, la fracción de óxido de etileno representa la fracción hidrofílica y la fracción de óxido de propileno representa la fracción hidrofóbica. Los valores HLB de Lutrol F127, F87, F108 y F68 son respectivamente 22.0, 24.0, 27.0, y 29.0. Los surfactantes de éster de azúcar preferidos proporcionan valores HLB en el rango de aproximadamente de 3 a aproximadamente 15. El surfactante de éster de azúcar más preferido, Crodesta F160 se caracteriza por tener un valor HLB de 14.5.

[000120] Los surfactantes iónicos incluyen ácidos cólicos y derivados del ácido cólico como el ácido deoxicólico, el ácido ursodeoxicólico, el ácido taurocólico, el ácido taurodeoxicólico, el ácido tauroquenodeoxicólico y sus sales y surfactantes aniónicos, el ejemplo más común es el sulfato dodecilo sódico (o laurilo). Los surfactantes zwitteriónicos o anfotéricos incluyen generalmente un grupo de carboxilato o de fosfato como el anión y un amino o fracción de amonio cuaternario como el catión. Estos incluyen, por ejemplo, varios polipéptidos, proteínas, alquil de betainas y fosfolípidos naturales como las lecitinas y las cefalinas, los alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario 2-alkilimidazolina, al igual que la serie de CHAPS de surfactantes (por ejemplo, hidrato 3-[3-Colamidopropil] dimetilamonio]-1-propanesulfonato disponible en Aldrich) y similares.

[000121] Los surfactantes normalmente tienen propiedades cohesivas pobres y, por tanto, no se comprimen como comprimidos duros y duraderos. Además, los surfactantes están en la forma física de líquido, pastas o sólidos cerosos a temperaturas y condiciones normalizadas y son inapropiados para formas farmacéuticas orales comprimidas. Se ha hallado que sorprendentemente los surfactantes mencionados anteriormente funcionan mejorando la solubilidad y la biodisponibilidad potencial de fármacos de baja solubilidad emitidos en elevadas dosis.

[000122] El surfactante puede incluirse como un surfactante o como una mezcla de surfactantes. Los surfactantes se seleccionan de tal forma que tengan valores que promocionen la disolución y la solubilidad del fármaco. Un surfactante de HLB elevado puede mezclarse con un surfactante de HLB bajo para conseguir un valor de HLB neto que esté entre ellos, si un fármaco particular exige el valor HLB intermedio. El surfactante se selecciona según el fármaco que se emita, de forma que se utilice el grado HLB adecuado.

[000123] El fármaco relativamente insoluble (por ejemplo, un analgésico no opioide) puede facilitarse en una capa del fármaco en cantidades de desde aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 1000 mg por forma farmacéutica y más típicamente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, según el nivel de dosificación exigida que debe mantenerse sobre el periodo de emisión, es decir, el tiempo entre las administraciones consecutivas de las formas

farmacéuticas. En una realización preferente, el analgésico no opioide es ibuprofeno a 200mg a 600 ± 100 mg. En general, la carga de un compuesto en la forma farmacéutica proporcionará dosis del analgésico no opioide a un individuo que varíe hasta aproximadamente 3000 mg por día, más normalmente hasta aproximadamente 1000 a 2000 mg por día, según el nivel de dolor experimentado por el paciente.

5 **[000124]** El agente activo adicional (por ejemplo, un analgésico opioide) puede facilitarse en una capa del fármaco en cantidades de desde 1 microgramo a aproximadamente 500 mg por forma farmacéutica y más típicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, según el nivel de dosificación exigida que debe mantenerse sobre el periodo de emisión, es decir, el tiempo entre las administraciones consecutivas de las formas farmacéuticas. En una
10 realización preferente, el analgésico opioide es hidrocodona a 15 ± 5mg. En general, la carga de un compuesto en la forma farmacéutica proporcionará dosis del agente activo a un sujeto que varíe hasta aproximadamente 2000 mg por día, más entre aproximadamente de 10 a 60 o 600 mg por día, según el nivel de medicación exigido por el paciente.

15 **[000125]** La capa empujadora es una capa expandible con una composición de desplazamiento de empuje en una disposición en capas de contacto directo o indirecto con la capa del fármaco. La capa de empuje generalmente comprende un polímero que embebe un fluido biológico o acuoso y se hincha para empujar la composición del fármaco a través del medio de salida del dispositivo. Los representantes de los polímeros de desplazamiento que embeben el fluido incluyen miembros seleccionados del óxido polialquileno de 1 millón a 15 millones de peso molecular promedio en número, según se representa por óxido de polietileno y la carboximetilcelulosa poliálcali de 500.000 a 3.500.000 de peso molecular promedio en número, en donde el álcali es sodio, potasio o litio. Ejemplos de polímeros adicionales para la formulación del compuesto de desplazamiento de empuje incluyen osmopolímeros, que incluyen polímeros que forman hidrogel, como el carboxipolímero ácido Carbopol[®], un polímero de acrílico de enlace de enlace entrecruzado con una sacarosa polialfílica, también conocido como carboxipolimetileno y el polímero carboxivinilo con un peso molecular de 250.000 a 4.000.000; poliacrilamidas Cyanamer[®]; polímeros anhídridos indenemaléico hinchable en agua y de enlace entrecruzado; ácido poliacrílico Good-rite[®] con un peso molecular de 80.000 a 200.000; polisacáridos de polímeros de acrilato Aqua-Keeps[®] compuestos por unidades de glucosa condensada, como el diéster de poliglucano de enlace entrecruzado; y similares. Los polímeros representativos que forman los hidrogel se conocen ya en la técnica anterior en la Patente de EE.UU. Número 3.865.108, emitida para Hartop; la Patente de EE.UU. 4.002.173 emitida para Maiming; la Patente de EE.UU. Número 4.207.893 se emite a Michaels; y en Handbook of Common Polymers, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio.

20 **[000126]** El osmoagente, también conocido como soluto osmótico y agente efectivo osmóticamente, que muestra un gradiente de presión osmótica en toda la pared externa y la subcapa, incluye un miembro seleccionado del grupo formado por cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de litio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de ácido de potasio, manitol, urea, inositol, succinato de magnesio, rafinosa de ácido tartárico, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, sales inorgánicas, sales orgánicas y carbohidratos. Los azúcares de bajo peso molecular como manitol y sorbitol se describen como osmoagentes en los ejemplos.

30 **[000127]** Una capa estimuladora del flujo (también denominada subcapa para la brevedad) está en relación de contacto con la superficie interna de la pared semipermeable y al menos, la superficie externa de la capa del fármaco opuesta a la pared; aunque la capa estimuladora del flujo puede extenderse y preferentemente así lo hará para rodear y contactar la superficie externa de la capa de desplazamiento de empuje. La pared rodeará normalmente al menos esa porción de la superficie externa de la capa del fármaco que esté opuesta a la superficie interna de la pared. La capa estimuladora del flujo puede formarse como un recubrimiento aplicado sobre el núcleo comprimido que incluye la capa del fármaco y la capa empujadora. La pared externa semipermeable rodea y recubre la capa interna estimuladora de flujo. La capa estimuladora de flujo se forma preferentemente como una subcapa de al menos la superficie de la capa del fármaco y, opcionalmente, toda la superficie externa de la capa del fármaco compactado y la capa de desplazamiento de empuje. Cuando se forme la capa semipermeable como un recubrimiento del compuesto formado de la capa del fármaco, la capa de empuje y la capa estimuladora del flujo, se asegura el contacto de la pared semipermeable con la capa
45 estimuladora de flujo.

50 **[000128]** La capa estimuladora de flujo facilita la liberación del fármaco de las formas farmacéuticas de la invención reduciendo las fuerzas de fricción entre la pared semipermeable 2 y la superficie externa de la capa del fármaco, permitiendo así una emisión más completa del fármaco desde el dispositivo. Especialmente, en el caso de los compuestos activos con un coste elevado, dicha mejora presenta sustanciales ventajas económicas dado que no es necesario cargar la capa del fármaco con un exceso de fármaco para asegurar que se emitirá la cantidad mínima del fármaco requerido.

55 **[000129]** La capa estimuladora de flujo puede tener normalmente un grosor de 0.01 a 5 mm, más normalmente de 0.5 a 5 mm de grosor, e incluye un miembro seleccionado de hidrogel, gelatina, óxidos de polietileno de bajo peso molecular (por ejemplo, menos de 100.000 MW), hidroxialquilcelulosas (por ejemplo hidroxietilcelulosa), hidroxipropilcelulosas, hidroxisopropilcelulosas, hidroxibutilcelulosas y hidroxifenilcelulosas y hidroxialquil alquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa), y mezclas derivadas. Las hidroxialquilcelulosas incluyen polímeros con un peso molecular promedio en número de 9.500 a 1.250.000. Por ejemplo, son útiles las celulosas de hidroxipropilcelulosas con pesos moleculares promedio en número de entre 80.000 a 850.000. La capa estimuladora de flujo puede prepararse para soluciones convencionales o suspensiones de los materiales mencionados anteriormente en solventes acuosos o en solventes inorgánicos. Los materiales preferidos para la subcapa o la capa estimuladora de
60

5 flujo incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona [polilvinilpirrolidona], polietilenglicol y mezclas derivadas. Se prefieren más las mezclas de hidroxipropilcelulosa y povidona, preparadas en solventes orgánicos, especialmente los solventes polares orgánicos, como los alcoholes inferiores con 1-8 átomos de carbono, preferentemente etanol, mezclas de hidroxietilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa preparada en solución acuosa y mezclas de hidroxietilcelulosa y polietilenglicol preparado en solución acuosa. Más preferentemente, la capa estimuladora del flujo consiste en una mezcla de hidroxipropilcelulosa y povidona preparada en etanol.

10 **[000130]** Convenientemente, el peso de la capa estimuladora del flujo aplicado al núcleo bicapa puede correlacionarse con el grosor de la capa estimuladora del flujo y el fármaco residual que permanece en una forma farmacéutica en un ensayo de velocidad de liberación tal y como aquí se describe. Durante las operaciones de fabricación, el grosor de la capa estimuladora de flujo puede controlarse al controlar el peso de la subcapa tomada en la operación de recubrimiento. Cuando la capa estimuladora de flujo se forme como una subcapa, es decir, por recubrimiento en la capa del fármaco compuesto bicapa tableteado y la capa de empuje, la subcapa puede rellenar las irregularidades en la superficie formadas en el núcleo bicapa en el proceso de tableteado. La superficie externa suave resultante facilita el deslizamiento entre el compuesto bicapa recubierto y una pared semipermeable durante la dispensación del fármaco, resultando en una cantidad inferior del compuesto del fármaco residual en el dispositivo al final del periodo de dosificación. Cuando la capa estimuladora de flujo se fabrica de material formador de gel, el contacto con el agua en el entorno de uso facilita la formación de un gel o un recubrimiento interno similar al gel con una viscosidad que puede estimular e impulsar el deslizamiento entre la pared semipermeable y la capa del fármaco.

20 **[000131]** La pared es una composición semipermeable, permeable al paso de un fluido externo, como agua y fluidos biológicos y sustancialmente impermeable al paso de un agente activo, osmoagente, osmopolímero y similares. Las composiciones semipermeables selectivamente utilizadas para formar la pared son esencialmente no erosionables y son insolubles en fluidos biológicos durante la vida de la forma farmacéutica. La pared no necesita ser semipermeable en su totalidad, pero al menos una porción de la pared es semipermeable para permitir que el fluido entre en contacto o se comunique con la capa de desplazamiento de empuje de forma que la capa de empuje pueda embeber el fluido y expandirse durante el uso. La pared incluye preferentemente un polímero como el acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, incluyendo, sin limitación, el acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa o mezclas derivadas. El material formador de pared también puede seleccionarse de copolímeros de acetato de vinilo y etileno, polietileno, copolímeros de etileno, poliefinas que incluyen copolímeros de óxido de etileno como Engage[®] (Elastómeros DuPont Dow), poliamidas, materiales celulósicos, poliuretanos, copolímeros de amidas bloqueadas de poliéter, como PEBAX[®] (Elf Atochem North America Inc.) butirato de acetato de celulosa y acetato de polivinilo. Normalmente, la pared incluye el 60 por ciento del peso (wt%) a 100 wt% del polímero formador de pared celulósica, o la pared puede incluir el 0.01 wt% a 10 wt% de los copolímeros del bloque de óxido de propileno-óxido de etileno, conocido como poloxámeros, o 1 wt% al 35% del éter de celulosa seleccionado del grupo formado por hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilalquilcelulosa y 5wt% al 15wt% del glicol de polietileno. El porcentaje de peso (wt%) total de todos los componentes que incluyen la pared es igual a 100 wt%.

35 **[000132]** Los polímeros representativos para formar la pared incluyen homopolímeros semipermeables, copolímeros semipermeables y similares. Dichos materiales incluyen ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución (DS) de su unidad anhidroglucosa superior mayor de 0 a 3, inclusive. El grado de sustitución (DS) significa que el número medio de los grupos de hidroxilo originariamente presentes en la unidad de anhidroglucosa que se sustituyen por un grupo sustituyente o convertidos en otro grupo. La unidad de anhidroglucosa puede sustituirse parcial o completamente con grupos como acilo, alcanoil, malquenoilo, aroilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato, grupos formadores de polímeros semipermeables, y similares, en donde las fracciones orgánicas contienen de uno a doce átomos de carbono y, preferentemente, de uno a ocho átomos de carbono.

45 **[000133]** Los compuestos semipermeables incluyen normalmente un acilato de celulosa, un diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono-, di- y tri-celulosa, mono-, di- y tri-alquenilatos, mono-, di- y triaroilatos y similares. Los polímeros de ejemplo incluyen acetato de celulosa con un DS de 1.8 a 2.3 y un contenido en acetil de 32 a 39,9% diacetato de celulosa, con un DS de 1 a 3 y un contenido de acetil de 21 a 35%; el triacetato de celulosa tiene un DS de 2 a 3 y un contenido de acetil de 34 a 44,8 y similares. Los polímeros celulósicos más específicos incluyen prionato de celulosa con un DS de 1,8 y un contenido de propionil de 38,5%; acetopropionato de celulosa con un contenido en acetil de 1.5 a 7% y un contenido en acetil de 39 a 42%; el acetopropionato de celulosa con un contenido en acetil de 2.5 a 3%, un contenido medio de prionil de 39,2 a 45%, y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%; acetobutirato de celulosa con un DS de 1.8, un contenido en acetil de 13 a 15%, y un contenido de butirilo de 34 a 39%; aceto-butirato de celulosa con un contenido de acetilo 2 a 29%, un contenido de butirilo de 17 a 53%, y un contenido de hidroxilo de 0.5 a 4.7%; triacilatos de celulosa con un DS de 2.6 a 3, como el trivalerato de celulosa, trilamato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato y tripropionato de celulosa; diésteres de celulosa con un DS de 2.2 a 2.6, como el disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dicaprillato de celulosa y similares; y ésteres de celulosa mezclados, como aceto-valerato de celulosa, aceto-succinato de celulosa, propionato-succinato de celulosa, aceto-octanoato de celulosa, valerato-palmitato de celulosa, heptanoato de celulosa, aceto-heptanoato de celulosa y similares. Los polímeros semipermeables se conocen en la Patente de EE.UU. Número 4.077.407 y pueden sintetizarse por los procedimientos descritos en la Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, páginas 325-354, Interscience Publishers Inc., New York, N.Y. (1964).

5 **[000134]** Los polímeros semipermeables adicionales para formar la pared externa incluyen aceto-dimetilo acetaldehído de celulosa; aceto-etilcarbamato de celulosa; aceto-metilcarbamato de celulosa; dimetilaminoacetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretanos semipermeables; poliestireno sulfonatados semipermeables; polímeros semipermeables selectivamente de enlace entrecruzado formados por el coprecipitado de un anión y un catión, según se muestra en las Patentes de EE.UU. Números 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 y 3.546.142; polímeros semipermeables, según se muestra en Loeb, et. al en la Patente de EE.UU. Número 3.133.132; derivados de poliestireno semipermeables; estirenosulfonato polisódico semipermeable; cloruro de polivinilbenziltrimetilammonio semipermeables; y polímeros semipermeables que muestran una permeabilidad a los fluidos de 10^{-5} a 10^{-2} (cc. mil/cm hr. atm), expresados por atmósfera de diferencias de presión osmótica o hidrostática en toda la pared semipermeable. Los polímeros se conocen en la materia en las Patentes de EE.UU. Números 3.845.770; 3.916.899 y 4.160.020; y en Handbook of Common Polymers, Scott and Roff, Eds., CRC Press, Cleveland, Ohio (1971).

15 **[000135]** La pared también puede incluir un agente regulador del flujo. El agente regulador del flujo es un compuesto añadido para ayudar en la regulación de la permeabilidad del fluido o flujo a través de la pared. El agente regulador del flujo puede ser un agente estimulador del flujo o un agente desacelerador del flujo. El agente puede preseleccionarse para aumentar o disminuir el flujo líquido. Los agentes que producen un aumento marcado en la permeabilidad para fluir dicha agua a menudo son esencialmente hidrofílicos, mientras que aquellos que producen un descenso marcado a los fluidos como el agua son esencialmente hidrofóbicos. La cantidad del regulador en la pared cuando se incorporan ahí generalmente es de aproximadamente de 0,01% al 20% por peso o más. Los agentes reguladores de flujo pueden incluir alcoholes polihídricos, glicoles de polialquileno, polialquilenidoles, poliésteres de glicoles de alquileno y similares. El estimuladores normales de flujo incluyen glicol de polietileno 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000 y similares; los glicoles de bajo peso molecular como el glicol de polipropileno, glicol de polibutileno y glicol de poliamileno: Los polialquileneidoles, como poli(1,3-propanediol), poli(1,4-butanediol), poli(1,6-hexanediol), y similares; dioles alifáticos como el 1,3-butileno glicol, 1,4-pentametileno glicol, 1,4-hexametileno glicol, y similares; trioles de alquileno como glicerina, 1,2,3-butanetriol, 1,2,4-hexanetriol, 1,3,6-hexanetriol y similares; ésteres como etileno glicol dipropionato, etilenglicol butirato, dipropionato de butilenglicol, ésteres de glicerol de acetato y similares. En la actualidad, los estimuladores preferidos de flujo incluyen el grupo de derivados de polioxialquileno de copolímeros en bloque disfuncionales de propilenglicol conocido como poloxámeros (BASF). Los agentes disminuidores de flujo incluyen ftalatos sustituidos con un alquilo o un alcoxi, o con un grupo de alquilo o alcoxi como el dietilftalato, dimetoxietilftalato, dimetilftalato y [di(2-etilhexil) ftalato], ftalatos de arilo como trifenilftalato y ftalato de butilbenzil; las sales insolubles como el sulfato de calcio, sulfato de bario, sulfato de calcio y similares; los óxidos insolubles como el óxido de titanio; polímeros en polvo, gránulo y formas similares como poliestireno, polimetilmetacrilato, policarbonato y polisufona; ésteres como los ésteres de ácido cítrico esterificados con grupos de alquilo de cadena larga; inertes y sustancialmente rellenos impermeables al agua; resinas compatibles con materiales formadores de paredes con base de celulosa y similares.

35 **[000136]** Otros materiales que pueden incluirse en el material de pared semipermeable para impartir las propiedades de flexibilidad y alargamiento a la pared, para hacer que las paredes sean de menos frágiles a no frágiles para permitir que sean resistentes a la rotura. Los materiales idóneos incluyen plastificantes como el dibencilftalato, dihexilftalato, butilocetilftalato, ftalatos de cadena lineal de seis a once carbonos, di-isononilftalato, di-isodecilftalato y similares. Los plastificantes incluyen noftalatos, como triacetina, dioctilacetato, tallato epoxidizado, tri-isocetil trimelitato, tri-isononilo trimelitato, aceto-isobutirato de sacarosa, aceite de soja epoxidado y similares. La cantidad del plastificante en una pared cuando se incorpora en ella tiene aproximadamente un peso del 0,01% al 20% de peso o superior.

Fabricación de las formas farmacéuticas

45 **[000137]** En resumen, las formas farmacéuticas se fabrican utilizando los siguientes pasos básicos, que se analizan en mayor detalle más abajo. El núcleo, que es una bicapa de una capa del fármaco y una capa de desplazamiento de empuje se forma primero y se recubre con la capa estimuladora del flujo; el núcleo recubierto puede secarse, aunque esto es opcional; y luego se aplica la pared semipermeable. Se proporciona entonces un orificio por medio de un procedimiento idóneo (es decir, perforación con láser), aunque pueden utilizarse procedimientos alternativos que proporcionan un orificio que se forma en un momento posterior (un orificio formable). Por último, las formas farmacéuticas terminadas se secan y están listas para utilizarlas o para recubrirlas con un recubrimiento del fármaco de liberación inmediata.

55 **[000138]** La capa del fármaco se forma como una mezcla que contiene los agentes activos (por ejemplo, un analgésico no opioide y/o analgésico opioide) y el agente aglutinante y otros ingredientes. La capa del fármaco puede formarse de partículas por conminución que produzca el tamaño del fármaco y el tamaño del polímero acompañante utilizado en la fabricación de la capa del fármaco, especialmente con un núcleo que contenga el compuesto, según el modo y la forma de la invención. Los medios para producir las partículas incluyen la granulación, el secado por atomización, cribado, liofilización, estrujado, molienda, molienda en chorro, micronizado y corte para producir el tamaño pretendido de las partículas micrónicas. El proceso puede realizarse por el equipo de reducción del tamaño, como un molino micropulverizador, un molino de molienda de energía fluida, un molino de molienda, una molienda micropulverizadora, un micropulverizador, un molino de rodillos, un molino de martillo, un molino por fricción, un molino de rosca, un molino de bolas, un molino pulverizador de impactos, un pulverizador centrífugo, un estrujador basto y uno fino. El tamaño de la partícula puede establecerse por el análisis, incluido un análisis *grizzly*, en plano, vibratorio, rotatorio, por agitación, oscilación y de vaivén. Los procesos y el equipo para preparar el fármaco y el agente aglutinante se muestran en

Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., páginas 1585-1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6ª Ed., páginas. 21-13 to 21-19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, Vol. 61, No. 6, pág. 813-829 (1974); y Chemical Engineer, Hixon, página 94-103 (1990).

5 **[000139]** Los solventes del ejemplo idóneos para fabricar las correspondientes paredes, capas, recubrimientos y sobrecapas utilizadas en las formas farmacéuticas de la invención incluyen los solventes orgánicos inertes que no dañan de manera adversa los materiales utilizados para fabricar las formas farmacéuticas. Los solventes incluyen ampliamente miembros seleccionados del grupo formado por solventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, solventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, solventes herocíclicos y mezclas derivadas de estos. Los disolventes típicos incluyen acetona, diacetona-alcohol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilocetona, n-hexano, n-heptano, éter monoetílico de etilenoglicol, acetato monoetílico de etilenoglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano tetracloruro de carbono, tetracloroetano de nitropropano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua, solventes acuosos que contienen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de calcio, y similares, y mezclas de los mismos, tales como acetona y agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno y metanol, y cloruro de etileno y metanol.

20 **[000140]** El recubrimiento en cuba puede usarse convenientemente para proporcionar la forma farmacéutica completa, salvo para el orificio de salida. En el sistema de recubrimiento en cuba, la subcapa de las composiciones que forman la pared puede depositarse por la sucesiva atomización de la composición respectiva en el núcleo bicapa que comprende la capa del fármaco y la capa de empuje acompañado de caída en cuba giratoria. Un recubrimiento en cuba puede utilizarse debido a su disponibilidad a escala comercial. Pueden utilizarse otras técnicas para el recubrimiento del núcleo del fármaco. La forma farmacéutica recubierta puede secarse en un horno con aire forzado o en un horno con una temperatura y humedad controlada para liberar la forma de dosificación del solvente. Las condiciones de secado se elegirán convencionalmente basándose en el equipo disponible, condiciones ambientales, solventes, recubrimiento y grosores del recubrimiento y similares.

30 **[000141]** También pueden emplearse otras técnicas de recubrimiento. Por ejemplo, la pared semipermeable y la subcapa de la forma farmacéutica pueden formarse en una técnica utilizando un procedimiento de suspensión en el aire. Este procedimiento consiste en la suspensión y la caída del núcleo bicapa en una corriente de aire, una composición de la subcapa interior y una composición formadora de pared semipermeable, hasta que, ya sea en la operación, la subcapa y la capa de la pared exterior se aplique al núcleo bicapa. El procedimiento de suspensión en el aire está bien adaptado para formar independientemente la pared de la forma farmacéutica. El procedimiento de suspensión en el aire se describe en la Patente de EE.UU. Número 2.799.241; en *J. Aim Pharm. Assoc.*, Vol. 48, págs 451-459 (1959); y, *ibid.*, Vol. 49, págs 82-84 (1960). La forma farmacéutica también puede ser recubierta con un recubrimiento de suspensión en el aire Wurster[®] utilizando, por ejemplo, el metileno metanol dicloruro como cosolvente. Un recubrimiento de suspensión en aire Aeromatic[®] puede utilizarse empleando un cosolvente.

40 **[000142]** La forma farmacéutica de la invención puede fabricarse por técnicas normalizadas. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede fabricarse por la técnica de granulación en mojado. En la técnica de granulación en mojado, el fármaco y los ingredientes que comprenden la primera capa o la composición del fármaco se mezclan utilizando un solvente orgánico, como etanol anhidro desnaturalizado, como el fluido de granulación. Los ingredientes que forman la primera capa o la composición de los fármacos se pasan individualmente a través de un filtro preseleccionados y luego se mezclan continuamente en una mezcladora. A continuación, otros ingredientes que comprenden la primera capa pueden disolverse en una parte del fluido de granulación, como el solvente que se ha descrito anteriormente. Posteriormente, esta última mezcla preparada en mojado se añade lentamente a la mezcla del fármaco con mezcla continua en la mezcladora. El fluido de granulación se agrega hasta que se produce una mezcla húmeda, cuya mezcla de masa mojada se fuerza luego a través de un filtro predeterminado en las bandejas de horno. La mezcla se seca de 45 18 a 24 horas de 24°C a 35°C en un horno de aire forzado. Luego se da tamaño a los gránulos. A continuación, el estearato de magnesio se añade a la granulación del fármaco, entonces se pone en jarras de molienda y se mezclan en un molino de frasco durante 10 minutos. La composición se prensa en una capa, por ejemplo, en una prensa Manesty[®]. La velocidad de la prensa se establece a 20 rpm y la carga máxima se establece a 2 toneladas. La primera capa se presiona contra la composición que forma la segunda capa y las tabletas bicapas de alimentan a la prensa de recubrimiento seco Kilian[®] Dry Coater y se rodean con el recubrimiento libre de fármaco, seguido por el recubrimiento solvente de la pared exterior.

55 **[000143]** En otra fabricación el analgésico no opioide y el analgésico opioides y otros ingredientes que comprenden la primera capa mirando hacia el medio de la salida se mezclan y se comprimen en una capa sólida. La capa posee dimensiones que corresponden a las dimensiones internas de la zona que la capa va a ocupar en la forma farmacéutica, y además, posee las dimensiones correspondientes a la segunda capa para formar una disposición de contacto ahí. El fármaco y otros ingredientes también se pueden mezclar con un solvente y mezclarse en una forma sólida o semisólida por métodos convencionales, tales como con molino de bolas, calandrado, agitación o con molino de rodillo y luego presionarlos de una manera preseleccionada. A continuación, la capa expandible, por ejemplo, una capa de composición de osmopolímero, se pone en contacto con la capa del fármaco de una manera similar. La estratificación de la formulación del fármaco y la capa osmopolímera se pueden fabricar mediante técnicas convencionales de prensa de dos capas. Las dos capas en contacto se recubren primero con la subcapa estimuladora de flujo y luego una pared

exterior semipermeable Los procesos de suspensión de aire y de caída en aire comprenden la suspensión y caída de las capas primera y la segunda en contacto en una corriente de aire que contiene la composición formadora del retraso hasta que la primera y segunda capas están rodeadas por la composición de la pared.

5 **[000144]** Otro proceso de fabricación que se puede utilizar para proporcionar la composición formadora del compartimento comprende mezclar los ingredientes en polvo en un lecho fluido granulado. Después de mezclar en seco los ingredientes polvo en el granulador, se rocía sobre los polvos un fluido granulador por ejemplo polivinilpirrolidona en agua. Los polvos recubiertos se secan entonces en el granulador. Este proceso granula todos los ingredientes presentes ahí mientras se añade el fluido granulador. Cuando los gránulos están secos, un lubricante, como el estearato de magnesio o el ácido esteárico, se mezcla en la granulación utilizando una cesta o mezcladora en V. Los gránulos se
10 presan entonces de la forma descrita anteriormente.

15 **[000145]** La capa estimuladora del flujo se aplica a los núcleos presionados. La capa semipermeable se recubre en la superficie externa del núcleo presionado y/o la capa estimuladora del flujo. El material de la pared semipermeable se disuelve en un solvente apropiado tal como acetona o cloruro de metileno y se aplica luego a la forma presionada por moldeo, pulverización en aire, inmersión o cepillado de una solución a base de solvente del material de la pared en la forma, como se describe en las Patentes de EE.UU. Números 4.892.778 y 4.285.987. Otros métodos para aplicar la pared semipermeable incluyen un procedimiento de suspensión en aire, donde se suspende la forma presionada y cae en una corriente de aire y el material que forma la pared como se describe en la patente de EE.UU. Número 2.799.241 y una técnica de recubrimiento en cuba.

20 **[000146]** Después de la aplicación de la pared semi-permeable a la forma presionada, se exige una etapa de secado y, a continuación, deben formarse los medios de salida idóneos para el agente activo a través de la membrana semipermeable. Según las propiedades del agente activo y otros ingredientes dentro de la cavidad y la velocidad de liberación deseada para la forma farmacéutica, uno o varios orificios para la liberación del agente activo se forma a través de la membrana semipermeable por la perforación mecánica, perforación con láser, o similares.

25 **[000147]** El orificio de salida puede proporcionarse durante la fabricación de la forma farmacéutica o durante la emisión de la forma farmacéutica en un entorno de uso fluido. La expresión "orificio de salida" tal y como se emplea para los fines de esta invención, incluye un conducto; una apertura; un orificio; o un calibre; El orificio puede variar en tamaño desde un solo orificio grande que abarca sustancialmente una superficie total de la forma farmacéutica a uno o más pequeños orificios de forma selectiva localizados en la superficie de la membrana semipermeable. El orificio de salida puede tener cualquier forma, como redonda, triangular, cuadrada, elíptica y similar para la liberación de un fármaco de
30 la forma farmacéutica. La forma farmacéutica se puede construir con una o más salidas en relación con las superficies separadas o una o más superficies de la forma farmacéutica.

35 **[000148]** El orificio de salida puede ser del 10% al 100% del diámetro interno del compartimento formado por la pared, preferentemente desde el 30% al 100% y más preferentemente 50% a 100%. En realizaciones preferentes, la capa del fármaco se libera de la forma farmacéutica como un sólido erosionable a través de un orificio relativamente grande de un tamaño de al menos 100 mils a 100% del diámetro interno del compartimento formado por la pared, normalmente desde aproximadamente 125 mils (milésimas de una pulgada) a aproximadamente 185 mils, o desde aproximadamente 3.175 a 4,7 mm. El uso de un orificio más pequeño puede emplearse si se desea proporcionar un retraso adicional en la liberación de la capa del fármaco.

40 **[000149]** El orificio de salida puede realizarse mediante perforación, incluyendo la perforación mecánica y con láser a través del recubrimiento externo, el interno o ambos. Las salidas y el equipo para las salidas existentes se muestran en, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Números 3.845.770 y 3.916.899 para Theeuwes and Higuchi; en la Patente de EE.UU. Número. 4.063.064 para Saunders, et al.; y en la Patente de EE.UU. Número 4.088.864 para Theeuwes, et al.

45 **[000150]** La salida también puede ser un orificio que se forma de una sustancia o un polímero que se erosiona, se disuelve o se lixivia de la capa externa o pared o capa interna para formar un orificio de salida, como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Números 4.200.098 y 4.285.987. Los materiales representativos idóneos para formar un orificio o una multiplicidad de orificios comprenden compuestos lixiviables, tales como un formador de poros fluido extraíble como las sales orgánicas e inorgánicas, óxidos inorgánicos u orgánicos, hidratos de carbono, polímeros, tales como los polímeros de ácido poliglicólico lixiviable o el ácido poliláctico, los filamentos gelatinosos, alcohol de polivinilo, polisacáridos lixiviables, azúcares como el sorbitol, que pueden ser lixiviados de la pared. Por ejemplo, una salida, o una pluralidad de salidas, pueden formarse lixiviando sorbitol, lactosa, fructosa, glucosa, manosa, galactosa, talosa, cloruro sódico, cloruro de potasio, citrato de sodio y manitol de la pared.

50 **[000151]** Además, en algunas realizaciones, la forma farmacéutica osmótica puede ser en forma de un tubo abierto extrusionado en uno o ambos extremos, tal como se describe en la Patente de EE.UU de propiedad común Número 6.491.683 para Dong, et al. En la realización del tubo extruido, no es necesario proporcionar un medio de salida adicional.
55

Agentes farmacéuticamente activos

[000152] Las formas farmacéuticas de liberación sostenida proporcionan la emisión controlada de agentes farmacéuticamente activos. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida son especialmente adecuadas para la

emisión de compuestos insolubles o poco solubles que se requieren para ser administradas en una dosis alta a los pacientes.

- 5 **[000153]** Una amplia variedad de agentes activos pueden ser utilizados en las formas farmacéuticas. Las formas farmacéuticas descritas en este documento son particularmente útiles para proporcionar una liberación sostenida de agentes activos difíciles de formular o poco solubles (por ejemplo, donde la solubilidad del agente activo es inferior a aproximadamente 10 mg/ml a 25 °C), especialmente cuando las dosis grandes de estos agentes deben ser emitidos en un período de tiempo prolongado. Las formas farmacéuticas también son útiles para proporcionar una liberación sostenida y prolongada de las combinaciones de agentes activos y pueden proporcionar la emisión proporcional de los diferentes agentes activos, incluso cuando existe una gran disparidad en la solubilidad entre los agentes activos.
- 10 **[000154]** Los agentes activos que pueden ser emitirse por la forma farmacéutica de liberación controlada incluyen agentes activos orgánicos e inorgánicos. Los agentes activos incluyen agentes que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, el sistema nervioso central, músculos del esqueleto, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio, los sitios sinápticos, puntos de unión neurofactores, el sistema endocrino, los sistemas de hormonas, el sistema inmunológico, los sistemas de órganos, conductos del cuerpo, aparato reproductor, el sistema esquelético, sistema autocoide, los sistemas alimentarios y excretorios inhibidores de los autocoideos y los sistemas histamínicos, sin limitación. Los agentes activos que pueden emitirse para actuar sobre estos
- 15 receptores incluyen los anticonvulsivantes, analgésicos, agentes antidiabéticos, agentes antiparkinsonianos, agentes antiinflamatorios, anestésicos, agentes antimicrobianos, antimaláricos, agentes antiparasitarios, antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antihistamínicos, antipiréticos, alfa-adrenérgicos, agonistas receptores alfa-adrenérgicos, bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos, biocidas, bactericidas, broncodilatadores, estimulantes beta-adrenérgicos, fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos, los anticonceptivos, fármacos cardiovasculares, bloqueadores del canal del calcio, antidepresivos, agentes de diagnóstico, los diuréticos, electrolitos, hipnóticos, agentes hormonales, esteroides, antihiperlipémicos, contrayentes musculares, relajantes musculares, oftálmicos, energizantes psíquicos, parasimpaticomiméticos, los sedantes, los moduladores selectivos del receptor de andrógenos, los inhibidores selectivos de receptores de estrógenos, simpaticomiméticos, los tranquilizantes, los fármacos para las vías urinarias, los medicamentos vaginales y las vitaminas Los agentes activos pueden incluirse
- 20 en la forma farmacéutica de liberación sostenida en forma de base libre o como sales, ácidos, amidas, ésteres, polimorfos, solvatos, hidratos, deshidratos, co-cristales, anhidros, o formas amorfas de los mismos.
- 25 **[000155]** Los factores a considerar en la preparación de una forma farmacéutica particular, son la vida media del fármaco en el plasma de un paciente, la biodisponibilidad relativa y la absorción de un fármaco en particular en el tracto gastrointestinal superior e inferior, si se desarrolla tolerancia a una dosis determinada de un medicamento, ya sea incompatibilidades de medicamentos, o si se produce el sinergismo o interacciones, la dosis necesaria para mantener un perfil plasmático en particular, y similares.
- 30 **[000156]** Por ejemplo, los agentes antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos no opioides pueden emitirse utilizando las formas farmacéuticas de liberación sostenida durante un período prolongado de tiempo, lo que permite un régimen de dosificación menos frecuente, como por ejemplo la dosificación dos veces al día, o una vez al día para la administración de agentes activos que tienen una vida media larga en plasma. Otros agentes activos pueden ser incluidos con el agente anti-inflamatorio no esteroideo, por ejemplo, para la protección gástrica. Los agentes protectores gástricos son los antagonistas receptores de histamina (por ejemplo, cimetidina, ranitidina, famotidina o nizatidina), agentes citoprotectores (por ejemplo, el misoprostol, rebamipida, ecabet o carbenoxolona), o inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, como se describe en EP-A1-0005129, EP-A1-174 726, EP-A1-166 287 GB 2 163 747 y WO90/06925, W091/19711, W091/19712, WO95/01977, W094/27988 y Patentes de EE.UU. N ° 6610323 a Lundberg, por ejemplo, sin limitación benzimidazoles alfa-piridilmetilsulfínil como lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o esomeprazol).
- 35 **[000157]** 5-HT-agonistas pueden ser incluidos en una forma farmacéutica de emisión de AINE para el tratamiento de la migraña, por ejemplo. 5-HT-agonistas incluyen, sin limitación, los derivados de indol como triptanos, incluyendo pero no limitándose a, sumatriptán, eletriptán (descrito en la solicitud de patente europea 379.314), Allelix ALX 1323, rizatriptán, frovatriptán, almotriptán, naratriptán y zolmitriptán, tales como se describe en la patente de EE.UU. Número 4.816.470; alcaloides del cornezuelo del centeno, como ergotamina (por ejemplo, tartrato de ergotamina), dihidroergotamina, bromocriptina, ergonovina, ergonovina y de metilo (por ejemplo, maleato de ergonovina), metisergida y mesilatos ergoloides, incluyendo dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina (alfa y beta), y mesilato de dihidroergotamina (DHE 45), y como se describe en la patente de EE.UU. Número. 6.586.458 a Plachetka.
- 40 **[000158]** Los antibióticos también se pueden formular para la emisión utilizando las formas farmacéuticas de liberación sostenida que aquí se describen. Los antibióticos que pueden administrarse por vía oral pueden ser incluidos en la forma de dosificación de liberación controlada. Los antibióticos incluyen agentes anti-protozoos, agentes anti-helmínticos, agentes eficaces contra las especies bacterianas, incluyendo bacterias gramo-positivas y cocos gramo-positivos y gramo-negativos, bacilos gramo-positivos y gramo-negativos, bacilos acidorresistentes, espiroquetas, actinomicetos, especies de hongos, tales como Candida, Histoplasma, Paracoccidioides, Sporothrix, Aspergillus, mucormicetas, criptococos; virus, así como organismos diversos, tales como ureaplasma, micoplasma, rickettsia, la clamidia, la Pneumocistis. Antibióticos ejemplares incluyen eritromicina, amoxicilina, claritromicina, tetraciclina o metronidazol. Los antibióticos que son poco solubles, insolubles o de pobre disolución se emiten idealmente usando las
- 55
- 60

formas farmacéuticas que aquí se describen. Por ejemplo, la eritromicina, que normalmente se requiere en una o más dosis orales de 250 mg (o más) se toma cuatro veces al día para una dosis total diaria de 2 gramos por día. Se han prescrito dosis de hasta 8 gramos por día.

5 **[000159]** Las formas farmacéuticas son especialmente adecuadas para la formulación y emisión de los compuestos poco solubles tales como el topiramato, el ibuprofeno, el paracetamol, eritromicina, gemfibrozilo y similares. Las formas farmacéuticas se pueden utilizar de manera ventajosa para proporcionar formulaciones de liberación sostenida de agentes analgésicos no opioides (especialmente paracetamol) o agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, ketoprofeno), debido a las grandes dosis de estos agentes necesarios y la dificultad en la formulación y aplicación de los agentes a un paciente que necesita tratamiento. En este sentido, la combinación de analgésicos opioides y analgésicos no opioides es una realización preferente de formas farmacéuticas descritas en este documento.

10 **[000160]** Los analgésicos no opioides incluyen la clase de compuestos conocidos como agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Los ejemplos de analgésicos no opioides incluyen los derivados de para-aminofenol poco solubles ejemplificados por acetaminofeno, aminobenzoato de potasio, aminobenzoato de sodio, pero también puede incluir agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como los derivados del ácido salicílico incluyendo la aspirina, la sulfasalazina, salicilamida, salicilato de sodio, potasio de salicilato; ácidos aril-propiónico incluyendo benoxaprofeno, decibuprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxol, oxaprozina; ácidos acéticos heteroarilos como el diclofenaco, ketorolaco, tolmetin; ácidos acéticos indol e indeno como indometacina, sulindac; inhibidores selectivos de COX-2 como el celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etodolac, ibufenaco, nimesulfida, JTE 522, L 745, 337, o NS398; alcanonas como nabumetona; oxicams incluyendo el meloxicam, el piroxicam, el lornoxicam, cinnoxiam, sudoxicam, tenoxicam, ácidos antranílicos, como el ácido mefenámico y el ácido meclofenámico. Los agentes analgésicos preferentes incluyen acetaminofeno y el ibuprofeno. La cantidad de agente analgésico no opioide en forma farmacéutica individual es normalmente de 0,5 mg y 1000 mg, y más típicamente entre 200 y 600 mg.

15 **[000161]** El agente activo también puede ser un analgésico opioide. Los representantes de los analgésicos opioides incluyen, sin limitación, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bezitramida, benzil morfina, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, diefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato dioxafetil, dipipanona, eptazona, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, propilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroenitabas, hidrocipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfona, fenazocina, fenoperidina, piminodina, pirtramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol y tilidina. La dosis del fármaco opioide es 0.1 µg a 700 mg.

Métodos de uso

25 **[000162]** Las formas farmacéuticas descritas anteriormente pueden utilizarse en una variedad de métodos. Por ejemplo, las formas farmacéuticas se puede utilizar en los métodos para proporcionar una concentración efectiva de un agente activo (por ejemplo, analgésicos no opioides) en el plasma de un paciente humano para el tratamiento de un trastorno o enfermedad. Las formas farmacéuticas también se pueden utilizar en los métodos para proporcionar una liberación sostenida de un agente activo (por ejemplo, antibióticos) y la emisión en el tubo digestivo de un paciente humano en realizaciones concretas, las formas farmacéuticas se puede utilizar en los métodos para tratar el dolor en un paciente humano, por ejemplo, en el suministro de una cantidad efectiva de una composición de analgésicos para tratar el dolor y así sucesivamente.

30 **[000163]** Las formas farmacéuticas son particularmente útiles para proporcionar una liberación sostenida de agentes farmacéuticamente activos poco solubles o insolubles, sobre todo cuando los agentes activos se utilizan en combinación con otros agentes activos. Las formas farmacéuticas proporcionan una liberación en ráfagas seguida por un perfil de liberación ascendente o un perfil de liberación de orden cero. Las formas farmacéuticas también proporcionan una liberación de agentes activos a velocidades de liberación proporcionales a los pesos respectivos de los agentes activos en la forma farmacéutica, proporcionando una capacidad única para adaptar la concentración plasmática en el paciente ya sea a las concentraciones plasmáticas paralelas o diferentes concentraciones plasmáticas, como podría ocurrir si un agente se metabolizase a un ritmo más lento que el agente activo adicional. Los agentes activos pueden elegirse de modo que su velocidad de inactivación o eliminación sean similares, proporcionando así un perfil plasmático en paralelo, o de manera que sus tasas de inactivación o eliminación sean diferentes, lo que proporciona un perfil de plasma que sea divergente.

35 **[000164]** Ha de entenderse que si bien la invención ha sido descrita en relación con las realizaciones específicas preferidas de la misma que la descripción anterior, así como los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar y no limitar el alcance de la invención. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, las técnicas convencionales de química orgánica, química de polímeros, formulaciones farmacéuticas, y similares, que están dentro de la materia. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del ámbito de la invención serán evidentes a los expertos en la materia a la que pertenece la invención. Dichas técnicas se explican completamente en la documentación.

[000165]

5 **[000166]** En los siguientes ejemplos, se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc), pero debería tenerse en cuenta algún error experimental y la desviación. A menos que se indique de otro modo, la temperatura es en grados °C y la presión a o casi atmosférica. Todos los solventes se compraron como grado HPLC.

[000167] Abreviaturas:

HBH: Bitartrato de hidrocodona

HC: Hidroconoda

HEC: Hidroxietilcelulosa

10 HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa

HPC: Hidroxipropilcelulosa.

PEO: Polióxido de etileno

PVP: Polivinilpirrolidona

Ejemplo 1

15 **[000168]:** Un procedimiento general para la preparación de las formas farmacéuticas de liberación sostenida es el siguiente:

Preparación de la granulación de la capa del fármaco

20 **[000169]** Una solución aglutinante se prepara añadiendo agente aglutinante (hidroxipropilcelulosa, "HPC" (por ejemplo, Klucel MF, la empresa Aqualon), o polivinilpirrolidona) al agua para formar una solución que contiene 5 mg de HPC por 0.995 gramos de agua. La solución se mezcla hasta que la hidroxipropilcelulosa se disuelve. Para un tamaño de lote en particular, un recipiente granulador de lecho fluido ("FBG") se carga con las cantidades requeridas del agente activo (por ejemplo, ibuprofeno aproximadamente el 80,0% por peso), el agente aglutinante (por ejemplo, óxido de polietileno (MW 200.000) (Polyox[®] N-80, Union Carbide Corporation), desintegrante (por ejemplo, croscarmelosa de sodio o crospovidona), opcionalmente surfactante (por ejemplo, estearato de polioxil 40 o SDS) y osmoagente (por ejemplo, sorbitol o manitol). Después de mezclar los materiales secos en el recipiente, se añade la solución aglutinante preparada como la anterior. A continuación, el granulado se seca en el FBG hasta obtener una consistencia adecuada para la molienda (<1% en peso de agua) y la granulación se muele a través de un filtro de malla de 7 o 10.

30 **[000170]** La granulación se transfiere a una licuadora o una mezcladora de bolsa o mezcladora en V. La cantidad necesaria de antioxidantes, butilhidroxitolueno ("BHT") (0,01%) y el lubricante, ácido esteárico (1%) se consiguen a través de un filtro de malla 40 y ambos se mezclan en la granulación con la bolsa o la mezcladora en V, hasta que se dispersa uniformemente (cerca de 1 minuto de la mezcla de ácido esteárico y 10 minutos de la mezcla de BHT).

Preparación de la granulación de la capa de empuje osmótica

35 **[000171]** Se prepara una solución aglutinante añadiendo hidroxipropilmetilcelulosa 2910 ("HPMC") al agua en una proporción de 5 mg de HPMC a 1 g de agua. La solución se mezcla hasta que la hidroxipropilcelulosa se disuelve. El polvo de cloruro de sodio (30%) y el óxido férrico rojo (1,0%) se muelen y se tamizan. Un recipiente granulador de lecho fluido ("FBG") se carga con las cantidades exigidas de óxido de polietileno (MW 7.000.000) (Polyox[®] 303) (63,67%), HPMC (5,0%), el cloruro de sodio y el óxido férrico rojo. Después de mezclar los materiales secos en el recipiente, se añade la solución aglutinante preparada anteriormente. La granulación se seca en el FBG hasta que se alcanza el contenido de humedad objetivo (<1% por peso de agua). La granulación se muele a través de una malla de filtro 7 y se transfiere a una mezcladora de bolsa o mezcladora en V. La cantidad necesaria de antioxidantes, butilhidroxitolueno (0,08%), consigue el tamaño a través de un filtro de malla 60. La cantidad necesaria de lubricante, ácido esteárico (0,25%), obtiene el tamaño a través de un tamiz de malla 40 y ambos se mezclan en la granulación con la bolsa o la mezcladora en V, hasta que se dispersa uniformemente (cerca de 1 minuto de la mezcla de ácido esteárico y 10 minutos de la mezcla de BHT).

45 Comprensión bicapa del núcleo

[000172] Una pastilla de prensa longitudinal (prensa Korsch) se configura con punzones redondos, cóncavos profundos y se extingue. Dos tolvas de alimentación se colocan en la prensa. La capa del fármaco preparado como anteriormente se coloca en una de las tolvas, mientras que la capa de empuje osmótico preparado como anteriormente se coloca en la tolva remanente.

[000173] El ajuste inicial de los parámetros de comprimido (capa del fármaco) se lleva a cabo para producir los núcleos con un peso uniforme de la capa del fármaco de destino, por lo general 300 mg del fármaco en cada comprimido. Se realiza el ajuste de la segunda capa (capa de empuje osmótico) de los parámetros de comprimido, la cual une la capa de fármaco a la capa osmótica para producir núcleos con un peso del núcleo uniforme final, espesor, dureza y friabilidad. Los parámetros anteriores se pueden ajustar variando el espacio de relleno y/o el ajuste de la fuerza.

Un comprimido típico que contiene una cantidad objetivo de 300 mg del fármaco será de aproximadamente 0.465 pulgadas de largo y aproximadamente 0.188 pulgadas de diámetro.

Preparación de la solución de subcapa y el Subsistema subrecubierto

[000174] La solución de subcapa se prepara en un recipiente de acero inoxidable cubierto. Las cantidades apropiadas de povidona (K29-32) (2,4%) y hidroxipropilcelulosa (MW 80.000) (Klucel EF, de la empresa Aqualon) (5,6%) se mezclan con alcohol etílico anhidro (92%) hasta que la solución resultante es clara. Los núcleos bicapa preparados anteriormente se colocan en una unidad de recubrimiento en cuba. El aplicador se inicia y después de alcanzar la temperatura de recubrimiento de 28 a 36° C, la solución de la subcapa preparada anteriormente se aplica de manera uniforme al lecho giratorio del comprimido. Cuando una cantidad suficiente de la solución se ha aplicado para proporcionar la ganancia del peso deseado de la subcapa, se detiene el proceso de subcapa. El peso deseado se selecciona para proporcionar los residuos aceptables del fármaco que queda en la forma farmacéutica según lo determinado en el ensayo de la velocidad de liberación durante un período de 24 horas. En general, es deseable contar con menos del 10%, más preferiblemente menos del 5%, y más preferiblemente menos del 3% del fármaco residual que queda después de 24 horas de prueba en un ensayo de la velocidad de liberación estándar como se describe en este documento, basado en la carga del fármaco inicial. Esto puede determinarse a partir de la correlación entre el peso de la subcapa y el fármaco residual para una serie de formas farmacéuticas que tienen el mismo núcleo bicapa, pero diferente peso subcapa en el ensayo de liberación de la velocidad estándar.

Preparación de la Membrana controladora de la velocidad y el sistema recubierto de la membrana

[000175] La solución de recubrimiento de la membrana contiene acetato de celulosa 398-10 y poloxámero 188 en proporciones variables para obtener una velocidad de penetración de agua deseada en los núcleos de doble capa, y se aplica sobre los núcleos a un aumento de peso deseado. El aumento de peso puede estar relacionado con T_{90} para las membranas de espesor variable en el ensayo de velocidad de liberación. Cuando una cantidad suficiente de una solución se ha aplicado convenientemente determinada por la obtención de la ganancia de peso de la membrana deseada para un T_{90} , el proceso de recubrimiento de membrana se detiene.

[000176] La solución del recubrimiento que contenía sólidos de 5 wt% y se preparó en un envase de 20 galones de mezcla de acero inoxidable cerrado. Los sólidos (75% de acetato de celulosa 398-10 y el 25% de poloxámero 188 o el 80% de acetato de celulosa 398-10 y el 20% de poloxámero 188, o la proporción que se desee, ambas contienen pequeños restos de BHT, (0,0003%) se disuelven en un solvente que consistió en 99,5% de acetona y 0,5% de agua (w/w) y la cantidad apropiada de acetona y agua se transfirieron en el recipiente de la mezcla. Durante la mezcla, el recipiente se calentó de 25°C a 28°C y luego se cerró el suministro de agua caliente. La cantidad apropiada de poloxámero 188, acetato de celulosa 398-10 y el BHT se cargaron en el recipiente de la mezcla que contiene la solución de precalentada acetona/agua. Los materiales se mezclaron en el recipiente hasta que todos los sólidos se disolvieron.

[000177] Los núcleos subrecubiertos de la bicapa (aproximadamente 9 kg por lote) se colocaron en un vector Hi-Coater. El recubrimiento se puso en marcha y una vez alcanzada la temperatura de escape objetivo la solución de recubrimiento se pulverizó sobre el lecho giratorio del comprimido. La ganancia de peso se determinó a intervalos regulares a través del proceso de recubrimiento. Cuando se alcanzó la ganancia de peso en mojado, se detuvo de proceso de recubrimiento.

[000178] Para obtener núcleos recubiertos que tengan un valor T_{90} concreto, la solución de recubrimiento adecuada se aplicó de manera uniforme al lecho giratorio del comprimido hasta que se obtuvo la ganancia de peso deseado de la membrana. A intervalos regulares durante todo el proceso de recubrimiento, se determinó la ganancia de peso y las muestras de las unidades recubiertas de la membrana recubierta se probaron en el ensayo de velocidad de liberación tal como se describe en el Ejemplo 4 para determinar un T_{90} para las unidades recubiertas.

Perforación de los sistemas recubiertos de la membrana

[000179] Un puerto de salida se perfora en el extremo de la capa del fármaco del sistema recubierto de la membrana. Durante el proceso de perforación, se comprueban el tamaño del orificio, localización y varios puertos de salida de las muestras a intervalos regulares.

Perforación de los sistemas recubiertos perforados

[000180] Los sistemas recubiertos perforados preparados como se indica anteriormente se colocan en bandejas de horno perforadas que se colocan sobre una rejilla en un horno de humedad relativa (43-45% de humedad relativa) y se seca para eliminar los solventes restantes.

Sobrecapas transparentes y de color

[000181] Las soluciones opcionales de los recubrimientos transparentes y de color se preparan en un envase de acero inoxidable cubierto. Para el recubrimiento del color, 88 partes de agua purificada se mezclan con 12 partes de Opadry II [color no crítico] hasta que la solución es homogénea. Para el recubrimiento en transparente, 90 partes de agua purificada se mezclan con 10 partes de Opadry Clear hasta que la solución es homogénea. Los núcleos secos preparados anteriormente se colocan en una unidad de recubrimiento en cuba giratoria. El recubrimiento se inicia y después se alcanza la temperatura de recubrimiento (35-45°C) la solución de recubrimiento en color se aplica uniformemente al lecho giratorio del comprimido. Cuando se ha aplicado una cantidad suficiente de la solución, como se determina convenientemente cuando se ha alcanzado la ganancia de peso de la sobrecapa en color, se detiene el proceso de recubrimiento con color. A continuación, la solución de recubrimiento transparente se aplica uniformemente al lecho giratorio del comprimido. Cuando se ha aplicado una cantidad suficiente de la solución, o se ha alcanzado la ganancia de peso suficiente del recubrimiento transparente, se detiene el proceso del recubrimiento transparente. Un agente de flujo (por ejemplo, cera Car-nu-bo) se aplica a un lecho del comprimido después de la aplicación del recubrimiento transparente.

Ejemplo 2

[000182] Se preparó una forma de dosificación que contiene 350 mg de ibuprofeno utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 85 wt% de ibuprofeno (USP, de 38 micras), 6% wt% de HPC (NF, Ph Eur), 6wt% de croscarmelosa de sodio, NF, 2wt% de laurilsulfato de sodio, NF, 0,5wt% de dióxido de silicio coloidal, NF, 0,5% de estearato de magnesio, NF. La capa empujadora contenía los siguientes componentes: 63,67wt% de óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 80%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 20wt% de poloxámero 188, NF. El tamaño del orificio fue de 155 mils (3.937 mm).

[000183] Esta forma farmacéutica produjo una velocidad media inicial de liberación de ibuprofeno de 99,5 mg/h durante la primera hora, seguido por una velocidad de liberación de orden cero o menos de alrededor de 25 mg/hr sostenidos durante 10 horas, después de caer rápidamente a los niveles basales, con una T₉₀ de alrededor de 10 horas. Aproximadamente el 25% de la dosificación se emitió a una velocidad de orden cero. Los resultados se muestran gráficamente en la FIG. 2 y demuestran la drástica liberación en ráfaga seguida por la liberación sostenida proporcionada por esta formulación en ausencia de un osmoagente.

Ejemplo 3

[000184] Una forma de dosificación que contiene 350 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 85 wt% de ibuprofeno (USP, de 38 micras), 5wt% de HPC (NF, Ph Eur), 3wt% de croscarmelosa de sodio, NF, 3wt% de laurilsulfato de sodio, NF, 3wt% de sorbitol, NF (polvo), 0,5wt% de dióxido de silicio coloidal, NF, 0,5wt% de estearato de magnesio, NF. La capa empujadora contenía los siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 80%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 20wt% en peso poloxámero 188, NF. El tamaño del orificio era de 155 mils (3,937 mm).

[000185] Esta forma farmacéutica produjo una velocidad media inicial de liberación de ibuprofeno de 77,7 mg/hr durante la primera hora, seguido por una tasa de liberación de orden cero o menos de alrededor de 29 mg/hr sostenidos durante 10 horas, después de caer rápidamente a los niveles basales, con una T₉₀ de alrededor de 10 horas. Aproximadamente el 40% de la dosificación se emitió a una velocidad de orden cero. Los resultados se muestran gráficamente en la FIG. 3 y demuestran la liberación en ráfaga seguida por la liberación sostenida proporcionada por esta formulación incluyendo una pequeña cantidad de osmoagente.

Ejemplo 4

[000186] Una forma farmacéutica que contiene aproximadamente 350 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 85 wt% de ibuprofeno (USP, de 38 micras), 7% wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), 4.0 wt% de croscarmelosa de sodio, NF, 3wt% de laurilsulfato de sodio, NF, 0,5wt% de dióxido de silicio coloidal, NF, 0,5% estearato de magnesio, NF. La capa de empuje contenía los siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 80%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 20wt% en peso poloxámero 188, NF. El tamaño del orificio era de 155 mils (3,937 mm).

[000187] Esta forma farmacéutica produjo una velocidad inicial media de liberación de ibuprofeno de 29 mg/hr durante la primera hora, seguida por un aumento a una velocidad de liberación de alrededor de 55 mg/hora y una velocidad de orden cero de alrededor de 40 mg/hr que se mantuvo durante aproximadamente 4 horas, luego rápidamente cayó a los

niveles basales después de 8 horas. El T_{90} fue aproximadamente 7 horas. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura. 4, y demuestran una liberación en ráfagas moderada o retrasada y el perfil de emisión de liberación sostenida de orden cero que ofrece esta formulación incluyendo una rápida un agente aglutinante de rápida hidratación.

Ejemplo 5

5 **[000188]** Una forma farmacéutica con 300 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 86wt% de ibuprofeno (USP, 25 micrones), 5,0wt% de manitol, USP (polvo), 2,0wt% de HPC, EF, 3,0wt% de sodio de croscarmelosa, NF, 3,0wt% de laurilsulfato sódico, NF, 1,0wt% de ácido esteárico. La capa de empuje contenía los
10 siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 75%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 25wt% en peso poloxámero 188, NF.

15 **[000189]** Esta forma farmacéutica produjo una velocidad inicial media de ibuprofeno de 57,3 mg/hr durante la primera hora, seguido por una disminución de la velocidad de liberación a una velocidad de liberación de orden cero, de alrededor de 30 mg/ hr entre las horas de 4 a 9, con una liberación sostenida global de alrededor de 9 horas, antes de dejar a caer a los niveles basales, con una T_{90} de 8 horas. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura. 5. Estos datos demuestran una liberación en ráfaga seguida por un perfil de liberación de orden cero proporcionado por esta formulación que contiene el osmoagente.

Ejemplo 6

20 **[000190]** Una forma farmacéutica que contiene 350 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 80,86 wt% de ibuprofeno (USP, de 25 micras), 4,5wt% de povidona, USP, Ph Eur (K29-32), 4.5wt% de HPC, JF, 4,0wt% de croscarmelosa de sodio, NF, 3wt% de laurilsulfato de sodio, NF, 1,74wt% de bitartrato de
25 hidroconoda, 1,0 wt% de ácido esteárico, NF, 0,4% de estearato de magnesio, NF. La capa de empuje contenía los siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 75%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 25wt% de poloxámero 188, NF.

30 **[000191]** Esta forma farmacéutica produjo una velocidad inicial media de liberación de ibuprofeno de 14,5 mg/h durante la primera hora, seguido por un aumento de la velocidad de liberación hasta una velocidad de liberación máxima de alrededor de 50 mg/ hora a 9 horas, y una liberación sostenida global de alrededor de 9 horas, antes de caer a los niveles basales, con una T_{90} de aproximadamente 9 horas. La mayoría de la dosificación se emitió a una velocidad de liberación ascendente. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura. 6, con los datos de la velocidad de liberación mostrados en la Figura 6A y la liberación acumulativa en la Figura 6B, lo que demuestra la emisión completa
35 del ibuprofeno. Estos datos demuestran la ausencia de una liberación en ráfagas y el perfil de emisión de liberación ascendente proporcionada por esta formulación que contiene povidona y ningún osmoagente.

Ejemplo 7

40 **[000192]** Una forma farmacéutica que contiene 350 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 81,85 wt% de ibuprofeno (USP, de 25 micras), 8wt% de HPC, NF, 3,0 wt de povidona, USP, Ph Eur (K29-32), 4.0wt% de croscarmelosa de sodio, NF, 3.0wt% de laurilsulfato de sodio, NF, 1,75wt% de bitartrato de hidroconoda, 1,0 wt% de ácido esteárico, NF, 0,4% de estearato de magnesio, NF. La capa de empuje contenía los siguientes
45 componentes: 63,67wt% de óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 75%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 25wt% en peso poloxámero 188, NF.

50 **[000193]** Esta forma farmacéutica produjo una velocidad inicial media de liberación de ibuprofeno de 8,2 mg/h durante la primera hora, seguido por un aumento de la velocidad de liberación hasta una velocidad de liberación máxima de alrededor de 67 mg/ hora a 8 horas, y una liberación sostenida global de alrededor de 9 horas, antes de caer a los niveles basales, con una T_{90} de aproximadamente 9 horas. La mayoría de la dosificación se emitió a una velocidad de liberación ascendente. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 7, con los datos de la velocidad de liberación mostrados en la Figura 7A y la liberación acumulativa en la Figura 7B. Estos datos demuestran la ausencia de una liberación en ráfagas y el perfil de emisión de liberación ascendente predominante proporcionado por esta formulación que contiene una proporción mayor de hidropropilcelulosa y povidona y ningún osmoagente.

55

Ejemplo 8

[000194] Una forma farmacéutica que contiene 300 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes

5 componentes: 86,0wt% de ibuprofeno (USP, 25 micrones), 5,0wt% de manitol, USP (polvo), 2,0wt% de HPC, JF, 3,0% de croscarmelosa de sodio, NF, 3,0wt%, laurilsulfato sódico, NF, 1,0wt% de ácido esteárico, NF. La capa de empuje contenía los siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 75%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 25wt% de poloxámero 188, NF.

10 **[000195]** Esta forma farmacéutica produjo una velocidad media inicial de liberación de ibuprofeno de 53,3 mg/hr para la primera hora, seguido por una velocidad de liberación descendiente a una velocidad mínima de 23 mg/hr en alrededor de 7 horas, y una velocidad de liberación ascendente a una segunda velocidad de liberación de aproximadamente 38 mg/hr a 9 horas, antes de caer a rápidamente a los niveles basales, con una liberación sostenida global de alrededor de 9 horas y una T_{90} de alrededor de 9 horas. El efecto global se asemeja a una velocidad de liberación de orden cero, aunque la velocidad de liberación parece ser un equilibrio entre una liberación en ráfaga inicial y una velocidad ascendente de la liberación. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura. 8. Estos datos demuestran una liberación en ráfagas moderada en combinación con una velocidad ascendente de la liberación que ofrece esta formulación que contiene un osmoagente y una pequeña cantidad de aglutinante.

Ejemplo 9

20 **[000196]** Una forma farmacéutica que contiene 300 mg de ibuprofeno se preparó utilizando los procedimientos generalmente descritos en el Ejemplo 1. La composición de la capa del fármaco estaba formada por los siguientes componentes: 87,0wt% de ibuprofeno (USP, 25 micrones), 5,0wt% manitol, USP (polvo), 2,0wt% HPC, EF, 2,0wt% en peso de sodio de croscarmelosa, NF, 3,0wt% de laurilsulfato sódico, NF, 1,0wt% de ácido esteárico. La capa de empuje contenía los siguientes componentes: 63,67wt% óxido de polietileno (7000K, NF), 30,0wt% de NaCl, 5wt% de povidona USP, Ph Eur (K29-32), el 1wt% de estearato de magnesio, NF, Ph Eur, JP, 0,25wt% de óxido férrico, NF, 0,08 wt% BHT, NF. Esta membrana semipermeable estaba compuesta por el 75%wt de acetato de celulosa, NF (398-10) y 25wt% de poloxámero 188, NF.

25 **[000197]** Esta forma farmacéutica produjo una velocidad media inicial de liberación de ibuprofeno de 34,2 mg/hr para la primera hora, seguido por una tasa de liberación de orden cero, de alrededor de 25-30 mg/hr durante 10 horas, con una liberación sostenida global para alrededor de 10 horas, antes de caer rápidamente a los niveles basales, con una T_{90} de alrededor de 9 horas. El efecto global se parece a la velocidad de liberación de orden cero. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 9. Estos datos demuestran una velocidad de liberación de orden cero proporcionada por esta formulación que contiene un osmoagente y una cantidad relativamente pequeña de desintegrante y agente aglutinante.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de liberación sostenida para emitir un agente farmacéuticamente activo a un paciente que lo necesite. Incluye:
- 5 1) Una pared semipermeable que define una cavidad e incluye un orificio de salida formado o formable en ella, y
- 2) un sólido erosionable dentro de la cavidad y localizado adyacente al orificio de salida, dicho sólido erosionable comprende un aglutinante, un desintegrante y un porcentaje de peso entre 70-90 de un agente farmacéuticamente activo,
- 10 en donde el sólido erosionable se libera de la forma de dosificación a través del orificio de salida para proporcionar una liberación inmediata y sostenida del agente farmacéuticamente activo.
2. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 1 que proporciona una velocidad de liberación del agente activo.
3. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 1 que proporciona una velocidad de orden cero de liberación del agente activo.
- 15 4. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente farmacéuticamente activo tiene una baja solubilidad en agua.
5. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 4, en donde el agente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad en agua inferior a los 10mg/ml a 25°C.
- 20 6. La forma de dosificación de liberación sostenida para cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en donde la carga del fármaco es del 75% al 85% por peso del sólido erosionable.
7. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde el sólido erosionable incluye, además, un surfactante y un osmoagente.
8. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 7, en donde la cantidad del agente farmacéuticamente activo que se libera inmediatamente está controlada por las proporciones relativas del desintegrante, el agente aglutinante, el osmoagente y por la solubilidad del agente farmacéuticamente activo.
- 25 9. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación precedente en donde el agente farmacéuticamente activo es un agente antiinflamatorio no esteroideo.
10. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 9, en donde el agente antiinflamatorio no esteroideo es un arilo ácido propiónico, un inhibidor de COX-2 o ibuprofeno.
- 30 11. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 10, en donde el arilo ácido propiónico es benoxaprofeno, decibuprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxol o oxaprozina o sus derivados o mezclas de los mismos.
12. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde el agente aglutinante es una hidroxialquilcelulosa, una hidroxialquilalquilcelulosa o polivinilpirrolidona.
- 35 13. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 12, en donde el aglutinante está presente en el sólido erosionable con un porcentaje de peso del 1 al 10% y en donde el aglutinante es una hidroxialquilcelulosa.
14. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 13, en donde el aglutinante está presente en el sólido erosionable con un porcentaje de peso del 5% al 6% y en donde el aglutinante es una hidroxipropilcelulosa.
- 40 15. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 12, en donde el aglutinante está presente en el sólido erosionable con un porcentaje de peso del 1 al 10% y en donde el aglutinante es una polivinilpirrolidona.
16. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 15, en donde el osmoagente es una sal o un azúcar con peso molecular bajo.
- 45 17. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 16, en donde el azúcar de bajo peso molecular es sorbitol o manitol.
18. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier de las reivindicaciones de 7 a 17, en donde el osmoagente está presente en el sólido erosionable a un porcentaje de peso del 2% al 10%.
19. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde el desintegrante está presente en el sólido erosionable en una cantidad del 1% al 10% por peso.

20. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde el desintegrante es croscarmelosa, crospovidona o alginato de sodio.
21. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 20, en donde el desintegrante está presente en el sólido erosionable con un porcentaje de peso del 2% al 6% y en donde el desintegrante es croscarmelosa.
- 5 22. La forma de dosificación de liberación sostenida es una de las reivindicaciones de la 7 a la 21, en donde el surfactante es un surfactante no iónico o iónico.
23. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 22, en donde el surfactante no iónico es un poloaxmero o un éster de ácido graso de polioxietileno o una mezcla de los mismos.
- 10 24. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 23, en donde el surfactante está presente en el sólido erosionable a un porcentaje de peso del 0,1% al 10%.
25. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 24, en donde el surfactante está presente en el sólido erosionable con un porcentaje de peso del 2% al 3% y en donde el surfactante es un laurilsulfato sódico.
26. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier de las reivindicaciones de 22 a 25, en donde el surfactante es un surfactante iónico o es una sal alcalina de sulfato de alquilo C₁₈-C₁₈.
- 15 27. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde la forma de dosificación proporciona una liberación en ráfaga desde el 10% hasta el 50% del agente farmacéuticamente activo en la primera hora después de la administración oral de la forma de dosificación.
- 20 28. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 27, en donde la forma de dosificación proporciona una liberación en ráfaga desde el 15% hasta el 30% del agente farmacéuticamente activo en la primera hora después de la administración oral de la forma de dosificación.
29. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 28 en donde la velocidad de liberación el agente farmacéuticamente activo está modulada por la presencia de un osmoagente en el sólido erosionable.
- 25 30. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 29 en donde la velocidad de liberación el agente farmacéuticamente activo en la primera hora está controlada por la cantidad del osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presente en el sólido erosionable.
- 30 31. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 30 en donde la velocidad de liberación el agente farmacéuticamente activo en la primera hora está controlada por las velocidades relativas de hidratación del osmoagente, el agente aglutinante y el desintegrante presente en el sólido erosionable.
32. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 31, en donde la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación de orden cero para al menos una porción del periodo de emisión.
33. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 32, en donde la forma de dosificación proporciona una de liberación de orden cero de 1 hora a 16 horas después de la administración.
- 35 34. La forma de dosificación de liberación sostenida de la reivindicación 33, en donde la forma de dosificación proporciona una liberación de orden cero de 1 hora a 10 horas después de la administración.
35. La forma de dosificación de liberación sostenida de cualquier reivindicación anterior, en donde la forma de dosificación libera el 90% del agente activo es inferior a 12 horas.
- 40 36. La forma de dosificación de liberación sostenida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación proporciona una velocidad de liberación ascendente para al menos una parte del periodo de emisión.
37. La forma de dosificación de liberación sostenida según cualquier reivindicación anterior, que incluye además:
- (1) Una capa de desplazamiento de empuje contenida y localizada distal del orificio de salida; y
- (2) Una capa estimuladora del flujo entre la superficie interna de la pared semipermeable y al menos la superficie externa de la capa del fármaco opuesta a la pared.
- 45 38. El uso de una forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior en la fabricación de un medicamento para la emisión para el tratamiento del dolor a un individuo.

1 / 11

Diseño del empujador OROS®

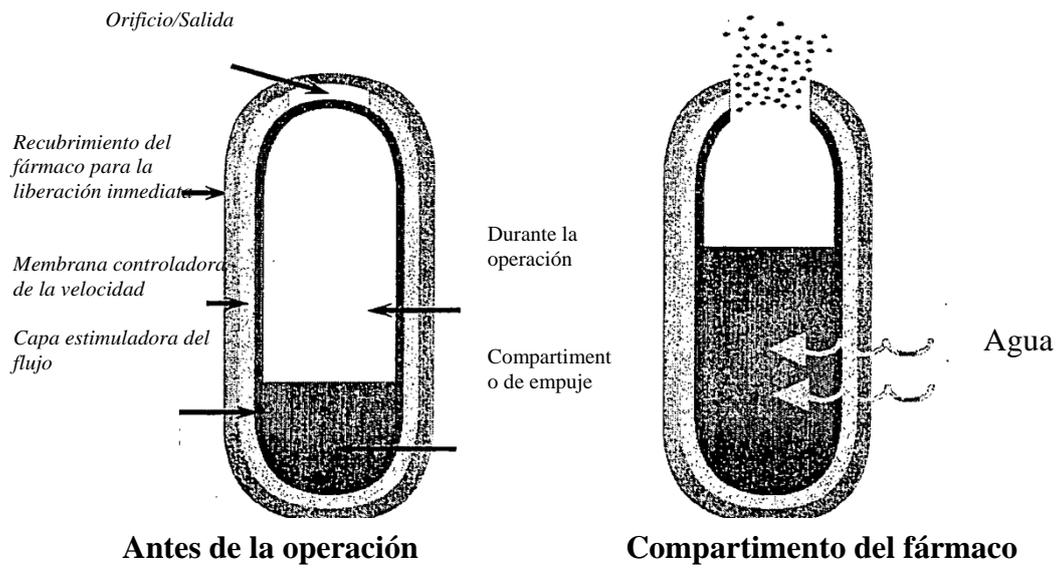


FIG 1

2 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

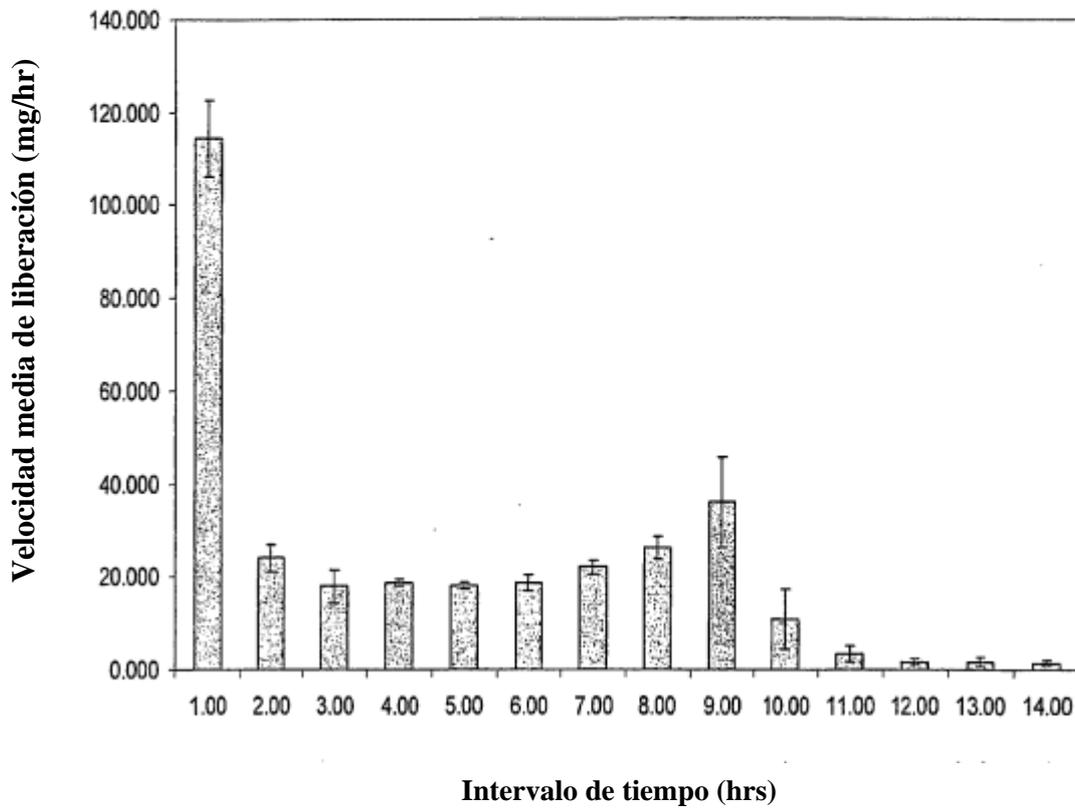


FIG 2

3 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

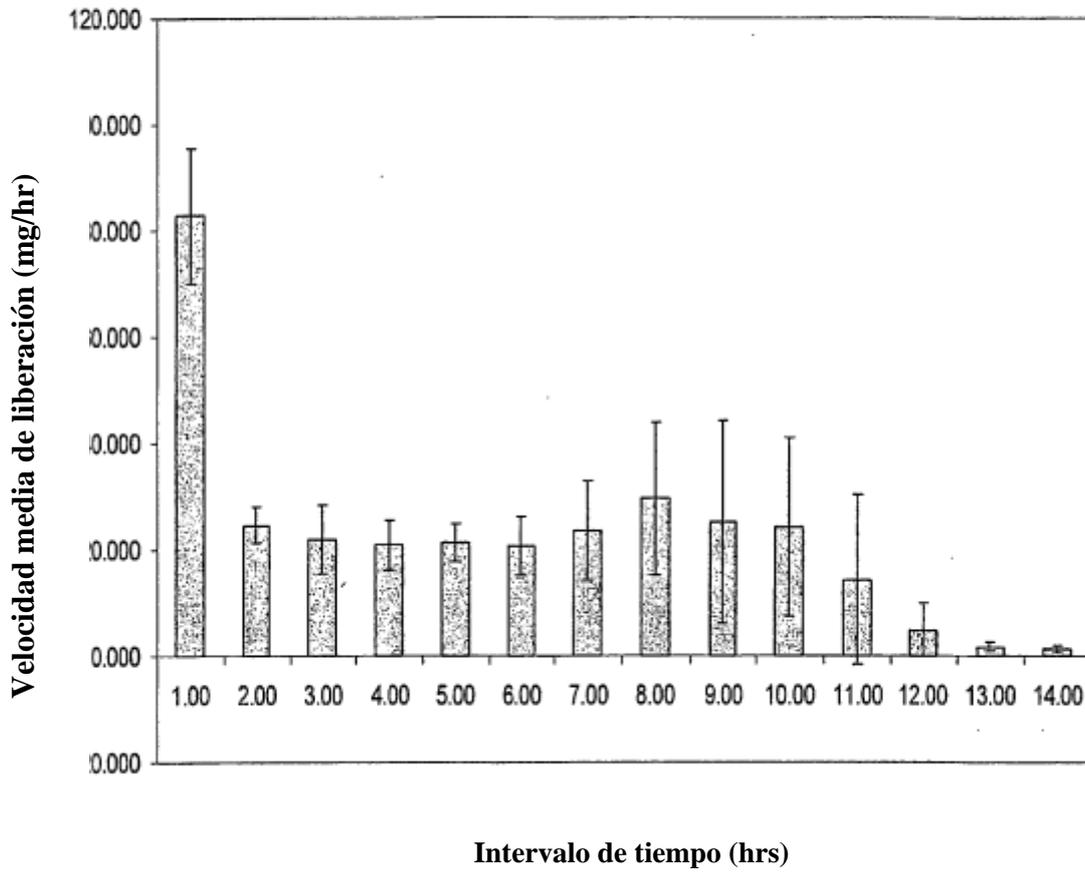


FIG 3

4 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

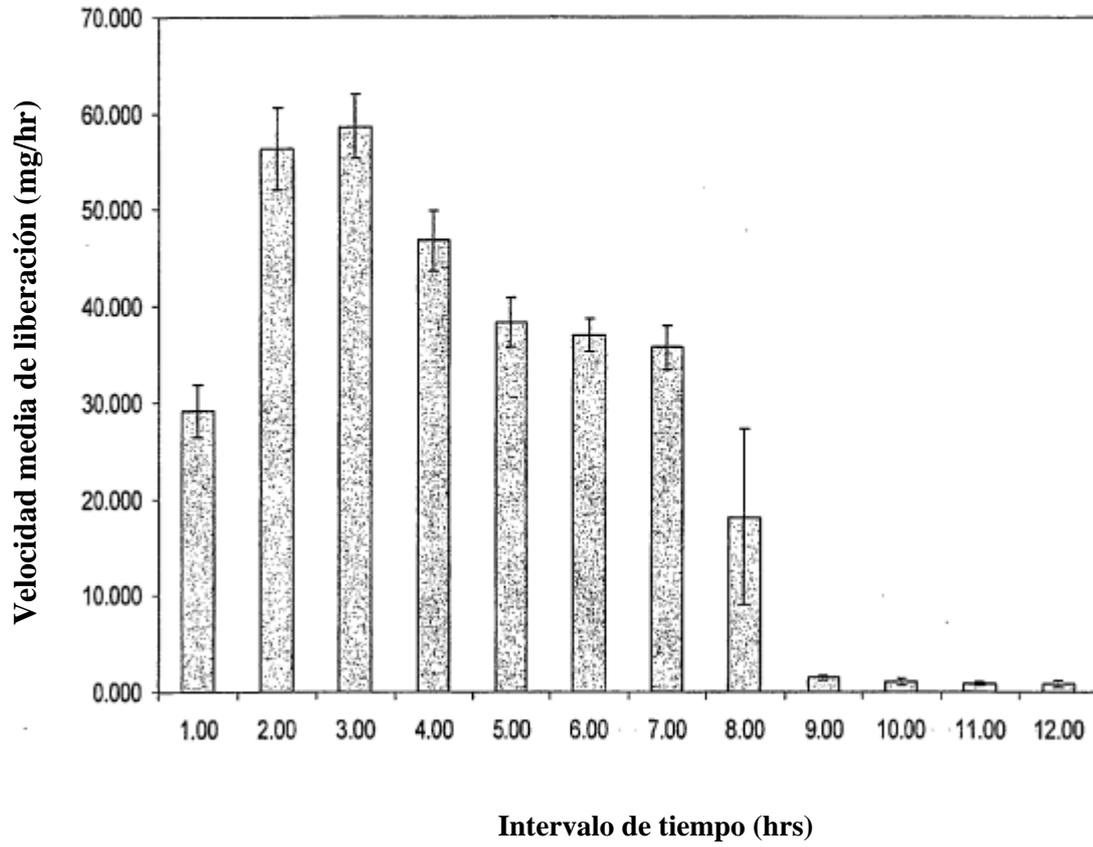


FIG 4

5 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

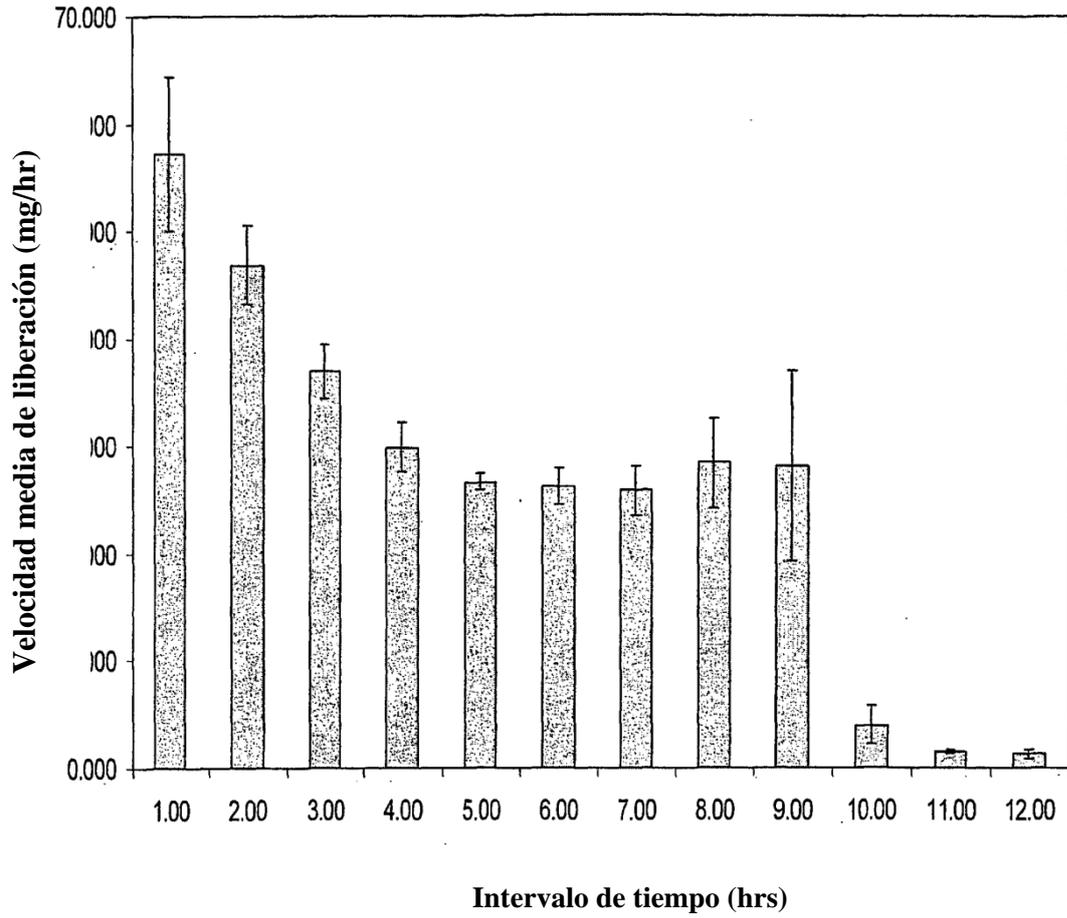


FIG 5

6 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

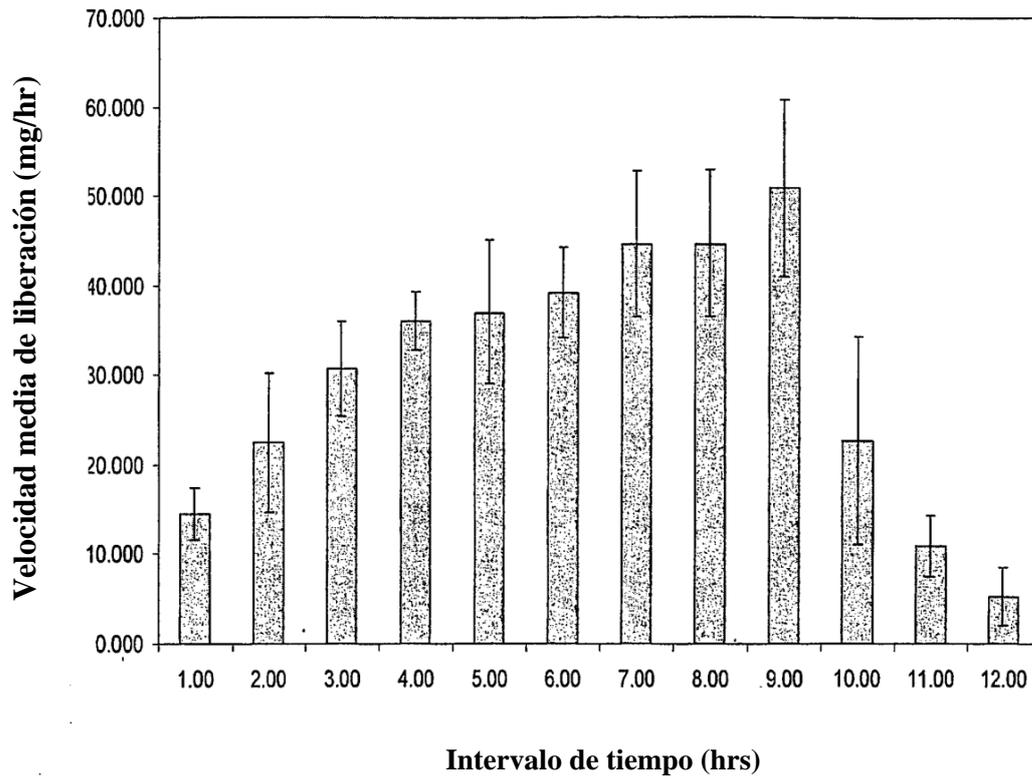


FIG 6A

7 / 11

Liberación acumulada de ibuprofeno

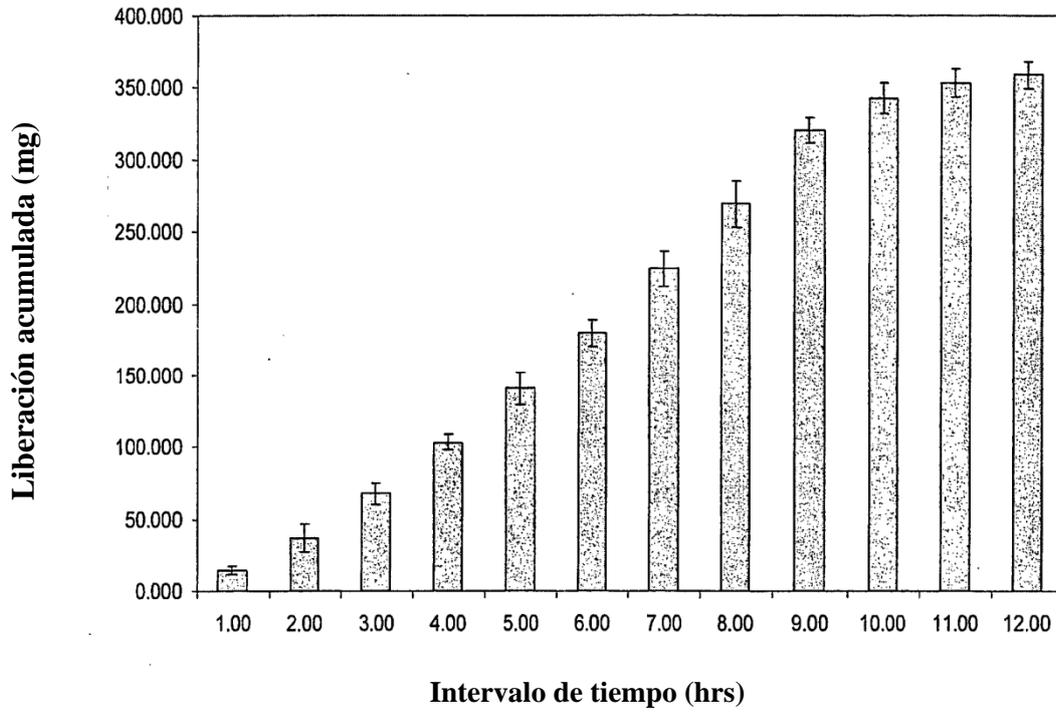


FIG 6B

8 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

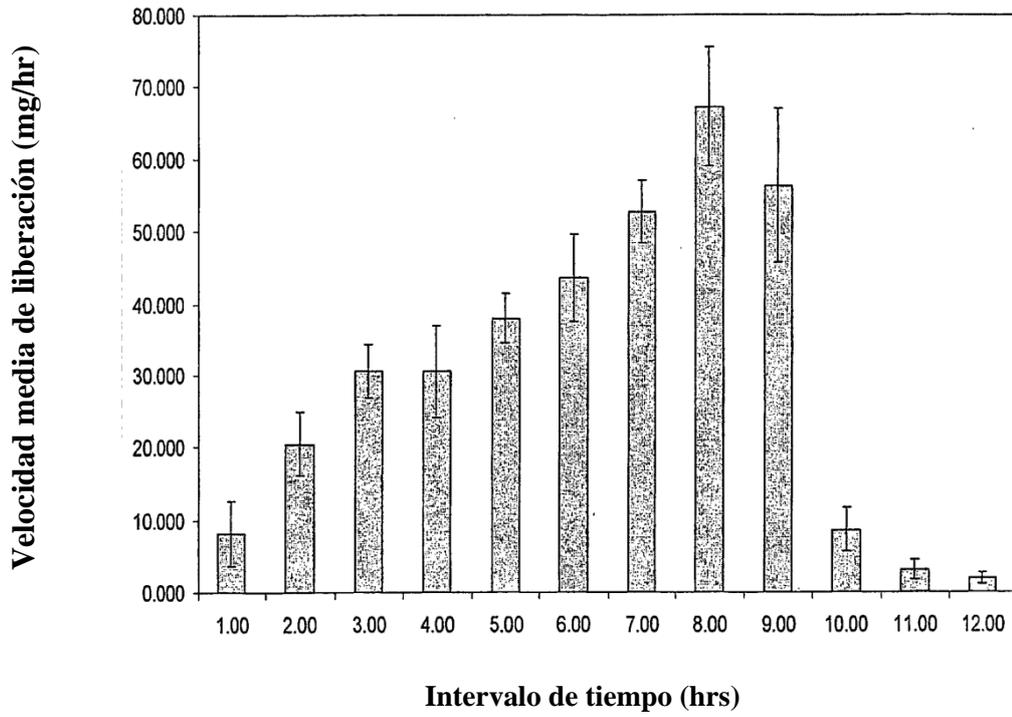


FIG 7A

9 / 11

Liberación acumulada de ibuprofeno

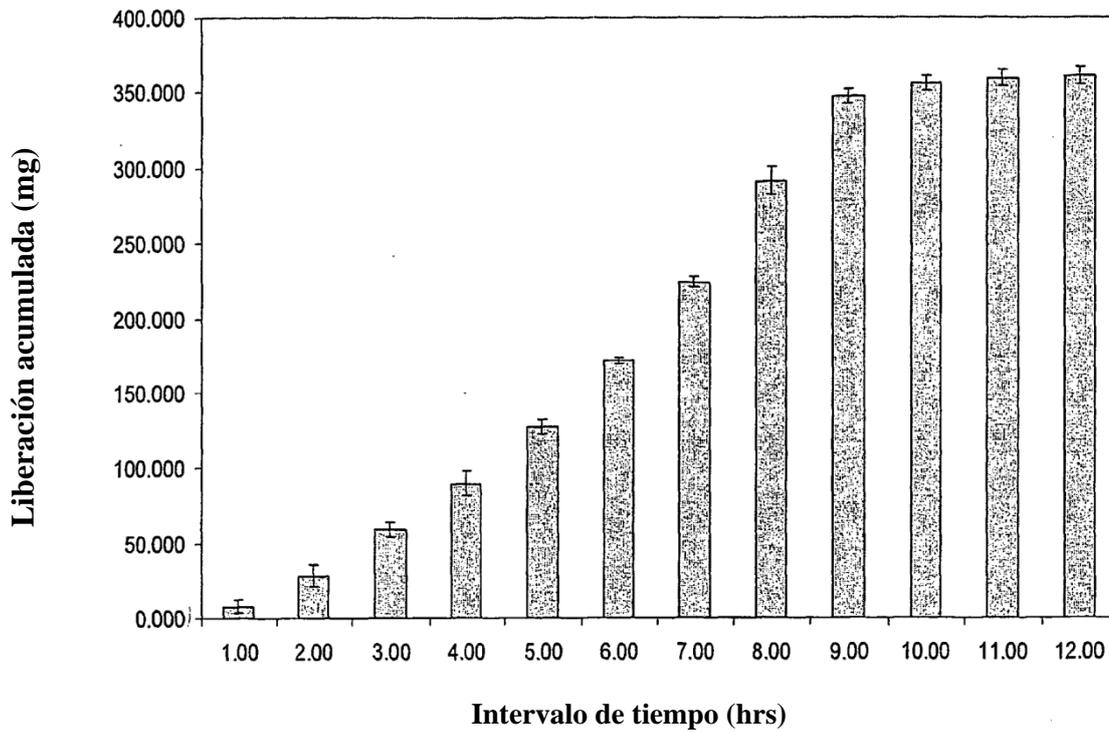


FIG 7B

10 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

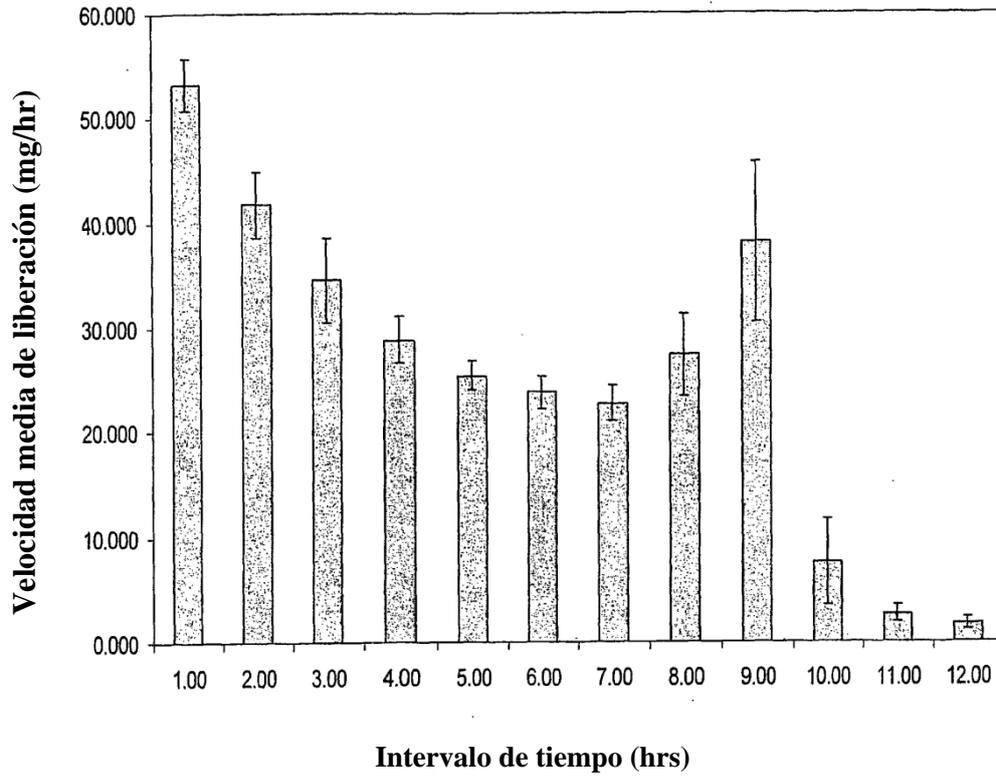


FIG 8

11 / 11

Velocidad de liberación de ibuprofeno

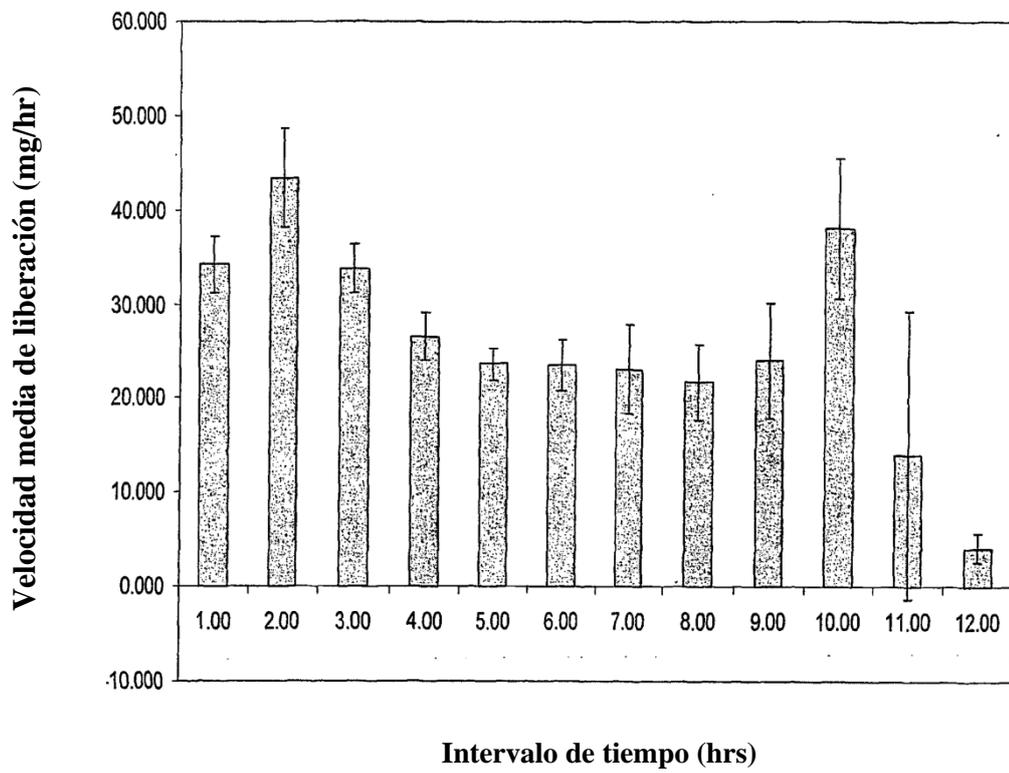


FIG 9