

relicuefacción ocurre cuando el calor que se requiere para secar funde el material congelado, frustrando el propósito del procedimiento de secado por congelamiento. La relicuefacción puede originar la penetración interfacial de las capas en forma de dosificación de capas múltiples. Para evitar tanto el

5 agrietamiento como la relicuefacción durante el secado por congelamiento, se secan típicamente a la vez pequeñas cantidades de material de espesor limitado o, alternativamente, a temperaturas muy bajas. Sin embargo, la sublimación a temperaturas muy bajas, generalmente requiere de un período relativamente prolongado.

10 Los métodos de secado por congelamiento generalmente rinden productos que se desintegran fácilmente y con frecuencia son pegajosos y desmenuzables cuando son manipulados. Se han empleado diversos métodos de secado por congelamiento y de empaque para intentar resolver este problema. Sin embargo, las tabletas producidas por dichos métodos

15 generalmente siguen siendo susceptibles a ser pegajosas y desmenuzables si se transfieren a otro medio de empaque.

Los métodos de secado por congelamiento convencionales no producen productos que tienen porosidad uniforme. La porosidad uniforme en un producto secado por congelamiento es importante para controlar la

20 liberación de agentes activos de la forma de dosificación de secado por congelamiento.

En el área de productos farmacéuticos, las formas de dosificación que pueden proveer un tratamiento rápido y sostenido

frecuentemente son de importancia crítica para el acatamiento por parte del paciente, especialmente para pacientes que utilizan medicinas no controladas. Una forma de dosificación con una capa de liberación rápida requiere menos tiempo para alcanzar la concentración del fármaco efectiva en el área objetivo

5 que una forma de dosificación de liberación sostenida convencional. Una forma de dosificación con una capa de liberación sostenida se diseña para mantener una concentración del fármaco terapéutica en el área objetivo durante periodos relativamente prolongados. Actualmente, los pacientes con frecuencia tienen que ser tratados con dos o más diferentes formas de

10 dosificación para poder obtener un efecto terapéutico rápido y sostenido. Por lo tanto, una simple forma de dosificación que provee un efecto terapéutico rápido y sostenido mejoraría significativamente el acatamiento por parte del paciente.

Las formas de dosificación vaginal tales como cremas, geles,

15 supositorios y óvulos son muy conocidas en la técnica. Sin embargo, estas formas de dosificación tienden a esparcirse fácilmente y con frecuencia se descargan sin advertencia desde la cavidad, haciendo que dichos productos sean inconvenientes y difíciles de usar. Por lo tanto, existe la necesidad de una forma de dosificación que provea tanto un efecto terapéutico rápido y

20 sostenido en las áreas objetivo, muy particularmente en aquellas áreas tales como la cavidad vaginal, en donde la dosificación múltiple es inconveniente y provoca ensuciamiento.

8/8

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La composición de la presente invención comprende una capa de liberación sostenida y una capa de liberación rápida. Generalmente, la
5 composición provee una liberación rápida y sostenida (o controlada) de un agente farmacéuticamente activo por lo menos durante 6 horas y de preferencia por lo menos de 1 a 3 días. La composición es particularmente útil como inserto vaginal para el tratamiento de enfermedades vaginales sin dosificación múltiple.

10 La capa de liberación sostenida comprende un polímero hidrosoluble y un primer agente farmacéuticamente activo. Los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen, más no se limitan a, celulosas, ésteres de celulosa, o derivados de los mismos, tales como los que se describen en la patente E.U.A. No. 4,615,697 y policarbofilos; polímeros de vinilo
15 policarboxilados, tales como polímeros de ácido poliacrílico opcionalmente entrelazados con poliéteres de polialquileno, tales como, por ejemplo Carbopol 434, Carbopol 934P, Carbopol 940, y Carbopol 941, todos ellos disponibles de B.F. Goodrich en Cincinnati, OH; poliuretanos; gelatinas; gomas de polisacáridos, tales como exudados de plantas naturales,
20 incluyendo, más no limitando, goma karaya y goma ghatti; goma de semilla, tal como goma de guar, goma de semilla de algarrobo, y goma de semilla *psyllium*; gel de goma de alginato entrelazado, tal como aquéllas que se describen en la patente E.U.A. No. 3,640,741 y cualquier combinación de

alguna de las anteriores. Los polímeros hidrosolubles preferidos incluyen, más no se limitan a, poliuretanos, gelatinas, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilceulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilceulosa, hidroxietiletilcelulosa, 5 hidroxipropiletilcelulosa, carbopol, alcohol polivinílico, y derivados de los mismos, dextrano, quitosana y derivados de éstos, almidones y sus derivados, poliacrilamidas, poliacrilatos, agar, colágeno, fibronectina, ácido algínico, pectina, ácido hialurónico, y cualquier combinación de los anteriores. El agente formador de matriz forma una matriz y auxilia para dispersar el agente 10 farmacéuticamente activo en la capa.

La capa de liberación sostenida de preferencia incluye un ácido graso o una mezcla de ácidos grasos, tales como aceite vegetal hidrogenado. El ácido graso acelera la desintegración de la capa y liberación del agente farmacéuticamente activo. Los ácidos grasos preferidos se funden 15 aproximadamente a la temperatura corporal. Dos aceites vegetales hidrogenados preferidos son Wecobee FSTM y Wecobee MTM, disponible de Stepan Company en Northfield, IL.

Los agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, más no se limitan a, agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, nutrientes, 20 vitaminas, minerales, de diagnóstico, fertilizantes, insecticidas, y cualquier combinación de alguno de los anteriores. Otros agentes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, más no se limitan a, aquéllos que tienen un propósito profiláctico, tales como para la prevención de embarazos y

enfermedades transmitidas sexualmente. Los agentes farmacéuticamente activos preferidos incluyen, más no se limitan a, metronidazol, terconazol; nitrato de miconazol; maleato de clorfenilamina; pseudoefedrina; dextrometorfano; diclorhidrato de meclizina; haloperidol; sulfato de albuterol; 5 dimenhidrinato; benzodiazepinas, tales como diazepam, lorazepam, y congéneros de las mismas; y cualquier combinación de alguna de las anteriores. Un agente farmacéuticamente activo muy preferido es metronidazol. El agente farmacéuticamente activo puede ser revestido con cualquier agente de revestimiento conocido en la técnica. Preferiblemente, el 10 agente farmacéuticamente activo es revestido con un agente de revestimiento que lo protege de solventes y otros productos químicos así como de las condiciones ambientales que pudieran disolver o deteriorar el agente farmacéuticamente activo antes de que alcance su objetivo intencionado. El agente de revestimiento también puede enmascarar el sabor y/o el olor del 15 agente farmacéuticamente activo. Entre los agentes de revestimiento adecuados se incluyen, más no se limitan a, ácidos grasos, glicéridos, incluyendo, más no limitado a triglicéridos, y cualquier combinación de los anteriores.

La capa de liberación sostenida generalmente comprende de 20 alrededor de 5 a aproximadamente 70% en peso, de preferencia de alrededor de 10 a aproximadamente 50% en peso, y muy de preferencia de alrededor de 10 a aproximadamente 30% en peso del polímero hidrosoluble, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

11

La capa de liberación sostenida de preferencia comprende hasta alrededor de 15% en peso y muy de preferencia de alrededor de 5 a aproximadamente 10% en peso de ácido graso, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

- 5 La relación en peso del ácido graso al polímero hidrosoluble preferiblemente varía de alrededor de 1:10 a aproximadamente 3:5 y muy de preferencia de alrededor de 2:5.

La capa de liberación sostenida generalmente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéuticamente activo.

- 10 La capa de liberación sostenida de preferencia contiene de alrededor de 15 a aproximadamente 95% en peso, y muy de preferencia de alrededor de 50 a aproximadamente 85% en peso de un agente farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

- La capa de liberación sostenida puede incluir otros adyuvantes,
- 15 tales como conservadores, saborizantes, antioxidantes, agentes tensioactivos, edulcorantes, incrementadores de viscosidad, colorantes, fragancias, plastificantes, lubricantes, rellenos, aglutinantes, agentes humectantes, agentes de penetración, ajustadores de pH, desintegrantes, excipientes, o cualquier combinación de alguno de los anteriores. Como la captación de
- 20 agua de la capa de liberación sostenida típicamente no es significativa, por lo general no se requieren conservadores para incrementar la estabilidad de la composición.

La capa de liberación sostenida es típicamente flexible y se puede adherir a la mucosa.

Generalmente, la capa de liberación sostenida provee una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente efectiva del primer agente farmacéuticamente activo. De preferencia, la capa de liberación sostenida provee una liberación sostenida del primer agente farmacéuticamente activo por lo menos durante 6 horas y muy de preferencia por lo menos durante 1 a 3 días.

La capa de liberación rápida comprende un agente formador de matriz y un segundo agente farmacéuticamente activo. Los agentes formadores de matriz adecuados incluyen, más no se limitan a, derivados de proteína animal y vegetal, tales como gelatinas, dextrinas, soya y trigo, así como proteínas de semilla *psyllium*, gomas tales como acacia, guar, agar, y xantano; polisacáridos; alginatos, carboximetilcelulosa; carragenanos, dextranos; pectinas; polivinilpirrolidonas; ácidos poliacrílicos; complejos de polipéptidos/proteínas tales como complejos de gelatina-acacia; complejos de polipéptidos/polisacáridos; azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y ciclodextrina; sales inorgánicas, tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio, así como aminoácidos de alrededor de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tales como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, y L-leucina, L-fenilalanina; y cualquier combinación de alguno de los anteriores. Un aminoácido preferido es glicina.

De preferencia, la capa de liberación rápida comprende gelatina, pectina, proteína de fibra de soya, o una mezcla de las mismas y un aminoácido de aproximadamente 2 a alrededor de 12 átomos de carbono. Muy de preferencia, la capa de liberación rápida comprende una gelatina, pectina, o una mezcla de las mismas y un aminoácido de alrededor de 2 a

5 aproximadamente 12 átomos de carbono.

El agente farmacéuticamente activo puede ser cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos anteriormente mencionados. El agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación rápida puede ser el mismo o diferente del agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación sostenida.

10

La capa de liberación sostenida generalmente comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 15% en peso, de preferencia de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, y muy de preferencia de

15 alrededor de 4 a aproximadamente 10% en peso de agentes formadores de matriz, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida. De acuerdo con una modalidad preferida, la capa de liberación rápida comprende (A) de alrededor de 4 a aproximadamente 8% en peso de un agente formador de matriz y (B) de alrededor de 1 a aproximadamente 20% en peso de un

20 aminoácido de alrededor de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

La capa de liberación rápida generalmente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéuticamente activo.

La capa de liberación rápida preferiblemente contiene de alrededor de 15 a aproximadamente 95% en peso y muy de preferencia de alrededor de 60 a aproximadamente 90% en peso de un agente farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

- 5 De acuerdo con una modalidad preferida, la capa de liberación rápida contiene de alrededor de 4 a aproximadamente 8% en peso de un agente formador de matriz, y de alrededor de 3 a aproximadamente 5% en peso de por lo menos un aminoácido, y de alrededor de 2 a aproximadamente 5% en peso de manitol, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.
- 10

La capa de liberación rápida puede incluir cualquiera de los adyuvantes anteriormente mencionados.

- Generalmente, la capa de liberación rápida provee liberación rápida del segundo agente farmacéuticamente activo. De preferencia, la capa de liberación rápida libera una cantidad terapéuticamente efectiva del segundo agente farmacéuticamente activo en un período de alrededor de 4 minutos y muy de preferencia aproximadamente de 2 minutos.
- 15

- La capa de liberación rápida puede rodear la capa de liberación sostenida. Además, tanto la capa de liberación rápida como la capa de liberación sostenida pueden estar en la superficie de la composición.
- 20

La densidad de la composición típicamente varía de alrededor de 0.1 a aproximadamente 0.5 g/cc. La velocidad de disolución de la composición

generalmente varía de alrededor de 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso por hora, con base en el 100% del peso de la composición.

Generalmente, la cantidad de agente farmacéuticamente activo en la composición es una cantidad efectiva para lograr el propósito para el cual se está utilizando. La cantidad de agente farmacéuticamente activo es típicamente una cantidad farmacológica o biológicamente efectiva. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que una cantidad farmacéutica o biológicamente efectiva cuando la composición se utiliza en una unidad de dosificación debido a que la forma unitaria de dosificación puede contener una cantidad múltiple de composiciones de la presente invención o puede contener una cantidad dividida farmacológica o biológicamente efectiva. La cantidad total efectiva puede ser determinada en unidades acumuladas que contienen, en total, una cantidad farmacológica o biológicamente efectiva de un agente farmacéuticamente activo. La cantidad total de agente farmacéuticamente activo la pueden determinar los expertos en la técnica.

La composición puede ser incorporada en una forma unitaria de dosificación, tal como inserto vaginal. El inserto vaginal puede ser administrada digitalmente o mediante un aplicador dentro de la vagina, preferiblemente próximo al cérvix. De manera típica, el inserto vaginal es naturalmente soluble por completo en la vagina. Como el inserto vaginal es típicamente flexible y adherente a las mucosas, el inserto es cómodo para su uso y generalmente no se descarga prematuramente de la vagina. Además, las propiedades de la composición en cuanto a la adherencia a la mucosa

incrementan el área de contacto fármaco - vaginal y la retención intravaginal. Esto da como resultado un suministro incrementado de agente farmacéuticamente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una crema no acuosa, un gel no acuoso, supositorio u óvulo.

- 5 La composición de la presente invención se puede preparar conforme a continuación. Se agrega un polímero hidrosoluble y un primer agente farmacéuticamente activo al agua y se mezclan para formar una primera solución acuosa. La solución también puede contener otros solventes hidromiscibles. La solución generalmente contiene de alrededor de 1 a
- 10 aproximadamente 20% en peso, de preferencia de alrededor de 2 a aproximadamente 16% en peso, y muy de preferencia de alrededor de 2 a aproximadamente 7% en peso de un polímero hidrosoluble, con base en el 100% del peso total de la solución. La solución también contiene generalmente de alrededor de 1 a aproximadamente 35% en peso y de
- 15 preferencia de alrededor de 5 a aproximadamente 25% en peso de un agente farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la solución. A concentraciones por debajo de alrededor de 1% en peso de un polímero hidrosoluble, la viscosidad de la solución típicamente es muy baja, dando como resultado propiedades de adherencia a las mucosas muy deficientes y
- 20 una liberación no controlada del agente farmacéuticamente activo. Se puede agregar un ácido graso y otros adyuvantes como se describió anteriormente a la primera solución acuosa. La solución preferiblemente contiene hasta alrededor de 5% en peso y muy preferiblemente de alrededor de 1 a

aproximadamente 3% en peso de ácido graso, con base en el 100% del peso total de la solución. De preferencia, se mezcla la solución para formar una mezcla homogénea. El pH de la mezcla se puede ajustar con un ajustador de pH para optimizar la solubilidad y la estabilidad de la composición final. La
5 solución de preferencia tiene una gravedad específica que varía de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.2 g/mL.

En un recipiente por separado, se agrega el agente formador de matriz y un segundo agente farmacéuticamente activo para formar una segunda solución acuosa. La solución también puede contener otros
10 solventes hidromiscibles. El agente formador de matriz típicamente auxilia en la dispersión del agente farmacéuticamente activo, especialmente cuando el agente farmacéuticamente activo no es hidrosoluble. La segunda solución generalmente contiene de alrededor de 0.1 a aproximadamente 5% en peso, de preferencia de alrededor de 0.1 a aproximadamente 3% en peso y muy de
15 preferencia de alrededor de 1.5 a aproximadamente 3% en peso de un agente formador de matriz, con base en el 100% del peso total de la solución. La segunda solución preferiblemente contiene de alrededor de 1 a aproximadamente 35% en peso y muy de preferencia de alrededor de 5 a aproximadamente 25% en peso de un agente farmacéuticamente activo, con
20 base en el 100% del peso total de la solución.

De acuerdo con una modalidad preferida, la segunda solución contiene por lo menos de alrededor de 01% en peso de agente formador de matriz, y un aminoácido que tiene de aproximadamente 2 alrededor de 12

158
152

átomos de carbono, con base en el 100% del peso de la segunda solución total. Preferiblemente, el agente formador de matriz es gelatina, pectina, proteína de fibra de soya, o una mezcla de las mismas. De preferencia el aminoácido es glicina.

5 De acuerdo con otra modalidad preferida, la segunda solución contiene de alrededor de 1.5 a aproximadamente 2.5% en peso de un agente formador de matriz y de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso de un aminoácido que tiene de alrededor de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, con base en el 100% del peso total de la segunda solución.

10 Todavía de acuerdo con otra modalidad preferida, la segunda solución contiene de alrededor de 0.1 a aproximadamente 3% en peso de un agente formador de matriz, de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso de uno o más aminoácidos y de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso de manitol, con base en el 100% del peso total de la segunda
15 solución. Muy preferiblemente, la segunda solución contiene de alrededor de 1.5 a aproximadamente 2.5% en peso de un agente formador de matriz, de alrededor de 1.4 a aproximadamente 1.7% en peso de uno o más aminoácidos, y de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.5% en peso de manitol, con base en el 100% del peso del total de la segunda solución.

20 Se vierten la primera y segunda soluciones acuosas dentro de un recipiente, tal como una cavidad plástica previamente formada. De acuerdo con una modalidad preferida, la primera solución acuosa se vierte en el recipiente antes que se vierta la segunda solución acuosa. De acuerdo con

٧٥

5

10

15

20

CUADRO 3

Componente	Ejemplo (porcentaje en gramos)			
	9	10	11	12
Hidroxipropilmetilcelulosa ⁶	5	5	5	5
Metronidazol	25.0	25.0	25.0	25.0
Acido láctico (ajustador de pH)	-	0.1	-	0.1
Wecobee FS ^{TM7}	-	-	1.4	1.4
Wecobee M ^{TM8}	-	-	0.6	0.6
Agua	70.0	69.9	68.0	67.9
Viscosidad (cPs)	8300	6500	7400	8400
Gravedad específica (g/ml)	1.10	1.09	1.08	1.08
PH	-	3.73	-	3.70
Porcentaje de metronidazol en la capa de liberación sostenida	83%	83%	78%	78%

⁶- La hidroxipropilmetilcelulosa era HPMC E50LVTM disponible de Dow Chemical Co. en Midland, MI.

⁷- Wecobee FSTM está disponible de Stepan Company en Northfield, IL.

⁸- Wecobee FSTM está disponible de Stepan Company en Northfield, IL.

EJEMPLO 3

Se preparó una composición de capas múltiples conforme a lo siguiente. La solución del ejemplo 9 (antes del secado por congelamiento), se dispersó, se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió con cuidado en un molde de 1.0 ml. La solución del ejemplo 1 (antes de secado por

EJEMPLO 16

Las capas de liberación rápida, las capas de liberación sostenida y las composiciones de capas múltiples preparadas en los ejemplos 1-7 y 9-15

5 se sometieron a prueba conforme a lo siguiente.

Se determinó la velocidad de disolución para cada capa y composición de liberación mediante un método de disolución de tipo I USP modificado (Farmacopea <711> de los Estados Unidos). Se utilizó una membrana de diálisis con interrupción conocida de peso molecular y diámetro
10 de una canasta con malla para sostener las muestras de la prueba. La membrana limitó la cantidad del medio de disolución que hacía contacto con la capa de liberación o composición. Este procedimiento de disolución modificada se diseñó para imitar un ambiente vaginal en donde solamente cantidades limitadas del medio están típicamente en contacto con la
15 composición. Se sometió a prueba cada capa y composición en un medio acuoso y en un medio acuoso regulado con pH, en donde se mantuvo un pH de aproximadamente 4. La escala de pH vaginal normal es de alrededor de 3 a aproximadamente 5. También se sometió a prueba Metrogel™ disponible de 3M Pharmaceuticals de Northridge, CA, como se describió anteriormente. Los
20 resultados se muestran en el cuadro 4 a continuación.

La absorción de humedad de cada capa de liberación y composición se determinó midiendo la ganancia en porcentaje en peso al

25 28

almacenar la capa de liberación o composición durante un mes a 25°C y una humedad relativa de 60% y a 40°C y una humedad relativa de 75%.

Los resultados se muestran en el cuadro 5 a continuación.

5

CUADRO 4

Ejemplo	Tamaño de la muestra (ml)	Desintegración (75% desintegrado)	Disolución en agua (% en peso/hora)	Disolución en regulador de pH (% en peso/hora)
1	0.5	<1 segundo	-	29%
2	0.5	<15 segundos	-	-
3	0.5	<15 segundos	-	-
4	1.0	<20 minutos	-	14%
5	1.0	<15 minutos	-	13%
6	1.0	<2 minutos	-	13%
7	1.0	<2 minutos	-	15%
9	0.5	<11 minutos	14%	15%
10	0.5	<13 minutos	13%	11%
11	0.5	<2 minutos	-	10%
12	1.0	<2 minutos	12%	10%
13	1.0	<10 minutos ⁹	12%	18%
14	1.0	<10 minutos ⁹	-	13%
15	1.0	<10 minutos ⁹	-	10%
Metrogel™ (vaginal)	-	-	49%	55%

15

⁹- La capa de liberación rápida de las composiciones preparadas en los ejemplos 13-15 se separó de la capa de liberación sostenida y se desintegró en un periodo alrededor de 10-15

26
76**CUADRO 5**

Ejemplo	Tamaño de muestra (mL)	Absorción de humedad a 25°C y 60% de humedad relativa (% ganancia p/p)	Absorción de humedad a 40°C y 75% de humedad relativa (% ganancia p/p)
1	0.5	-	-
2	0.5	-	-
3	0.5	-	-
4	1.0	<0.1%	<2%
5	1.0	<0.1%	<5%
6	1.0	<0.1%	<2%
7	1.0	<0.1%	<2%
9	0.5	<0.1%	<2%
10	0.5	<0.1%	<1%
11	0.5	<0.1%	<4%
12	1.0	<0.1%	<1%
13	1.0	<0.1%	<1%
14	1.0	<0.1%	<1%
15	1.0	<0.1%	<1%
Metrogel™ (vaginal)	-	-	-

EJEMPLO 17

15

Se preparó una capa de liberación rápida con la solución que se muestra en el cuadro 6 a continuación. Se disolvió gelatina, manitol, terconazol, carbopol, hidróxido de sodio, glicina y simeticona en agua bajo agitación constante. Se transfirió con cuidado la solución resultante en un molde de tamaño 0.5 mL. Se congeló la solución rápidamente en un túnel de congelamiento con gas frío. Se removió entonces el agua en estado de hielo mediante liofilización para producir la capa de liberación rápida.

20

28
29**CUADRO 7**

Componentes	% p/p
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹⁰	5
Terconazol	20.0
Agua	75.0

5

¹⁰ La hidroxipropilmetilcelulosa era HPMC E50LVTM disponible de Dow Chemical Co. en Midland, MI.

EJEMPLO 19

10

Se preparó una composición de capas múltiples conforme a lo siguiente. La solución del ejemplo 18 (antes del secado por congelamiento) se dispensó, se enfrió a temperatura ambiente, y se transfirió cuidadosamente en un molde de 1.0 mL. Posteriormente se dispensó la solución del ejemplo 17 (antes del secado por congelamiento), se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió con cuidado en un molde. La relación en peso de la solución del ejemplo 18 a la solución del ejemplo 17 era de aproximadamente 1:1. El molde y sus contenidos se congelaron rápidamente en un túnel de congelamiento con gas frío. Se removió el agua en estado de hielo mediante liofilización para producir la composición de capas múltiples.

20

Se determinó la velocidad de disolución de la composición de capas múltiples en un medio con un pH de aproximadamente 4 con el método de disolución de membrana que se describió en el ejemplo 16. Se determinó la velocidad de disolución de aproximadamente 50% en peso por 12 horas.

grupo que consiste de goma karaya, goma ghatti y la combinación de cualquiera de las anteriores.

5 5.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque la goma de semilla es seleccionada del grupo que consiste de goma guar, goma de algarrobo, goma de semilla *psyllium* y cualquier combinación de algunas de las anteriores.

10 6.- La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque el polímero hidrosoluble es seleccionado del grupo que consiste de poliuretanos, gelatinas, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilceulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilceulosa, hidroxietiletilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, carbopol, alcohol polivinílico, dextrano, quitosana, almidones, poliacrilamidas, poliacrilatos, agar, colágeno, fibronectina, ácido algínico, pectina, ácido hialurónico, y cualquier combinación de los anteriores.

15 7.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida además comprende (iii) un ácido graso.

20 8.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el ácido graso es un aceite vegetal hidrogenado.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el primer aceite farmacéuticamente activo es seleccionado del grupo que consiste de un agente antifúngico, un agente

antibacteriano, un nutriente, una vitamina, un mineral, un agente de diagnóstico, un fertilizante, un insecticida o cualquier combinación de algunos de los anteriores.

5 10.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el primer agente farmacéuticamente activo es seleccionado del grupo que consiste de metronidazol, nitrato de miconazol, terconazol, maleato de clorfenilamina, pseudoefedrina, dextrometorfano, diclorhidrato de meclizina, haloperidol, sulfato de albuterol, dimenhidrinato, benzodiazepinas y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

10 11.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la benzodiazepina es diazepam, lorazepam o un congénere de los mismos.

15 12.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque el primer agente farmacéuticamente activo es metronidazol.

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 70% en peso de polímero hidrosoluble, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

20 14.- La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 50% en peso de polímero hidrosoluble, en base al 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

15.- La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 30% en peso de polímero hidrosoluble, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

5 16.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende hasta aproximadamente 15% en peso ácido graso, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

10 17.- La composición de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 10% en peso de ácido graso, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

15 18.- La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la relación en peso de ácido graso al polímero hidrosoluble es de aproximadamente 2:5.

19.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

20 20.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de alrededor de 15 a aproximadamente 95% en peso de un primer agente

farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

21.- La composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida comprende de
5 alrededor de 50 a aproximadamente 85% en peso de un primer agente farmacéuticamente activo, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación sostenida.

22.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida además
10 comprende (iv) un conservador; (v) un saborizante; (vi) un antioxidante; (vii) un agente tensioactivo; (viii) un edulcorante; (ix) un incrementador de viscosidad; (x) un colorante; (xi) una fragancia; (xii) un plastificante; (xiii) un lubricante; (xiv) un rellenedor; (xv) un aglutinante; (xvi) un agente humectante; (xvii) un agente de penetración; (xviii) un ajustador de pH; (xix) un
15 desintegrante; (xx) y excipiente, o (xxi) cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

23.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida tiene una gravedad específica que varía de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.2
20 g/mL.

24.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida provee una liberación sostenida del primer agente farmacéuticamente activo.

25.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida provee una liberación sostenida del primer agente farmacéuticamente activo por lo menos durante 6 horas.

5 26.- La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida provee una liberación sostenida del primer agente farmacéuticamente activo por lo menos durante 3 días.

10 27.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el agente formador de matriz es seleccionado del grupo que consiste de derivados de proteína animal y vegetal, gomas, polisacáridos; alginatos, carboximetilcelulosas, carragenanos, dextranos, pectinas, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, complejos de polipéptidos/proteínas, complejos de polipéptidos/polisacáridos, azúcares, 15 sales inorgánicas, aminoácidos con 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

20 28.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque el derivado de proteína animal o vegetal es seleccionado del grupo que consiste de gelatinas, dextrinas, soya, trigo proteína de semilla *psyllium*, y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

29.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la goma es seleccionada del grupo que consiste

de acacia, guar, agar, xantano, y cualquier combinación de algunas de las anteriores.

30.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque el agente formador de matriz es un complejo de
5 gelatina/acacia.

31.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque el azúcar es seleccionado del grupo que consiste de manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, ciclodextrina, y cualquier combinación de algunas de las anteriores.

10 32.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la sal inorgánica es seleccionada del grupo que consiste de fosfato de sodio, cloruro de sodio, silicato de aluminio, y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

15 33.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque el aminoácido es seleccionado del grupo que consiste de glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina, y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

20 34.- La composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque el aminoácido es glicina.

35.- La composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque el agente formador de matriz es seleccionado

37

del grupo que consiste de gelatina, pectina, proteína de fibra de soya y cualquier combinación de algunas de las anteriores.

36.- La composición de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada además porque el agente formador de matriz es seleccionado
5 del grupo que consiste de gelatina, pectina y cualquier combinación de algunas de las anteriores.

37.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el segundo agente farmacéuticamente activo es
seleccionado del grupo que consiste de un agente antifúngico, un agente
10 antibacteriano, un nutriente, una vitamina, un mineral, un agente de diagnóstico, un fertilizador, un insecticida o cualquier combinación de algunos de los anteriores.

38.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el segundo agente farmacéuticamente activo
15 seleccionado del grupo que consiste de metronidazol, terconazol, nitrato de miconazol, maleato de clorfenilamina, pseudoefedrina, dextrometorfano, diclorhidrato de meclizina, haloperidol, sulfato de albuterol, dimenhidrinato, benzodiazepinas y cualquier combinación de algunos de los anteriores.

39.- La composición de conformidad con la reivindicación 38,
20 caracterizada además porque la benzodiazepina es diazepam, lorazepam, o un congénere de los mismos.

40.- La composición de conformidad con la reivindicación 38, caracterizada además porque el agente farmacéuticamente activo es metronidazol.

5 41.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación rápida comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 15% en peso de un agente formador de matriz, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

10 42.- La composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada además porque la capa de liberación rápida comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso de un agente formador de matriz, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

15 43.- La composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada además porque la capa de liberación rápida comprende de alrededor de 4 a aproximadamente 10% en peso de un agente formador de matriz, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

20 44.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación rápida comprende (A) de alrededor de 4 a aproximadamente 8% en peso de un agente formador de matriz y (B) de alrededor de 1 a aproximadamente 20% en peso de un aminoácido con 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

45.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación rápida comprende una

cantidad terapéuticamente efectiva del segundo agente farmacéuticamente activo.

46.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende de alrededor de 15 a 5 aproximadamente 95% en peso de un segundo agente farmacéuticamente activo con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

47.- La composición de conformidad con la reivindicación 46, caracterizada además porque comprende de alrededor de 60 a 10 aproximadamente 90% en peso de un segundo agente farmacéuticamente activo con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

48.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende de alrededor de 4 a aproximadamente 8% en peso de un agente formador de matriz, de alrededor de 3 a aproximadamente 5% de peso de por lo menos un aminoácido, y de 2 15 a aproximadamente 5% en peso de manitol, con base en el 100% del peso total de la capa de liberación rápida.

49.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación sostenida además comprende (iii) un conservador; (iv) un saborizante; (v) un antioxidante; (vi) un 20 agente tensioactivo; (vii) un edulcorante; (viii) un incrementador de viscosidad; (ix) un colorante; (x) una fragancia; (xi) un plastificante; (xii) un lubricante; (xiii) un rellador; (xiv) un aglutinante; (xv) un agente humectante; (xvi) un agente

de penetración; (xvii) un ajustador de pH; (xviii) un desintegrante; (xix) y excipiente, o (xx) cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

50.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la capa de liberación rápida provee una liberación rápida del agente farmacéuticamente activo.

51.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la densidad de la composición varía de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.5 g/cc.

52.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la velocidad de disolución de la composición varía de alrededor de 1 a aproximadamente 30 por ciento en peso por hora, con base en el 100% del peso total de la composición.

53.- Una forma unitaria de dosificación que comprende una composición conforme se definió en la reivindicación 1.

54.- Un método para preparar una composición que comprende (a) preparar una primera solución acuosa que contiene (i) un polímero hidrosoluble y (ii) un primer agente farmacéuticamente activo; (b) preparar una segunda solución acuosa que contiene (i) un agente formador de matriz y (ii) un segundo agente farmacéuticamente activo; (c) vertir la primer y segunda soluciones acuosas dentro de un recipiente; (d) secar por congelamiento la solución en el recipiente para producir la composición.

55.- La composición preparada por un método como se define en la reivindicación 54.