



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 323 846**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00957487 .2**

96 Fecha de presentación : **16.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1207809**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.2002**

54

Título: **Dosificación y envasado de medicación de liberación controlada.**

30

Prioridad: **18.08.1999 US 376619**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2009

73

Titular/es: **Microdose Technologies Inc.**
4262 U.S. Route 1
Monmouth Jct., New Jersey 08852, US

72

Inventor/es: **Abrams, Andrew, L. y**
Gumaste, Anand, V.

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 323 846 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

Dosificación y envasado de medicación de liberación controlada.

5 La presente invención se refiere al envasado de polvos secos y en particular a la dosificación y envasado de cantidades precisas de productos farmacéuticos y fármacos para uso médico. La invención presenta una utilidad particular en la dosificación y envasado de polvos secos, en particular de cantidades precisas de productos farmacéuticos y fármacos en polvo seco, y se describirá en conexión con dicha utilidad, aunque quedan contemplados otros usos.

10 En el campo farmacéutico se ha reconocido desde hace tiempo la conveniencia de administrar una sola dosis de una medicación que libera múltiples ingredientes activos de un modo controlado y en un sitio seleccionado durante un largo periodo de tiempo, en contraste con la administración de un número de dosis individuales a intervalos regulares. Igualmente, se ha reconocido la ventaja para el paciente y el médico el hecho de disponer de niveles consistentes y uniformes de medicación en sangre durante un largo periodo de tiempo. Las ventajas de diversas formas de dosificación de liberación controlada son bien conocidas. Entre las ventajas más importantes se encuentran: (1) un mayor tiempo de contacto para que el fármaco muestre actividad local en el estómago, intestino delgado, colon u otro punto de actividad; (2) una mayor y más eficiente absorción de los fármacos que tienen sitios de absorción específicos; (3) la posibilidad de reducir el número de dosis por periodo de tiempo; (4) el uso de una menor cantidad total de fármaco; (5) la reducción al mínimo o eliminación de efectos secundarios locales y/o sistémicos; (6) la reducción al mínimo de la acumulación de fármaco asociada con la dosificación crónica; (7) una eficiencia y seguridad mejoradas del tratamiento; (8) una menor fluctuación del nivel de fármaco; y (9) una mejor obediencia del paciente a la hora de controlar la enfermedad en su totalidad.

25 Además, muchos expertos creen que la administración de fármacos de liberación controlada presenta también muchas ramificaciones importantes no terapéuticas, incluyendo un ahorro económico para el paciente en términos de pérdida de menos días de trabajo, menor hospitalización y menos visitas al médico.

30 Se sabe que ciertos parámetros de diseño son críticos para la administración adecuada de un fármaco. Generalmente, estos son: (1) la administración del fármaco al tejido diana; (2) el suministro del fármaco durante un periodo predeterminado de tiempo; y (3) la producción de un sistema de administración que aporta el fármaco en el modelo espacial y temporal deseado. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada intentan utilizar estos parámetros para conseguir las ventajas antes mencionadas en comparación con la dosificación convencional de productos farmacéuticos.

35 Con anterioridad, la colocación directa de medicación sobre un sustrato estaba limitada generalmente a la colocación de medicación en grandes dosis o a la técnica requerida en donde el producto farmacéutico activo se mezclaba con el sustrato o matriz para proporcionar una administración diferencial, o bien se revestía con un material con características de liberación deseadas.

40 Tal como aquí se emplea, la expresión "liberación controlada" se utiliza para describir un sistema, es decir, un método y materiales para hacer que un ingrediente activo quede disponible para el paciente de acuerdo con una condición preseleccionada, es decir, tiempo, sitio, etc. La liberación controlada incluye el uso de liberación instantánea, liberación retardada y liberación sostenida. La "liberación instantánea" se refiere a la liberación inmediata al paciente. La "liberación retardada" significa que el ingrediente activo no queda disponible hasta que transcurre cierto tiempo desde la administración. Habitualmente, las dosis se administran por ingestión oral, aunque de acuerdo con la presente invención quedan contempladas otras formas de administración. La "liberación sostenida" se refiere a la liberación del ingrediente activo en donde el nivel de ingrediente activo disponible para el paciente se mantiene en determinado nivel durante un periodo de tiempo. El método para llevar a cabo cada tipo de liberación puede variar. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede colocar sobre una membrana semipermeable que tiene características predeterminadas de difusión, disolución, erosión o disgregación.

55 Alternativamente, el ingrediente activo puede ser enmascarado por un revestimiento, un laminado, etc. Independientemente del método para proporcionar el modelo de liberación deseado, la presente invención contempla el suministro de un sistema de liberación controlada que utiliza uno o más de los métodos y materiales de "liberación". Además, la presente invención se puede emplear ventajosamente en el desarrollo de múltiples sistemas de liberación diferentes.

60 La bibliografía tanto de patentes como científica está repleta de varios métodos y materiales de liberación sostenida (SR). Respecto a los métodos comunes para obtener sistemas SR, véase "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", Robinson, Joseph R., Ed., PP 138-171, 1978, Marcel Dekker, Inc. New York. NY. Por ejemplo, ya es conocido el hecho de llenar cápsulas poliméricas con un sólido, líquido, suspensión o gel que contiene un agente terapéutico que se libera lentamente por difusión a través de las paredes de la cápsula. Las matrices heterogéneas, por ejemplo, comprimidos, controlan la liberación de sus agentes terapéuticos por difusión, erosión de la matriz o mediante una combinación de ambos mecanismos. Otros sistemas SR se centran en la fabricación de laminados de material polimérico y agente terapéutico que posteriormente se conforman como un emparedado, basándose en las diferentes velocidades de difusión o erosión para controlar la liberación del agente terapéutico. También se conoce que la encapsulación líquido-líquido en una solución viscosa de polímero de tipo jarabe resulta de utilidad a la hora de controlar la liberación del agente terapéutico. Además, en general se sabe que las dispersiones o soluciones heterogéneas de

ES 2 323 846 T3

agentes terapéuticos en matrices de hidrógeno hinchables con agua son útiles a la hora de controlar la liberación del agente mediante el lento hinchamiento desde la superficie al centro de la matriz y posterior difusión del agente desde la parte de la matriz que ha sido hinchada con agua.

5 Durante la disolución de un comprimido de matriz de liberación controlada, la forma de dosificación permanece generalmente como una entidad que no se desintegra y que se erosiona lentamente, a partir de la cual sale el agente terapéutico por lixiviación, a través de un proceso de difusión controlada. Las formulaciones SR convencionales están diseñadas generalmente para liberar sus ingredientes activos en un largo periodo de tiempo, normalmente 8-24 horas. Las formulaciones SR convencionales utilizan ceras o gomas hidrófilas como los principales portadores de fármaco para prolongar la liberación de ingredientes activos.

Habitualmente se utiliza almidón USP (patata o maíz) como un componente en las formulaciones convencionales de comprimidos o cápsulas de pared dura.

15 Las técnicas de liberación sostenida existentes implican generalmente formulaciones relativamente complicadas y procesos de producción que con frecuencia son difíciles y costosos de controlar de forma precisa. Por ejemplo, un sistema de administración SR bien conocido, OROS, comercializado por Alza Corporation, implica la perforación por láser a través de un comprimido para crear pasos para la liberación del fármaco desde el núcleo del comprimido. En las técnicas de liberación controlada, es deseable poder incorporar el ingrediente activo en su modelo de liberación controlada en una sola unidad de dosificación sin deteriorar el ingrediente activo. Además, la unidad de dosificación deberá ser capaz de suministrar el sistema sin interferir con su modelo de liberación.

Se han desarrollado varios métodos para poder suministrar sistemas de liberación controlada a un paciente sin destruir el sistema de administración durante las etapas de producción, manipulación y distribución. Por ejemplo, se han proporcionado sistemas de liberación controlada en forma de perlas o partículas que son envasadas en una cápsula de gelatina para dosificación oral. Este método de suministro del sistema de liberación controlada impide que el revestimiento sobre las perlas resulte dañado.

Por otro lado, cuando los ingredientes activos de liberación controlada se incorporan en comprimidos, puede que muchas personas tengan dificultades a la hora de ingerir dichos comprimidos. Además, la disolución de comprimidos, producidos por medio de una alta compresión, suele ser inicialmente lenta y errática y se puede traducir en puntos calientes localizados de irritación del tracto alimentario en donde finalmente ocurre la desintegración y liberación del ingrediente activo. Por otro lado, los sistemas actuales no permiten la deposición exacta de dosis de medicación en polvo sobre diferentes sustratos en paquetes individuales, paquetes estratificados o múltiples paquetes sobre el mismo plano del sustrato base. La presente invención soluciona los inconvenientes del estado de la técnica al ofrecer un medio simple y económico para incorporar el ingrediente activo (el fármaco) con una multitud de sistemas de liberación controlada.

En la Patente US 5.699.649, de esta misma entidad solicitante, concedida el 23 de diciembre de 1997, se describe un método y aparato para envasar cantidades de microgramos de polvos finos tales como productos farmacéuticos, empleando técnicas de fototecnología electrostática. Más particularmente, como se describe en la referida Patente US 5.699.649, capacidad de los polvos para adquirir una carga eléctrica se emplea ventajosamente para medir con precisión cantidades exactas de microgramos del polvo, tras lo cual dichas cantidades exactas de microgramos se colocan en recipientes individuales, y los recipientes se sellan.

La carga electrostática ha sido utilizada para atraer una determinada cantidad de polvo hacia una superficie. Como ejemplo de esto se puede mencionar la impresora por láser o el dispositivo de copiado electrostático en donde se carga un tambor y las partículas de tóner son atraídas y mantenidas en su posición mediante la carga. La carga del tambor se neutraliza mediante el polvo de tóner atraído, limitando así la cantidad de tóner de acuerdo con la imagen de la carga en el tambor. El polvo cargado en el tambor de la impresora es transferido entonces a una hoja de papel u otro soporte para proporcionar una imagen final. En la referida Patente US 5.699.649, la tecnología de carga electrostática se utiliza para transferir una cantidad predeterminada de un producto farmacéutico o fármaco en polvo fino a un soporte o un elemento intermedio tal como un tambor, transportar una carga de intensidad y superficie predeterminadas, girar la superficie del tambor cargado, transportar la cantidad predeterminada de producto farmacéutico o fármaco en polvo sobre su superficie a una estación de transferencia en donde la carga queda sujeta y el polvo seco es transferido a un envase el cual se sella entonces. En lugar de un tambor, se carga una cinta u otra superficie móvil a un potencial determinado y en una zona localizada. Alternativamente, empleando la tecnología de carga electrostática se puede depositar directamente en un envase una cantidad predeterminada de producto farmacéutico o fármaco en polvo.

60 Cuando ha de envasarse una cantidad determinada de producto farmacéutico o fármaco en polvo, la carga y zona de carga se pueden determinar experimentalmente para cada dosis de producto farmacéutico o fármaco y para cada distribución de tamaño de partícula. Esto se puede efectuar controlando el área cargada para una determinada densidad de carga o la carga electrostática total en cualquier zona cargada individual. Estas condiciones se pueden ajustar para proporcionar esencialmente la cantidad exacta deseada del producto farmacéutico o fármaco en particular que ha de transferirse en la estación de transferencia.

En la solicitud US número de serie No. 09/097.104 de esta misma entidad solicitante, se describe otra técnica de carga electrostática que puede ser adoptada para utilizarse a la hora de medir y envasar dosis unitarias de un producto

ES 2 323 846 T3

farmacéutico o fármaco en una forma ingerible fácilmente, es decir, como un comprimido o cápsula. La técnica así descrita también permite la medición precisa y envasado reproducibles de un producto farmacéutico o fármaco, y que se puede aumentar de escala desde el laboratorio a una planta piloto para la producción a escala total sin necesidad de recertificaciones.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se conforman cantidades controladas de medicación en polvo en envases de liberación controlada empleando la técnica de medición o dosificación electrostática. La presente invención también proporciona, según otro aspecto, sistemas de administración de medicación combinada en donde los ingredientes activos están separados entre sí.

El sistema de administración de productos farmacéuticos de liberación controlada de la invención se define en la reivindicación 1.

Otras características y objetos de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en combinación con los dibujos adjuntos, en donde números de referencia iguales representan partes también iguales y en donde:

La figura 1 es un diagrama de flujos esquemático que muestra las diversas etapas implicadas en la puesta en práctica de la presente invención.

La figura 2 es una vista en sección transversal aumentada de una modalidad de un comprimido de liberación controlada producido de acuerdo con la presente invención.

La figura 3 es una vista similar a la figura 1 y muestra etapas alternativas implicadas en la puesta en práctica de la presente invención.

La figura 4 es una vista similar a la figura 2 y muestra una forma alternativa de un comprimido de liberación controlada producido de acuerdo con la presente invención.

La figura 5 es una vista similar a la figura 2 y muestra otra modalidad alternativa más de la presente invención.

La figura 6 es una vista similar a la figura 2 y muestra otra modalidad más de la invención.

Las figuras 7-9 son vistas similares a la figura 2 y muestran otras modalidades más de la presente invención.

Con referencia ahora a la figura 1, en la misma se muestra un diagrama de flujos esquemático de las diversas piezas de la instalación necesaria para llevar a cabo el procedimiento total a partir del suministro de polvo hasta el producto farmacéutico o fármaco envasado, es decir, en forma de comprimido de liberación controlada, que contiene una cantidad específica de producto farmacéutico o fármaco en polvo en el comprimido o envase. En 16 se indica el suministro de polvo de producto farmacéutico o fármaco que se alimenta al dispositivo 18 para crear un aerosol del polvo. A continuación, las partículas de polvo son ionizadas en 20. Como se indicará más adelante, se puede combinar un número de estas etapas y piezas de la instalación. En 24 se indica una superficie de soporte capaz de mantener una carga espacial sobre su superficie. Esta superficie de soporte puede ser una cinta de material plástico, por ejemplo, o un tambor de selenio del tipo usado en las fotocopiadoras Xerox™. Esta superficie de soporte 24 es pasada a través de una estación de carga 25 en donde se crea una carga electrostática predeterminada 25A (una "imagen" electrostática) sobre una zona predeterminada de la superficie de transferencia. Esta superficie cargada 25A pasa entonces a través de una etapa 26 en donde el polvo se deposita sobre la superficie de soporte en una cantidad suficiente 26A para neutralizar la carga portada por la superficie de soporte. A continuación, la superficie de soporte, que porta la cantidad predeterminada 26A de polvo sobre su superficie, se pasa a un dispositivo de descarga de polvo 30 que descarga el polvo 26A desde la superficie 24 sobre una membrana 29. Alternativamente, el polvo se puede colocar directamente sobre la membrana 29. La membrana 29 que contiene su carga de polvo 26A, pasa entonces a través de una etapa de sellado 32 en donde una segunda membrana 34, que puede ser porosa, permeable o semi-permeable, cubre y sella el polvo descargado 26A sobre la membrana 29. Se produce así una parte alícuota de medicina en polvo 26A emparedada entre membranas semi-permeables o permeables 29 y 34.

Este material emparedado se pasa entonces a una estación de corte 38 en donde el emparedado se corta en comprimidos u obleas individuales 36.

Como se ha indicado anteriormente en la descripción de la figura 1, la superficie de soporte con la carga electrostática porta una cantidad conocida de carga sobre su superficie y la polaridad de esta carga es opuesta a la de las partículas de polvo suspendidas en la cámara. Las partículas cargadas migran a la superficie cargada debido a la atracción por la naturaleza opuesta de las cargas. Esta migración de las partículas continúa hasta que se neutraliza la carga sobre la superficie de soporte.

La cantidad real de masa de polvo transferida a la superficie de soporte es una función de la relación masa/carga de las partículas cargadas. Aunque es difícil conseguir una relación lineal entre la masa y la carga real, es posible establecer una relación fija entre el área superficial de las partículas de polvo y la carga que porta la partícula de polvo en el punto de saturación de la carga. Sin embargo, el área superficial de un grupo mezclado de partículas de polvo de

diferentes tamaños y formas puede resultar extremadamente difícil de calcular matemáticamente, en particular cuando las formas son irregulares (por ejemplo, no esféricas, microcristalinas, etc). Como se ha mencionado anteriormente, el método más sencillo para determinar la cantidad y área de carga para atraer un determinado peso de partículas consiste en estimar el área y carga correctas y aplicar entonces la carga estimada a la zona estimada sobre la superficie de soporte
5 24 y exponer esta área selectivamente cargada a una masa de polvo que ha sido ionizado en la etapa de ionización. La cantidad de polvo depositado se puede medir entonces fácilmente en la etapa de descarga. A continuación, el tamaño del área cargada o bien la cantidad de carga aplicada al área en la estación de carga 25 se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo para proporcionar la cantidad correcta de carga, tanto en el área como en la intensidad de carga, para seleccionar un peso deseado de polvo cargado opuestamente. Similarmente, empleando la técnica de la referida
10 solicitud US número de serie 09/097.104, se pueden depositar cantidades más grandes de medicación.

Una característica y ventaja de la presente invención consiste en producir dosis cuidadosamente controladas de medicación de liberación controlada. La dosificación electrostática y envasado como se ha descrito anteriormente permite efectuar una dosificación exacta. Mediante el uso de membranas porosas, permeables o semi-permeables,
15 seleccionadas, para encapsular partes alícuotas de la medicina en polvo, la velocidad de liberación del fármaco y también el sitio de liberación del fármaco se pueden determinar mediante el ajuste del grosor del material de la membrana y/o de la membrana.

Las membranas han de estar formadas de materiales ingeribles que tienen una porosidad de permeabilidad seleccionada a los fluidos en el sitio o sitios seleccionados dentro del canal alimentario, con el fin de permitir la liberación controlada de la medicación. A modo de ejemplo, una o ambas membranas 29, 34 pueden comprender materiales que pueden disolverse en ácido cuando se desee para liberar la medicación en el estómago, o bien las membranas 29, 34 pueden consistir en materiales que pueden disolverse en álcalis a diferentes valores pH para liberarse en puntos seleccionados dentro del intestino. La porosidad, el grosor de las membranas, etc, se pueden seleccionar para conseguir la
25 velocidad de disolución deseada en el sitio de interés.

La invención puede ser objeto de modificaciones. Por ejemplo, con referencia a las figuras 3 y 4, mediante la incorporación de una segunda estación de suministro y descarga de medicina en polvo (mostrada generalmente en 40), se puede formar un comprimido 48 de dos componentes de liberación controlada (véase figura 4) que incorpora dos medicinas en polvo diferentes (50, 52), encapsuladas entre membranas 29 y 34 para conseguir una liberación controlada simultánea.
30

Alternativamente, como se muestra en la figura 5, se pueden estratificar entre sí dos fármacos diferentes 60, 62, separados por una membrana 64, de manera que las dos medicaciones pueden ser administradas de forma secuencial en el mismo sitio, o bien en diferentes sitios dentro del canal alimentario. Otra característica y ventaja del comprimido de multi-fármacos de la figura 4 y figura 5, como se expondrá con mayor detalle a continuación, es que dos fármacos normalmente incompatibles pueden ser envasados con seguridad en un solo comprimido.
35

La invención puede ser objeto de modificaciones. Por ejemplo, se pueden formar dosis individuales por deposición electrostática de acuerdo con la Patente US No. 5.714.007.
40

Son posibles otras posibilidades. Por ejemplo, con referencia a la figura 6, el comprimido 70 puede incorporar una capa de adhesivo 72 tal como un adhesivo mucosal, el cual a su vez está recubierto por una membrana protectora soluble en ácido o álcali 74, que se disuelve en un sitio seleccionado permitiendo que el adhesivo se adhiera, por ejemplo, a la pared intestinal, aumentando con ello el tiempo de residencia de la medicación en un sitio seleccionado. Alternativamente, se puede aplicar un adhesivo activable por ácido o álcali a la superficie exterior del comprimido. Según otra posibilidad más, la membrana puede ser de un material que se expande tras el contacto con el ácido o álcali del canal alimentario y llega a ser más poroso, liberando con ello lentamente la medicación en un sitio seleccionado dentro del canal alimentario.
45

Como se ha indicado anteriormente, una característica y ventaja particulares de la presente invención es que permite el envasado, dentro de un solo comprimido, de dos o más fármacos diferentes considerados normalmente como incompatibles. Se sabe que ciertos fármacos causan efectos secundarios indeseables que necesitan ser contrarrestados por un segundo fármaco. Por ejemplo, el Omeprazol¹ que puede aplicarse sustancialmente como un agente antiúlcera oral, también es conocido por bloquear la liberación de B12 desde su sitio de unión a la proteína en el alimento. Esto puede conducir a una anemia perniciosa. La presente invención permite el envasado de omeprazol de liberación en el tiempo con vitamina B12 en una forma de dosificación adecuada, por ejemplo, de 25 μg -1 mg. Después de tomar la medicación, una de las membranas se disolverá permitiendo la absorción de B12, mientras que el envase de la otra membrana, que porta el omeprazol, pasará al intestino delgado en donde el fármaco es liberado y absorbido.
50

La invención puede ser objeto de modificaciones. Por ejemplo, mientras que las membranas han sido descritas como constituidas por material permeable, semipermeable o poroso, preformado, una o ambas membranas podrían formarse *in situ* a partir de un gel o líquido. La posibilidad de colocar exactamente la dosis de medicación sobre una pluralidad de sustratos y sellar la dosis con otras membranas de acuerdo con la presente invención, permite la producción de muchas formas de dosificación diferentes; alterando los sustratos y material encapsulante se puede obtener una forma de dosificación en dosis unitaria con una pluralidad de diferentes fármacos en diferentes recubrimientos, membranas y barreras. Esto proporcionará una forma de dosificación unitaria con múltiples ingredientes activos, siendo administrados cada uno de ellos en el sitio adecuado para su absorción. Alternativamente, se pueden combinar dos
65

o más medicamentos activos en un único recipiente de administración, es decir, una píldora, una cápsula o un comprimido, sin mezclar realmente los dos o más ingredientes. Por ejemplo, con referencia a la figura 7, los ingredientes activos son segregados unos de otros en una cápsula provista de compartimientos 100. Alternativamente, dos o más comprimidos 102, 104, conteniendo cada uno de ellos solo un ingrediente activo, podrían colocarse en una cápsula absorbible más grande o introducirse en un comprimido más grande 106. Alternativamente, como se muestra en la figura 9, dos o más ingredientes activos podrían formularse cada uno de ellos como partículas encapsuladas 108A, 108B, y las partículas encapsuladas mezcladas podrían colocarse en una cápsula 110 en donde el único contacto se consigue entre los revestimientos inertes en las partículas, etc.

Existen muchos fármacos que podrían beneficiarse a través de sus combinaciones para mejorar la comodidad del paciente. Sin embargo, con muchos ingredientes activos, se presenta una cuestión referente a la interacción química. Así, varios fármacos son prescritos normalmente como comprimidos o cápsulas por separado que presentan un problema en términos de obediencia por parte del paciente, por ejemplo, la terapia triple TB, la terapia de SIDA con multifármacos, agentes anti-infecciosos, etc. Igualmente, la administración de dos o más medicamentos activos podría reducir los efectos secundarios y/o mejorar la respuesta terapéutica, lo cual a su vez permitiría un descenso en la dosificación requerida. A modo de ejemplo, se proporcionan las siguientes combinaciones:

- (1) Omeprazol¹ y análogos e isómeros. Como se ha indicado anteriormente, el omeprazol es un inhibidor de la secreción gástrica y también inhibe la absorción de ciertos fármacos/compuestos que requieren la acidez del estómago, tal como la vitamina B12, cuyo déficit se traduce en anemia perniciosa. Una combinación de B12 con omeprazol eliminaría el problema potencial.
- (2) Valacyclovir² y análogos se emplea para tratar Herpes Zoster. Es bien conocido que dos fármacos Cimetidine³ y Probenecid⁴ aumentan ambos la AUC (área por debajo de la curva) y la Cmax. Se puede construir un fármaco combinado a través de una combinación de uno o más de estos componentes para conseguir una mayor eficacia.
- (3) Enalapril⁵ y análogos e isómeros es un inhibidor de ACE empleado para el tratamiento de la hipertensión. Este fármaco ha sido utilizado con los siguientes y análogos e isómeros de agentes adrenérgicos beta-bloqueantes, metildopa, nitrato, agentes bloqueantes de calcio, hidrazínicos, Prazosin⁶ y Digoxin⁷ sin efectos secundarios clínicamente importantes. Uno o más de estos agentes se pueden combinar con Enalapril para mejorar la obediencia del paciente con hipertensión y otras enfermedades cardíacas.
- (4) Ketoconazol⁸ y análogos e isómeros se emplea para el tratamiento de infecciones fúngicas. Uno de los efectos secundarios es la reducción de testosterona. Este efecto secundario podría ser ayudado por la combinación de testosterona o uno de sus isómeros o análogos para contrarrestar el efecto secundario.
- (5) Omeprazol¹ y análogos e isómeros se emplea también en combinación con Clarithromycini para el tratamiento de úlceras. Estos dos fármacos pueden ser combinados como una dosis individual para conseguir obediencia por parte del paciente.
- (6) Tamoxifen¹⁰ y análogos e isómeros empleado en el tratamiento del cáncer de mama tiene una incidencia de +/- 30% de la retención de agua con una ganancia de peso de >5%. Esto puede constituir una consecuencia molesta para pacientes con una enfermedad incluso más perturbadora. La adición de un diurético o diurético combinado para formar una sola forma de dosificación a la hora de reducir efectos secundarios y lograr la obediencia por parte del paciente.
- (7) Isotretinoin¹¹ y análogos e isómeros empleados para el tratamiento de acné postular presenta un peligro severo en el caso de que lo tome una mujer embarazada. La incorporación de una medicación anticonceptiva oral eliminaría el potencial de embarazo mientras el periodo de medicación.
- (8) Metformin HCl¹² y análogos e isómeros son agentes hipoglicémicos que se han empleado en combinación con Sulfonilurea¹³ y análogos e isómeros para el tratamiento de diabetes de tipo 2. Estos dos agentes actúan de formas diferentes a la hora de reducir los niveles de glucosa. Una combinación sería beneficiosa para aquellos pacientes que requieren una terapia oral más agresiva para su diabetes.

Ha de observarse que ciertos fármacos combinados, incluyendo algunos de los fármacos combinados anteriormente indicados, también se pueden mezclar y envasar en una forma individual de comprimido o cápsula, cuando la interacción química no constituya un problema.

La presente invención también permite la producción rápida de medicaciones de diferente dosificación empleando el mismo ingrediente activo, y permite el desarrollo de medicaciones con tiempos de residencia más prolongados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un envase de administración de productos farmacéuticos de liberación controlada que comprende una dosis
alícuota unitaria de al menos un producto farmacéutico depositado electrostáticamente sobre una membrana ingerible
porosa, permeable o semi-permeable, siendo dicho producto farmacéutico un polvo que puede ser cargado.
- 10 2. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque
tiene un adhesivo sobre la superficie exterior de la membrana.
- 15 3. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 2, **caracterizado** porque
tiene una membrana disoluble en ácido o álcali que recubre al adhesivo.
- 20 4. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado porque dicho envase para la administración de productos farmacéuticos comprende dos o más productos
farmacéuticos depositados sobre dichas membranas y separados entre sí por una o más barreras o membranas.
- 25 5. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 2, **caracterizado** porque
el adhesivo puede ser activado en medio ácido o alcalino.
- 30 6. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque
dicha membrana comprende un material que se puede expansionar tras el contacto con ácido o álcali en el canal
alimentario, llegando a ser así más poroso.
- 35 7. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 1, que comprende dos o
más productos farmacéuticos activos (a) combinados en un solo envase de administración y (b) segregados entre sí.
- 40 8. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 7, **caracterizado** por-
que dichos ingredientes activos están segregados entre sí en una cápsula provista de compartimientos, o bien en un
comprimido, o bien encapsulados dentro de revestimientos inertes.
- 45 9. Un envase para la administración de productos farmacéuticos según la reivindicación 7 u 8, **caracterizado**
porque dichos dos o más productos farmacéuticos activos comprenden:
- 50 (a) Cetoconazol y testosterona o
- (b) Valacylovir y uno o ambos de Cimetidina y Probenecid o
- 55 (c) Enalapril y un agente adrenérgico beta-bloqueante, metildopa, nitrato, un agente bloqueante del calcio,
hidrazina, Prazoxin o Digoxin,
- (d) Omeprazol y B12 o
- (e) Omeprazol y Clarithromycin, o
- 60 (f) Tamoxifen y un diurético o
- (g) Isotretinoína y un anticonceptivo oral o
- 65 (h) Metformin HCl y Sulfonilurea.

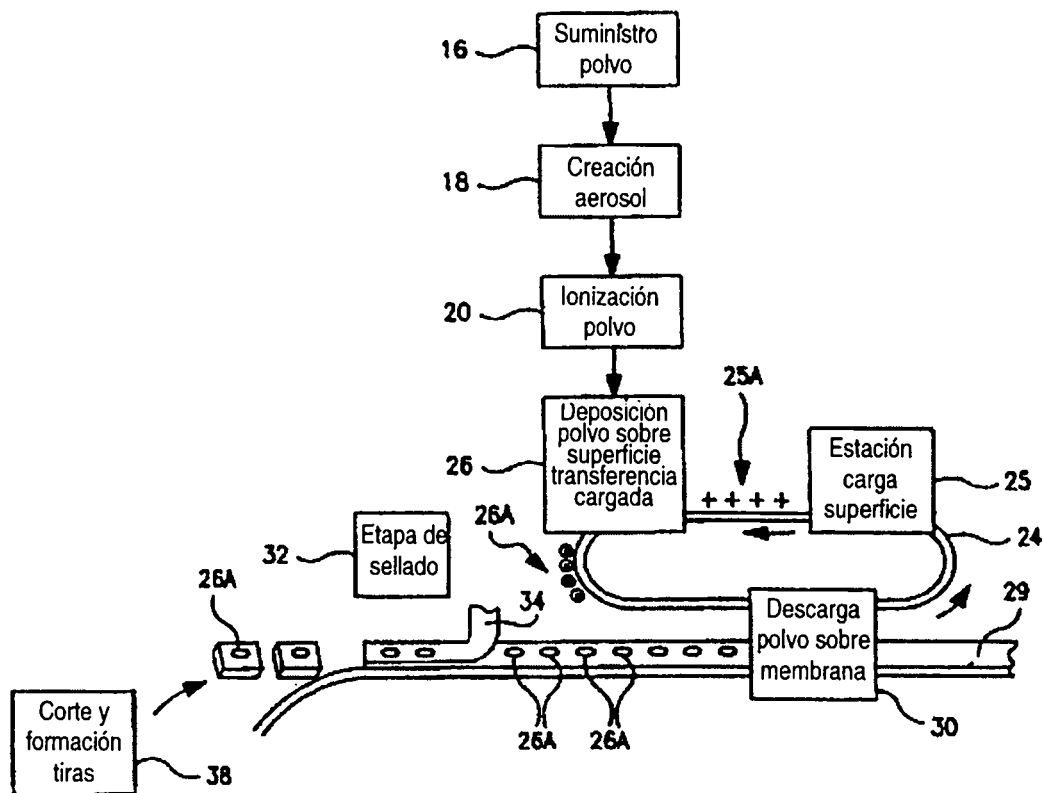


FIG. 1

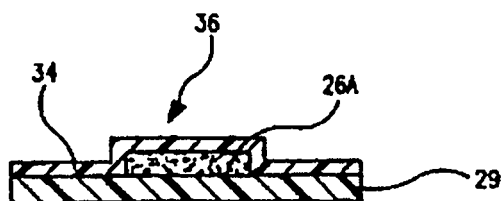


FIG. 2

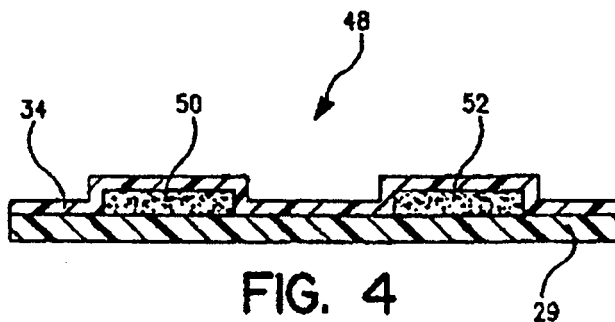


FIG. 4

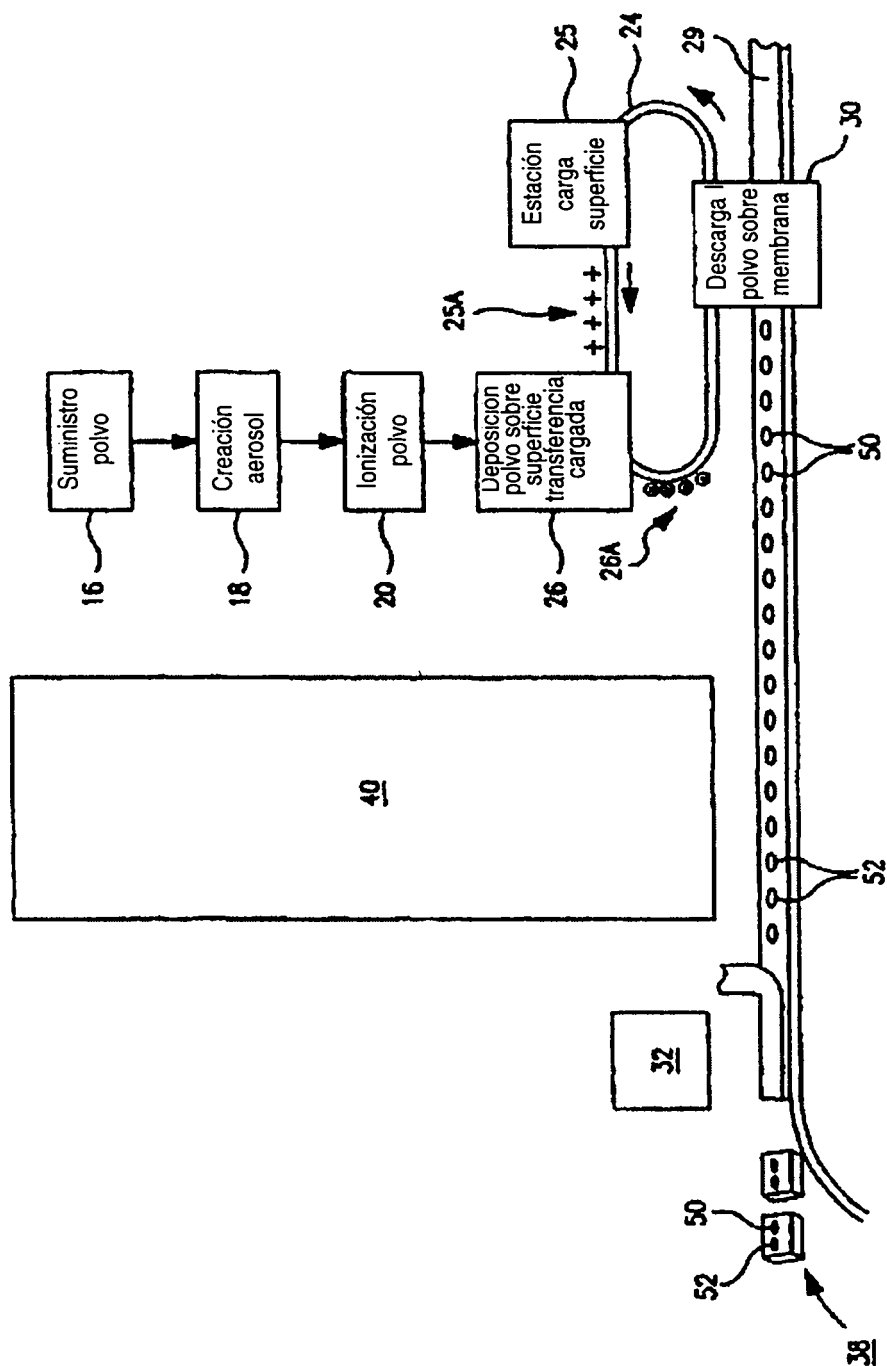


FIG. 3

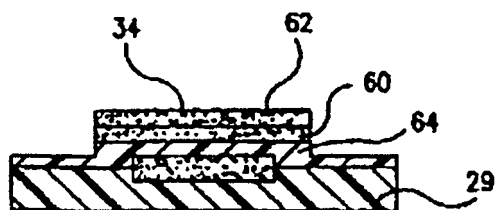


FIG. 5

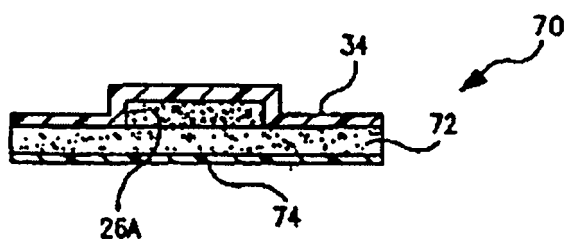


FIG. 6

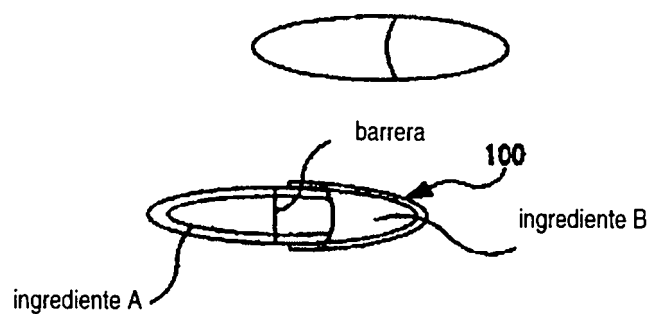


FIG. 7

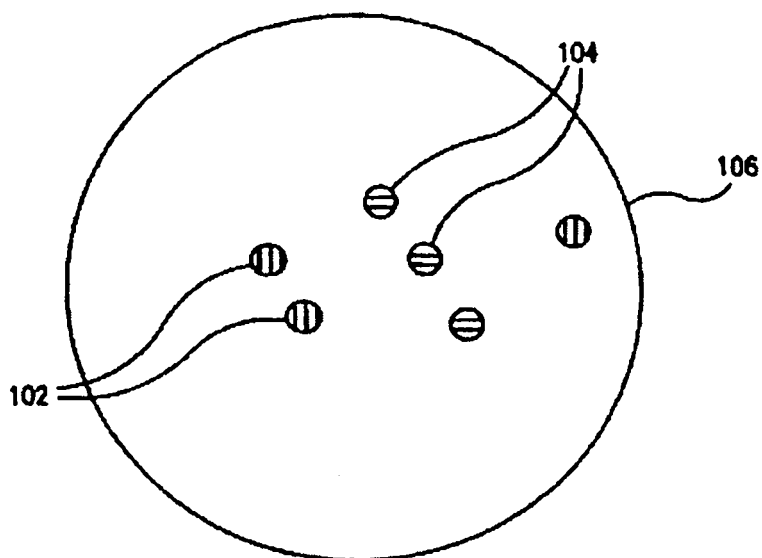


FIG. 8

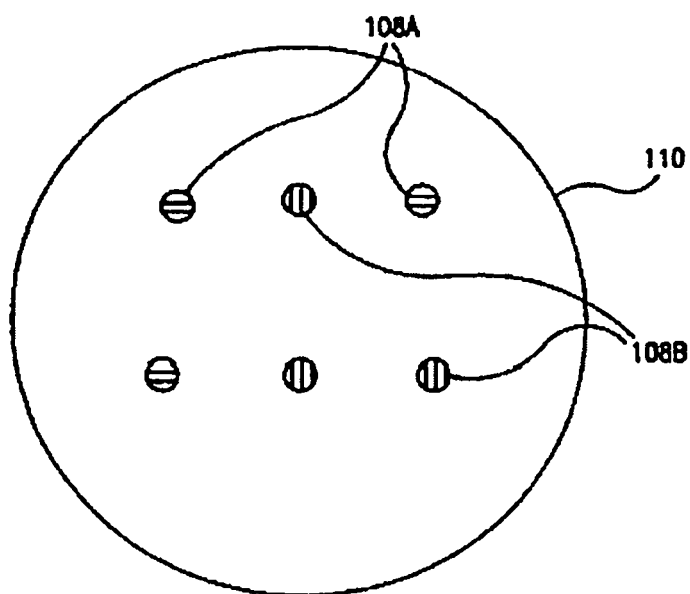


FIG. 9