

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 396**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01901869 .6**

96 Fecha de presentación: **08.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1253910**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.11.2002**

54 Título: **Sistema de suministro de fármacos por difusión/bombeo osmótico combinados**

30 Prioridad:

14.01.2000 US 483282

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**OSMOTICA KERESKEDELMI ÉS SZOLGÁLTATÓ
KFT (100.0%)
Tölgyfa utca 24 IV/B
1027 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

FAOUR, JOAQUINA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 396 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

Sistema de suministro de fármacos por difusión/bombeo osmótico combinados.

5 **OBJETO DE LA INVENCION**

Esta invención concierne a un dispositivo de suministro para la liberación controlada de agentes activos a un ambiente de uso. Más específicamente, la invención concierne un dispositivo para la liberación de agentes activos a lo largo de un prolongado y extenso período de tiempo. El dispositivo de liberación controlada comprende un núcleo expansible de polímero hidrofílico, localizado sustancialmente en el centro de la forma de dosificación y rodeado por una composición del o los agente(s) activo(s) a ser liberado(s). Una novedosa membrana de doble función permite la liberación del o los agentes activos mediante la combinación de los mecanismos de difusión y bombeo osmótico.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los dispositivos osmóticos han demostrado su utilidad en la liberación de agentes activos beneficiosos, tales como medicamentos, nutrientes, productos alimenticios, pesticidas, herbicidas, germicidas, alguicidas, reactivos químicos y otros, a un ambiente de uso, de una manera controlada durante un período prolongado de tiempo. Los dispositivos conocidos incluyen tabletas, píldoras y cápsulas.

Varios logros han sido realizados en el arte para mejorar la liberación de productos insolubles o ligeramente insolubles a un ambiente de uso. El arte previo se ha focalizado en el desarrollo de nuevas membranas que liberan agentes activos por difusión y/o bombeo osmótico.

La patente US 4,235,236 otorgada a Theeuwes describe un dispositivo osmótico que libera droga por la combinación de los mecanismos de difusión y bombeo osmótico. El dispositivo comprende una pared microporosa que rodea un compartimento que contiene un agente activo y un miembro expansible. El miembro expansible consiste en una película semipermeable, flexible o expansible que rodea un componente seleccionado del grupo consistente en un soluto osmóticamente efectivo, una dupla generadora de gas y un polímero hinchable. La pared externa del dispositivo está formada de un material microporoso a través del cual el agente activo es liberado. Esta patente no describe la inclusión de un pasaje en la pared externa que provea la liberación por bombeo osmótico y difusión. Aunque la solución propuesta por la patente US 4,235,236 permite la liberación de un agente activo a una velocidad constante, la llamada liberación de orden cero, requiere la fabricación de una película elástica que separa el componente expansible de la composición que comprende al agente activo. El proceso de adhesión entre dicha membrana y dicha composición que comprende al agente activo requiere complicados pasos de proceso que hacen que la formulación sea muy costosa.

La patente US 4,327,725 otorgada a Cortese y Theeuwes describe un dispositivo osmótico que comprende una pared semipermeable que rodea dos capas, una capa que contiene un agente activo y otra que contiene un hidrogel expansible. Un pasaje en la pared comunica la capa con agente activo con el ambiente de uso. La patente describe el uso de acilato de celulosa como el material de la membrana semipermeable.

Las patentes US 5,612,059 y US 5,698,220 otorgadas a Cardinal y col. describen el uso de membranas asimétricas en dispositivos de liberación. Estas membranas pueden ser permeables, semipermeables, perforadas o no perforadas y pueden entregar sustancias activas mediante los mecanismos de difusión y bombeo osmótico. Estas patentes también describen la formación de membranas asimétricas con acetato de celulosa 398-10 de Eastman.

Las patentes EP 636366 y EP 553392 describen una composición con agente activo recubierta con una dispersión acuosa de polímero acrílico plastificado, que está sujeto a un proceso particular de curado. La formulación de liberación controlada descripta en estas aplicaciones presenta un perfil de disolución estable a pesar de su exposición a diversas condiciones de almacenamiento.

La patente US 5,543,155 otorgada a Fekete y col. describe un núcleo de una composición farmacéutica de liberación controlada rodeado por una pared que comprende un copolímero de metacrilato de amonio que es permeable a moléculas de bajo peso molecular (PM). Esta composición farmacéutica de liberación controlada contiene un compuesto farmacéutico activo e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como el polímero hidrofílico. Osmoagentes de bajo peso molecular no son incorporados a esta composición. Las tabletas que contienen un núcleo bicapa son preparadas con una capa de polímero hidrofílico que comprende HPMC de alto peso molecular que tiene una viscosidad mayor de 1000 cP en solución acuosa al 2%.

La patente US 5,543,155 también describe varias combinaciones de Eudragit™ RL (películas fácilmente permeables) y Eudragit™ RS (películas no fácilmente permeables). Sin embargo, el uso de una membrana permeable sola no permite la inclusión de un agente osmótico de bajo peso molecular en la composición farmacéutica del núcleo de la tableta (por ejemplo, cloruro de potasio, tartrato de sodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, etc.). Esto limita la versatilidad del dispositivo a la liberación de agentes activos que requieren una significativa absorción de líquido para lograr una liberación efectiva y constata de la solución o suspensión del agente activo desde el dispositivo. Los

dispositivos osmóticos que tienen un núcleo bicapa, una capa que contiene el agente activo y la otra capa conteniendo un placebo hinchable, rodeado por una membrana semipermeable, poseen desventajas significativas. La capa placebo consiste principalmente de un polímero hinchable y/o un hidrogel que, mientras absorbe fluido desde el ambiente de uso, se expande y ejerce presión sobre la capa que contiene el agente activo produciendo la liberación del mismo a través del pasaje de la pared. El arte previo enseña que la perforación de la membrana semipermeable necesita ser llevada a cabo selectivamente en la cara de la membrana que está adyacente a la capa que contiene el agente activo. De hecho, si la membrana está perforada adyacente a la capa de placebo, el agente activo no será liberado. Si se llevan a cabo dos perforaciones, una adyacente a la capa con agente activo y la otra adyacente a la capa de polímero hinchable (capa de "empuje"), ambos, el agente activo y el polímero hinchable son liberados, resultando en la pérdida del efecto de "empuje". Consecuentemente el dispositivo actuará como una simple bomba osmótica que no permitirá la liberación de la carga completa de agente activo de la forma de dosificación. La selección precisa de cuál porción de la membrana debe ser perforada requiere el uso de colores o codificación por formas para distinguir las capas, así como un meticuloso manejo de los dispositivos. La manipulación de los dispositivos requiere la utilización de equipamiento electrónico sofisticado y costoso que sea capaz de reconocer las diferentes capas del núcleo de la tableta.

La patente US 5,543,155 también describe la perforación de la membrana adyacente a ambas capas del núcleo; sin embargo, para prevenir la pérdida de la capa de "empuje" se requiere la utilización de un polímero (HPMC) específicamente de alto peso molecular, dejando de lado un número significativo de polímeros hidrofílicos disponibles, los cuales no son aptos para ser utilizados en estos dispositivos.

La patente US 5,516,527 otorgada a Curatolo describe un dispositivo que puede incluir un pasaje preformado y múltiples poros. El dispositivo requiere la formación de un recubrimiento en fase separada que a la larga forma una membrana porosa.

Mientras que el arte previo describe una amplia variedad de dispositivos osmóticos, no se ha encontrado un único dispositivo que pueda ser aplicado en general y, de hecho, la mayor parte de los dispositivos conocidos son diseñados para operar dentro de un rango relativamente estrecho de condiciones. Por ejemplo, una primera formulación de un dispositivo osmótico puede ser generalmente útil para liberar componentes "poco solubles" a "moderadamente solubles" en agua, al ambiente de uso pero, la misma formulación necesitará cambios drásticos para liberar un componente "muy soluble" en agua y viceversa. Además, los dispositivos de difusión controlada son generalmente útiles para liberar al ambiente de uso compuestos "moderadamente solubles" a "muy solubles" pero no "poco solubles" en agua. Por estas razones subsiste la necesidad de disponer de un dispositivo de liberación capaz de liberar componentes que tengan solubilidades muy diferentes en el ambiente de uso sin que por ello se requiera una dramática reformulación del dispositivo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un dispositivo de liberación controlada para sustancias activas que comprende una membrana externa de liberación dual que tiene por lo menos un pasaje preformado y múltiples microporos, donde el dispositivo libera el agente activo mediante una combinación de difusión y bombeo osmótico. El al menos un pasaje puede esta localizado en cualquier lugar de la membrana de liberación dual.

La presente invención también provee un dispositivo de liberación controlada que tiene un núcleo localizado aproximadamente en el centro que comprende un polímero hidrofílico expansible y, opcionalmente, un osmoagente. Dicho núcleo está rodeado por una composición que comprende al menos un agente activo y preferiblemente un osmoagente y/o un osmopolímero. Durante la operación en un ambiente de uso, el núcleo hidrofílico se embebe con el fluido y aumenta en volumen, forzando la liberación del o los agentes activos bien a través de los poros de la membrana por difusión y/o a través del pasaje por efecto del bombeo osmótico.

La invención también provee un dispositivo terapéutico para la liberación de agentes farmacéuticamente activos, que varían en solubilidad desde drogas poco solubles a muy solubles, en una proporción controlada, continua y aproximadamente constante, preferiblemente de orden cero, a lo largo de un prolongado período de tiempo.

La invención también provee una unidad de dosificación más pequeña que la usual que libera compuestos activos por difusión a través de toda la superficie del dispositivo. De esta manera, la porción de la membrana que libera compuesto activo es el doble de la de los dispositivos bicapa convencionales.

La invención también provee un dispositivo de liberación controlada que contiene un osmoagente de alto o bajo peso molecular dentro del núcleo del dispositivo, lo cual permite que el dispositivo absorba grandes cantidades de fluido, libere un mayor rango de agentes activos sin depender de sus solubilidades y libere los agentes activos por difusión y/o bombeo osmótico.

El dispositivo de la presente invención puede opcionalmente estar provisto con una cubierta externa que comprende uno o más agentes activos para su liberación inmediata al ambiente de uso.

El agente activo en la capa externa puede ser el mismo o diferente del agente activo presente en la composición que se encuentra inmediatamente rodeando el núcleo.

De acuerdo con lo expresado, un aspecto de la presente invención provee un dispositivo para la liberación controlada de agentes activos al ambiente de uso, donde el dispositivo comprende:

- a) un núcleo localizado aproximadamente en el centro del dispositivo y que comprende por lo menos un polímero hidrofílico expansible y opcionalmente un osmoagente, siendo el núcleo capaz de absorber y/o de embeber los fluidos desde un ambiente de uso;
- b) una composición que rodea y está en contacto con el núcleo y que comprende por lo menos una sustancia activa y, un osmoagente y/o un osmopolímero;
- c) una membrana que rodea y está en contacto con la composición y que comprende una mezcla de acilato de celulosa, un copolímero de una sal de metacrilato y un plastificante, donde la membrana permite la liberación de por lo menos una sustancia activa a través de la combinación de la difusión y el bombeo osmótico; y
- d) por lo menos un pasaje preformado y una pluralidad de microporos en la membrana que comunican la composición con el exterior del dispositivo.

Los agentes activos pueden incluir compuestos tales como agentes biológicamente o farmacológicamente activos, medicamentos, nutrientes, productos alimenticios, insecticidas, pesticidas, herbicidas, germicidas, alguicidas, fungicidas, reactivos químicos, sustancias reguladoras del crecimiento, agentes antiparasitarios, esterilizantes sexuales, promotores de fertilidad, biocidas, plaguicidas, desinfectantes, antioxidantes, promotores del crecimiento vegetal, conservadores, agentes fermentativos, inhibidores de la fertilidad, purificadores del aire, atenuadores de microorganismos, catalizadores, alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, cosméticos, vitaminas y otros agentes que benefician el ambiente de uso.

Realizaciones preferidas de la invención incluyen aquellos donde la sustancia activa es farmacológicamente o biológicamente activa o donde el ambiente de uso es el tracto gastrointestinal (GI) de un mamífero.

Otras realizaciones preferidas del dispositivo de la invención son utilizados en ambientes que incluyen ambientes tales como el oral, ocular, nasal, vaginal, glandular, tracto gastrointestinal, recto, cervical, intrauterino, arterial, venoso, ótico, sublingual, dermal, epidermal, subdermal, bucal, bioadhesivo, de implantes, de mucosas, y otros ambientes similares. Más ampliamente, puede ser utilizado en acuarios, establecimientos industriales, laboratorios, hospitales, plantas químicas y otras instalaciones.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes para aquellos expertos en el arte de acuerdo con la siguiente descripción, y los ejemplos que la acompañan.

Las realizaciones preferidas de la invención son aparentes en la reivindicaciones dependientes.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras están incorporados como forma de ilustración solamente y por ello no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Las figuras no están dibujadas a escala.

Fig. 1-a: representa una vista en corte de un dispositivo oral de acuerdo con la presente invención.

Fig. 1-b: representa una vista en corte del dispositivo de la Fig. 1-a, donde el núcleo se ha expandido por la toma de fluido.

Figs. 2 a 4: ejemplifican diagramas de liberación del agente activo con el uso del dispositivo de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La figura 1-a muestra un dispositivo (1) de forma de dosificación oral que comprende un núcleo (2) de localización aproximadamente central que contiene una composición de polímero hidrofílico expansible capaz de absorber o embeber fluidos. El núcleo (2) está rodeado por y en contacto con una capa (3), que comprende por lo menos un agente activo y opcionalmente un soluto osmóticamente efectivo. La capa (3) está rodeada por y en contacto con una pared (4) que tiene poros (no mostrado) y un pasaje preformado (5). El dispositivo libera el agente activo por difusión y bombeo osmótico. Preferiblemente la pared (4) es fisiológicamente inerte y conserva su integridad física y química durante la liberación de los agentes activos contenidos en la capa (3).

El o los agentes beneficiosos de la capa (3) son generalmente liberados del dispositivo de liberación (1) como se describe a continuación: el fluido es embebido del ambiente a través de la membrana (4) hacia el interior del dispositivo (1). Luego el fluido impregna la capa (3). El núcleo (2) hidrofílico embebe el fluido y se hincha empujando la solución o suspensión acuosa formada en la capa (3) hacia la membrana (4). El agente beneficioso es liberado desde la forma de dosificación por difusión molecular a través de la membrana (4) y/o por bombeo osmótico a través del pasaje (5) en la membrana.

La figura 1-b muestra el dispositivo de la figura 1-a en operación liberando el agente activo de la capa (3). Durante la operación, la composición de polímero hidrofílico del núcleo (2) absorbe fluido que entra al dispositivo (1) a través de la pared (4) y se hincha o expande. La figura 1-b representa el núcleo agrandado empujando al agente activo a través de la pared y el pasaje.

Preferiblemente la capa rodea completamente al núcleo expansible, logrando así promover la difusión isotrópica y con ello proveer un perfil de liberación de aproximadamente orden cero.

La inclusión de un núcleo expansible de polímero hidrofílico con localización aproximadamente central en el presente dispositivo permite la liberación del agente activo por difusión isotrópica, lo cual provee una velocidad de liberación constante, o sea un perfil de liberación cercano al orden cero. El proceso de difusión isotrópica provee un perfil de liberación cercano al deseado perfil de liberación de orden cero mientras que la difusión anisotrópica provee un perfil de liberación con una liberación inicial acelerada.

La fracción de agente activo que es liberada por difusión o por bombeo osmótico depende, generalmente, de la difusión del agente activo a través de la pared (4) y/o de la solubilidad del agente activo. Cuando el agente beneficioso es escasamente soluble en agua y es de lenta difusión, la suspensión acuosa de la composición de la capa (3) es principalmente liberada al ambiente de uso a través de por lo menos uno de los pasajes (5) de la pared, de una manera controlada durante un prolongado período de tiempo. En el caso de los agentes activos solubles en agua, el incremento en la concentración del agente activo en la solución adyacente a la membrana (4) provocará la liberación del agente activo por difusión. Además, el hinchamiento del polímero hidrofílico expansible del núcleo contribuye a que se complete la liberación de la solución a una velocidad sustancialmente constante, minimizando la resistencia a la difusión de la capa límite.

Tal como es utilizado en la presente invención, los términos "muy soluble", "bastante soluble", "soluble", "moderadamente soluble", "poco soluble", "muy poco soluble" e "insoluble" se identifican con los términos definidos en U.S.P. 23rd como sigue:

Término	Solubilidad del componente en agua (partes de solvente por partes de componente)
Muy soluble	< 1
Bastante soluble	1 – 10
Soluble	10 - 30
Moderadamente soluble	30 – 100
Poco soluble	100 – 1,000
Muy poco soluble	1,000 – 10,000
Prácticamente insoluble o insoluble	> 10,000

La formulación del presente dispositivo de liberación puede ser cambiada para permitir la liberación de agentes activos poco solubles, casi solubles y muy solubles, de acuerdo con los procedimientos detallados mas abajo. Los siguientes procedimientos son aplicables a aspectos del dispositivo de liberación concernientes a su utilización en un ambiente acuoso.

Para agentes activos poco solubles en agua, tales como el alopurinol, amoxicilina, aspirina, cefazolina, cimetidina, hidroclorotiazida, nifedipina y cisaprida monohidrato, el agente activo es liberado preferentemente a través del pasaje preformado. El núcleo comprende, preferentemente, un polímero hidrofílico expansible, tal como HPMC, metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na) y óxidos de poli(alquileno) y/o un osmoagente tal como el cloruro de sodio, manitol, dextrosa, tartrato de sodio y acetato de sodio. La capa que rodea y está en contacto con el núcleo comprende, preferiblemente, la sustancia activa, un osmopolímero y un osmoagente. La pared que rodea y está en contacto con la capa que contiene el agente activo, preferiblemente comprende un éster de celulosa, tal como el acetato de celulosa, propionato de celulosa y butirato-acetato de celulosa, un copolímero de poli(metacrilato), tal como copolímero de poli(metacrilato de amonio) y copolímero (acrilato de etilo)-(metacrilato de metilo)-[(metacrilato de etil (trimetilamonio)] y un plastificante tal como PEG 400, PEG 6000, triacetina y glicerina. El éster de celulosa, el copolímero de poli(metacrilato) y el plastificante están presentes, preferiblemente, en una relación de 0.1 – 99.8% en peso del éster de celulosa: 0.1 – 99.8% en peso del copolímero de poli(metacrilato): 0.1 – 25% en peso de plastificante. Para agentes activos muy solubles en agua, tales como meperidina HCl, buspirona HCl, diltiazem HCl, oxibutinina HCl, ranitidina HCl, pseudofedrina HCl y venlafaxina HCl, el agente activo es liberado tanto a través del pasaje preformado como de los microporos de la pared. El núcleo comprende, preferentemente, un polímero hidrofílico expansible y un osmoagente. La capa que rodea y está en contacto con el núcleo preferiblemente comprende la sustancia activa, y un polímero expansible hidrofílico y un osmoagente. La capa que rodea y está en contacto con la capa que contiene la sustancia activa comprende preferiblemente, un éster de celulosa, un copolímero de poli(metacrilato) y un plastificante.

Para sustancias activas moderadamente solubles en agua, tales como la cafeína, ciprofloxacina HCl, maleato de enalapril y metronidazol, el agente activo es liberado tanto a través del pasaje preformado como de los microporos de la pared. El núcleo comprende, preferiblemente, un polímero hidrofílico expansible y un osmoagente. La capa que rodea y está en contacto con el núcleo comprende, preferiblemente, una sustancia activa, un osmopolímero y un osmoagente. La pared que rodea y está en contacto con la capa que contiene al agente activo comprende, preferiblemente, un éster de celulosa, un copolímero de poli(metacrilato) y un plastificante. El éster de celulosa, el copolímero de poli(metacrilato) y el plastificante están presentes, preferiblemente, en una relación de 0.1 – 99.8% en peso del éster de celulosa: 0.1 – 99.8% en peso del copolímero de poli(metacrilato): 0.1 – 25% en peso de plastificante.

Los microporos de la pared no son formados por medios mecánicos. Los microporos se forman durante la preparación de la pared o durante la exposición a los fluidos en el ambiente de uso pretendido. Los métodos de preparación de la pared cuando los microporos se forman en el ambiente de uso son muy conocidos y están descritos en las patentes US 3,845,770, US 3,916,899, US 4,063,064, US 4,088,864, US 4,816,263, US 4,200,098, US 4,285,987 y US 5,912,268 entre otras.

Los polímeros hidrofílicos hinchables adecuados para la manufactura del núcleo (2) incluyen polímeros hidrofílicos que interactúan con el agua y/o con fluidos biológicos acuosos y que se hinchan y retienen agua en su estructura. El núcleo se expande, preferiblemente entre 2 a 50 veces su volumen inicial. Los polímeros son, preferentemente, muy poco entrecruzados. Los polímeros no entrecruzados preferentemente no se disolverán en agua y mantendrán la integridad física. Los polímeros son de origen animal, vegetal o sintético. Los polímeros hidrofílicos adecuados para la manufactura del núcleo de la invención incluyen, preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosas (viscosidad entre 3 a 100,000 cP, medida en solución al 2% p/v), etilcelulosas (viscosidad entre 3 a 110 cP, medida en solución al 5% p/v), metilcelulosas (viscosidad entre 10 a 10,000 cP, medida en solución al 2% p/v), hidroxipropilcelulosas (peso molecular promedio general alrededor de 80,000 a 1,150,000), hidroxietilcelulosas (viscosidad entre 2 a 21,000 cP, medida en solución al 2% p/v), carboximetilcelulosas (viscosidad entre 5 a 4,000 cP, medida en solución al 1% p/v), óxidos de polialquilenos que pueden incluir homopolímeros de óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de butileno y copolímeros de los mismos.

Los óxidos de polialquilenos que se utilizan preferentemente en la presente invención tienen un peso molecular promedio de alrededor de 1,000,000 a 2,000,000 (viscosidad entre 400-800 a 2,000-4,000 cP, medida en solución al 2% p/v) o un peso molecular promedio de alrededor de 4,000,000 a 8,000,000 (viscosidad entre 1,650-5,500 a 10,000-15,000 cP, medida en solución al 1% p/v).

La membrana, o pared, (4) de acuerdo con esta invención comprende, preferiblemente, una mezcla de ésteres de celulosa (EC), copolímeros de sales de metacrilato (CM) y un plastificante (P). El agente activo es liberado de una manera controlada a través de la membrana (4) mediante mecanismos combinados de difusión y bombeo osmótico. La relación EC:CM:P es, preferiblemente, aproximadamente 1-99% en peso de EC : aproximadamente 84-0.5% en peso de CM : aproximadamente 15-0.5% en peso de P. La relación de estos ingredientes es variada para controlar la liberación de los agentes activos para que sea predominantemente por difusión a través de la membrana (4) a predominantemente por bombeo osmótico a través del pasaje (5) y combinaciones de ellos.

Esteres de celulosa representativos útiles en la membrana de la invención incluyen acilatos de celulosa, alcanilatos de mono, di y tricelulosa, aroilatos de mono, di y tricelulosa, propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, triacilatos de celulosa tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa, diacilatos de celulosas tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa y combinaciones de las mismas y de otros ésteres de celulosa utilizados por aquellos con conocimiento en el arte de la preparación de membranas y dispositivos de liberación controlada.

Los copolímeros de sales de poli(metacrilatos) utilizados en la manufactura de la membrana (4) son preferiblemente insolubles en agua y en fluidos digestivos pero, las películas hechas con dichos compuestos son preferiblemente permeables a las sustancias disueltas en diferentes grados. Los copolímeros preferidos incluyen: el copolímero de poli(metacrilato de amonio) RL (Eudragit™ RL), el copolímero de poli(metacrilato de amonio) del tipo A-USP/NF, el copolímero de poli(aminoalquil metacrilato) del tipo RL-JSP I y el copolímero acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de etil(trimetilamonio) (1:2:0.2) de 150,000 de PM. Otros polímeros preferidos incluyen (Röhm Pharma, Weiterstadt): Eudragit™ RS 100: polímero sólido, Eudragit™ RL 12.5: solución al 12.5% en solvente, Eudragit™ RL 30 D: dispersión acuosa al 30% y otros productos equivalentes.

Los siguientes copolímeros de poli(metacrilatos de amonio) pueden también ser utilizados: copolímero de metacrilato de amonio RS (Eudragit™ RS), copolímero de poli(metacrilato de amonio) del tipo B-USP/NF, el copolímero de poli(aminoalquil metacrilato) del tipo RSL-JSP I y el copolímero acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de etil(trimetilamonio) (1:2:0.1) de 150,000 de PM. Polímeros más preferidos incluyen (Röhm Pharma, Weiterstadt): Eudragit™ RS 100: polímero sólido, Eudragit™ RS 12.5: solución al 12.5% en solvente, Eudragit™ RS 30 D: dispersión acuosa al 30% y otros productos equivalentes. Eudragit™ RL es, sin dificultad, permeable al agua

mientras que, Eudragit™ RS es dificultosamente permeable al agua. Empleando mezclas de ambas Eudragit™, RL y RS, se preparan membranas que tienen el grado deseado de permeabilidad.

La porosidad de la pared variará de acuerdo a su composición. Una pared altamente porosa es preferiblemente usada para liberar sustancias activas muy poco solubles. Una pared altamente porosa proveerá una liberación más rápida de la droga que una pared muy poco porosa. Una pared muy poco porosa se utilizará, preferentemente, para liberar sustancias activas muy solubles. Una pared moderadamente porosa es utilizada, preferiblemente, para liberar sustancias activas moderadamente solubles. Una pared moderadamente porosa proveerá una liberación más rápida de la droga que una pared muy poco porosa.

Los plastificantes que pueden ser utilizados en la membrana de la invención incluyen todos aquellos que son generalmente incorporados en los revestimientos poliméricos de los dispositivos de liberación. Los plastificantes generalmente mejoran las propiedades mecánicas e incrementan la flexibilidad de la película polimérica. Los plastificantes generalmente reducen las fuerzas intermoleculares cohesivas y aumentan la movilidad de las cadenas poliméricas reduciendo entonces las interacciones polímero-polímero. Esta acción es responsable por los cambios en las propiedades de los polímeros y películas, de ahí que tal reducción de la Tg (temperatura de transición vítrea) o temperatura de ablandamiento y del módulo elástico, incrementan la flexibilidad del polímero, facilitando así el proceso de formación de la membrana o película. El plastificante farmacéutico preferido es no tóxico y no irritante, tiene una reducida tendencia a migrar, extrudarse o volatilizarse y tiene una buena miscibilidad con el polímero de la película. Los plastificantes que son usados en la pared de la presente invención incluyen, por ejemplo, acetil trietil citrato, acetil tributil citrato, trietil citrato, monoglicéridos acetilados, glicerol, polietilenglicol, triacetina, propilenglicol, dibutil ftalato, dietil ftalato, isopropil ftalato, dimetil ftalato, dactil ftalato, dibutil sebacato, dimetil sebacato, aceite de castor, monoestearato de glicerol, aceite de coco fraccionado y otros. Se utiliza, preferentemente, polietilenglicol, por ejemplo PEG 400, el cual está disponible de proveedores como Aldrich, Sigma Chemical Co. y otros.

Los plastificantes adecuados también incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes del tipo ésteres, ésteres glicólicos, polipropilenglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes del tipo ésteres de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden también incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, y otros compuestos polietilenglicoles, monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutilsebacato, acetiltributylcitrato, trietil acetato, acetil trietil citrato, tributil citrato y alil glicolato. Todos estos plastificantes están comercialmente disponibles a partir de proveedores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También está contemplado y dentro de la visión de la invención, que una combinación de plastificantes pueda ser utilizada en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos por una variedad de métodos, tales como los descritos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*) J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

El pasaje (5) en la membrana (4) que conecta el interior del dispositivo de liberación (1) con el exterior, permite la liberación del agente activo al ambiente de uso. Ejemplos de pasajes incluyen un orificio, agujero, hueco, apertura y semejantes, a través de los cuales el agente activo es liberado. La perforación mecánica, la perforación por láser o cualquier otro método conocido por el experto en el arte de nivel medio es utilizado para formar el pasaje. Si bien el dispositivo osmótico (1) es mostrado con un solo pasaje (5), un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más pasajes, incluyendo dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más pasajes. El uno o más pasajes son formados en cualquier lugar del dispositivo de liberación. Las dimensiones máxima y mínima preferidas del pasaje están descritas en la patente US 3,845,770 (AR 199,301).

El dispositivo de la presente invención puede, opcionalmente, incluir una cubierta externa que comprende un agente activo para liberación inmediata al ambiente de uso. Materiales útiles para la cubierta externa incluyen polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG), hidroxipropil etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, copolímero de dimetilaminoetil metacrilato-éster del metacrilato ácido, gomas de polisacáridos solubles tales como carragenina, tragacanto, pectina, guar, combinaciones de las mismas y otros materiales adecuados conocidos por aquellos expertos en el arte de nivel medio. La capa externa es disuelta, erosionada o completamente removida en el ambiente de uso. El agente activo comprende alrededor de 0.1 a 99.9 % en peso de la cubierta externa.

La capa (3) representada en la fig. 1-a incluye una composición que comprende un agente activo y, opcionalmente, otros materiales como se ha mencionado aquí. La cantidad de agente activo puede variar entre 0.10 y 99.9 % en peso de la capa (3). La cantidad preferida de agente activo en la capa (3) puede variar de acuerdo al agente activo empleado.

Los compuestos osmóticamente efectivos, tales como los agentes osmóticos o los osmoagentes que son capaces de ser total o parcialmente solubilizados en el fluido pueden ser agregados a la capa (3). Los osmoagentes o compuestos osmóticamente efectivos son, generalmente, solubles en el fluido que entra en el dispositivo a través de

la pared (4) creando un gradiente de presión osmótica a través de la pared. El fluido y los componentes de la capa (3) usualmente formarán una solución o suspensión que comprende el agente activo que debe ser liberado. Ejemplos de osmoagentes incluyen compuestos de alto o bajo peso molecular, compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, alfa-d-lactosa monohidratada, glucosa, combinaciones de las mismas y otros materiales similares o equivalentes ampliamente conocidos por aquellos versados en el arte. Osmoagentes preferidos incluyen cloruro de potasio, tartrato de sodio, glucosa, manitol, acetato de sodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, citrato de sodio, tartrato de potasio, sorbitol, sacarosa y sus posibles combinaciones.

La capa (3) que comprende el agente activo puede también comprender un osmopolímero tal como alguno de los previamente descritos para el núcleo (2), preferentemente óxidos de polialquilenos y más preferiblemente óxidos de polialquilenos con un peso molecular promedio entre alrededor de 100,000 y 8,000,000.

El dispositivo de liberación de la invención ventajosamente requiere menor cantidad de osmoagente, osmopolímero o agente osmóticamente efectivo para liberar la sustancia activa que la cantidad requerida de la misma sustancia en dispositivos osmóticos semejantes. Consecuentemente, el presente dispositivo de liberación contiene una mayor cantidad relativa de carga de la sustancia activa y es, generalmente, más pequeño y liviano que otros dispositivos del mismo tipo. En un aspecto preferido de la invención, el porcentaje de sustancia activa presente en la totalidad del dispositivo está en el rango de alrededor de 0.1% a 99% con respecto al total del peso del dispositivo.

El dispositivo de liberación de la invención puede también comprender adsorbentes, antioxidantes, agentes con capacidad buffer, colorantes, saborizantes, endulzantes, antiadherentes para tabletas, aglutinantes para tabletas, diluyentes para tabletas y cápsulas, excipientes para compresión directa de tabletas, desintegrantes para tabletas, deslizantes para tabletas, lubricantes para tabletas, opacantes para tabletas o cápsulas y/o agentes de pulido para tabletas.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "agente alcalinizante" significa los compuestos utilizados para proveer medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina y otros conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "agente acidificante" significa los compuestos utilizados para proveer medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, ácido acético, aminoácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxiaácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido nítrico y otros conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "adsorbente" significa un agente capaz de mantener otras moléculas en su superficie mediante medios físicos o químicos (quimioadsorción). Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, carbón en polvo y carbón activado y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "antioxidante" significa agente que inhibe la oxidación y por ello es utilizado para prevenir el deterioro de las preparaciones por los procesos oxidativos. Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, vitamina E, hidroxibutil anisol, hidroxibutil tolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldeído sulfocilato de sodio, metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "agente con capacidad buffer" significa los compuestos que resisten a cambios en el pH por dilución o adición de ácidos o bases. Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, citrato de sodio anhidro y dihidratado y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "endulzante" significa un componente que provee gusto dulce a la preparación. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, aspartamo, dextrosa, manitol, sacarina de sodio, sorbitol, sacarosa, fructosa y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término "antiadherentes para tabletas" significa los agentes que evitan la adhesión de los ingredientes de la formulación de la tableta por ejemplo a los punzones de las máquinas compresoras durante la producción. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, gliceril behenato, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido

esteárico, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

5 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “aglutinantes para tabletas” significa las sustancias que causan la adhesión de las partículas de polvo en la granulación de la tableta. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, acacia, ácido algínico, tragacanto, carboximetilcelulosa de sodio, poli(vinilpirrolidona), azúcar compresible (ej. NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

10 Cuando se necesita se pueden incluir en el presente dispositivo osmótico otros agentes aglutinantes. Ejemplos de los agentes aglutinantes incluyen almidón, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, bentonita, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC F68, PLURONIC F127), colágeno, albúmina, gelatina, celulosas en solventes no acuosos y sus combinaciones y sustancias semejantes. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilén-sorbitan, óxido de polietileno, celulosa microcristalina, poli(vinilpirrolidona) y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

15 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “diluyentes para tabletas y cápsulas” o “sustancias de relleno” significan sustancias inertes utilizadas para completar lo necesario para obtener el granel, las propiedades de deslizamiento y las características de compresión deseadas en la preparación de tabletas o cápsulas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, fosfato monoácido de calcio, caolín, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol y almidón y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

20 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “excipientes para compresión directa de tabletas” significa los compuestos que se usan directamente en compresión directa de las formulaciones de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, fosfato monoácido de calcio (ej. Ditab), celulosa microcristalina, lactosa para compresión directa (por ej. Tablettose™, Lactose DT) y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

25 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “deslizantes para tabletas” significa los agentes utilizados en formulaciones de tabletas y cápsulas para reducir la fricción durante la compresión de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, sílice coloidal, silicato de calcio, silicato de magnesio, hidrogel de sílice, almidón de maíz, talco y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

30 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “lubricantes para tabletas” significa las sustancias utilizadas en la formulación para reducir la fricción durante la compresión de la tableta. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, estearato de zinc y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

35 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “opacantes para tabletas o cápsulas” significa los compuestos utilizados para conseguir un recubrimiento opaco de las tabletas o de las cápsulas que provee una opacidad que puede ayudar a la estabilidad a la luz en los casos de agentes sensibles a la misma. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

40 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “agentes de pulido para tabletas” significa los compuestos utilizados para conseguir un brillo atractivo en el recubrimiento de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, cera blanca y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

45 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “desintegrantes para tabletas” significa los compuestos utilizados en formas sólidas de dosificación para promover la disgregación de la masa sólida en partículas más pequeñas que son más fáciles de dispersar o disolver. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, almidones tal como el almidón de maíz, almidón de papa, almidones pre-gelatinizados y modificados, endulzantes, tierras como bentonita, celulosa microcristalina (ej. Avicel™), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa poliacrilina de potasio (ej. Amberlite™), alginatos, almidón glicolato sódico, gomas tal como el agar, guar, frijol de algarrobo, pectina, tragacanto y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

50 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “colorante” significa los compuestos utilizados para colorear preparaciones farmacéuticas sólidas (ej. tabletas). Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, FDYC Rojo Nro. 3, FDYC Rojo Nro. 20, FDYC Amarillo Nro. 6, FDYC Azul Nro. 2, DYC Verde Nro. 5,

DYC Naranja Nro. 5, DYC Rojo Nro. 8, caramelo y óxido de hierro (negro, rojo, amarillo), otros colorantes FDYC y agentes colorantes naturales tales como el extracto de cáscara de uva, polvo rojo de carne, beta-caroteno, annato, carmina, turmerica, paprika y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

5 Tal como es utilizado en la presente invención, el término "saborizantes" significa los compuestos utilizados para conferir sabor y también aroma a las preparaciones farmacéuticas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, aceites saborizantes sintéticos y aceites saborizantes aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y demás y sus combinaciones. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceite de menta, aceite de clavo de olor, aceite de laurel, aceite de anís, eucaliptus, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de acacia. Otros saborizantes útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos incluidos el limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencia de frutas incluyendo manzanas, peras, duraznos, frutillas, frambuesa, cerezas, ciruelas, ananás, damascos y demás. Saborizantes que han sido de particular utilidad incluyen los comercialmente disponibles sabores a naranja, pomelo, 10 cerezas, goma de mascar y sus mezclas. La cantidad de agente saborizante podría depender de distintos de factores incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los saborizantes serán utilizados en cualquier cantidad deseada por el trabajador en el arte. Saborizantes particularmente preferidos son los saborizantes de pomelo y cereza y de cítricos como la naranja.

20 El sistema de liberación de la invención puede también incluir aceites tales como aceites no volátiles, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos tales como etil oleato, isopropil miristato, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. El dispositivo también puede incluir alcoholes tales como etanol, isopropanol, hexadecil alcohol, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4-metanol; con éteres tales como polietilenglicol 450, con hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y petrolatum; con agua o con mezclas de los mismos; o un surfactante farmacéutico apropiado, un agente de suspensión o un agente emulsificante.

30 Jabones y detergentes sintéticos pueden ser empleados como surfactantes y como vehículos para preparaciones con detergentes. Jabones adecuados incluyen ácidos grasos, metales alcalinos, amoníaco y sales de trietanolamina. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo sulfonatos de alquilo, arilo y olefinas, sulfatos de alquilo, olefinas, éteres y monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de grasas aminadas, ácidos grasos alcanolamidas y copolímero de poli(oxietileno-bloque-polipropileno), y 35 detergentes anfotéricos, tales como alquil beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolino; y sus mezclas.

Varios otros componentes, no listados más arriba, pueden ser agregados a la presente formulación para proveer un dispositivo con el perfil de liberación deseado. Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, 40 gliceril monoestearato, nylon, butirato de acetato de celulosa, ácido d,l-poliláctico, 1,6-hexanodiamina, dietilénetriamina, almidones, almidones derivatizados, monoglicéridos acetilados, coacervados de gelatina, poli(estireno-ácido maleico), glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-di-metacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilatos.

45 Debe quedar entendido que los compuestos utilizados en el arte de la formulación farmacéutica generalmente tienen una variedad de funciones o propósitos. Por ello, si un compuesto es aquí mencionado una sola vez o es utilizado aquí para definir más de un término, su propósito o su función no debe ser pensada como si estuviera limitada solamente por el propósito/s o función/es mencionadas.

50 Los agentes activos incluyen sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que producen uno o más efectos sistémicos o localizados en animales o seres humanos. Los agentes activos también incluyen pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, factores de crecimiento de plantas, agentes esterilizantes, catalizadores, reactivos químicos, productos alimenticios, nutrientes, cosméticos, vitaminas, inhibidores de la esterilidad, estimulador de la fertilidad, microorganismos, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes de limpieza y otros compuestos con aplicaciones del tipo farmacéuticas, veterinaria, horticultura, caseras, alimenticias, culinarias, agricultura, cosméticas, industriales, de limpieza, repostería y saborizantes. El agente activo puede estar presente en sus formas neutral, iónica, sal, básica, ácida, natural, sintética, diastereómera, isomérica, enanteómero puro, racémica, hidrato, quelato, 55 derivados, análogas u otras formas comunes.

60 Cuando el agente activo es un compuesto terapéutico, ejemplos de compuestos terapéuticos incluyen sustancias antimicrobianas, antihistamínicos y descongestivos, antiinflamatorios, antiparasitarios, antivirales, anestésicos locales, antimicóticos, agentes amebicidas, agentes tricomicidas, analgésicos, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antidepresivos, agentes para el tratamiento de la diabetes, antineoplásicos, antipsicóticos, neurolépticos, antihipertensivos, depresivos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, energizantes, tranquilizantes, anticonvulsivantes, agentes antiparkinsonianos, relajantes musculares, antimaláricos, agentes 65

hormonales, anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, hipoglucemiantes, oftálmicos, electrolitos, agentes para diagnóstico y drogas cardiovasculares.

5 Sustancias antimicrobianas representativas incluyen, por ejemplo, penicilinas: penicilina G y V, penicilinas resistentes a penicilinas: meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina y aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina, ciclacilina; carboxipenicilinas y ureidopenicilinas tales como la carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas tales como las cefalosporinas de primera generación: cefalotina, cefalexina, cefazolina, las cefalosporinas de segunda generación: cefoxitina, cefaclor, cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima; antibióticos beta-lactámicos tales como el imipenem, aztreonam; 10 sulfonamidas tales como sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfasalazina y trimetropim-sulfametoxazol; tetraciclinas tales como oxitetraciclina, metaciclina, clortetraciclina y doxiciclina; cloranfenicol, eritromicina, lincomicina, clindamicina, vancomicina, bacitracina; antibióticos aminoglucósidos tales como la estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina y neomicina; y quinolonas tales como el ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacina, cinoxacina, ofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, amifloxacina y pefloxacina.

15 Sustancias representativas antiparasitarias incluyen antihelmínticos tales como la ivermectina, mebendazol, albendazol, piperazina, prazicuantel, tiabendazole y dapsona. Compuestos antimaláricos representativos incluyen la cloroquina y sus congéneres, diaminopirimidinas, mefloquina, primaquina y pirimetamina. Otros agentes antiparasitarios incluyen la 8-hidroxiquinolina, metronidazol, quinacrina y paromomicina.

20 Sustancias representativas antivirales incluyen el aciclovir, ganciclovir, penciclovir, foscarnet, idoxuridina, trifluridina y vidarabina; compuestos antiretrovirales tales como zidovudina, didanosina, estavudina y otros tales como el interferón, amantadina y rinvavirina.

25 Sustancias representativas antineoplásicas incluyen mostazas nitrogenadas tales como mecloretamina clorambucil, ciclofosfamida; etileniminas y metilmelaminas tales como trietilenmelamina, tiotepa, hexametilmelamina; alquil sulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina (BCNU), lomustina; dacarbazina; análogos del ácido fólico tales como el metotrexato; análogos de la pirimidina tales como el fluorouracilo, arabinósido de citosina; análogos de la purina tales como mercaptopurina, azatioprina; alcaloides de Vinca tales como vincristina, vinblastina, taxol; etopósido; antibióticos tales como actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; 30 cisplatino; hidroxiurea; procarbazona; aminoglutetimida; cisplatino y tamoxifeno.

Sustancias representativas antiinflamatorias y analgésicas incluyen la cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, betametasona, dexametasona y fluorocortisona; salicilatos tales como el ácido salicílico, aspirina y diflunisal; derivados de la pirazolona tales como la fenilbutazona y la oxifenbutazona; aminopirinas tales como la dipirone, derivados del paraaminofenol como acetaminofén y fenacetina, indometacina y sulindac; fenamatos tales como el ácido mefenámico; tolmetín; derivados del ácido propiónico tales como el ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno e indoprofeno; piroxicam y diclofenac. Las sustancias analgésicas opiodes representativas incluyen morfina, codeína, meperidina y nalorfina.

40 Sustancias representativas para el uso del tratamiento de la gota incluyen colchicina, alopurinol, probenecid y sulfinpirazona.

45 Sustancias representativas antihistamínicas y descongestivas incluyen compuestos de primera generación tales como la difenhidramina, pirlamina, clorfeniramina, bromofeniramina, prometazina y compuestos de segunda generación tales como el astemizol, loratadina y terfenadina

Sustancias simpaticomiméticas representativas incluyen la epinefrina, anfetamina, efedrina y norepinefrina.

50 Sustancias antiasmáticas representativas incluyen las metilxantinas tales como la teofilina; corticoides tales como los dipropionatos de beclometasona y de budesonida, flunisolida, prednisona; broncodilatadores tales como el albuterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina; agentes antimuscarínicos tales como el bromuro de ipratropio y cromolín sódico.

55 Sustancias anestésicas locales representativas incluyen la benzocaína, procaína, lidocaína, cocaína, tetracaína, bupivacaína y dibucaína.

Sustancias relajantes musculares y antiespasmódicas representativas incluyen la succinilcolina, dantroleno, carisoprodol, metaxalona, ciclobenzaprina, diazepam, mefenesina, trihexifenidil y biperideno. Compuestos antiparkinsonianos representativos incluyen la levodopa, carbidopa, benceracida, amantadina, bromocriptina y pergolida.

60 Sustancias antidepresivas representativas incluyen los agentes tricíclicos tales como la amitriptilina, imipramina, clomipramina, doxepina; inhibidores de la monoaminoxidasa tales como isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, bupropion y trazodona.

Sustancias anticonvulsivantes representativas incluyen las hidantoínas tales como la fenitoína, barbitúricos y derivados deoxi tales como fenobarbital y primidona; carbamazepina, etosuximida, ácido valproico; y benzodiazepinas tales como el diazepam y clonazepam.

- 5 Sustancias antipsicóticas representativas incluyen la clorpromazina, trifluoperazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, haloperidol, loxapina, molindona, clozapina, pimozida, risperidona y litio.

10 Sustancias hipnóticas y sedativas representativas incluyen los barbitúricos tales como el pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental; benzodiazepinas tales como el diazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, lorazepam, oxazepam; buspirona, meprobamato, zolpidem y zopiclona.

15 Sustancias hipoglucemiantes representativas incluyen la insulina, insulina cinc, insulina isofano, insulina cinc protamina y suspensión de insulina cinc extendida; sulfonilureas tales como tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, gliburida, glipizida, gliclazida; biguanidas tales como fenformina, metformina; ciglitazona y acarbosa.

20 Sustancias antiuréticas representativas incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, clortalidona, indapamida; benzotiadiazinas tales como la clorotiazida, hidroclorotiazida; ácido etacrínico, furosemida, bumetanida; antagonistas de la aldosterona tales como la espironolactona; triamtereno y amilorida.

25 Sustancias antihipertensivas y cardiovasculares representativas incluyen los inhibidores del sistema renina-angiotensina tales como el enalapril, lisinopril, ramipril, captopril, perindopril,trandolapril; antagonistas de los receptores de angiotensina II tales como losartán; bloqueantes del canal de calcio: nifedipina, amlodipina, nitrendipina, nimodipina, diltiazem, verapamil; agentes simpaticolíticos; antagonistas adrenérgicos; atenolol, propanolol, nadolol, sotalol, timolol, metoprolol, acebutolol, carvedilol; agonistas adrenérgicos; prazosín, fentolamina; agentes de acción central tales como la metildopa, clonidina, guanfacina, reserpina; vasodilatadores arteriales y venosos tales como el nitroprusiato sódico, nitroglicerina, isosorbide-5-mononitrato, dinitrato de isosorbide; agentes antiarrítmicos tales como la quinidina, procainamida, fenitoína, lidocaína, mexiletina, propafenona, flecainida, encainida, propanolol, acebutolol, amiodarona, sotalol, verapamil y diltiazem; digitales; y glicósidos cardíacos tales como la digoxina, digitoxina, amrinona y milrinona.

35 Sustancias anticoagulantes representativas incluyen la heparina, dicumarol; agentes trombolíticos como la estreptoquinasa, activador de plasminógeno (tPA), uroquinasa y drogas antiplaquetarias tales como la dipiridamol, ticlopidina y sulfpirazona.

Sustancias procinéticas representativas incluyen cisaprida, domperidona y metoclopramida.

40 Sustancias antiespasmódicas y contractores musculares representativas incluyen la atropina, escopolamina, metaescopolamina, oxifenonio.

45 Sustancias esteroides representativas incluyen la prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona; esteroides androgénicos tales como la metilesterona y fluoximesterona; esteroides estrogénicos tales como el 17β-estradiol, α-estradiol, estriol, α-estradiol 3 benzoato y 17-etinilestradiol-3-metil éter; esteroides progestacionales tales como la progesterona, 19-nor-pregn-4-en-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17-α-pregn-5(10)-en-20-in-3-ona, 17α-etinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona y 9β-, 10α-pregna-4,6-dien-3,20-diona.

Sustancias oftálmicas representativas incluyen la pilocarpina, sales de pilocarpina tales como nitrato de pilocarpina, cloruro de pilocarpina, diclorfenamida, atropina, sulfato de atropina, escopolamina y salicilato de eserina.

50 Sustancias nutricionales representativas incluyen el ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, colina, biotina, ácido pantoténico y vitamina B₁₂, aminoácidos esenciales y ácidos grasos esenciales.

55 Sustancias electrolitos representativas incluyen el calcio gluconato, calcio lactato, potasio cloruro, sodio cloruro, potasio fluoruro, hierro lactato, hierro gluconato, hierro sulfato, hierro fumarato, sodio lactato.

La lista de sustancias representativas mencionadas más arriba no debería ser considerada exhaustiva sino un mero ejemplo de las muchas realizaciones consideradas dentro del alcance de la invención. Muchos otros compuestos pueden ser administrados con el dispositivo de la presente invención.

60 El o los compuestos terapéuticos contenidos en el dispositivo osmótico de la presente invención pueden ser formulados como sus sales farmacéuticamente aceptables. Como es utilizada en este contexto, "sales farmacéuticamente aceptables" refiere a derivados de los compuestos anteriormente mencionados donde el compuesto terapéutico es modificado para obtener sales propias básicas o ácidas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario de los compuestos parentales formados, por ejemplo, de compuestos inorgánicos o ácidos orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico,

- 5 sulfámico, fosfórico, nítrico y otras conocidas por aquellos versados en el arte. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y otras conocidas por aquellos versados en el arte. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse, a partir del compuesto terapéutico parental el cual contiene una unión ácida o básica, por métodos químicos convencionales. Listas de sales apropiadas se encuentra en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^{ma} edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p1418.
- 10 La frase "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en este contexto como referencia a aquellos compuestos, materiales, y/o formas de dosificación que son, bajo criterio médico, aceptables para ser utilizados en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otros problemas o complicaciones, apropiadas a una razonable relación riesgo/beneficio.
- 15 Como es utilizado en este contexto, el término "vitamina" se refiere a las trazas de sustancias orgánicas que son requeridas en la dieta. Con este propósito en la presente invención, el término vitamina/s incluye, sin limitaciones, la tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También incluidas en el término vitaminas están las correspondientes coenzimas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas y pueden incluir a la
- 20 tiamina pirofosfatos (TPP), flavina mononucleótido (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), coenzima A (CoA), piridoxal fosfato, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B₁₂, lipolisina, 11-cis-retinal y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina/s también incluye la colina, carnitina y alfa, beta y gama carotenos.
- 25 Como es utilizado en este contexto, el término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas, metales y semejantes, requeridas en la dieta humana. Por ello, el término "mineral" utilizado en este contexto, incluye sin ser limitantes, el calcio, hierro, cinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y las mezclas de las mismas y otras conocidas por aquellas personas normalmente versadas en la materia.
- 30 El término "suplemento dietario" como es utilizado en este contexto significa una sustancia que tiene un efecto nutricional apreciable cuando es administrado en pequeñas cantidades. Suplementos dietarios incluyen, sin ser limitantes, ingredientes tales como el polen, salvado, germen de trigo, algas marinas, aceite de hígado de bacalao, ginseng y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas, extracto de plantas, polvo de plantas, hierbas, extractos y polvos vegetales, vitaminas, minerales y combinaciones de las mismas y otras conocidas por aquellas personas
- 35 normalmente versadas en la materia. Como puede ser apreciado, esencialmente cualquier suplemento dietario puede ser incorporado en el presente dispositivo osmótico.
- La cantidad de compuesto terapéutico incorporada en cada dispositivo osmótico será por lo menos de una o más unidades de dosis y puede ser seleccionada de acuerdo a los principios farmacéuticos conocidos. Una cantidad efectiva del compuesto terapéutico es específicamente contemplada. Con el término "cantidad efectiva", se entiende que, con respecto a, por ejemplo, drogas farmacéuticas, una cantidad farmacéuticamente efectiva es contemplada. Una cantidad farmacéuticamente efectiva es la cantidad de droga o de sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando es administrada a un paciente. La respuesta
- 40 biológica en cuestión puede ocurrir como resultado de una única dosis de administración o de múltiples dosis de la cantidad de sustancia activa presente en un dispositivo particular acorde con la invención. Dependiendo de la sustancia activa utilizada y de la cantidad de la sustancia activa presente en un dispositivo particular de acuerdo con la invención, una unidad de dosis puede comprender uno o más dispositivos. Cuando es utilizado con relación a vitaminas o minerales el término "cantidad efectiva" significa una cantidad de por lo menos 10% de la dosis diaria recomendada por los Estados Unidos en su Complemento Diario Recomendado (*Recommended Daily Allowance* – "RDA") para ese ingrediente particular para un paciente. Por ejemplo, si un ingrediente es la vitamina C, luego una cantidad efectiva de vitamina C incluirá una cantidad de vitamina C suficiente para proveer 10% o más de RDA. Normalmente, cuando las tabletas incluyen un mineral o una vitamina, incorporarán cantidades mayores, preferentemente alrededor del 100% o más que las cantidades aplicables por la RDA.
- 45
- 50
- 55 Para la administración nasal de compuestos terapéuticos, el dispositivo osmótico puede ser incluido en una pasta, crema o aceite conteniendo los solventes apropiados (tales como agua, acuosos, no acuosos, polares, no polares, hidrofóbicos, hidrofílicos y/o sus combinaciones y opcionalmente otros compuestos (estabilizadores, perfumes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores del pH, surfactantes y/o modificadores de la
- 60 biodisponibilidad). Se contempla que las sustancias que aumentan la biodisponibilidad tales como los alcoholes u otros compuestos que aumentan la penetración de los compuestos terapéuticos de las formulaciones farmacéuticas en la mucosa nasal pueden ser necesitadas para preparar formulaciones adecuadas para la administración nasal.
- 65 Para la administración oral, bucal y sublingual, el dispositivo osmótico puede tener la forma de cápsula, tableta, suspensión, aglomerados, gránulos o polvo. Para la administración rectal, el dispositivo osmótico puede ser incluido en un supositorio, emulsión, enema, tableta o crema para la liberación del compuesto terapéutico en los intestinos,

colón sigmoideo y/o recto. Para aplicaciones cutáneas, subcutáneas, óticas, intraperitoneales, oftálmicas y aplicaciones de implantes, el dispositivo tiene una forma sólida de administración adaptada para tales aplicaciones y es preferiblemente una tableta.

5 El dispositivo de la invención puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos aquí o aquellos métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, de acuerdo con un proceso preferido, el polímero hidrofílico o una mezcla de los mismos, es mezclado con excipientes adecuados en forma de sólidos y luego es humedecido y tamizado a través de una malla y secado por varias horas en un horno de convección. Luego, el granulado secado es tamizado y mezclado con otros excipientes y la mezcla homogénea es subsecuentemente comprimida para formar núcleos
10 expansibles de placebo, de 4 a 10 mm de diámetro. Seguidamente, una mezcla de un agente activo y un excipiente adecuado es comprimida sobre el núcleo (2) para formar tabletas no recubiertas de 6 a 12 mm de diámetro. Las tabletas no recubiertas son luego recubiertas, preferiblemente con una mezcla de polímeros seleccionados, constituyendo la pared (4). Subsecuentemente, la pared (4) es perforada en cualquier parte con un láser, agujeradora u otro método mecánico conocido por aquellos versados en el arte. Opcionalmente las tabletas pueden
15 volver a recubrirse con una película externa que comprende un agente activo de liberación inmediata o sostenida al ambiente de uso.

Si se desea, el dispositivo de la invención pueden ser recubierto con una cubierta de terminación como es realizado comúnmente el arte para obtener el brillo, color, gusto y/u otras características estéticas deseadas. Los materiales apropiados para la preparación de la cubierta de terminación son bien conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.
20

Los siguientes ejemplos no deben ser considerados exhaustivos sino solamente ilustrativos de unos pocos de los muchos aspectos considerados en la presente invención. Los métodos descritos aquí pueden ser utilizados para preparar los dispositivos osmóticos de acuerdo con la presente invención.
25

EJEMPLO 1

Núcleos expansibles, de forma biconvexa, de alrededor de 7.0 mm de diámetro fueron preparados sin agente activo como se describe a continuación: 20.85 g de lactosa monohidratada, 18.25 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; tipo 2208 de Dow Chemical U.S.A.); 1.8 g de óxido de polietileno (4,000,000 de PM), 2.15 g de poli(vinilpirrolidona), 0.30 g de óxido férrico rojo y 0.45 g de dióxido de silicio fueron mezclados y luego tamizados por una malla número 40. A la mezcla seca se le agregaron lentamente 30 ml de alcohol 96° hasta que se obtuvo una mezcla húmeda que fue tamizada con malla 10. El granulado obtenido fue secado por varias horas en horno de convección a 45°C y luego tamizado por malla 20. Seguidamente, el granulado fue mezclado con 0.75 g de estearato de magnesio y 0.45 g de dióxido de silicio (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La mezcla homogénea fue subsecuentemente comprimida para formar núcleos biconvexos, que pesaban alrededor de 90.0 mg cada uno.
30
35

Una primera capa de agente activo fue preparada como sigue: 20.75 g de cisaprida monohidratada, 28.15 g de celulosa microcristalina, 37.50 g de cloruro de sodio, 45.00 g de óxido de polietileno (200,000 de PM), 0.37 g de dióxido de silicio coloidal y 15.75 g de polil(vinilpirrolidona) fueron mezclados y luego tamizados por malla 40. Luego, la mezcla tamizada fue granulada con 40 ml de una solución de 0.85 g de polisorbato 20 en alcohol 96°. Todos los ingredientes fueron mezclados durante unos minutos adicionales. Subsecuentemente, el granulado fue secado por varias horas en un horno de convección a 45°C. Luego, el granulado secado fue tamizado por malla 20. La mezcla tamizada fue mezclada con 1.25 g de estearato de magnesio y 0.38 g de dióxido de silicio coloidal (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos para formar una composición homogénea que contiene la droga. La composición que contiene la droga fue luego comprimida sobre los núcleos expansibles previamente obtenidos para formar núcleos biconvexos no recubiertos, de alrededor de 9.25 mm de diámetro y de un peso individual aproximado de 390 mg.
40
45
50

La pared de recubrimiento de los núcleos no recubiertos fue preparada con una suspensión polimérica de 27.36 g de acetato de celulosa (40,000 de PM, conteniendo 32% de acetilo en peso de acetato de celulosa), 6.84 g de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RS 100, Röhm Pharma) y 5 % en peso de polietilenglicol en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol metílico 80:20 v/v. La suspensión polimérica fue pulverizada sobre las tabletas no recubiertas para formar tabletas recubiertas con una pared de alrededor de 31,63 mg en peso. Dos pasajes de 0.75 mm fueron perforados a través de la cubierta en ambas caras del dispositivo para construir un dispositivo de liberación de acuerdo con la invención.
55

La fig. 2 representa el resultado del ensayo de liberación de la droga realizado con el dispositivo de liberación en un aparato tipo 3 (USP), en agua destilada (250 ml, 30 DPM a 37°C). Los datos de liberación se detallan en la siguiente tabla:
60

Tiempo (hrs)	Cantidad liberada acumulada (%)
1	2.4
3	27.8
6	64.8
9	85.6
12	91.7
15	93.3
21	94.0
24	94.7

EJEMPLO 2

5 Núcleos biconvexos de 8.0 mm de diámetro fueron preparados sin agente activo como se describe a continuación: 21.50 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; tipo 2208); 23.75 g de óxido de polietileno (300,000 de PM), 2.71 g de poli(vinilpirrolidona), 0.35 g de óxido férrico rojo y 0.53 g de dióxido de silicio se mezclaron y luego tamizaron por
10 malla 40. A la mezcla seca se le agregaron lentamente 40 ml de alcohol 96° hasta que se obtuvo una mezcla húmeda. La mezcla húmeda fue tamizada con malla 10 y el granulado obtenido fue secado por varias horas en horno de convección a 45°C. El granulado seco fue mezclado con 0.88 g de estearato de magnesio y 0.53 g de dióxido de silicio (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La mezcla homogénea fue subsecuentemente comprimida para formar núcleos biconvexos, que pesaban alrededor de 100.0 mg cada uno.

15 Una primera capa de agente activo fue preparada como sigue: 16.50 g de nifedipina micronizada, 15.00 g de celulosa microcristalina, 32.05 g de cloruro de sodio, 37.50 g de óxido de polietileno (200,000 de PM), 0.75 g de dióxido de silicio coloidal y 19.25 g de poli(vinilpirrolidona) fueron mezclados y luego tamizados por malla 40. Luego, la mezcla tamizada fue granulada con 35 ml de una solución de 0.70 g de polisorbato 20 en alcohol 96°. Todos los ingredientes fueron mezclados durante unos minutos adicionales. Subsecuentemente, el granulado fue secado por
20 varias horas en un horno de convección a 45°C y posteriormente fue tamizado por malla 20. La mezcla tamizada fue mezclada con 1.75 g de estearato de magnesio y 0.75 g de dióxido de silicio coloidal (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. Esta composición fue luego comprimida sobre los núcleos expansibles previamente obtenidos para formar unidades de administración biconvexas no recubiertas, de alrededor de 10 mm de diámetro, formando así el núcleo recubierto del dispositivo. El peso promedio de los núcleos fue, aproximadamente, de 360 mg.

30 La pared de recubrimiento de los núcleos no recubiertos fue preparada con una suspensión polimérica de 13.3 mg de acetato de celulosa (40,000 de PM, conteniendo 32% de acetilo en peso de acetato de celulosa), 13.3 mg de acetato de celulosa (38,000 de PM, conteniendo 39.8% de acetilo en peso de acetato de celulosa), 6.65 g de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RS 100, Röhm Pharma) y 1.75 g de polietilenglicol, en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol metílico 80:20 v/v (493:123 ml). La suspensión polimérica fue pulverizada sobre las tabletas no recubiertas para formar tabletas recubiertas con una pared de alrededor de 35 mg en peso. Dos pasajes de 0.75 mm fueron perforados a través de la cubierta, un pasaje en cada cara del dispositivo.

35 La fig. 3 representa el perfil de liberación de las tabletas. El perfil de liberación fue determinado en un aparato tipo 3 (USP), en agua destilada (250 ml, 30 DPM a 37°C). Los datos de liberación obtenidos se detallan en la siguiente tabla:

Tiempo (hrs)	Cantidad liberada acumulada (%)
1	0.4
3	13.4
6	42.6
9	63.6
12	77.7
15	87.9
21	94.5
24	94.8

EJEMPLO 3

5 Núcleos expansibles, de forma biconvexa, de alrededor de 7.0 mm de diámetro fueron preparados como sigue: se
mezclaron 20.85 g de lactosa monohidratada, 18.25 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; tipo 2208); 1.8 g de
óxido de polietileno (4,000,000 de PM), 2.15 g de poli(vinilpirrolidona), 0.30 g de óxido férrico rojo como agente de
coloración y 0.45 g de dióxido de silicio y luego la mezcla se tamizó por malla 40. Se agregaron lentamente 30 ml de
alcohol 96° a la mezcla seca hasta que se obtuvo una mezcla húmeda. Luego la mezcla húmeda fue tamizada con
malla 10 y el granulado obtenido fue secado por varias horas en horno de convección a 45°C. Luego el granulado
fue tamizado por malla 20 y mezclado con 0.75 g de estearato de magnesio y 0.45 g de dióxido de silicio (habiendo
sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60), en una mezcladora en V por 5 minutos. La mezcla
homogénea fue subsecuentemente comprimida para formar núcleos biconvexos, que pesaban alrededor de 90 mg
cada uno.

15 Una primera capa de agente activo fue preparada como sigue: 42.43 g de venlafaxina HCl, 25.22 g de celulosa
microcristalina, 37.50 g de cloruro de sodio, 45.00 g de óxido de polietileno (200,000 de PM), 0.35 g de dióxido de
silicio coloidal y 12.00 g de poli(vinilpirrolidona) fueron mezclados y luego tamizados por malla 40. La mezcla
tamizada fue granulada con 40 ml una solución de 0.85 g de polisorbato 20 en alcohol 96°. Todos los ingredientes
fueron mezclados durante unos minutos adicionales. Subsecuentemente, el granulado fue secado por varias horas
en un horno de convección a 45°C. Luego, el granulado secado fue tamizado por malla 20. La mezcla tamizada fue
mezclada con 1.25 g de estearato de magnesio y 0.40 g de dióxido de silicio coloidal (habiendo sido ambos
compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. Esta composición
homogénea fue luego comprimida sobre los núcleos expansibles previamente obtenidos para formar núcleos
biconvexos no recubiertos, de alrededor de 9.25 mm de diámetro y de un peso aproximado de 330 mg.

25 La pared de recubrimiento de los núcleos no recubiertos fue preparada con una suspensión polimérica de 27.36 g de
acetato de celulosa (40,000 de PM, conteniendo 32% de acetilo en peso de acetato de celulosa), 6.84 g de
copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RS 100, Röhm Pharma) y 1.84 g de polietilenglicol, en una mezcla
de cloruro de metileno:alcohol metílico 80:20 v/v (493 ml:123 ml). La suspensión polimérica fue pulverizada sobre las
tabletas no recubiertas para formar tabletas recubiertas, conteniendo cada una pared de alrededor de 32.3 mg en
peso. Dos pasajes de 0.75 mm fueron construidos a través de la cubierta en ambas caras del dispositivo.

30 La fig. 4 representa el perfil de liberación obtenido con el dispositivo de este ejemplo en un aparato tipo 2 (USP), en
agua destilada (800 ml, 100 rpm a 37°C). Los datos de liberación se detallan en la siguiente tabla:

Tiempo (hrs)	Cantidad liberada acumulada (%)
1	4.7
3	19.1
6	48.5
9	66.9
12	73.3
15	75.5
21	78.5
24	80.9

EJEMPLO 4

35 **DISPOSITIVO QUE TIENE UNA CAPA EXTERNA DE LIBERACION RAPIDA QUE CONTIENE FÁRMACO**

40 Una forma de dosificación de un fármaco, adaptada, diseñada y con la forma de un dispositivo osmótico de
liberación que contiene dos capas que rodean un núcleo central, que incluye un agente activo y un polímero
hidrofílico en la primera capa y acetato de celulosa y copolímero de metacrilato de amonio en la segunda capa, que
posee una cubierta externa de liberación rápida, fue manufacturada como se describe a continuación:

45 Núcleos expansibles redondos, de forma biconvexa, de alrededor de 7.0 mm de diámetro fueron preparados sin
agente activo como sigue: se mezclaron 20.85 g de lactosa monohidratada, 18.25 g de hidroxipropilmetilcelulosa
(HPMC; tipo 2208) como polímero hidrofílico, 1.8 g de óxido de polietileno (4,000,000 de PM), 2.15 g de
poli(vinilpirrolidona), 0.30 g de óxido férrico rojo como agente de coloración y 0.45 g de dióxido de silicio y luego la
mezcla fue tamizada por una malla 40. Se agregó lentamente alcohol 96° a la mezcla seca hasta que se obtuvo una
mezcla húmeda que fue luego tamizada por malla 10. El granulado obtenido fue secado por varias horas en horno
de convección a 45°C y luego tamizado por malla 20.

50 El granulado tamizado fue mezclado con 0.75 g de estearato de magnesio y 0.45 g de dióxido de silicio (habiendo
sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La mezcla

homogénea fue subsecuentemente comprimida para formar núcleos biconvexos, que pesaban alrededor de 90.0 mg cada uno.

Una primera capa de agente activo fue preparada como sigue: 20.75 g de cisaprida monohidratada, 28.15 g de celulosa microcristalina, 37.50 g de cloruro de sodio, 45.00 g de óxido de polietileno (200,000 de PM), 0.37 g de dióxido de silicio coloidal y 15.75 g de poli(vinilpirrolidona) fueron mezclados y luego tamizados por malla 40. Luego, la mezcla tamizada fue granulada con una solución de 0.85 g de polisorbato 20 en alcohol 96° y todos los ingredientes fueron mezclados durante unos minutos adicionales. Subsecuentemente, el granulado fue secado por varias horas en un horno de convección a 45°C. Luego, el granulado secado fue tamizado por malla 20.

La mezcla tamizada fue mezclada con 1.25 g de estearato de magnesio y 0.38 g de dióxido de silicio coloidal (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La composición homogénea fue subsecuentemente comprimida rodeando un núcleo central, previamente obtenido en la primera parte de este ejemplo, obteniendo tabletas biconvexas de alrededor de 9.25 mm de diámetro. El peso promedio de estos núcleos fue de 390.0 mg.

La segunda capa se formo por las tabletas mencionadas, las cuales fueron recubiertas por una membrana semipermeable. Una suspensión polimérica fue preparada con 76% en peso de acetato de celulosa, 19% en peso de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RS 100, Röhm Pharma) y 5% en peso de polietilenglicol 400, con un porcentaje total en peso del 100 %, en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol metílico 80:20 v/v. Esta suspensión polimérica fue pulverizada sobre las tabletas inmediatamente mencionadas más arriba, en una paila convencional para formar tabletas recubiertas con una película que pesaba 31.63 mg. Un pasaje de 0.75 mm fue construido a través de la cubierta en ambas caras del dispositivo.

Una capa externa de liberación rápida fue preparada mezclando 33.48 g de ranitidina HCl, 131.02 g de celulosa de microcristalina, 25.00g de povidona, 8.00 g de polietilenglicol 6000, 1.70 g de polietilenglicol 400 y 1.00 g de dióxido de silicio coloidal. La mezcla fue homogeneizada y luego se agregaron 2.00 g de estearato de magnesio como lubricante. Esta mezcla fue comprimida a alrededor de 800 mg - 1000 mg por núcleo y dureza de 8 - 12 kp, utilizando punzones de caras planas de 13.0 mm de diámetro. Los pastillones fueron desintegrados por pasaje a través de malla 20 y luego mezclados con 122.30 g de celulosa microcristalina, 0.50 g de dióxido de sílice coloidal, 5.00 g de croscarmelosa de sodio y 2.00 g de estearato de magnesio. Esta mezcla final fue comprimida sobre las tabletas recubiertas con la película utilizando punzones bicóncavos de 13.0 mm de diámetro. Peso de la cubierta: 332 mg. Dureza de 10 a 15 kp.

El recubrimiento final fue preparado mezclando 10.89 g de HPMC 2910, 3.10 g de polietilenglicol 6000, 3.99 g de dióxido de titanio, 22.00 mg de laca rojo Ponceau aluminica en una mezcla de 280 ml de cloruro de metileno y 120 ml de alcohol 96°. La mezcla polimérica fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener las tabletas recubiertas con una película de 18 mg de peso aproximadamente.

EJEMPLO 5

DISPOSITIVO QUE TIENE UNA CAPA EXTERNA DE LIBERACION CONTROLADA, LENTA O RETARDADA QUE CONTIENE FÁRMACO

Una forma de dosificación de un fármaco, adaptada, diseñada y con la forma de un dispositivo osmótico de liberación que contiene dos capas que rodean un núcleo central, que incluye un agente activo y un polímero hidrofílico en la primera capa y acetato de celulosa y copolímero de metacrilato de amonio en la segunda capa y que posee una cubierta externa, fue manufacturada como se describe a continuación:

Núcleos expansibles redondos, de forma biconvexa, de alrededor de 7.0 mm de diámetro fueron preparados sin agente activo como sigue: se mezclaron 20.85 g de lactosa monohidratada como material de relleno, 18.25 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, tipo 2208) como polímero hidrofílico, 1.8 g de óxido de polietileno (4,000,000 de PM), 2.15 g de poli(vinilpirrolidona), 0.30 g de óxido férrico rojo como agente de coloración y 0.45 g de dióxido de silicio y luego la mezcla fue tamizada por malla 40. Se agregó lentamente alcohol 96° a la mezcla seca hasta que se obtuvo una mezcla húmeda que fue luego tamizada por malla 10. El granulado obtenido fue secado por varias horas en horno de convección a 45°C y luego tamizado por malla 20. El granulado tamizado fue mezclado con 0.75 g de estearato de magnesio y 0.45 g de dióxido de silicio (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La mezcla homogénea fue subsecuentemente comprimida para formar núcleos biconvexos, que individualmente pesaban alrededor de 90.0 mg.

Una primera capa de agente activo fue preparada como sigue: 20.75 g de cisaprida monohidratada, 28.15 g de celulosa microcristalina, 37.50 g de cloruro de sodio, 45.00 g de óxido de polietileno (200,000 de PM), 0.37 g de dióxido de silicio coloidal y 15.75 g de poli(vinilpirrolidona) fueron mezclados y luego tamizados por malla 40. Luego, la mezcla tamizada fue granulada con una solución de 0.85 g de polisorbato 20 en alcohol 96° y todos los ingredientes fueron mezclados durante unos minutos adicionales. Subsecuentemente, el granulado fue secado por

ES 2 392 396 T3

5 varias horas en un horno de convección a 45°C. Luego, el granulado seco fue tamizado por malla 20. La mezcla tamizada fue mezclada con 1.25 g de estearato de magnesio y 0.38 g de dióxido de silicio coloidal (habiendo sido ambos compuestos previamente tamizados por malla 60) en una mezcladora en V por 5 minutos. La composición homogénea fue subsecuentemente comprimida rodeando un núcleo central, previamente obtenido en la primera parte de este ejemplo, obteniendo tabletas biconvexas de alrededor de 9.25 mm de diámetro. El peso promedio de estos núcleos fue de 390.0 mg.

10 La segunda capa se formó por las tabletas mencionadas, las cuales fueron recubiertas por una membrana semipermeable. Una suspensión polimérica fue preparada con 76% en peso de acetato de celulosa, 19% en peso de copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit™ RS 100, Röhm Pharma) y 5% en peso de polietilenglicol 400, con un porcentaje total en peso del 100 %, en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol metílico 80:20 v/v. Esta suspensión polimérica fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película cuya membrana de cubierta pesaba 31.63 mg. Un pasaje de 0.75 mm fue construido a través de la cubierta en ambas caras del dispositivo.

15 Una capa externa de liberación retardada fue preparada mezclando 33.48 g de ranitidina HCl, 131.02 g de celulosa de microcristalina, 25.00g de povidona, 8.00 g de polietilenglicol 6000, 1.70 g de polietilenglicol 400 y 1.00 g de dióxido de silicio coloidal. La mezcla fue homogeneizada y luego se agregaron 2.00 g de estearato de magnesio como lubricante. Esta mezcla fue comprimida a alrededor de 800 mg - 1000 mg por núcleo y dureza de 8 - 12 kp, utilizando punzones de caras planas de 13.0 mm de diámetro. Los pastillones fueron desintegrados por pasaje a través de malla 20 y luego mezclados con 122.30 g de celulosa microcristalina, 0.50 g de dióxido de sílice coloidal, 5.00 g de croscarmelosa de sodio y 2.00 g de estearato de magnesio. Esta mezcla final fue comprimida sobre las tabletas recubiertas con la película utilizando punzones bicóncavos de 13.0 mm de diámetro. Peso de la cubierta: 332 mg. Dureza de 10 a 15 kp.

25 El recubrimiento final fue preparado mezclando 21.80 g de copolímero de ácido metacrílico (USP tipo A), 1.45 g de polietilenglicol 6000, 4.60 g de dióxido de titanio, 7.00 g de talco y 0.15 mg óxido férrico rojo en 780 ml de alcohol isopropílico. Esta mezcla polimérica fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener las tabletas recubiertas con una película de 35 mg de peso aproximadamente.

30

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la liberación controlada de agentes activos a un ambiente de uso, donde el dispositivo comprende:
- 5 a) un núcleo localizado aproximadamente en el centro del dispositivo y que comprende por lo menos un polímero hidrofílico expansible y, opcionalmente, un osmoagente, siendo dicho núcleo capaz de absorber fluido del ambiente de uso;
- b) una composición que rodea inmediatamente el núcleo que comprende por lo menos una sustancia activa y, uno o más de un osmoagente y un osmopolímero;
- 10 c) una membrana que rodea inmediatamente la composición y que comprende una mezcla de acilato de celulosa, un copolímero de una sal de poli(metacrilato) y un plastificante, donde la membrana permite la liberación de por lo menos una sustancia activa mediante la combinación de difusión y bombeo osmótico; y
- d) uno o más pasajes preformados y una pluralidad de microporos en la membrana que comunican la composición con el exterior del dispositivo.
- 15 2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero expansible es uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, óxido de polialquileno y sus combinaciones.
3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la membrana comprende 1 a 99 % en peso de uno o más ésteres de celulosa, 84 a 0.5 % en peso de uno o más copolímeros de sal de poli(metacrilato) y 15 a 0.5 % en peso de uno o más plastificantes.
- 20 4. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, donde el éster de celulosa es seleccionado del grupo consistente en acilatos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa.
- 25 5. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, donde el copolímero de sales de poli(metacrilato) es el copolímero de poli(metacrilato de amonio).
- 30 6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, donde el plastificante es seleccionado del grupo consistente de acetil trietil citrato, acetil tributil citrato, trietil citrato, monoglicéridos acetilados, glicerol, polietilenglicol, triacetina, propilenglicol, dibutil ftalato, dietil ftalato, dipropil ftalato, dimetil ftalato, dioctil ftalato, dibutil sebacato, dimetil sebacato, aceite de castor, monoestearato de glicerol y aceite de coco.
- 35 7. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente activo es uno de un agente biológicamente activo, farmacológicamente activo, medicamentos, nutrientes, productos alimenticios, vitaminas, insecticidas, pesticidas, herbicidas, microbicidas, alguicidas, fungicidas, sustancias reguladoras del crecimiento, agentes antiparasitarios, esterilizantes, promotores de la fertilidad, biocidas, rodenticidas, desinfectantes, promotores del crecimiento vegetal, conservadores, inhibidores de la fertilidad, desodorantes, catalizadores, suplementos alimenticios y cosméticos.
- 40 8. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde una sustancia poco soluble o insoluble es liberada predominantemente a través de al menos un pasaje y una sustancia casi soluble o soluble es liberada predominantemente a través de una pluralidad de microporos.
- 45 9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que además posee una cubierta externa que comprende un segundo agente activo de liberación inmediata, rápida, controlada o retrasada de la segunda sustancia activa, donde la cubierta externa rodea por lo menos una porción de la membrana.
- 50 10. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia activa es poco soluble o insoluble en el fluido del ambiente de uso y la sustancia activa es liberada predominantemente a través de uno o más pasajes preformados.
- 55 11. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, donde la sustancia activa es liberada a una velocidad de aproximadamente orden cero.
12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustancia activa es al menos poco soluble en el fluido del ambiente de uso y una porción significativa de sustancia activa es liberada a través de los microporos de la membrana.
- 60 13. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, donde la sustancia activa es liberada a una velocidad de aproximadamente orden cero.
- 65 14. El dispositivo de la reivindicación 1, caracterizado porque el osmoagente es seleccionado del grupo consistente en cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio,

sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, alfa-d-lactosa monohidratada, glucosa y combinaciones de los mismos.

5 15. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el osmopolímero es seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosas con viscosidad entre 3 a 100,000 cP, medida en solución al 2% p/v, etilcelulosas con viscosidad entre 3 a 110 cP, medida en solución al 5% p/v, metilcelulosas con viscosidad entre 10 a 10,000 cP, medida en solución al 2% p/v, hidroxipropilcelulosas con peso molecular promedio general alrededor de 80,000 a 1,150,000, hidroxietilcelulosas con viscosidad entre 2 a 21,000 cP, medida en solución al 2% p/v, carboximetilcelulosas con viscosidad entre 5 a 4,000 cP, medida en solución al 1% p/v, óxidos de polialquileno
10 seleccionados del grupo que consiste de homopolímeros de óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de butileno y copolímeros de los mismos.

15 16. El dispositivo de la reivindicación 1, que además posee una cubierta externa que comprende un segundo agente activo de liberación inmediata, rápida, controlada o retrasada de la segunda sustancia activa donde la cubierta externa rodea por lo menos una porción de la membrana.

17. El dispositivo de la reivindicación 16, donde la primera y segunda sustancia activa son la misma.

20 18. El dispositivo de la reivindicación 16, donde la primera y segunda sustancia activa son distintas.

19. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 1 a 18, donde la sustancia activa es un compuesto terapéutico.

25 20. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el dispositivo es adaptado para ser de administración oral, bucal, sublingual, rectal, anal, dermal, subdermal, cutáneo, subcutáneo, intraperitoneal, oftálmico, ótico y para implante.

30 21. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 que además comprende uno o más adsorbentes, antioxidantes, agentes con capacidad buffer, colorantes, saborizantes, endulzantes, antiadherentes, aglutinantes, diluyentes, excipientes para compresión directa, desintegrantes, deslizantes para tabletas, opacantes para tabletas y agentes de pulido para tabletas.

22. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa es cisapride.

35 23. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa es nifedipina.

24. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia activa es venlafaxina.

FIG. 1a

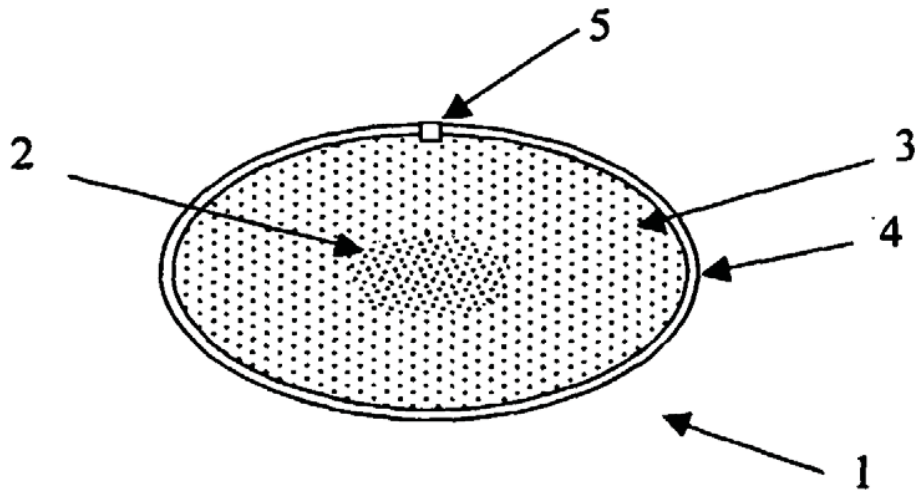


FIG. 1b

