(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 549 581**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2005** **E 05857295 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 1834638**

(54) Título: **Dispositivo osmótico que contiene amantadina y una sal osmótica**

(30) Prioridad:

03.12.2004 US 633319 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2015

(73) Titular/es:

OSMOTICA KERESKEDELMI ÉS SZOLGÁLTATÓ KFT (100.0%)
Berlini út 47-49
1045 Budapest, HU

(72) Inventor/es:

MEYER, GLENN A.;
FELEDER, ETHEL C.;
RICCI, MARCELO A.;
COPPARI, MARCELO A.;
BEFUMO, MARCELO E.;
FAOUR, JOAQUINA y
VERGEZ, JUAN A.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 581 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).

DESCRIPCION

Dispositivo osmótico que contiene amantadina y una sal osmótica

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención pertenece a un dispositivo osmótico que contiene un fármaco activo y una sal osmótica en el núcleo, donde la velocidad de liberación del fármaco activa es reducida y el perfil de liberación del fármaco activa es modificado por el incremento de la cantidad de la sal osmótica en el núcleo. En una realización, el dispositivo osmótico contiene hidrocloruro de amantadina y cloruro de sodio en el núcleo. El dispositivo osmótico es capaz de proporcionar una liberación sigmoidea controlada de hidrocloruro de amantadina.

ANTEDECENTES DE LA INVENCIÓN

Los dispositivos osmóticos han demostrado ser útiles para proporcionar agentes activos tales como medicinas, nutrientes, productos alimenticios, pesticidas, herbicidas, germicidas, alguicidas, reactivos químicos, y otros conocidos por los expertos en la materia, a un ambiente de uso de manera controlada durante períodos prolongados de tiempo. Los dispositivos conocidos incluyen comprimidos, pastillas, píldoras o cápsulas y otros que utilizan la presión osmótica para controlar la liberación del agente activo contenido en el núcleo del dispositivo osmótico. Algunos dispositivos osmóticos también pueden incluir capas que comprenden uno o más materiales que están sometidos a erosión o que se disuelven lentamente en el ambiente de uso, dispensando de esta manera gradualmente el agente activo.

Las sales osmóticas que muestran un gradiente presión osmótica frente a un fluido externo a través de la pared semipermeable de los dispositivos osmóticos han sido utilizadas en el núcleo de los dispositivos osmóticos durante mucho tiempo. Las Patentes de EE.UU. Nº 3.977.404, Nº 4.008.719, Nº 4.014.334, Nº 4.034.758, y Nº 4.077.407 de Theeuwes *et al.*, Nº 4.036.227 y Nº 4.093.708 de Zaffaroni *et al.*, describen que las sales osmóticas se utilizan mezcladas con un agente que posee solubilidad limitada en el fluido externo donde la sal osmótica forma una solución saturada que contiene el agente que es liberado osmóticamente desde el dispositivo. Las sales osmóticas son utilizadas por mezcla homogénea o heterogénea de la sal osmótica o una mezcla de ellas con un agente activo, ya sea antes de que se carguen en el depósito o por mezclado después de que se carguen en el depósito. Durante la operación, la sal osmótica atrae el fluido en el dispositivo produciendo una solución de la sal osmótica que se provee desde el dispositivo concomitantemente transportando agente no disuelto y disuelto al exterior del dispositivo. Las Patentes de EE.UU. Nº 6.248.359 y Nº 6.599.532 de Faour, y Nº 6.569.456, Nº 6.572.890, Nº 6.599.284**,** Nº 6.599.532, Nº 6.605.302, y Nº 6.613.357 de Faour *et al.*, y Nº 6.521.255 de Vergez et al., describen que las sales osmóticas ayudarán tanto en la suspensión o disolución del fármaco activo en el núcleo. Las sales osmóticas pueden ser incorporadas al núcleo del dispositivo osmótico para controlar la liberación del fármaco activo del mismo. Todas las descripciones mencionadas anteriormente no describen que la velocidad de liberación del fármaco activo se reduce y el perfil de liberación del fármaco activo es modificado desde un orden a otro o desde una forma a otra por el incremento de la cantidad de sal osmótica en el núcleo.

La liberación controlada de agentes activos desde el dispositivo osmótico puede ocurrir según diferentes perfiles de liberación: primer orden, pseudo primer orden, orden cero, orden pseudo cero, sigmoideo, retrasado, velocidad constante de liberación, pulsátil y algunas combinaciones de los mismos. Típicamente, un fármaco debe tener una solubilidad dentro del intervalo de 50-300 mg/ml para poder ser liberada de forma efectiva por un dispositivo osmótico.

Es de conocimiento general que las sales de fármacos altamente solubles son difíciles de formular en dispositivos osmóticos. Cuanto más solubles son, generalmente son más difíciles de formular en dispositivos osmóticos. Esto es debido a que las sales de fármacos tienden a disolverse demasiado rápido conduciendo a la liberación prematura del fármaco, descarga del fármaco o una liberación rápida en vez de controlada del fármaco. Según McClelland *et al.* (*Pharm. Res.* (1991), 8(1), 88-92), los fármacos con una solubilidad en agua ≤50 mg/ml deberían ser liberados por un dispositivo osmótico de manera controlada para que ≥95% de la carga de fármaco se libere según una cinética de orden cero. Los fármacos con una solubilidad en agua alta (por ejemplo, ≥300 mg/ml) deberían ser liberados por un dispositivo osmótico de manera controlada para que sólo un pequeño porcentaje de la carga de fármaco se libere según una cinética de orden cero. Por lo tanto, McClelland *et al.* proponen la modulación de la solubilidad del fármaco en un intento de cambiar el perfil de liberación del fármaco de primer orden a orden cero. McClelland *et al.* indican específicamente que el NaCl debe estar presente en forma de liberación controlada como cristales de NaCl recubiertos con acetato butirato de celulosa para formar pequeñas bombas osmóticas. Ellos indican, “Este diseño bomba-en-una-bomba fue necesario para prevenir la rápida depleción, y la gran variación de concentración acompañante, del agente modulador de la solubilidad (cloruro de sodio) dentro del ambiente del núcleo del comprimido de hidrocloruro de diltiazem.” Por consiguiente, McClelland *et al.* muestran que el efecto deseado proporcionado por el cloruro de sodio no puede ser logrado con cristales de cloruro de sodio sin recubrir. Aparentemente de acuerdo a McClelland *et al*. el cloruro de sodio sin recubrir se disuelve demasiado rápido para disminuir la velocidad de liberación del diltiazem.

Debido a la complejidad de las interacciones que ocurren dentro del núcleo de un dispositivo osmótico, no se ha

desarrollado ninguna postura aplicable generalmente para controlar y reducir la velocidad de disolución de fármacos muy solubles en agua. De hecho, algunos excipientes del dispositivo osmótico aceleran en vez de desacelerar la velocidad de liberación del fármaco.

La utilización de cloruro de sodio como osmoagente en un dispositivo osmótico es ampliamente conocida. La técnica generalmente muestra que el incremento de la cantidad de osmoagente da como resultado un incremento de la presión osmótica y por lo tanto un incremento de la velocidad de liberación del fármaco desde el núcleo del dispositivo osmótico. La técnica anterior describe dispositivos osmóticos que tienen un núcleo bicapa o multicapa, en donde al menos una de las capas es de “empuje” o “desplazamiento” que comprende cloruro de sodio en combinación con un osmopolímero o un polímero hinchable en agua. El NaCl sirve para atraer agua dentro de la matriz polimérica, de esta manera humedeciendo e hinchando el polímero.

Se conoce un dispositivo osmótico que posee un núcleo unitario que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco en combinación con cloruro de sodio y otros excipientes. En particular, la técnica describe dispositivos osmóticos que poseen un núcleo unitario que comprende fármacos tales como hidrocloruro de pseudoefedrina (Johnson *et al*. en la Patente de EE.UU. Nº 6.537.573; Faour *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.004.582; Hamel *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 4.801.461; Chen *et al.* en las Patentes de EE.UU. Nº 5.458.887, Nº 5.654.005, y Nº 5.558.879), hidrocloruro de venlafaxina (Faour *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.352.721), metansulfonato de reboxetina (Seroff *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.387.403), carbamazepina (Puthli *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.534.090), rofecoxib (Faour *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.491.949), monohidrato de cisaprida (Faour *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.004.582), nifedipina (Kettelhoit *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 6.294.201); y otros fármacos (Chen *et al*. en las Patentes de EE.UU. Nº 5.736.159 y 5.837.379) en combinación con cloruro de sodio y otros excipientes. La técnica también describe dispositivos osmóticos que poseen núcleos bicapa o multicapa, en donde una de las capas incluye un fármaco y cloruro de sodio entre otros excipientes (Wong *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 5.785.994; Kuczynski *et al.* en la Patente de EE.UU. Nº 5.866.164). Los dispositivos osmóticos que poseen un núcleo bicapa que comprende un fármaco activo y cloruro de sodio en la capa que contiene el fármaco se describen en la Patente de EE.UU. Nº 6.352.721 de Faour, que describe alrededor de tres dispositivos osmóticos que contienen una capa del núcleo que comprende hidrocloruro de venlafaxina y cloruro de sodio, cisaprida y cloruro de sodio y nifedipina y cloruro de sodio, respectivamente, las Patentes de EE.UU. Nº 5.674.895, Nº 5.840.754, Nº 5.912.268, Nº 6.124.355, Nº 6.262.115 y la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 20010005728, de Guittard *et al.*, y la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 20010009995 de Gupta *et al.*, que describen una capa del núcleo que comprende oxibutinina y cloruro de sodio, y la Patente de EE.UU. Nº 6.387.403 de Seroff *et al*., que describe una capa del núcleo que comprende metansulfonato de reboxetina y cloruro de sodio. Los documentos internacionales WO03/039519 y WO03/039436 de Vergez *et al*., describen dispositivos osmóticos que comprenden núcleos bicapa que comprenden un fármaco en cada capa del núcleo; las composiciones con fármaco en la capa que comprenden cloruro de sodio se ejemplifican. Los dispositivos osmóticos que poseen núcleos multicapa se describen en la Patente de EE.UU. Nº 5.785.994 de Wong *et al*., donde una de las capas incluye un fármaco, como hidrocloruro de diltiazem y cloruro de potasio entre otros excipientes. En todas las Patentes mencionadas anteriormente, la sal osmótica se describe como un osmoagente que incrementa la presión osmótica del núcleo atrayendo fluido dentro del dispositivo, y produciendo por lo tanto una solución o suspensión del fármaco activo que luego se libera del dispositivo a una velocidad incrementada. Ninguna de las patentes mencionadas anteriormente describe que la velocidad de liberación del fármaco activo se reduce y que el perfil de liberación del fármaco activo se modifica al incrementar la cantidad de sal osmótica en el núcleo. Los porcentajes de peso del cloruro de sodio y del fármaco, como se describen en la técnica anterior, son muy variables.

Sin embargo, la técnica no es consistente con relación al uso de NaCl en los dispositivos osmóticos: Ramakrishna *et al*. (*Pharmazie* (2001), 56(12), 958-962); y Lin *et al.* (*J. Pharm. Sci.* (2002), 91(9), 2040-2046).

De esta manera, la técnica en este área es impredecible, lo que significa que uno no puede predecir con certeza, o *a priori*, si el incremento de la cantidad de cloruro de sodio en una bomba osmótica que contiene una sal de fármaco disminuirá o incrementará la velocidad de liberación de la sal de fármaco. Esto es particularmente verdadero para combinaciones específicas de sal de fármaco y sales osmóticas.

La amantadina se encuentra comercialmente disponible en los Estados Unidos en forma de comprimido de liberación inmediata y en forma de jarabe bajo la marca SYMMETREL™ de Endo Pharmaceutical Co. La administración de amantadina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y algunos otros tipos de demencia es bien conocida. Como se observa en el *Physician´s Desk Reference* 56ª Ed. 2002, la depresión, entre otros trastornos del comportamiento, es una reacción adversa conocida a la terapia con amantadina. Además, la amantadina está sometida a interacciones indeseadas con un número de otros fármacos.

Las Patentes de EE.UU. Nº 6.217.905, Nº 5.221.536 y Nº 5.190.763 de Ayer *et al.*, y Nº 5.192.550 y Nº 5.057.321 de Edgren *et al.* de Alza Corporation describen formulaciones de dispositivos osmóticos bicapa que contienen un fármaco antiparkinsoniano como la amantadina. En esta realización, el núcleo es bicapa y comprende una composición de fármaco y una composición de empuje. Una sal osmótica como el cloruro de sodio, el cloruro de potasio o el cloruro de magnesio puede ser incluida en la composición de empuje.

La Patente de EE.UU. Nº 5.358.721 de Guittard *et al.* de Alza Corporation describe formulaciones de dispositivo

osmótico bicapa que contienen un fármaco antiviral como la amantadina. En esta realización, el núcleo es bicapa y comprende una composición de fármaco y una composición de empuje. Una sal osmótica como cloruro de sodio, cloruro de potasio o cloruro de magnesio puede ser incluida en la composición de empuje.

La Patente de EE.UU. Nº 6.284.276 de Rudnic *et al.* describe un sistema farmacéutico de liberación osmótica compuesto de una pared semipermeable que mantiene su integridad durante la liberación farmacéutica y que posee un pasaje a través de ella, y una composición dentro de la pared semipermeable, en donde la composición comprende un agente farmacéutico de solubilidad limitada, un agente no hinchable que mejora la solubilidad del agente farmacéutico, y un agente osmótico no hinchable. La Patente ´276 menciona a la amantadina como un fármaco que es adecuado para uso en el dispositivo osmótico.

El documento de patente WO 2004/087116 A de Vergez *et al.* describe dispositivos osmóticos que comprenden (a) un núcleo unitario que comprende una mezcla de hidrocloruro de amantadina, NaCl y otros excipientes, (b) una membrana semipermeable que rodea el núcleo basada en una mezcla de acetato de celulosa 320 RTM y acetato de celulosa 398 RTM, y (c) un pasaje.

Se conoce en el campo de los dispositivos osmóticos que cambiar el perfil de liberación de un fármaco puede tener un efecto sobre el beneficio clínico observado en un paciente al que se le administra el dispositivo osmótico. Dependiendo del fármaco que se administre, la enfermedad o trastorno que se trate, la respuesta clínica observada en un sujeto y otras consideraciones, un perfil de liberación controlada particular será preferido por proporcionar un beneficio clínico esperado. En algunos casos, se prefiere un perfil de liberación de orden cero mientras que en otros se observa un perfil de liberación de primer orden o un perfil de liberación sigmoideo.

Los dispositivos osmóticos fabricados con dos o más capas para proporcionar un perfil de liberación deseado pueden ser difíciles de producir y requieren maquinaria de fabricación especializada. Por lo tanto, sería una mejora en la técnica proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada que sea de fácil preparación y que produzca una velocidad de liberación deseada o perfil de liberación deseado para una sal de hidrocloruro soluble o insoluble deseada de un agente activo al modificar la cantidad de cloruro de sodio en el núcleo del dispositivo osmótico.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un dispositivo osmótico que libera amantadina de forma controlada. La velocidad de liberación de amantadina disminuye con el aumento de la cantidad de sal osmótica, es decir, NaCl, añadida al núcleo. La sal de amantadina y la sal osmótica tienen un ión en común. La sal osmótica no está recubierta *per se* con un recubrimiento de control de la velocidad de liberación. La sal osmótica está presente en forma cristalina o en forma de polvo y está incluida en el núcleo del dispositivo osmótico en mezcla con amantadina y otros excipientes. El núcleo es un núcleo unitario no estratificado en donde los ingredientes están homogéneamente o heterogéneamente mezclados.

Un aspecto de la invención proporciona un dispositivo osmótico que posee un núcleo unitario rodeado de una membrana semipermeable que posee al menos un pasaje en la misma, donde:

a) el núcleo unitario comprende una mezcla de sal de amantadina, sal osmótica y al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable;

b) la sal osmótica no está recubierta con un recubrimiento que controla la velocidad de liberación;

c) la permeabilidad de la membrana semipermeable se adapta para cooperar con la sal osmótica para controlar el perfil de liberación de la sal de amantadina del dispositivo osmótico;

d) la sal de amantadina y la sal osmótica poseen un ión en común; en donde la sal de amantadina es hidrocloruro de amantadina y la sal osmótica es cloruro de sodio;

e) la sal de amantadina se libera a través de la una o más pasajes según un perfil de liberación controlada sigmoideo, opcionalmente en donde la liberación de la sal de amantadina se retrasa durante un periodo de tiempo, cuando el dispositivo osmótico se expone a un ambiente acuoso de uso;

f) la relación en peso de sal de amantadina a sal osmótica varía de 4:1 a 30:1, la membrana semipermeable comprende un acetato de celulosa de grado 1 y un acetato de celulosa de grado 2, en donde la proporción en peso de acetato de celulosa de grado 1 a la cantidad total de acetatos de celulosa es de 0,3:1 a 0,7:1, y el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación sigmoideo de sal de amantadina;

g) el acetato de celulosa comprende un acetato de celulosa de grado 1 que tiene 7-10 % en peso de grupos hidroxilo, 30-36% en peso de grupos de acetilo y una viscosidad de 200-280 segundos, y un acetato de celulosa de grado 2 que tiene 3-5 % en peso de grupos hidroxilo, 37-43% en peso de grupos acetilo y una viscosidad de 6,0-45,0 segundos, determinándose dichas viscosidades como se establece en los métodos ASTM D817 (Fórmula A) y ASTM D1343; y

h) el núcleo unitario comprende menos de 6% de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo sin recubrir, y la membrana semipermeable comprende más de 25% p/p de acetato de celulosa de grado 1, basado en el peso de la membrana semipermeable.

Las realizaciones preferidas son aparentes de las reivindicaciones dependientes.

La membrana semipermeable tiene una permeabilidad adaptada para cooperar con el cloruro de sodio en el núcleo de forma que el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación sigmoideo para la amanatadina.

Las diferentes velocidades de liberación o perfiles de liberación de amantadina pueden ser alcanzados por una combinación de variables. Por ejemplo, la membrana semipermeable puede comprender un acetato de celulosa de alta viscosidad y un acetato de celulosa de baja viscosidad; la membrana semipermeable comprende una relación en peso de acetato de acetato de celulosa de 7-10 % en peso de grupos hidroxilos y una viscosidad de 200-280 segundos, a la cantidad total de acetatos de celulosa, de 0:1 a 0,2:1, tal que el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación de orden cero u orden pseudo cero de la sal de amantadina durante un período de por lo menos 4 horas; la membrana semipermeable comprende una relación en peso de acetato de celulosa de 7-10 % en peso de grupos hidroxilos y una viscosidad de 200-280 segundos, a la cantidad total de acetatos de celulosa, de 0,2:1 a 1:1, y el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación de primer orden de la sal de amantadina; o la membrana semipermeable comprende una relación en peso de acetato de celulosa de 7-10 % en peso de grupos hidroxilos y una viscosidad de 200-280 segundos, a la cantidad total de acetatos de celulosa, de 0:1 a 1:1, tal que el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación sigmoideo de la sal de amantadina. Solo el perfil de libración sigmoideo es conforme con la invención.

En algunas realizaciones, el dispositivo osmótico comprende un recubrimiento externo que comprende un segundo agente activo para liberación inmediata del fármaco. El recubrimiento externa puede ser un recubrimiento de liberación rápida. El segundo fármaco activo en el recubrimiento externo de liberación rápida puede ser seleccionado del grupo formado por un antidepresivo y un agente ansiolítico. Un ejemplo incluye citalopram. Un ejemplo de agente ansiolítico es buspirona.

Alternativamente o adicionalmente, algunas realizaciones del dispositivo osmótico comprenden además un segundo fármaco activo en el núcleo. El segundo fármaco activo en el núcleo puede ser un fármaco antiparkinsoniano diferente, por ejemplo un fármaco antiparkinsoniano diferente de amantadina. En este caso, el núcleo comprenderá al menos amantadina y el segundo fármaco antiparkinsoniano diferente. El segundo fármaco antiparkinsoniano en el núcleo puede ser ropinirol, selegilina, levodopa, carbidopa, una combinación de levodopa y carbidopa, o una combinación de las mismas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos son parte de la presente memoria descriptiva y están incluidos para demostrar ampliamente ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser mejor entendida al hacer referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

La FIG. 1 representa los perfiles de liberación *in vitro* de amantadina liberada de las formulaciones ejemplares del Ejemplo 1 (no conforme con la invención).

Las FIG. 2 y 3 representan los perfiles de liberación *in vitro* de amantadina liberada de las formulaciones ejemplares del Ejemplo 2 (no conforme con la invención).

El perfil de liberación sigmoideo representado en la FIG. 5 se conforme con la invención.

Las FIGS. 4 y 6 representan otros perfiles de liberación ejemplares para la liberación de amantadina *in vitro.*

La FIG. 7 representa las regiones que corresponden a los perfiles de liberación de primer orden, orden cero y sigmoideo de acuerdo a los límites de la relación de hidrocloruro de amantadina/NaCl (peso/peso) y de la relación de acetato de celulosa de 7-10 % de grupos hidroxilos y viscosidad de 200-280 segundos a la cantidad total de acetato de celulosa de las formulaciones del Ejemplo 2 (no conforme con la invención)

La FIG. 8 muestra un perfil de liberación *in vitro* de amantadina liberada de las formulaciones ejemplares T_1, T_2 y T_3 del Ejemplo 7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención puede ser mejor entendida al hacer referencia a las siguientes definiciones proporcionadas en la siguiente memoria.

Se entiende por “liberación inmediata” una liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de segundos a no más de 30 minutos una vez que ha comenzado la liberación y la liberación comienza en un segundo a no más de 15 minutos después de la administración.

Se entiende por “liberación rápida” la liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de 1 a 59 minutos ó de 1 minuto a 3 horas una vez que ha comenzado la liberación y la liberación puede comenzar en unos pocos minutos después de la administración o después de la finalización de un período de retardo después de la administración.

Se entiende por “liberación controlada” la liberación de un agente activo a un ambiente durante un período de ocho horas hasta 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Una liberación controlada puede comenzar en unos pocos minutos después de la administración o después de la finalización de un período de retardo después de la administración.

Se entiende por “liberación sostenida” la liberación controlada de un agente activo para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o en el tejido diana de un sujeto al que se administra el dispositivo.

Se entiende por “liberación extendida” la liberación controlada de un agente activo desde una forma de dosificación a un ambiente por un período extendido de tiempo. Como se utiliza en la presente memoria, el término perfil de “liberación extendida” asume la definición como está ampliamente reconocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. Una forma de dosificación de liberación extendida liberará fármaco a una velocidad sustancialmente constante durante un período extendido de tiempo o una cantidad sustancialmente constante de fármaco será liberada de forma incrementada durante un período extendido de tiempo. El término “liberación extendida”, relacionado con la liberación de fármaco, incluye los términos “liberación controlada”, “liberación prolongada”, “liberación sostenida”, o “liberación lenta”, como se utilizan estos términos en las ciencias farmacéuticas.

Una forma de dosificación de liberación retardada pero controlada es aquella que proporciona una liberación retardada de un fármaco seguida de una liberación controlada del fármaco. Se entiende por liberación retardada cualquier técnica de formulación donde la liberación de la sustancia activa desde la forma de dosificación se modifica para que se produzca un tiempo después del que lo haría un producto de liberación inmediata convencional. En otras palabras, el comienzo de la liberación controlada del fármaco está retardado durante un período de tiempo inicial. El período de retardo es, por lo general, de aproximadamente 5 minutos a 10 horas, ó 30 minutos a 10 horas, ó 1 hora a 10 horas.

Un perfil de liberación de orden cero caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de orden pseudo-cero es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Una curva de disolución muestra un perfil de liberación de cero u orden pseudo cero si su velocidad de liberación se mantiene constante (o relativamente constante dentro del ±10% del valor promedio) en el intervalo de tiempo $0 \leq a < t \leq b$. Cualquier perfil que siga la ecuación:

$$(M(t)/M_r)=k(t-a)^n \quad 0{,}9 \leq n \leq 1{,}1$$

posee la siguiente ecuación de velocidad de liberación:

$$(1/M)(dM/dt)=kn(t-a)^{n-1}$$

Los perfiles de liberación de orden cero y pseudo cero ejemplares están en la FIG. 4 (no conformes con la invención).

Un perfil de liberación sigmoideo caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un fármaco de manera controlada pero muy lentamente durante un primer período de liberación, después más rápidamente durante un segundo período de liberación y finalmente muy lentamente durante un tercer período de liberación tal que el perfil de liberación representa una sigmoidea. Una curva de disolución muestra un perfil de liberación sigmoideo dentro de un cierto intervalo de tiempo $0 \leq a < t \leq b$ si su velocidad de liberación alcanza un máximo simple dentro del intervalo (a, b) excluyendo los extremos. Esto es equivalente a considerar un punto de tiempo T^* tal que la velocidad de liberación es una función creciente del tiempo para $a \leq t < T^*$ y una función decreciente del tiempo, como se determina mediante la siguiente ecuación:

Función Weibull

$(M(t)/M_T)=W_{inf}\{1-\exp\{-[(t-t_i)/\beta]^{\alpha}\}\}$ Intervalos de parámetros:

t_i: entre 0 y 3

β: entre 7 y 12

α: $1< \alpha < 3$

W_{inf}: entre 0,5 y 1,1

Los perfiles de liberación sigmoideos ejemplares se representan en la FIG. 5

Un perfil de liberación de primer orden caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un

porcentaje de una carga de fármaco por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de pseudo-primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Una curva de disolución muestra un perfil de liberación de primer o pseudo primer orden dentro de un cierto intervalo de tiempo $0 \leq a < t \leq b$ si su velocidad de liberación es una función del tiempo decreciente, continua y monótona. Específicamente, una curva de disolución muestra un perfil de primer orden en cuanto su velocidad de liberación es proporcional a la cantidad remanente de fármaco sin disolver, como se determina en la siguiente ecuación:

$(M(t)/M_T) = 1\text{-}\exp(-kt)$

Una curva de disolución muestra un perfil de seudo-primer orden cuando la velocidad de liberación del fármaco disminuye con el tiempo como se describe en la ecuación de liberación controlada de difusión de Fickian o anómala de Fickian:

$(M(t)/M_T) = kt^n$, $0{,}3 \leq n \leq 0{,}7$

Los perfiles de liberación de primer orden ejemplares se muestran en la FIG. 6 (no conformes con la invención).

Se entiende por “núcleo unitario” el núcleo de un dispositivo osmótico que no está dividido en dos o más capas o láminas. Se considera el núcleo como la composición encerrada dentro de la membrana semipermeable del dispositivo osmótico. Los ingredientes del núcleo pueden presentarse como una mezcla heterogénea o una mezcla homogénea. Una mezcla homogénea es aquella en donde todos los ingredientes han sido completamente mezclados de forma tal que la composición de la formulación es sustancialmente la misma a través de diferentes porciones del núcleo. La etapa combinada de mezcla y compresión directa de los ingredientes del núcleo generalmente proporciona una mezcla homogénea. Una mezcla heterogénea es aquella en donde los ingredientes del núcleo están divididos en dos o más grupos que son procesados por separado para formar dos o más mezclas respectivas, conteniendo fármaco una de ellas al menos y una de ellas la sal osmótica al menos. Las mezclas son después mezcladas entre sí y comprimidas para formar el núcleo unitario. Una mezcla heterogénea puede ser obtenida por granulación húmeda, granulación seca, peletización o combinaciones de ellas.

El hidrocloruro de amantadina se encuentra comercialmente disponible en compañías tales como Northeast General Pharmaceutical Factory (Shenyang, China). Cuando se usa en la presente memoria, el término amantadina se refiere a la base libre o forma salina de la amantadina.

La sal osmótica es una sal orgánica o inorgánica, en donde la sal osmótica y la sal de amantadina poseen un ión en común. Se entiende por “ión en común” que la sal de amantadina y la sal osmótica poseen cada una iones de la misma identidad. No significa que la sal de amantadina y la sal osmótica en realidad compartan el mismo ión. La sal osmótica inorgánica es cloruro de sodio. El hidrocloruro de amantadina y el NaCl poseen en común el ión cloruro.

Los perfiles de liberación del dispositivo osmótico en comprimidos de la invención variarán de acuerdo a la cantidad de cloruro de sodio presente en el núcleo.

La FIG. 1 (no conforme con la invención) representa los perfiles de disolución *in vitro* de amantadina para los comprimidos del dispositivo osmótico descriptos en el Ejemplo 1. El ensayo in vitro fue realizado en un aparato de disolución USP de Tipo II (paletas) en 900 ml de agua destilada con una agitación fija de 50 revoluciones por minuto, mantenido en una temperatura de 37±0,5° C. Las muestras fueron estudiadas por cromatografía gaseosa.

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 0 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento A (Fig. 1, A1 NaCl 0%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación se aproxima a un perfil de liberación de primer orden.

Tiempo	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(h)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	39,6	37,9	35,7	35,5	39,2	35,6
8	95,3	98,9	96,8	97,4	98,3	96,5
16	98,9	97,2	100,5	102,5	97,3	102,3
24	97,7	98,1	99,4	100,4	97,3	101,9

Tiempo	Promedio	DS	Máx.	Min
(h)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	37,3	1,9	40	36
8	97,2	1,3	99	95
16	99,8	2,4	103	97
24	99,1	1,8	102	97

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 10 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento A (Fig. 1, A2 NaCl 10%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación se aproxima a un perfil de liberación de orden cero u orden pseudo cero.

Tiempo	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(h)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	19,7	22,7	10,4	15,6	11,3	23,1
8	92,6	94,0	91,8	95,3	92,2	95,1
16	97,2	98,4	97,9	99,2	98,7	97,5
24	95,6	96,9	97,0	97,4	95,9	97,1

Tiempo	Promedio	DS	Max	Min
(h)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	17,1	5,6	23	10
8	93,5	1,5	95	92
16	98,2	0,8	99	97
24	96,7	0,7	97	96

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 15 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento A (Fig. 1, A3 NaCl 15%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación se aproxima a un perfil de liberación de orden cero.

Tiempo	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(hrs.)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	9,8	16,9	4,6	11,5	6,3	15,8
8	93,4	98,3	95,8	101,1	93,9	100,8
16	102,4	104,4	100,5	96,7	103,2	98,8

Tiempo	Promedio	DS	Max	Min
(hrs.)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	10,8	4,9	17	5
8	97,2	3,4	101	93
16	101,0	2,9	104	97

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 20 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento A (Fig. 1, A4 NaCl 20%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación se aproxima a un perfil de liberación de orden cero.

Tiempo	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(hrs.)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	13,1	10,1	15,2	15,5	10,5	14,9
8	94,6	93,8	91,3	95,4	91,7	95,3
16	99,4	102,2	99,1	95,8	102,4	96,3

Tiempo	Promedio	DS	Max	Min
(hrs.)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	13,2	2,4	16	10
8	93,7	1,8	95	91
16	99,2	2,8	102	96

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 10 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento B (Fig. 1, B1 NaCl 10%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación es de forma sigmoidea, posee una primera fase de liberación lenta, una fase siguiente de liberación más rápida y una fase final de liberación lenta.

Tiempo	Lib.(%)	Lib.(%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(hrs.)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	3,3	2,9	2,2	1,7	3,0	1,9
3	21,6	30,1	24,9	23,7	21,8	29,8
5	49,2	57,1	56,8	51,2	56,7	48,1
8	79,5	81,6	86,1	73,8	85,9	74,7
16	106,2	106,2	115,7	103,9	113,3	104,1
24	107,7	105,9	115,5	106,0	110,4	104,9

Tiempo	Promedio	DS	Max	Min
(hrs.)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	2,5	0,7	3	2
3	25,3	3,8	30	22
5	53,2	4,2	57	48
8	80,3	5,3	86	74
16	108,2	5,0	116	104
24	108,4	4,0	116	105

En la tabla a continuación se describen los perfiles de liberación obtenidos para los seis comprimidos (#1 - #6) de los dispositivos osmóticos que contienen 20 % de cloruro de sodio en el núcleo recubiertos con formulación de recubrimiento B (Fig. 1, B2 NaCl 20%), que detalla la cantidad de amantadina liberada en los puntos de tiempo indicados, una vez que el dispositivo osmótico fue expuesto al medio líquido de liberación. El perfil de liberación se aproxima al de B1 excepto porque tiene una fase inicial más lenta de liberación del fármaco que causa un retardo en la segunda fase de liberación del fármaco.

Tiempo	Lib.(%)	Lib.(%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)	Lib. (%)
(hrs.)	#1	#2	#3	#4	#5	#6
1	2,5	0	0	0	0	1,2
3	14,9	6,2	11,7	10,5	14,6	7,1
5	44,2	21,2	39	37,6	43,9	27,1
8	75,3	60,9	71,8	70,1	74,7	63,8
16	106,4	105,8	107,3	110,2	109,9	104,7
24	108,7	115,4	110,7	114,0	113,6	111,2

Tiempo	Promedio	DS	Max	Min
(hrs.)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	0,6	1,0	2,5	0,0
3	10,8	3,7	14,9	6,2
5	35,5	9,4	44,2	21,2
8	69,4	5,9	75,3	60,9
16	107,4	2,2	110,2	104,7
24	112,3	2,5	115,4	108,7

El incremento de la cantidad de cloruro de sodio en el núcleo recubierto con la formulación de recubrimiento A del dispositivo osmótico en comprimidos del Ejemplo 1 reduce la velocidad de liberación de amantadina y modifica el perfil de liberación de amantadina pasando de un perfil de liberación de primer orden a un perfil de liberación de orden cero como se muestra en la Figura 1 (perfiles de liberación A1 NaCl 0%, A2 NaCl 10%, A3 NaCl 15%, y A4 NaCl 20%). El aumento de la cantidad de cloruro de sodio en el núcleo recubierto con la formulación de recubrimiento B del Ejemplo 1 reduce la velocidad de liberación de amantadina y modifica el perfil de liberación de amantadina extendiendo el retardo en el comienzo de la liberación controlada de amantadina como muestra la Figura 1 (perfiles de liberación B1 NaCl 10%, y B2 NaCl 20%).

La permeabilidad de la membrana semipermeable pude ser adaptada para cooperar con la sal osmótica para el control del perfil de liberación de la sal de amantadina del dispositivo osmótico. La permeabilidad es diferente para las membranas semipermeables A y B. La composición de la membrana semipermeable B es tal que la cooperación entre la membrana semipermeable B y la sal osmótica proporciona inicialmente una liberación controlada muy lenta del fármaco para un primer período de liberación de aproximadamente una a tres horas, seguido de una liberación controlada más rápida del fármaco para un segundo período de liberación de aproximadamente cuatro a cinco horas, y finalmente otra liberación controlada lenta del fármaco para un tercer período de ocho a dieciséis horas. En otras palabras, la membrana B influye en una liberación sigmoidea del fármaco. La composición de la membrana semipermeable A es tal que la cooperación entre la membrana semipermeable A y la sal osmótica proporciona una liberación de orden cero o liberación de orden pseudo cero de fármaco durante un período de aproximadamente ocho a diez horas tal que sustancialmente toda el fármaco se libera dentro de aproximadamente diez horas.

La composición de la membrana semipermeable puede ser adaptada para proporcionar membranas que difieran en permeabilidad. La formulación ejemplificativa de la membrana A (Ejemplo 1) comprende alrededor de 85,7% a 98,3% de un éster de celulosa grado 1, y alrededor de 1,7% a 15,0% de un plastificante.

La formulación ejemplificativa de la membrana B (Ejemplo 1) comprende alrededor de 33,3% a 61,2% de un primer éster de celulosa de grado 1, alrededor de 33,3% a 61,2% de un segundo éster de celulosa de grado 2, y alrededor de 1,7% a 15,0% de un plastificante, expresado como porcentaje en peso de la membrana de recubrimiento.

El dispositivo osmótico en comprimidos de hidrocloruro de amantadina de 300 mg (Ejemplo 2) preparado con diferentes cantidades de cloruro de sodio en el núcleo, y diferentes cantidades de dos polímeros diferentes de acetato de celulosa en la membrana semipermeable, proporciona un espectro de perfiles de liberación que cubre perfiles de liberación de primer orden, perfiles de liberación de orden cero, y perfiles de liberación sigmoideos (Figs. 2 y 3, los perfiles de liberación corren de A hasta J). Las curvas de disolución de A a J fueron relacionadas a parámetros de composición usando un modelo de efecto de mezcla no lineal del cual tres regiones (Fig.7) que corresponden respectivamente a perfiles de cero u orden pseudo cero, primer o pseudo primer orden y sigmoideo fueron definidos. Las relaciones en peso de hidrocloruro de amantadina/NaCl en el núcleo. y de los polímeros de acetato de celulosa grado 1 a el total de los polímeros de acetato de celulosa presentes en la membrana, define las tres regiones de curvas de disolución características. Los límites de los parámetros de la composición que definen dichas regiones se muestran en la siguiente tabla.

Combinación	Regiones de perfil o tipos	Hidrocloruro de amantadina /NaCl (p/p)		Relación de acetatos de celulosa (p/p)	
I*	Primer orden	600/1	30/1	0.2/1	1/1
II*	orden Cero	600/1	30/1	0/1	0,2/1
III	Sigmoideo	30/1	2/1	0/1	1/1

*) No conformes con la invención

La relación en peso de los acetatos de celulosa en la membrana semipermeable se definen como las relaciones en peso del acetato de celulosa grado 1 al total en peso del(de los) polímero(s) de acetato de celulosa presente(s) en la membrana semipermeable, donde la membrana semipermeable comprende una cantidad definida de acetato de celulosa grado 1, plastificante y un cantidad definida de acetato de celulosa grado 2. Por ello, una relación de acetato de celulosa de 0,2 a 1 define una membrana semipermeable que comprende 20% en peso de acetato de celulosa grado 1 y 80% en peso de acetato de celulosa grado 2, basado en el peso total de acetatos de celulosa presentes en la membrana semipermeable. Una relación en peso de acetato de celulosa de 0:1 define una membrana semipermeable que comprende acetato de celulosa grado 2 y plastificante, pero que no contiene acetato de celulosa grado 1, esto significa que el acetato de celulosa grado 1 está excluido de la membrana, o significa que el 100% en peso de acetato de celulosa de la membrana es de grado 2. Una relación en peso de 1:1 define una membrana semipermeable que comprende 100% en peso de acetato de celulosa grado 1 basado en el peso total de acetatos de celulosa presentes en la membrana, donde la membrana comprende acetato de celulosa grado 1, plastificante y excluye el acetato de celulosa grado 2. Debe ser remarcado que el peso del plastificante no está incluido en el cálculo para la determinación de la relación en peso de acetatos de celulosa. Aún cuando el texto anterior se refiere a acetatos de celulosa grado 1 y grado 2, es posible que acetatos de celulosa grado 3 (ver más abajo) sea utilizado en lugar del acetato de celulosa grado 1 o grado 2. De la misma manera es también posible que la membrana semipermeable comprenda los tres diferentes grados de acetatos de celulosa además del plastificante.

Cuando se preparan los dispositivos osmóticos con la relación en peso de la Combinación I, estos proporcionan un perfil de liberación de amantadina de primer orden o pseudo-primer orden durante un período de por lo menos 4 horas, por lo menos 8 horas, o por lo menos 12 horas (no conforme con la invención). Un dispositivo osmótico de Combinación I comprende una relación en peso de HCl a NaCl que oscila de 600:1 a 30:1 y una relación en peso de acetato de celulosa que oscila de 0,2:1 a 1:1. Así, el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 1 puede variar de 20% a 100% en peso, y el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 2 puede variar de 80% a 0% en peso,

respectivamente, basado en la cantidad total de acetato de celulosa presente en la membrana semipermeable, o sea, no está basado en el peso de la membrana semipermeable en si misma la cual puede incluir otros componentes aquí descriptos.

Cuando se preparan dispositivos osmóticos con la relación en peso de la Combinación II, estos proporcionan un perfil de liberación de amantadina de orden cero u orden pseudo-cero durante un período de por lo menos 4 horas, por lo menos 8 horas, o por lo menos 12 horas (no conforme con la invención). Un dispositivo osmótico de Combinación II comprende una relación en peso de hidrocloruro de amantadina a NaCl en un intervalo de 600:1 a 30:1 y una relación en peso de acetato de celulosa en un intervalo de 0:1 a 0,2:1. Esto es, el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 1 puede variar de 0% a 20% en peso, y el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 2 puede variar de 100% a 80% en peso, respectivamente, basado en la cantidad total de acetato de celulosa presente en la membrana semipermeable.

Cuando se preparan los dispositivos osmóticos con la relación en peso de la Combinación III, proporcionan un perfil de liberación de hidrocloruro de amantadina sigmoideo. Un dispositivo osmótico de Combinación III comprende una relación en peso de hidrocloruro de amantadina a NaCl en un intervalo de 30:1 a 2:1 y una relación en peso de acetato de celulosa con un intervalo de 0:1 a 1:1. Esto es, el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 1 puede variar de 0% a 100% en peso, y el porcentaje en peso de acetato de celulosa grado 2 puede variar de 100% a 0% en peso, respectivamente, basado en la cantidad total de acetato de celulosa presente en la membrana semipermeable.

De acuerdo con la invención, el dispositivo osmótico posee una relación en peso de la sal de amantadina a la sal osmótica de 4:1 a 30:1, la membrana semipermeable comprende una relación en peso de acetato de celulosa grado 1 a la cantidad total de acetatos de celulosa de 0,3:1 a 0,7:1, y el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación de la sal de amantadina.

Las formas de dosificación preparadas de acuerdo a ciertas realizaciones de la presente invención muestran preferentemente los siguientes perfiles de disolución cuando son ensayadas en un aparato de disolución USP Tipo II (paletas) en 900 ml de agua destilada con una agitación fija de 50 revoluciones por minuto, mantenido en una temperatura de 37±0,5° C.

Tiempo (horas)	Preferido	Más preferido
0-3	No menor que 5%	No menor que 16%
0-5	No menor que 18%	No menor que 35%
0-8	No menor que 39%	No menor que 55%
0-16	No menor que 76%	No menor que 84%

El dispositivo osmótico de la invención puede comprender un recubrimiento soluble y/o erosionable en agua, que es inerte o que contiene fármaco. Este recubrimiento podrá cubrir y rodear la membrana semipermeable y bloquear cualquier pasaje preformado en la membrana si el pasaje se ha formado antes de la adición del recubrimiento. El recubrimiento soluble y/o erosionable en agua generalmente comprenderá un material inerte y no tóxico que es al menos parcialmente, y de manera opcional, sustancial y completamente soluble o erosionable en el ambiente de uso. La selección de materiales apropiados para los recubrimientos solubles en agua inertes o que contienen fármaco dependerá de la velocidad de liberación deseada del fármaco desde el recubrimiento que contiene fármaco y de la separación deseada de liberación de fármaco desde el núcleo versus el recubrimiento que contiene fármaco. Un recubrimiento de disolución rápida será soluble en la cavidad bucal y/o en la parte superior del tracto GI, como el estómago, duodeno, yeyuno o la parte alta del intestino delgado. Materiales ejemplificativos se describen en las Patentes de EE.UU. EE.UU. 4.576.604 de Guittard et al. y Nº 4.673.405 de Guittard et al., y Nº 6.004.582 de Faour et al. y en el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2ª Edición*. (A. Lieberman. ed. 1989, Marcel Dekker, Inc.). En algunas realizaciones, el recubrimiento de disolución rápida será soluble en la saliva, jugos gástricos y fluidos ácidos.

Los materiales que son apropiados para fabricar los recubrimientos solubles y/o erosionables en agua de la invención incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, gomas polisacáridas solubles en agua tales como carragenina, fucoidano, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina, y xantan; sales de gomas polisacáridas solubles en agua tales como alginato de sodio, tragacanto sódico, y goma gatato de sodio; hidroxialquilcelulosa soluble en agua donde el grupo alquilo es lineal o ramificado de 1 a 7 carbonos tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; celulosas sintéticas solubles en agua formadoras de láminas tales como metilcelulosa y sus derivados de hidroxialquil metilcelulosa tales como metilcelulosa y sus derivados de celulosa hidroxialquil metilcelulosa tales como un miembro seleccionado del grupo consistente de hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, e hidroxibutil metilcelulosa; croscarmelosa sódica; otros polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica; y otros materiales conocidos por los expertos en la materia. Otros materiales

formadores de láminas que pueden ser utilizados para este propósito incluyen polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo. El recubrimiento soluble en agua puede comprender otros excipientes farmacéuticos que pueden alterar o no la manera en que se comporta el recubrimiento soluble en agua. El experto en la materia reconocerá que los materiales mencionados anteriormente incluyen polímeros formadores de películas.

Otros materiales que pueden ser utilizados en los recubrimientos solubles y/o erosionables en agua incluyen hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero de polietileno-acetato de vinilo (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacriloiloxietiloxicarbonilamino)-azobenceno, azopolímeros, sistema de recubrimiento entérico de liberación a tiempo (Time Clock® de Pharmaceuticals Profiles, Ltd., UK) y pectinato de calcio pueden ser incluidos en el recubrimiento soluble en agua.

El recubrimiento inerte soluble y/o erosionable en agua que cubre la pared semipermeable y bloquea el pasaje está fabricado con materiales sintéticos o naturales, los cuales a través de disolución selectiva o erosión, permitirán que el pasaje se desbloquee permitiendo, de esta manera, que comience el proceso de liberación osmótica. Este recubrimiento soluble en agua de disolución lenta o rápida puede ser impermeable a un primer fluido externo, mientras que soluble a un segundo fluido externo. Esta propiedad puede ayudar a conseguir una liberación controlada y selectiva del compuesto activo del núcleo.

En algunas realizaciones, el recubrimiento inerte soluble y/o erosionable en agua será insoluble en el fluido de un primer ambiente de uso, como los jugos gástricos, los fluidos ácidos o los líquidos polares, y será soluble o erosionable en el fluido del segundo ambiente de uso, como los jugos intestinales, sustancialmente fluidos de pH neutro o fluidos básicos, o líquidos apolares. Una amplia variedad de otros materiales poliméricos son conocidos por poseer estas diferentes propiedades de solubilidad y pueden ser incluidos en el recubrimiento soluble en agua. Estos materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acetato de celulosa ftalato (CAP), acetato de celulosa trimelletato (CAT), acetato de polivinilo ftalato (PVAP), hidroxipropil metilcelulosa ftalato (HP), copolímero de polimetacrilato etilacrilato (1:1) (MA-EA), copolímero de polimetacrilato metilmetacrilato (1:1) (MA-MMA), copolímero de polimetacrilato metilmetacrilato (1:2), Eudragit™ L-30-D (MA-EA, 1:1), Eudragit™ L-100-55 (MA-EA, 1:1), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), Coateric™ (PVAP), Aquateric™ (CAP), AQOAT™ (HPMCAS) y combinaciones de los mismos. El recubrimiento soluble en agua también puede comprender ayudantes de disolución, modificadores de estabilidad y mejoradores de la bioabsorción.

Un material polimérico opcional para utilizar en el recubrimiento inerte soluble y/o erosionable en agua incluye materiales entéricos que resisten a la acción de los fluidos gástricos evitando la permeación a través de la pared semipermeable mientras uno o más de los materiales en el núcleo son solubilizados en el tracto intestinal permitiendo de esa manera que comience la liberación del fármaco del núcleo por el bombeo osmótico. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requerimientos es el copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, como el material proporcionado por BASF bajo su marca registrada Kollidon VA64, mezclado con estearato de magnesio y otros excipientes similares. El recubrimiento soluble y/o erosionable en agua también puede comprender povidona, proporcionadapor BASF bajo su marca registrada Kollidon K 30, y hidroxipropil metilcelulosa, proporcionadapor Dow bajo su marca registrada Methocel E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones con diferentes concentraciones de polímeros según la viscosidad deseada de la solución. Por ejemplo, un 10% P/V de solución acuosa de Kollidon™ K 30 tiene una viscosidad de aproximadamente 5,5-8,5 cps a 20ºC, y un 2% P/V de solución acuosa de Methocel™ E-15 tiene una viscosidad de aproximadamente 13-18 cps a 20ºC.

El recubrimiento inerte soluble y/o erosionable en agua puede comprender también otros materiales apropiados que son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y los cuales promoverán la liberación entérica o colónica. Para este propósito, el recubrimiento inerte soluble y/o erosionable en agua puede comprender uno o más materiales que no se disuelven, desintegran o cambian su estructura en el estómago y durante el período de tiempo que el dispositivo osmótico reside en el estómago. Algunos materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo formado por (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato fenílico), salol beta-naftilbenzoato y acetotanino, salol con bálsamo de Perú, salol con tolu, salol con goma mastic, salol y ácido esteárico y salol laqueado; (b) un miembro seleccionado del grupo formado por proteína formolada, gelatina formolada y gelatina formolada reticulada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo formado por ácido mirístico-aceite de castor hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-grasa de oveja, ácido esteárico-bálsamo de tolu, y ácido esteárico-aceite de castor; (d) un miembro seleccionado del grupo formado por laca, laca amoniada, laca amoniada-salol, laca-grasa de lana, laca-acetil alcohol, laca-ácido esteárico-bálsamo de tolu, y laca estearato n-butílico; (e) un miembro seleccionado del grupo formado por ácido abiético, metil abictato, benzoína, bálsamo de tolu, sandarac, mastic con tolu y mastic con acetil alcohol; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados a partir de ácido de metacrílico y metilésteres de ácido metacrílico, resinas acrílicas copoliméricas de ácido metacrílico y alquilésteres de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y alquilésteres de ácido alcacrílico, resinas acrílicas como el copolímero dimetilaminoetilmetacrilato-butilmetacrilato-metilmetacrilato de peso molecular 150.000, copolímero ácido metacrílico-metilmetacrilato 50:50 de 135.000 de peso molecular, copolímero ácido metacrílico-metilmetacrilato 30:70 de 135.000 de peso molecular, ácido metacrílico-dimetilaminoetilo-metacrilato-etilacrilato de 750.000 de peso molecular, ácido metacrílico-

metilmetacrilato-etilacrilato de 1.000.000 de peso molecular y etilacrilato-metilmetacrilato-etilacrilato de 550.000 de peso molecular; y (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo formado por acetil ftalato de celulosa, diacetil ftalato de celulosa, triacetil ftalato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa sódica, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de éster-éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, sales alcalinas de ftalato acetato de celulosa, sales alcalino-térreas de ftalato acetato de celulosa, sal cálcica de ftalato acetato de celulosa, sal amónica de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, dietilftalato ftalato acetato de polivinilo, dibutil ftalato, dialquil ftalato en el cual el grupo alquilo comprende de 1 a 7 grupos alquilos lineales y ramificados, aril ftalatos y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

La membrana semipermeable del dispositivo osmótico está formada por un material que es sustancialmente permeable al pasaje de fluido desde el ambiente de uso hacia el núcleo y sustancialmente impermeable al pasaje del agente activo desde el núcleo. Para este fin sirven muchos materiales comunes capaces de formar una membrana semipermeable, conocidos por los expertos en la materia de las ciencias farmacéuticas. Algunos ejemplos de dichos materiales son los ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éster-éteres de celulosa. Sin embargo, se ha descubierto que una membrana semipermeable que comprende acetato de celulosa (AC) y polietilenglicol (PEG), en particular PEG 400, funciona bien en combinación con los otros materiales requeridos en el presente dispositivo osmótico. Esta combinación particular de AC y PEG proporciona una membrana semipermeable que le da al dispositivo osmótico un buen perfil de liberación controlada para el agente activo del núcleo y que retiene su integridad química y física en el ambiente de uso. La velocidad de AC:PEG generalmente está aproximadamente entre el 50 y 99% en peso de AC y aproximadamente entre el 50 y el 1% en peso de PEG, y alrededor del 95% en peso de AC y alrededor del 5% en peso de PEG. Esta relación puede modificarse para alterar la permeabilidad y consecuentemente el perfil de liberación del dispositivo osmótico. Otros materiales apropiados pueden incluir un miembro seleccionado del grupo de celulosas aciladas como el acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y sus combinaciones. Muchos polímeros apropiados incluyen los descriptos en la Patente Argentina Nº 199.301, la Patente de EE.UU. Nº 6.004.582 y en las referencias aquí citadas.

Los materiales representativos incluyen un miembro del grupo formado por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcalinatos de mono, di y tricelulosas, aroilatos de mono, di y tricelulosas, y similares. Algunos ejemplos de polímeros incluyen acetatos de celulosa con un grado de sustitución (G.S.) de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta 21%; acetato de celulosa con un contenido de acetilo del 32 al 39,8%; diacetato de celulosa con un G.S. de entre 1 y 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35%; triacetato de celulosa con un G.S. de entre 2 y 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8%; y similares. Entre los polímeros celulósicos más específicos se incluyen propionato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido de propionilo de entre 39,2 y 45% y un contenido de hidróxilo de entre 2,8 y 5,4%; butirato acetato de celulosa con un G.S. de 1,8, un contenido de acetilo de entre 13 y 15% y un contenido de butirilo de entre 34 y 39%, butirato acetato de celulosa con un contenido de acetilo entre 2 y 29%, un contenido de butirilo de entre 17 y 53% y un contenido de hidroxilo de entre 0,5 y 4,7%; triacilatos de celulosa con un G.S. de entre 2,9 y 3, tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioclanoato de celulosa; diacilatos de celulosa con un G.S. de entre 2,2 y 2,6 tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioclanoato de celulosa, dipental de celulosa y semejantes. Algunos polímeros adicionales semipermeables son dimetilacetato de acetaldehído, etilcarbamato acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa para uso en ambientes con un pH bajo, metilcarbamato acetato de celulosa, dimetilaminoacetato acetato de celulosa, poliamidas semipermeables, poliuretanos semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros reticulados selectivamente semipermeables formados por coprecipitación de un polianión y un policatión tal como se describe en las Patentes de EE.UU. N° 3.173.876, Nº 3.276.586, Nº 3.541.005, Nº 3.541.006 y Nº 3.546.142; polímeros semipermeables como los descriptos por Loeb y Sourirajan en la Patente de EE.UU. Nº 3.133.132; derivados de poliestireno levemente reticulados; poliestirensulfonato de sodio reticulado; cloruro de polivinilbenziltrimetil amonio reticulado. Éstos y otros polímeros son descriptos en las Patentes de EE.UU. Nº 3.845.770, Nº 3.916.899, Nº 4.765.989 y Nº 4.160.020, y en el libro *Handbook of Common Polymers* (Scott, J.R. y Roff, W.J. eds.; 1971; CRC Press, Cleveland, Ohio).

Los esteres de celulosa difieren en el largo de la cadena de celulosa y en el tipo y cantidad de los grupos éster unidos a la cadena. En el caso de acetatos de celulosa, cuando la cantidad de acetilos aumenta, la permeabilidad decrece. El acetato de celulosa grado 1 comprende 7-10 % en peso de grupos hidroxilos y tiene una viscosidad de 200 a 280 segundos determinada por el método D1343 de ASTM (American Society for Testing and Materials). El acetato de celulosa grado 2 comprende 3-5 % en peso de grupos hidroxilos y tiene una viscosidad de 6,0 a 45,0 segundos.

Algunos ejemplos de grados de acetato de celulosa que son adecuados para ser utilizados en la preparación de la membrana semipermeable son descriptos en la siguiente tabla, que es incluida a modo de ejemplo. Acetatos de celulosa de diferentes grados están disponibles en Eastman Chemical Company (Kingston, TN, USA).

Acetato de Celulosa	Contenido hidroxilos (% en peso)	Contenido acetilos (% en peso)	Viscosidad* (segundos)
Grado 1	7–10	30-36	200-280
Grado 2	3-5	37-43	6-45
Grado 3	3-5	37-43	100-240

*La viscosidad es determinada por el método de ASTM D817 (Formula A) y D1343.

Los plastificantes también pueden ser incluidos en el presente dispositivo para modificar las propiedades y características de los polímeros empleados en las capas o núcleo del dispositivo. Como se utiliza en la presente memoria, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o ablandar un polímero o aglutinante utilizado en la invención. El plastificante debería ser capaz de hacer descender la temperatura de mezcla o la temperatura de transición vítrea (temperatura de punto de ablandamiento) del polímero o aglutinante. Los plastificantes, como el PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio del polímero en el que han sido incluidos, por lo tanto bajando su temperatura de transición vítrea o temperatura de punto de ablandamiento. Los plastificantes también reducen generalmente la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante dote al dispositivo osmótico de la invención con ciertas propiedades físicas ventajosas.

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular con hidroxilos alifáticos, plastificantes tipo éster, éteres de glicol, polipropilenglicol, polímeros de bloques múltiples, polímeros de único bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes tipo éster citratos, triacetina, propilenglicol y glicerina. Estos plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de polietilenglicol, éter de monopropilenglicol monoisopropilo, éter de propilenglicol monoetilo, éter de etilenglicol monoetilo, éter de dietilenglicol monoetilo, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutilsebacato, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están disponibles comercialmente en proporcionadores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También ha sido contemplado y está dentro del alcance de la invención que una combinación de plastificantes sea utilizada en la presente formulación. Los plastificantes de base PEG están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos a través de una variedad de métodos, como los expuestos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

Una realización alternativa de la invención incluye formadores de poros en la pared para formar pasajes adicionales con el tiempo.

La liberación de un agente activo desde el núcleo puede ser retardada de manera que el perfil de liberación del agente activo mostrará una liberación retardada y luego controlada. Tal dispositivo sería denominado como un dispositivo de liberación controlada retardada.

El dispositivo osmótico de la invención comprende por lo menos un pasaje (poro, orificio o apertura) que comunica el exterior de la pared semipermeable con el núcleo del dispositivo. El pasaje puede hacerse de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos de formación de pasajes en una membrana semipermeable. Tales métodos incluyen, por ejemplo, 1) perforar un orificio a través de la membrana semipermeable con una mecha o un láser, 2) incluir un material soluble en agua dentro de la composición que forma la membrana semipermeable de manera tal que cuando el dispositivo osmótico esté en un ambiente acuoso se forme un poro, 3) perforar la membrana semipermeable con un punzón, ó 4) perforar la lámina semipermeable con un punzón para comprimidos con una punta tipo aguja. El pasaje puede atravesar la pared semipermeable y una o más de las otras láminas que recubran la membrana semipermeable o ubicarse entre la membrana semipermeable y el núcleo. Al pasaje o los pasajes se les puede dar la forma deseada. En algunas realizaciones el pasaje se perfora con láser y se le da forma oval, elíptica, de ranura, hendidura, cruz o círculo.

Los métodos para formar pasajes en las membranas semipermeables de los dispositivos osmóticos se describen en las Patentes de EE.UU. Nº 4.088.864 de Theeuwes et al., Nº 4.016.880 de Theeuwes et al., Nº 3.916.899 de Theeuwes et al., Nº 4.285.987 de Ayer et al., Nº 4.783.337 de Wong et al., Nº 5.558.879 de Chen et al., Nº 4.801.461 de Hamel et al., Nº 3.845.770 de Theeuwes et al., la publicación internacional No. WO 04/103349 de Faour, y la Patente de EE.UU. 6.809.288 de Faour.

El pasaje preformado en la pared es generalmente realizado por medios mecánicos, tales como perforación por láser o taladro, o cualquier otro método similar conocido por los expertos en la materia. El pasaje generalmente se forma por perforación láser controlada, utilizando un aparato similar al descripto en Theeuwes et al. '864. Las realizaciones específicas del método de perforación láser controlado variarán de acuerdo con el equipo utilizado. El equipo láser de Theeuwes et al. '864 puede ser modificado como se describe aquí para preparar dispositivos osmóticos según la invención. Otro equipo láser apropiado, y métodos de uso del mismo, se describe en Emerton et al. '793 y Roy '771.

El proceso y sistema de Faour (Publicación de Patente de EE.UU. pre-concedida Nº 2002/0099361) también puede ser utilizado para formar el pasaje preformado y/o marcar la pared.

Un pasaje preformado puede ser realizado para que mantenga sustancialmente su tamaño durante el uso del dispositivo o puede ser realizado para incrementar su tamaño durante el uso de la forma de dosificación. Se pueden utilizar pasajes preformados de diferentes tamaños, formas y funciones.

El pasaje preformado en la pared puede disolverse o rasgarse de una manera predeterminada o aleatoria, y la forma del pasaje preformado luego del agrandamiento puede ser tal que se asemeje a una forma predeterminada o aleatoria. El límite hasta el cual el pasaje aumenta de tamaño puede estar relacionado con la viscosidad, peso molecular o grado de sustitución de por lo menos un excipiente. Generalmente, aumentar la viscosidad, el peso molecular o el grado de sustitución de por lo menos un excipiente incrementará el límite hasta el cual el pasaje puede aumentar de tamaño.

Un dispositivo de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más pasajes preformados incluyendo dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más pasajes preformados. Sólo es necesario que los pasajes preformados juntos se adapten para permitir la liberación controlada de los ingredientes desde el núcleo durante el uso. En algunas realizaciones la membrana comprende un pasaje preformado cuyo diámetro está entre 0,2 y 0,8 mm. En otras realizaciones, el area total del o de los pasajes preformados presentes en la membrana está entre 0,12 mm^2 y 2,1 mm^2.

El núcleo del dispositivo osmótico de la presente invención comprenderá un agente activo y un agente osmótico y además puede comprender muchos otros materiales que aquí se describen. La cantidad de agente activo presente puede variar como se describe anteriormente para el recubrimiento externo. Generalmente, el agente activo estará presente en una cantidad que se encuentra en el intervalo de 0,1-99,9% en peso del núcleo no recubierto. Los intervalos específicos variarán según el agente activo utilizado y la intención de uso del dispositivo osmótico.

El dispositivo osmótico de la invención puede comprender solutos efectivamente osmóticos o agentes osmóticos, es decir osmoagentes, que son capaces de ser total o parcialmente solubilizados en el fluido. Estos osmoagentes ayudarán en la disolución o la suspensión de la amantadina del núcleo. Entre los osmoagentes se incluye, por ejemplo, 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, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa, succinato de magnesio, succinato de sodio, butirato de sodio, fumarato de sodio, benzenosulfonato de sodio, toluenosulfonato de sodio, metanosulfonato de sodio y sus combinaciones y otros materiales similares o equivalentes ampliamente conocidos en la técnica. La Patente de EE.UU. Nº 4.077.407 de Theeuwes *et al*., cuyo contenido es aquí incorporado como referencia, describe osmoagentes apropiados.

Uno o más osmopolímeros también pueden ser incorporados en el núcleo del dispositivo para ayudar en la liberación del agente activo. Los osmopolímeros son muy conocidos por los expertos en la materia de los dispositivos osmóticos y se encuentran bien descriptos en patentes y literatura científica. Ejemplos de osmopolímeros incluyen polímeros hidrofílicos que se hinchan en contacto con el agua. Los osmopolímeros pueden ser de origen vegetal o animal, o sintéticos. Ejemplos de osmopolímeros incluyen: metacrilatos de poli(hidroxi-alquilo) con peso molecular de 30.000 a 5.000.000, polivinilpirrolidona con peso molecular de 10.000 a 360.000, hidrogeles aniónicos y catiónicos, complejos polielectrolitos, polivinil alcohol con bajo residuo de acetato, opcionalmente cruzado con glioxal, formaldehído o glutaraldehído con un grado de polimerización de 200 a 30.000, una mezcla de metilcelulosa, agar cruzado y carboximetilcelulosa, una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, polímeros de N-vinil lactamas, geles de polioxietileno-polioxipropileno, geles de copolímeros en bloque de polioxibutileno-polietileno, goma carob, geles poliacrílicos, geles de poliéster, geles de poliurea, geles de poliéter, geles de poliamida, geles de polipéptidos, geles de poliaminoácidos, geles policelulósicos, polímero del ácido acrílico Carbopol con peso molecular de 250.000 a 4.000.000, poliacrilamidas Cyanamer, polímeros cruzados de anhídrido maleico indeno, ácidos poliacrílicos Good-Rite™ con peso molecular de 80.000 a 200.000, polímeros de óxido de polietileno Polyox™ con peso molecular de 100.000 a 5.000.000, copolímeros de almidón injertados, y polímero polisacárido acrilato Aqua-Keeps™. Estos materiales se hinchan o expanden a un estado de equilibrio cuando son expuestos al agua o a otros fluidos biológicos. Esta expansión de volumen es utilizada para forzar físicamente al agente farmacéutico hacia afuera a través de las aberturas que se han formado en la pared, cubierta o recubrimiento durante la manufactura. Un agente activo insoluble en agua se libera primariamente como partículas insolubles, las cuales tienen una limitada biodisponibilidad. Ejemplos de osmopolímeros se describen en las Patentes de EE.UU. Nº 5.422.123; Nº 4.783.337; Nº 4.765.989; Nº 4.612.008; Nº 4.327.725; Nº 4.609.374; Nº 4.036.228; Nº 4.992.278; Nº 4.160.020; Nº 4.615.698. Los osmopolímeros generalmente se hinchan o expanden a un grado muy extenso, generalmente mostrando un incremento del volumen de 2 a 60 veces. Los osmopolímeros pueden ser no cruzados o cruzados. Los polímeros hidrofílicos hinchables son, en una realización, levemente cruzados, como los cruzados formados por uniones covalentes o iónicas.

El dispositivo osmótico de la invención también puede comprender un adsorbente, antioxidante, agente tampón, colorante, saborizante, agente endulzante, antiadherente, aglutinante, diluyente, excipiente para compresión directa,

desintegrante, deslizante, lubricante, opacificante y/o agente de pulido.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “adsorbente” se refiere a aquellos agentes capaces de mantener otras moléculas en su superficie por medios físicos o químicos (quimioadsorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, carbón en polvo y carbón activado y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “antioxidante” se refiere a aquellos agentes que inhiben la oxidación y sirven para prevenir el deterioro de preparaciones por proceso oxidativo. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxibutil anisol, hidroxibutil tolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propilgalato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "agente tampón" se refiere a un compuesto utilizado para resistir al cambio de pH cuando hay dilución o adición de ácidos o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y citrato de sodio anhidro y dihidratado y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “agente endulzante” se refiere a un compuesto utilizado para impartir sabor dulce a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol y sucrosa y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “antiadherente” se refiere a un agente que previene la adhesión de los ingredientes de la formulación a los punzones y moldes en una máquina de fabricación de comprimidos durante el proceso de producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, glicerilbehenato, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia utilizada para causar la adhesión de las partículas de polvo en la granulación del comprimido. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcar compresible (por ejemplo NuTab™), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Cuando se necesite, también puede ser incluido en el presente dispositivo un aglutinante. Otros ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, ácidos algínicos y sales de los mismos, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, solventes celulósicos no acuosos, combinaciones de los mismos y otros conocidos por los expertos en la materia. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilenosorbitano, óxido de polietileno, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "diluyente” o “carga” se refiere a una sustancia inerte empleada como material de relleno para crear la masa de relleno deseada, las propiedades de fluidez y características de compresión en la preparación de comprimidos y cápsulas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, y almidón y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “excipiente de compresión directa” se refiere a un compuesto utilizado en la compresión directa de las formulaciones de comprimidos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio (por ejemplo Ditab) y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “deslizante” se refiere a agentes empleados en las formulaciones de cápsulas y comprimidos para promover la fluidez de la granulación. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “lubricante” designa sustancias que se emplean en las formulaciones de comprimidos para reducir la fricción durante la compresión de los comprimidos. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “opacificante” se refiere a un compuesto empleado para recubrir un comprimido o cápsula con un recubrimiento opaco. Puede ser empleado aislado o en combinación con un

colorante. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “agente de pulido” se refiere a un compuesto empleado para dotar a los comprimidos recubiertos con un brillo atractivo. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, cera blanca, y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “desintegrante” se refiere a un compuesto empleado en formas de dosificación sólidas para promover la disgregación de la masa sólida en partículas pequeñas que son más fácilmente dispersables o disueltas. Ejemplos de desintegrantes incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, almidones como el almidón de maíz, el almidón de papa, y los almidones pre-gelatinizados y modificados de los mismos, endulzantes, arcillas, como bentonita, celulosa microcristalina (por ej. Avicel), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa poliacrilina de potasio (por ej. Amberlite), alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto y otros materiales conocidos por los expertos en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “colorante” se refiere a un compuesto empleado para dar color a las composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, a los comprimidos). Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, FD&C Rojo Nº 3, FD&C Rojo Nº 20, FD&C Amarillo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, D&C Verde Nº 5, D&C Naranja Nº 5, D&C Rojo Nº 8, caramelo, óxido férrico, rojo, otros colorantes FD&C y otros colorantes naturales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, bijol, carmín, cúrcuma, páprika, y otros materiales conocidos por los expertos en la materia. La cantidad de agente colorante que se emplee puede variar según se desee.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “saborizante” se refiere a un compuesto empleado para dar un sabor y, a veces, un aroma placentero, a una preparación farmacéutica. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen aceites saborizantes y aromáticos saborizantes sintéticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y otras combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceites cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de fruta, incluyendo manzana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco, etcétera. Sabores que han demostrado ser particularmente útiles incluyen los comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y de chicle y mezclas de estos. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluido el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en la cantidad que deseen aquellos con conocimientos comunes en la técnica. Los sabores particularmente preferidos son los de uva y cereza y los sabores de cítricos como la naranja.

El presente dispositivo también puede emplear uno o más agentes tensioactivos activos conocidos o cosolventes que mejoran la humectación o la desintegración del núcleo o las capas del dispositivo osmótico.

Está contemplado que el dispositivo osmótico de la invención también puede incluir aceites, por ejemplo, aceites no volátiles tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz y 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. También pueden ser mezclados con alcoholes tal como etanol, isopropanol, hexadecil alcohol, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol; con éteres tales como polietilenglicol 450, con hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y vaselina; con agua o con mezclas de los mismos; con o sin el agregado de un tensioactivo farmacéutico apropiado, un agente de suspensión o un agente emulsificante.

Se pueden emplear jabones y detergentes sintéticos tensioactivos y como vehículos para preparaciones con detergentes. Jabones adecuados incluyen ácidos grasos metal 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 polioxietileno-bloque-polipropileno; detergentes anfotéricos, por ejemplo alquilo beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2- alquilimidazolino; y sus mezclas.

Otros diversos componentes, no listados más arriba, pueden ser agregados a la presente formulación para la optimización del perfil de liberación deseado del agente activo incluyendo, como ejemplo y sin ser limitantes, gliceril monoestearato, nylon, butirato de acetato de celulosa, d, ácido l-poliláctico, 1,6-hexanodiamina, dietilenetriamina, almidones, almidones derivados, monoglicéridos acetilados, coacervado de gelatina, copolímero de poliestireno-ácido maleico, glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-metacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilatos.

Debe quedar entendido que los compuestos utilizados en la técnica de las formulaciones farmacéuticas 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 función no debería limitarse solamente al propósito/s o función/es mencionadas.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son apropiadas para utilizar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurable en una relación riesgo/beneficio razonable.

La cantidad de compuesto terapéutico incorporado en cada dispositivo será al menos una o más unidad de dosis y puede ser seleccionado según los principios conocidos de farmacia. Se contempla específicamente una cantidad efectiva del compuesto terapéutico. Con el término “cantidad efectiva”, se entiende que, con respecto a, por ejemplo, sustancias farmacéuticas, se contempla una cantidad farmacéuticamente efectiva. Una cantidad farmacéuticamente efectiva es la cantidad de fármaco 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.

El término “unidad de la forma de dosificación” se utiliza en la presente memoria para significar un dispositivo que contiene una cantidad del compuesto terapéutico, de forma que dicha cantidad es tal que una o más unidades predeterminadas pueden ser provistas como una única administración terapéutica.

El dispositivo de la invención puede ser preparado según los métodos que se describen en la presente memoria o según los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, según una técnica de manufactura, el agente activo y los excipientes que forman el núcleo pueden ser mezclados en forma sólida, semisólida o gelatinosa, luego humedecidos y tamizados a través de mallas específicas para obtener un granulado. El granulado luego se seca en un secador y se comprime, por ejemplo, con punzones para formar los núcleos no recubiertos. Los núcleos comprimidos y no recubiertos son luego recubiertos con una solución de materiales apropiados que formarán la pared. Subsecuentemente, la pared que rodea cada núcleo se perfora con, por ejemplo, un equipo láser para formar el pasaje preformado de la manera previamente descripta. Cuando se necesita una cubierta externa contenedora de fármaco puede ser aplicada para cubrir la pared como un recubrimiento rociado o un recubrimiento a compresión. Si se lo desea, el dispositivo de la invención puede ser recubierto con un recubrimiento final como generalmente se hace en la técnica para proporcionar el brillo, color, gusto y otras características estéticas deseadas. Los materiales apropiados para la preparación del recubrimiento final son muy conocidos en la técnica y se encuentran en las descripciones de muchas de las referencias citadas.

La forma de dosificación de la invención es utilizada en varios métodos para tratar enfermedades, desórdenes y/o síntomas que tienen respuesta a la terapia con amantadina. Los síntomas, desórdenes y/o enfermedades que tienen respuesta a la terapia con amantadina incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Parkinson, reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos, y signos y síntomas de infecciones causadas por varias cepas del virus influenza A, especialmente en pacientes de alto riesgo como aquellos en posiciones críticas del servicio público, pacientes inmunosuprimidos, personal de guarderías, en contacto con pacientes de alto riesgo, y aquellos con infección por virus influenza A severa. La forma de dosificación de la invención también es usada en varios métodos de tratamientos de enfermedades, desórdenes y/o síntomas que responden a una combinación de amantadina y un segundo fármaco. La invención incluye un dispositivo osmótico para la administración combinada de amantadina de manera de liberación controlada y un antidepresivo en una manera de liberación inmediata o rápida., por ejemplo, la combinación de amantadina y citalopram (Ejemplo 3), o fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina o escitalopram. La invención también incluye un dispositivo osmótico para la administración combinada de amantadina en forma de liberación controlada y un agente ansiolítico en forma de liberación rápida o inmediata, por ejemplo, amantadina y buspirona (Ejemplo 4) o trazodona, para la disminución del tremor, aquinesia, disquinesia, o bradiquinesia asociada con uno a más desórdenes o enfermedades diferentes. La invención también incluye un dispositivo osmótico para la administración combinada de amantadina y un segundo fármaco antiparkinsoniano en forma de liberación controlada desde el núcleo, por ejemplo, amantadina y ropinirol, o selegilina, o levodopa-carbidopa. El término “fármaco antiparkinsoniano” se refiere a un fármaco conocido en la técnica para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En general, el uso de un dispositivo osmótico de amantadina proporcionará un método para el tratamiento o prevención de un desorden, enfermedad o síntoma que responda a la terapia con amantadina, en donde va a haber una menor incidencia de eventos adversos comparado con una forma de dosificación de liberación inmediata de amantadina. (Ejemplo 5).

Tres formulaciones osmóticas de liberación controlada de amantadina (T_1, T_2 y T_3), preparadas de acuerdo al Ejemplo 7. La formulación osmótica T_1 de liberación controlada de amantadina contiene menos del 6% de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo sin recubrir, y más del 25% p/p de acetato de celulosa de grado 1 que tiene 7-10 % de grupos hidroxilos y viscosidad de 200-280 segundos, basado en el peso de la membrana. La formulación osmótica T_2 de liberación controlada de amantadina contiene más del 6% de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo sin

recubrir, y más del 25% de acetato de celulosa de grado 1 basado en el peso de la membrana semipermeable. La formulación osmótica T_3 de liberación controlada de amantadina contiene más del 6% de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo sin recubrir, y menos del 25% de acetato de celulosa de grado 1 basado en el peso de la membrana semipermeable. El diseño cruzado de 4 vías aleatorizado descrito en el Ejemplo 8 fue usado para comparar la biodisponibilidad relativa (grado de absorción) de tres formulaciones osmóticas de amantadina T_1, T_2 y T_3 y un comprimido de liberación inmediata convencional (Symmetrel® de Endo Pharmceuticals Inc.) en condiciones de ayuno como la referencia. Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos de amantadina son mostrados en la siguiente tabla.

Parámetro	Test	Promedio radio geométrico		Radio[%Ref]
		Ref.	Test	
Cmax (ng/ml)	T_1	554,4	373,2	67,32
	T_2	554,4	345,2	62,26
	T_3	554,4	206,7	37,28
AUC 0-72 (ng.h/ml)	T_1	12639,9	10892,3	86,17
	T_2	12639,9	9493,4	75,11
	T_3	12639,9	6084,2	48,13
AUCinf (ng.h/ml)	T_1	13076,4	11446,8	87,54
	T_2	13076,4	10037,3	76,76
	T_3	13076,4	6497,8	49,69

Sorprendentemente, la biodisponibilidad de amantadina liberada de las formulaciones de dispositivos osmóticos T_1, T_2 y T_3 varían de acuerdo a la composición de la formulación. La biodisponibilidad decrece en el siguiente orden: $T_1 > T_2 > T_3$. Por otra parte, T_2 y T_3 resultaron en un promedio de biodisponibilidad debajo del mínimo requerido del 80 % comparado con la referencia. T_1 brindó una biodisponibilidad de aproximadamente 87 %, comparado con la referencia. Por consiguiente, la invención también proporciona un método para variar la biodisponibilidad de amantadina liberada de un dispositivo osmótico que comprende un núcleo que comprende la sal de amantadina y una sal que posee un ión en común y una membrana semipermeable que rodea el núcleo y que posee una apertura preformada, el método comprende la variación de la relación en peso de la sal de amantadina a la sal osmótica en el núcleo y la variación del porcentaje del peso del acetato de celulosa de grado 1 a el peso total de acetatos de celulosa presentes en la membrana semipermeable, en donde la membrana semipermeable comprende acetato de celulosa de grado 1, acetato de celulosa de grado 2, y plastificante.

Los siguientes ejemplos no deben ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de algunas de las muchas realizaciones contempladas en la presente invención. Los métodos aquí descriptos pueden utilizarse para preparar dispositivos osmóticos según la invención.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

El dispositivo osmótico en comprimidos de hidrocloruro de amantadina de 200 mg que comprende recubrimiento A, y 0, 10, 15 y 20 % de cloruro de sodio en el núcleo, y el dispositivo osmótico en comprimidos de hidrocloruro de amantadina de 200 mg que comprende recubrimiento B y 10 y 20 % de cloruro de sodio en el núcleo fueron fabricados con el siguiente método general. El hidrocloruro de amantadina (200 mg), un diluyente (70-200 mg), y un aglutinante (18-30 mg), primero fueron tamizados individualmente para unificar su tamaño utilizando un molino Quadro Comil a menos de 1.000 rpm, y luego se mezclaron con cloruro de sodio previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación durante hasta 25 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación se inicia por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo se tamizó en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 1000 rpm, y luego se secó en un lecho estático a 50º C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos se molieron utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Después, una mezcla de deslizante (0,2-5 mg) y un lubricante (1-7 mg), previamente tamizados a través de una malla de 100, se agregó y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante se comprimió en una compresora con punzones de 8,0 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos. El peso promedio de los núcleos no

recubiertos fue de aproximadamente entre 300 y 500 mg.

Se prepararon dos composiciones de recubrimiento: composición de recubrimiento A que contiene un éster de celulosa (18,0-29,0 mg) y un plastificante de bajo peso molecular (0,5-3 mg) en una mezcla de acetona y agua purificada, y composición de recubrimiento B que contiene una mezcla de dos esteres de celulosa diferentes (9,0-15,0 mg de cada éster de celulosa) y un plastificante de bajo peso molecular (0,5-3 mg) en una mezcla de acetona y agua purificada. Parte de los núcleos no recubiertos resultantes que contienen 0, 5, 10 y 20 % de cloruro de sodio fueron recubiertos con la composición de recubrimiento A, y el resto de los núcleos que contienen 10 y 20 % de cloruro de sodio fueron recubiertos con la composición de recubrimiento B. La membrana de recubrimiento pesó aproximadamente entre 9,5 y 32,0 mg.

La membrana de recubrimiento de cada núcleo luego fue perforada con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm a través del recubrimiento semipermeable.

En una realización, el aglutinante es seleccionado del grupo formado por polivinilpirrolidona, povidona, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, arcilla de bentonita, azúcar, poloxámero, colágeno, albúmina, gelatina, polipropilenglicol, y óxido de polietileno; el éster de celulosa es seleccionado del grupo formado por acetato de celulosa, acilato de celulosa, éster de ácido graso de celulosa, y acetato de celulosa ftalato; el plastificante es seleccionado del grupo formado por polietilenglicol, polímero de bajo peso molecular, éster de citrato, triacetina, propilenglicol, glicerina, sorbitol lactato, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, y dibutilsebacato; el lubricante es seleccionado del grupo formado por estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc; el diluyente es seleccionado del grupo formado por celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón, sorbitol, fosfato de calcio dibásico, y carbonato de calcio; y el deslizante es seleccionado del grupo formado por sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal y silicio hidrogel.

Ejemplo 2

Los dispositivos osmóticos en comprimidos de HCl de amantadina de 300 mg fueron fabricados como se describe en la presente memoria. Los comprimidos de los dispositivos osmóticos contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

Ingredientes	**Cantidad (mg)**
Núcleo	
HCl de amantadina	300
Diluyente 1	20-110
Aglutinante	15-30
Deslizante	0,2-5
Lubricante	1-7
Cloruro de Sodio	0-150
Diluyente 2	20-60
Osmopolímero	0-45
Recubrimiento	
Ester de Celulosa 1	0-50
Ester de Celulosa 2	0-50
Plastificante	0,5-3,0

El hidrocloruro de amantadina (300 mg), diluyente 1 (20-110 mg), diluyente 2 (20-60 mg), un aglutinante (15-30 mg), y un osmopolímero (0-45 mg) primero fueron individualmente tamizados para unificar el tamaño utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego mezclados con cloruro de sodio (0-150 mg) previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación durante hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación se inicia por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en

polvo seco a gránulos. El granulado húmedo se tamizó en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego se secó en un lecho estático a 50º C para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos se molieron utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Después, se agregó una mezcla de deslizante (0,2-5 mg) y lubricante (1-7 mg), previamente tamizados a través de un tamiz de 250 µm (malla 60), y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió en una compresora con punzones de 10-12 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos. El peso promedio de los núcleos no recubiertos fue de aproximadamente entre 300 y 500 mg.

Se preparó de la siguiente manera una composición de recubrimiento: éster de celulosa 1 (0-50 mg), éster de celulosa 2 (0-50 mg) y un plastificante de bajo peso molecular (0,5-3 mg) fueron mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla se aplicó por rocío sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El recubrimiento de membrana pesó aproximadamente entre 2,5 y 80,0 mg. La membrana de recubrimiento de cada núcleo fue luego perforada con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm a través del recubrimiento semipermeable.

En una realización, el aglutinante se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidona, povidona, copolividona, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, arcilla de bentonita, azúcar, poloxámero, colágeno, albúmina, gelatina, polipropilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno; el éster de celulosa es seleccionado del grupo formado por acetato de celulosa, acilato de celulosa, éster de ácido graso de celulosa, y acetato de celulosa ftalato; el plastificante es seleccionado del grupo formado por polietilenglicol, polímero de bajo peso molecular, éster de citrato, triacetina, propilenglicol, glicerina, sorbitol lactato, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, y dibutilsebacato; el lubricante es seleccionado del grupo formado por estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc; el diluyente es seleccionado del grupo formado por celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón, sorbitol, fosfato dibásico de calcio, y carbonato de calcio; y el deslizante es seleccionado del grupo formado por sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal y silicio hidrogel; y el osmopolímero es seleccionado del grupo formado por metacrilatos de poli(hidroxi-alquilo) con peso molecular de 30.000 a 5.000.000, polivinilpirrolidona con peso molecular de 10.000 a 360.000, hidrogeles aniónicos y catiónicos, complejos polielectrolitos, polivinil alcohol con bajo residuo de acetato, opcionalmente cruzado con glioxal, formaldehído o glutaraldehído con un grado de polimerización de 200 a 30.000, una mezcla de metilcelulosa, agar cruzado y carboximetilcelulosa, una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, polímeros de N-vinil lactamas, geles de polioxietileno-polioxipropileno, geles de copolímeros en bloque de polioxibutileno-polietileno, goma carob, geles poliacrílicos, geles de poliéster, geles de poliurea, geles de poliéter, geles de poliamida, geles de polipéptidos, geles de poliaminoácidos, geles policelulósicos, polímeros carboxiacídicos acrílico Carbopol con peso molecular de 250.000 a 4.000.000, poliacrilamidas Cyanamer, polímeros cruzados de anhídrido maleico indeno, ácidos poliacrílicos Good-Rite™ con peso molecular de 80.000 a 200.000, polímeros de óxido de polietileno Polyox™ con peso molecular de 100.000 a 5.000.000, copolímeros de almidón injertados, y polímero de polisacáridos acrilato Aqua-Keeps™.

Ejemplo 3

Los comprimidos de los dispositivos osmóticos de los Ejemplos 1 y 2 que contienen HBr de citalopram (5, 10 y 20 mg de concentración) en un recubrimiento externo que contiene el fármaco se preparan mediante el procedimiento general. El hidrobromuro de Citalopram, un polímero formador de película, un desintegrante y un plastificante se agregan al agua purificada para formar la suspensión de recubrimiento. Esta suspensión se pulveriza sobre los comprimidos en una bandeja perforada para obtener los comprimidos recubiertos cargados con fármaco.

Un recubrimiento final que comprende Opadry en agua purificada es aplicado sobre los comprimidos recubiertos cargados con fármaco para obtener los comprimidos de dispositivos osmóticos de liberación controlada de amantadina y liberación inmediata de citalopram.

Ejemplo 4

Los comprimidos de dispositivos osmóticos de los Ejemplos 1 y 2 que contienen HCl de buspirona (5, 7,5 y 15 mg de concentración) en un recubrimiento externo que contiene fármaco se preparan siguiendo el procedimiento general.

El hidrocloruro de buspirona, un polímero formador de películas, un desintegrante y un plastificante son agregados a la acetona para formar la suspensión de recubrimiento. Esta suspensión se pulveriza sobre los comprimidos en una bandeja perforada para obtener los comprimidos recubiertos cargados con fármaco.

Un recubrimiento final que comprende Opadry en agua purificada se aplica sobre los comprimidos recubiertos cargados con fármaco para obtener los comprimidos de dispositivos osmóticos de liberación controlada de amantadina y liberación inmediata de buspirona.

Ejemplo 5

Se realiza un estudio farmacocinético-farmacodinámico, doble ciego, activo y contra placebo, aleatorizado, cruzado, de dosis múltiple con amantadina CR en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones relacionadas al

tratamiento con levodopa (L-Dopa). El objetivo del estudio es correlacionar los perfiles farmacocinéticos de amantadina de cada formulación en estado estacionario y la respuesta clínica a levodopa en pacientes que experimentan fluctuaciones motoras.

Amantadina IR, CR (100, 150, 200, 250 o 300 mg) o placebo es dada diariamente en una dosis matutina, durante un período de por lo menos 7 días en donde se alcanzan los niveles del estado estacionario. No se realizan cambios en las dosis individuales de levodopa/inhibidor de la dopa decarboxilasa de los pacientes y se administra diariamente a la misma hora. Las concentraciones en plasma de levodopa, sus metabolitos, y amantadina son medidas en estado estacionario y las respuestas motoras son cuantificadas a intervalos periódicos usando el examen motor de la Escala de Evaluación Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) y la Escala de Movimientos Anómalos Involuntarios (AIMS). Se usan imágenes de la vía nigroestriada dopaminérgica con PET (Tomografía por emisión de positrones) y con SPECT (Tomografía computada de emisión de fotón único) para cuantificar mejor una correlación de la severidad de la enfermedad de Parkinson con los efectos PK/PD (farmacocinéticos/farmacodinámicos) de la amantadina. También se evalúan los eventos adversos (Aes) conocidos de la amantadina para establecer una correlación PK/PD (Aes).

Un modelo poblacional farmacocinético-farmacodinámico es usado para relacionar concentraciones plasmáticas de amantadina y levodopa con la respuesta clínica. Una relación dosis-proporcional entre parámetros farmacocinéticos del estado estacionario de amantadina (AUC, Cmax, Cmin o % de fluctuación), y cualquiera de los siguientes predictores: escala UPDR, AIMS, parámetros farmacocinéticos de levodopa y sus metabolitos, o incidencia o severidad de los eventos adversos, son indicativos de una relación concentración sistémica-respuesta de amantadina IR o CR en pacientes con enfermedad de Parkinson y una evidencia significativa de efectividad en el mejoramiento de las fluctuaciones motoras en un modelo dosis-relacionado o el mejoramiento en el perfil de seguridad del producto.

Ejemplo 6

Los comprimidos de dispositivos osmóticos de HCl de amantadina de concentraciones de 100, 150 y 300 mg fueron fabricados como se describe en la presente memoria. Los comprimidos de dispositivos osmóticos contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

Ingredientes	**Cantidad (mg)**		
Núcleo			
Hidrocloruro de amantadina	100	150	300
Diluyente 1	7-35	10-55	20-100
Aglutinante	3-10	4,5 -15	10-30
Deslizante	0,1-2	0,2-3	0.2-5
Lubricante	0,3- 3	0,5-5	1-7
Cloruro de Sodio	0-50	0-75	0-150
Diluyente 2	3-20	4,5-30	10-60
Primer Recubrimiento			
Ester de celulosa 1	0-20	0-25	0-50
Ester de celulosa 2	0-20	0-25	0-50
Plastificante	0,2-1	0,3-2	0,5-3

El hidrocloruro de amantadina, el diluyente 1, el diluyente 2 y un aglutinante, primero fueron individualmente tamizados para unificar el tamaño utilizando un Quadro Comil a menos de 500 rpm, y luego mezclados con cloruro de sodio previamente molido utilizando un molino Fitz Mill con una malla de 0020-0069 a menos de 8000 rpm, en una mezcladora de granulación durante hasta 5 minutos para formar una mezcla en polvo homogénea. El proceso de granulación se inicia por adición gradual de agua purificada a la mezcla en polvo, con mezclado continuo, para cambiar la consistencia de los ingredientes en polvo seco a gránulos. El granulado húmedo se tamizó en un Quadro Comil a una velocidad inferior a 500 rpm, y luego se secó en un lecho estático a 50ºC para reducción de la humedad. Después, los gránulos secos se molieron utilizando un Quadro Comil con una malla de R991µ a menos de 2000 rpm para reducción de tamaño. Después se agregó una mezcla de deslizante y un lubricante, previamente

tamizados a través de un tamiz de 250 µm (malla 60) y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla resultante se comprimió en una compresora con punzones de 7-10 mm de diámetro para formar los núcleos no recubiertos. El peso promedio de los núcleos de los comprimidos de dispositivos osmóticos del HCl de amantadina de 100, 150 y 300 mg es de 150, 225 y 450mg respectivamente.

Se preparó una composición de recubrimiento de la siguiente manera: éster de celulosa 1, éster de celulosa 2 y un plastificante de bajo peso molecular fueron mezclados en acetona y agua purificada. La mezcla se aplicó por rocío sobre los núcleos no recubiertos para obtener núcleos recubiertos. El recubrimiento de membrana pesó aproximadamente entre 8 y 20 mg. La membrana de recubrimiento de cada núcleo fue luego perforada con un equipo láser para formar al menos un pasaje de 0,2-0,8 mm a través del recubrimiento semipermeable.

En una realización, el aglutinante se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidona, povidona, copolividona, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, arcilla de bentonita, azúcar, poloxámero, colágeno, albúmina, gelatina, polipropilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno; el éster de celulosa es seleccionado del grupo formado por acetato de celulosa, acilato de celulosa, éster de ácido graso de celulosa, y acetato de celulosa ftalato; el plastificante es seleccionado del grupo formado por polietilenglicol, polímero de bajo peso molecular, éster de citrato, triacetina, propilenglicol, glicerina, sorbitol lactato, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, y dibutilsebacato; el lubricante es seleccionado del grupo formado por estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc; el diluyente es seleccionado del grupo formado por celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón, sorbitol, fosfato dibásico de calcio, y carbonato de calcio; y el deslizante es seleccionado del grupo formado por sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal y silicio hidrogel.

Ejemplo 7

Tres comprimidos de dispositivos osmóticos de HCl de amantadina de concentración de 300mg, formulaciones T_1, T_2 y T_3 fueron preparados como se describe en el Ejemplo 6. La formulación osmótica de liberación controlada de hidrocloruro de amantadina T_1 contiene menos de 6 % de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo no recubierto, y más de 25 % p/p de acetato de celulosa grado 1 que tiene 7-10 % de grupos hidroxilos y viscosidad de 200-280 s, basado en el peso de la membrana semipermeable. La formulación osmótica de liberación controlada de amantadina T_2 contiene más de 6 % de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo no recubierto, y más de 25 % p/p de acetato de celulosa grado 1 basado en el peso de la membrana semipermeable. La formulación osmótica de liberación controlada de amantadina T_3 contiene más de 6 % de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo no recubierto, y menos de 25 % p/p de acetato de celulosa grado 1 basado en el peso de la membrana semipermeable.

El promedio del perfil de liberación in vitro obtenido para 12 comprimidos para la formulación T_1 se describe en la tabla siguiente, y en la Fig. 8. La mínima y la máxima funcionalidad representan los perfiles de liberación de los límites superior e inferior aproximados, respectivamente, de la liberación del HCl de amantadina de un intervalo más amplio de formulaciones T1.

Tiempo	Promedio	DS	Min	Max	Func.* mínima	Func. máxima
(h)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	1,9	1,0	0,0	3,8	0	4
3	21,9	1,6	18,2	24,1	16	27
5	45,8	4,2	38,9	51,1	35	59
8	67,3	4,0	61,1	72,3	55	83
12	89,1	2,5	85,7	93,3	77	100
16	96,1	2,2	93,3	102,0	84	100
24	99,0	2,9	95,2	105,7	86	100

*Func. Significa funcionalidad

El promedio del perfil de liberación in vitro obtenido para 12 comprimidos para la formulación T_2 se describe en la tabla siguiente, y en la Fig. 8. La mínima y la máxima funcionalidad representan los perfiles de liberación de los límites superior e inferior aproximados, respectivamente, de la liberación del HCl de amantadina de un intervalo más amplio de formulaciones T2 según la invención.

Tiempo	Promedio	DS	Min	Max	Func. mínima	Func. máxima
(h)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	1,2	1,0	0,3	3,9	0	4
3	12,3	3,9	6,0	18,4	5	20
5	28,4	6,0	19,9	37,4	18	43
8	53,3	6,4	43,8	63,2	39	73
12	76,3	5,3	68,6	85,7	62	99
16	88,3	2,6	84,3	93,0	76	100
24	95,4	1,5	93,1	98,1	84	100

El promedio del perfil de liberación in vitro obtenido para 12 comprimidos para la formulación T_3 se describe en la tabla siguiente, y en la Fig. 8. La mínima y la máxima funcionalidad representan los perfiles de liberación de los límites superior e inferior aproximados, respectivamente, de la liberación del HCl de amantadina de un intervalo más amplio de formulaciones T3 según la invención.

Tiempo	Promedio	DS	Min	Max	Func. mínima	Func. máxima
(h)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	0,7	0,7	0,0	1,8	0	2
3	2,3	1,6	0,0	5,0	0	6
5	10,9	3,6	5,3	17,9	5	21
8	26,4	8,7	17,2	47,6	15	55
12	46,7	12,1	32,2	72,8	29	84
16	62,4	13,0	47,0	90,8	42	100
24	79,5	7,9	68,6	94,2	62	100

Ejemplo 8

Se usó un diseño cruzado de cuatro vías aleatorizado para comparar la biodisponibilidad relativa (límite de absorción) de tres formulaciones osmóticas de liberación controlada de amantadina (T_1, T_2 y T_3, 300 mg una vez al día) preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, y un comprimido convencional de liberación inmediata (Symmetrel 100 mg, t.i.d) en condiciones de ayuno como la referencia. Veinte sujetos sanos fueron reclutados y asignados en forma aleatorizada a cualquiera de las 4 secuencias de acuerdo con el siguiente esquema.

Secuencia	Periodo I	Periodo II	Periodo III	Periodo IV
1	R	T_3	T_1	T_2
2	T_1	R	T_2	T_3
3	T_2	T_1	T_3	R
4	T_3	T_2	R	T_1

Las muestras de sangre fueron obtenidas antes de la dosis y después de la administración a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 13, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 19, 21, 24, 30, 36, 48 y 72 horas para análisis del contenido de fármaco. Las muestras de 17 de los 20 sujetos (1748 muestras) que completaron los cuatro períodos fueron analizadas por GC-MS para amantadina.

Los parámetros farmacocinéticos se estimados de datos de concentración-tiempo usando el programa informático WinNonlin™ Professional, versión 4.0.

El análisis estadístico fue desarrollado usando el programa informático WinNonlin™ Professional, versión 4.0. La transformación logarítmica (logaritmo natural) de los parámetros farmacocinéticos C_{max}, AUC_{last} y AUC_{inf} fueron evaluados mediante un análisis de varianza (ANOVA).

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo osmótico que posee un núcleo unitario rodeado por una membrana semipermeable que posee al menos un pasaje en la misma caracterizado porque:

a) el núcleo unitario comprende una mezcla de sal de amantadina, sal osmótica y al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable;

b) la sal osmótica no está recubierta con un recubrimiento que controla la velocidad de liberación;

c) la permeabilidad de la membrana semipermeable se adapta para cooperar con la sal osmótica para controlar el perfil de liberación de la sal de amantadina del dispositivo osmótico;

d) la sal de amantadina y la sal osmótica poseen un ión en común; en donde la sal de amantadina es hidrocloruro de amantadina y la sal osmótica es cloruro de sodio;

e) la sal de amantadina se libera a través de la una o más pasajes según un perfil de liberación controlada sigmoideo, opcionalmente en donde la liberación de la sal de amantadina se retrasa durante un periodo de tiempo, cuando el dispositivo osmótico se expone a un ambiente acuoso de uso;

f) la relación en peso de sal de amantadina a sal osmótica varía de 4:1 a 30:1, la membrana semipermeable comprende un acetato de celulosa de grado 1 y un acetato de celulosa de grado 2, en donde la proporción en peso de acetato de celulosa de grado 1 a la cantidad total de acetatos de celulosa es de 0,3:1 a 0,7:1, y el dispositivo osmótico proporciona un perfil de liberación sigmoideo de sal de amantadina;

g) el acetato de celulosa comprende un acetato de celulosa de grado 1 que tiene 7-10% en peso de grupos hidroxilo, 30-36% en peso de grupos de acetilo y una viscosidad de 200-280 segundos, y un acetato de celulosa de grado 2 que tiene 3-5 % en peso de grupos hidroxilo, 37-43% en peso de grupos acetilo y una viscosidad de 6,0-45,0 segundos, determinándose dichas viscosidades como se establece en los métodos ASTM D817 (Fórmula A) y ASTM D1343; y

h) el núcleo unitario comprende menos de 6% de NaCl p/p, basado en el peso del núcleo sin recubrir, y la membrana semipermeable comprende más de 25% p/p de acetato de celulosa de grado 1, basado en el peso de la membrana semipermeable.

2. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde la membrana semipermeable posee una permeabilidad adaptada para cooperar con el cloruro de sodio en el núcleo de forma tal que el dispositivo osmótico proporcione un perfil de liberación sigmoideo para la amantadina.

3. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, que además comprende un recubrimiento externo que comprende un fármaco activo.

4. El dispositivo osmótico de la reivindicación 3, donde el fármaco activo es un antidepresivo.

5. El dispositivo osmótico de la reivindicación 4, donde el antidepresivo es citalopram.

6. El dispositivo osmótico de la reivindicación 3, donde el fármaco activo es un agente ansiolítico.

7. El dispositivo osmótico de la reivindicación 6, donde el agente ansiolítico es buspirona.

8. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde además comprende un segundo fármaco activo en el núcleo.

9. El dispositivo osmótico de la reivindicación 2, donde el segundo fármaco activo es un fármaco antiparkinsoniano.

10. El dispositivo osmótico de la reivindicación 9, donde el segundo fármaco antiparkinsoniano se selecciona del grupo que consiste de ropinirol, selegilina, y levodopa-carbidopa.

11. El dispositivo osmótico de la reivindicación 10, donde el segundo fármaco antiparkinsoniano es ropinirol.

12. El dispositivo osmótico de la reivindicación 10, donde el segundo fármaco antiparkinsoniano es selegilina.

13. El dispositivo osmótico de la reivindicación 10, donde el segundo fármaco antiparkinsoniano es levodopa-carbidopa.

14. Un dispositivo osmótico de la reivindicación 1, en donde:

a) el cloruro de sodio no está recubierto con un recubrimiento de control de la velocidad de liberación; y

b) el hidrocloruro de amantadina se libera del núcleo como sigue, en donde el ensayo del perfil de disolución in vitro se realiza con un aparato de disolución de tipo II USP (palas), en 900 ml de agua destilada con una velocidad de agitación fija de 50 revoluciones por minuto, mantenida a una temperatura de 37±0,5ºC. Las muestras se ensayaron mediante cromatografía de gas.

Tiempo (horas)	Cantidad liberada
0-3	No menor que 5%
0-5	No menor que 18%
0-8	No menor que 39%
0-16	No menor que 76%

15. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, en donde la amantadina se libera según el siguiente perfil en donde el ensayo del perfil de disolución in vitro se realiza con un aparato de disolución de tipo II USP (palas), en 900 ml de agua destilada con una velocidad de agitación fija de 50 revoluciones por minuto, mantenida a una temperatura de 37±0,5ºC. Las muestras se ensayaron mediante cromatografía de gas.

Tiempo	Func. mínima	Func. máxima
(h)	(%)	(%)
1	0	4
3	16	27
5	35	59
8	55	83
12	77	100
16	84	100
24	86	100

FIG.1

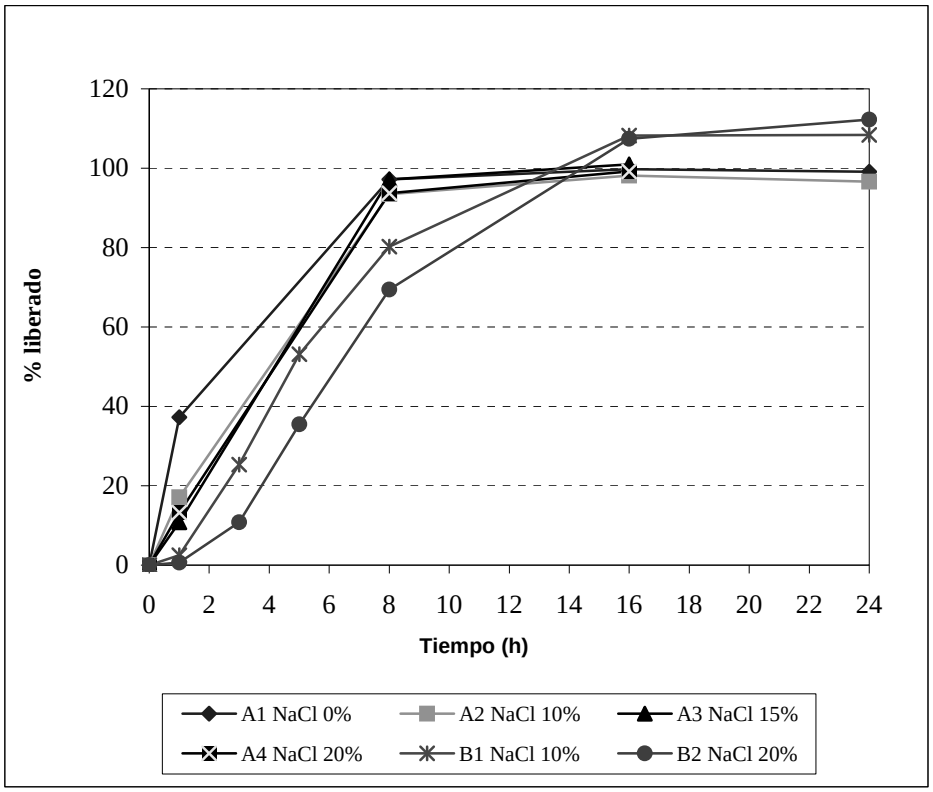

120
100
80
60
40
20
0
% liberado
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Tiempo (h)
A1 NaCl 0%
A2 NaCl 10%
A3 NaCl 15%
A4 NaCl 20%
B1 NaCl 10%
B2 NaCl 20%

FIG. 2

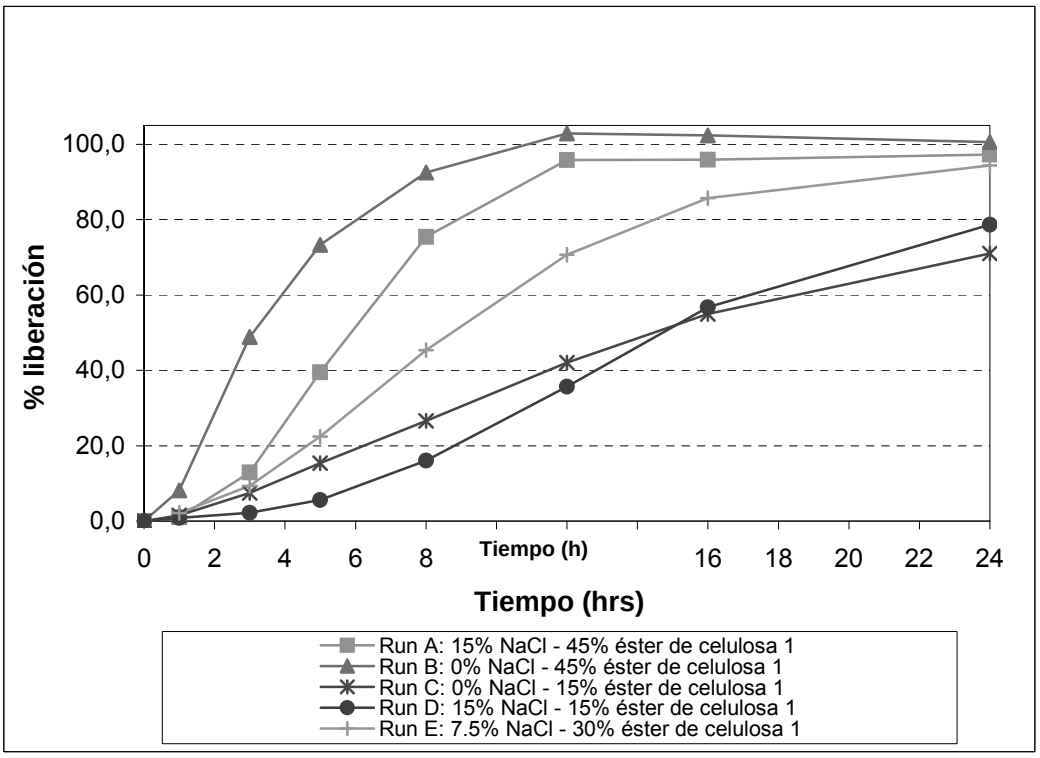

100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
% liberación
0 2 4 6 8 16 18 20 22 24
Tiempo (h)
Tiempo (hrs)
Run A: 15% NaCl - 45% éster de celulosa 1
Run B: 0% NaCl - 45% éster de celulosa 1
Run C: 0% NaCl - 15% éster de celulosa 1
Run D: 15% NaCl - 15% éster de celulosa 1
Run E: 7.5% NaCl - 30% éster de celulosa 1

FIG. 3

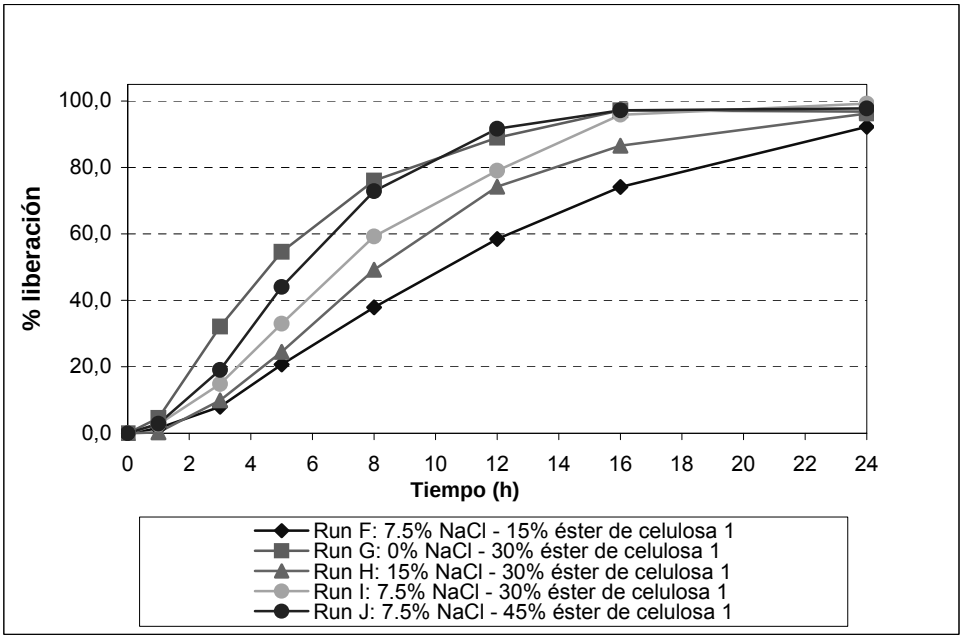

100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
% liberación
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Tiempo (h)
Run F: 7.5% NaCl - 15% éster de celulosa 1
Run G: 0% NaCl - 30% éster de celulosa 1
Run H: 15% NaCl - 30% éster de celulosa 1
Run I: 7.5% NaCl - 30% éster de celulosa 1
Run J: 7.5% NaCl - 45% éster de celulosa 1

FIG. 4

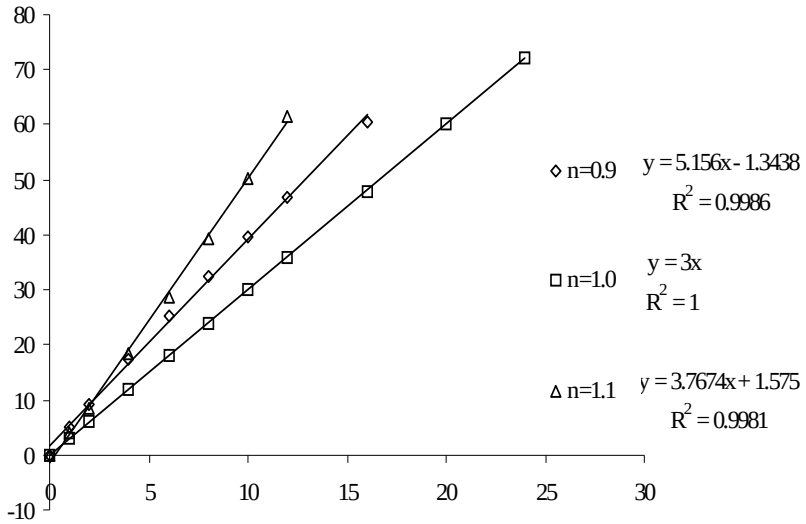

80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0
5
10
15
20
25
30
n=0.9
y = 5.156x - 1.3438
R2 = 0.9986
n=1.0
y = 3x
R2 = 1
n=1.1
y = 3.7674x + 1.575
R2 = 0.9981

FIG. 5

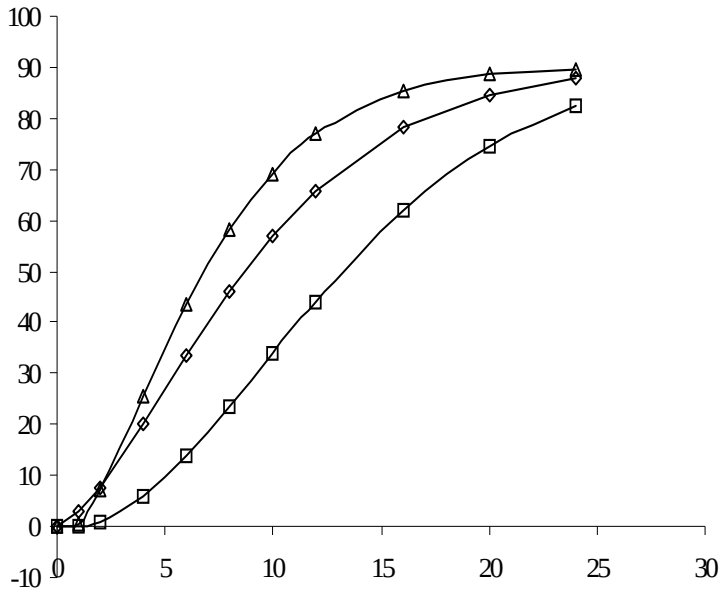

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0
5
10
15
20
25
30

FIG. 6

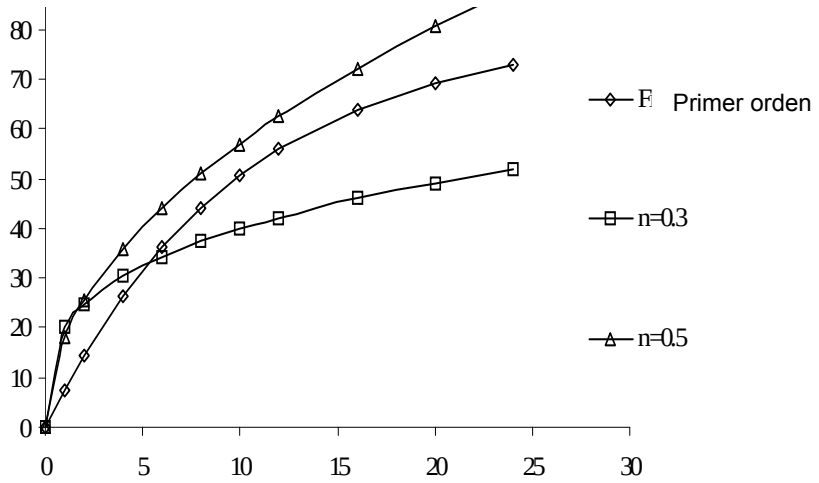

80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
Primer orden
n=0.3
n=0.5

FIG. 7

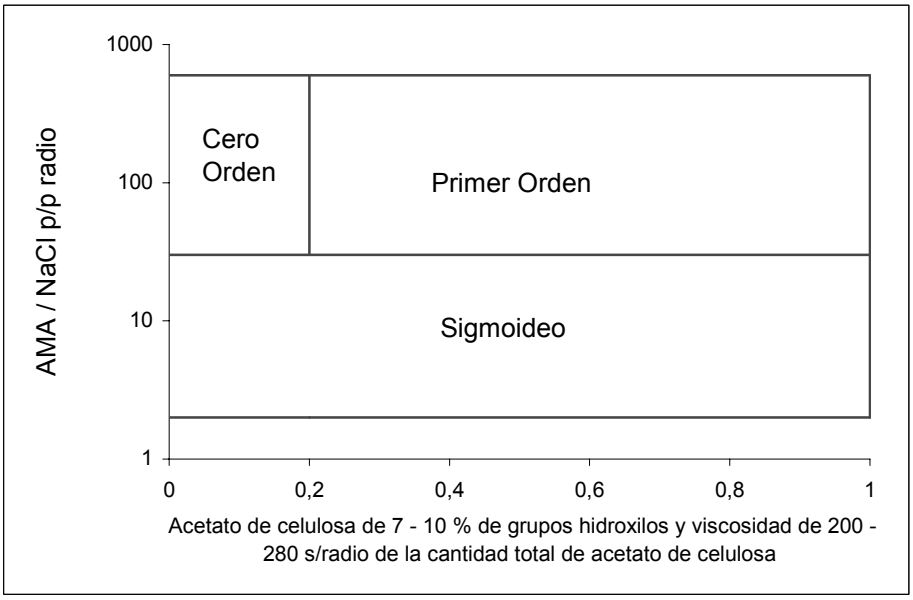
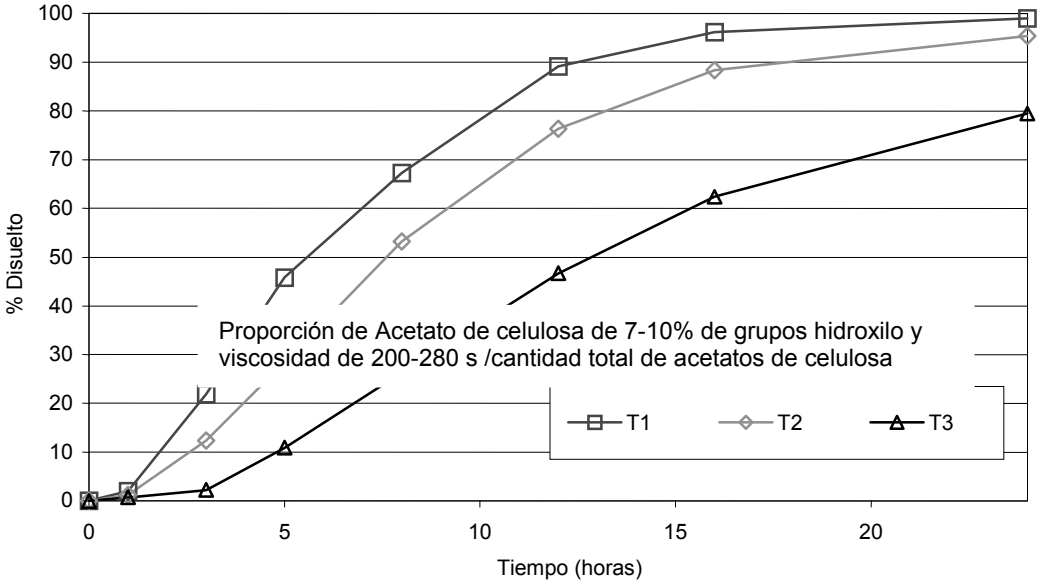

1000
100
10
1
AMA / NaCl p/p radio
Cero
Orden
Primer Orden
Sigmoideo
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
Acetato de celulosa de 7 - 10 % de grupos hidroxilos y viscosidad de 200 - 280 s/radio de la cantidad total de acetato de celulosa

FIG. 8


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% Disuelto
Proporción de Acetato de celulosa de 7-10% de grupos hidroxilo y viscosidad de 200-280 s /cantidad total de acetatos de celulosa
T1
T2
T3
0
5
10
15
20
Tiempo (horas)