



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

04-23075

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-23075

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO "Dispositivo de retención gástrico expandible"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 47/36

71 SOLICITANTE The state of Oregon acting by and through the state board of higher education on behalf of Oregon State University

DOMICILIO Oregon, Estados Unidos

74 APODERADO Alvaro Correa Ardoñez
T.P 20.281

22 BOGOTÁ, D. C., Marzo 13 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

14 023075 00

Replicación : 04023075 00000000

Folios: 317

Fecha (HFB): 2004-03-12 17:34:44

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: THE STATE OF OREGON ACTING BY AND THROUGH THE STATE BOARD OF HIGHER EDUCATION ON BEHALF OF OREGON STATE UNIVERSITY.
Dirección: Technology Transfer Office, A312 Kerr Administration Building, Corvallis, Oregon 97331-2140, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: OREGON, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono:

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 de Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: AYRES, James, W.

Dirección: 1173, Charlemagne Street, Corvallis, Oregon 97330, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: OREGON, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/46146

Fecha Octubre 22, 2001

Publicación Internacional No. WO 03/015745

Fecha Febrero 27, 2003

⑥

Título (54)

DISPOSITIVO DE RETENCIÓN GÁSTRICO EXPANDIBLE.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 47/36

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 16, 2001

(31) Número de Solicitud

60/313,078

⑨

Comprobante de pago No. 04-17,054

Fecha MARZO 2 DE 2004

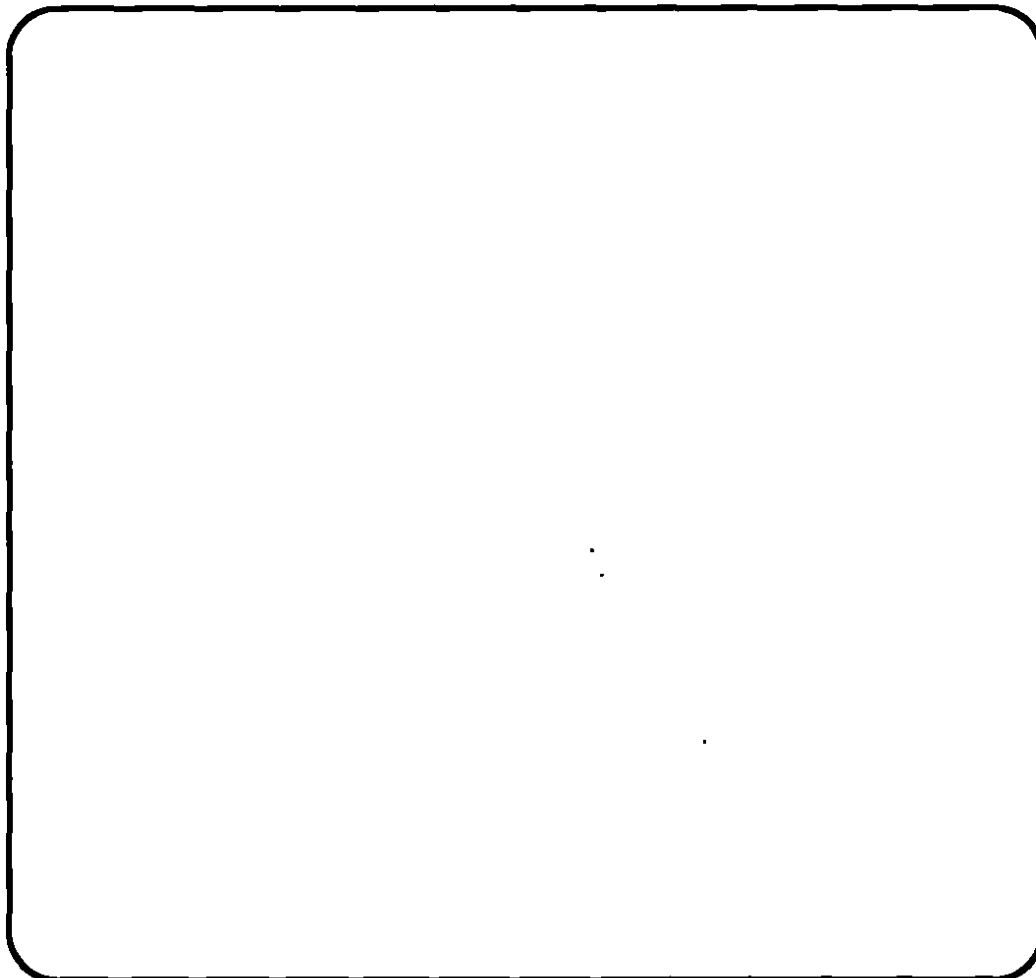
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de
Usaquén

T.P. 20.281

000003

3

SUPERABUNDANTE I LUNARILLO

Radicacion : 04023075 00000000

Folios: 317

Fecha (REC): 2004-03-12 17:34:44

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 17,054
FECHA : MARZO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22156014	02/03/2004	76,085,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015745 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00, 9/20, 47/36

(74) Agent: SLATER, Stacey, C.; Klarquist Sparkman, L.L.P., One World Trade Center, Suite 1600, 121 SW Salmon Street, Portland, OR 97204 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/46146

(22) International Filing Date: 22 October 2001 (22.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/313,078 16 August 2001 (16.08.2001) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): THE STATE OF OREGON Acting by and through THE STATE BOARD OF HIGHER EDUCATION on behalf of OREGON STATE UNIVERSITY [US/US]; Technology Transfer Office, A312 Kerr Administration Building, Corvallis, OR 97331-2140 (US).

Published:
— with international search report

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): AYRES, James, W. [US/US]; 1173 Charlemagne Street, Corvallis, OR 97330 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/015745 A1

(54) Title: EXPANDABLE GASTRIC RETENTION DEVICE

(57) Abstract: The present application concerns gastric retention devices formed from compositions comprising polymeric materials, such as polysaccharides, and optional additional materials including excipients, therapeutics, and diagnostics, that reside in the stomach for a controlled and prolonged period of time.

EXPANDABLE GASTRIC RETENTION DEVICE**FIELD**

5 The present application concerns gastric retention devices, formed from compositions comprising polymeric materials, such as polysaccharides, and optional additional materials including excipients, therapeutics, and diagnostics, that reside in the stomach for a controlled and prolonged period of time.

BACKGROUND

10 Recent oral drug delivery systems can control drug release in a predetermined manner for a period of time ranging from a few hours to more than 24 hours. The effects of drug therapy depend not only on the drug release pattern from the formulation, however, but also on the kinetics of drug absorption from the gastrointestinal tract. Some drugs are absorbed only in certain regions of the small
15 intestine called "windows of absorption." Once such drugs pass this region, very little or no drug absorption takes place. Accordingly, there is significant interest in the development of a gastric retention device (GRD) that retains drugs in the stomach for a prolonged and predictable period of time.

The need for such a device is well discussed in both the patent and scientific
20 literature, including U.S. Patent No. 5,651,985 and references therein. In medical care, the timing of drug administration relative to ingestion of food is very important. If a sustained release medication is administered after a meal, the migrating myoelectric complex is interrupted by the food and the dosage form may remain in the stomach for 12 hours or more, which provides an opportunity for drug to be
25 absorbed. However, if the product is administered on an empty stomach, it may empty into the intestine in as little as 20 minutes and transported through the small intestine in less than 3-5 hours. This can result in dramatically decreased drug absorption for drugs with an absorption window or drugs that are not absorbed if they are not well dissolved in gastric fluid before transfer into the small intestine. Thus,
30 the same medication will produce quite different results depending on whether the medication is taken on a fed or fasted stomach.

000005

Three primary approaches have been utilized in attempts to produce gastric retention devices, and all have suffered from major drawbacks or failures as generally described in U.S. Patent No. 5,651,985 and a review by Hwang, *et al.* [Gastric Retentive Drug-Delivery Systems, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15 (3): 243-284 (1998)]. The most common approach is known as the hydrodynamically balanced (HBS) system (U.S. Patent Nos. 4,140,755 and 4,167,558), which is designed to float on the contents of the stomach and remain far from the pyloric region of the stomach that empties into the intestine. However, these devices can only float in the stomach if the stomach contains food. For fasting subjects, HBS-type drug dosage forms leave the stomach within a short time. They are swept out of the stomach by the "housekeeping wave," which is also called the interdigestive myoelectric complex (IMC) or migrating myoelectric complex (MMC). The housekeeping wave has the function of clearing the stomach of undigested materials and is the action responsible for sweeping nickels, quarters, and other solids swallowed by children (and adults) out of the stomach once any food present is digested and gone.

A second approach to gastric retention devices involves tablets that swell in gastric fluid, as described in U.S. Patent Nos. 3,574,820 and 4,434,153. Unfortunately, these tablets fall apart when hydrated. The dimensional stability of the materials used to produce swelling tablets greatly decreases with swelling, which leads to premature erosion or dissolution of the gel layer. Further, both swelling tablets and hydrodynamically balanced systems require that drug products be formulated in total, *i.e.* it is not possible to incorporate into the GRD a pre-existing tablet.

A third approach to gastric retention devices involves mechanical operations, such as a polymer envelope that is expanded by the release of a gas after swallowing (see, for example, U.S. Patent No. 4,207,890). Alternatively, the device can function via the opening of a "flower" structure (U.S. Patent No. 4,767,627), the unfurling of a rolled up sheet (U.S. Patent No. 4,308,250 for veterinary use), or via a self-actuated valve with a propellant and a collapsed bag that is converted to a balloon. Expansion of the balloon causes the device to be retained in the stomach (U.S. Patent No. 3,797,492). Unfortunately, these approaches have not performed well in humans. In

particular, a GRD needs to remain in a fasting stomach during times of the MMC, collapse or disintegrate after a predetermined time in the stomach, and it must not prevent the passage of food out of the stomach through the pylorus while the device is in place and food is present. No device has satisfied all of these criteria.

- 5 In addition to the approaches outlined above, GRDs have been made from a new category of synthetic acrylamide/sulfopropyl acrylate/acrylic acid polymers containing croscarmellose sodium, also known as "superporous hydrogel composites" (Chen, *et al.*, "Gastric retention properties of superporous hydrogel composites", *Journal of Controlled Release* 64, 39-51 (2000); Hwang, *et al.*). Dried hydrogels
- 10 typically perform poorly because swelling, especially in sizes that people can swallow (tablets and capsule size made from 1.36 g of starting materials)), takes a few hours and may be emptied from the stomach before reaching a fully swollen state. Additionally, even after swelling, the hydrogel is not large enough to prevent the expanded device from passing through the pylorus over an extended period; Chen *et*
- 15 *al.*'s GRD traveled to the colon in only three hours when administered to fasted dogs. In addition, these new polymers do not have FDA or any other governmental regulatory approval.

- A further problem with existing GRDs is that, when they do remain in the stomach, they interfere with food transit through the stomach and into the intestine.
- 20 Apparently, no device is known that will remain in the stomach while still permitting normal food transit.

SUMMARY

- Disclosed herein are GRDs that avoid many of the problems of the prior art
- 25 because sufficient dimensional stability and flexibility are simultaneously possible in an expandable material that is formed from a mixture comprising a polysaccharide. This mixture can be processed to produce a swelling polymer gel that is retained in the stomach whether it is administered with or without food. Surprisingly, this composition allows uninterrupted passage of food through the stomach; the device
- 30 remains in the stomach while the stomach fills and empties normally. The device can be tailored to degrade sufficiently in gastric fluid to leave the stomach in a predetermined time, usually 12-24 hours, but shorter or longer retention times are

possible, if desired. Additionally, the gastric retention device is suitable for administration into cavities other than the stomach, *i.e.*, oral, rectal, vaginal, nasal, or intestinal. Further, the device can incorporate diagnostic and/or therapeutic agents including, but not limited to, products that already have been formulated and/or marketed, such as solutions, suspensions, emulsions, powders, tablets, capsules, or beads, and can provide gastric retention of the product and controlled release of the drug in the stomach.

The GRDs disclosed herein typically comprise gels formed from a polysaccharide or mixture of polysaccharides. The devices are formed, such as by removing at least a portion of any liquid fraction (*e.g.* dehydration) followed by compression, to a size suitable for administering to subjects, including humans and animals. Generally, but not necessarily, the formed devices have coatings erodible by gastric fluid applied to an outer surface thereof or are housed within ingestible capsules erodible by gastric fluid. Optionally, the formed devices may have enteric coatings or be housed within enteric capsules. In some embodiments, the polysaccharides comprise carbohydrate gums, and in some embodiments the GRD is formed from a mixture comprising a sugar, a polysaccharide, or combinations thereof. The GRD may be processed to form a gel as desired, but described embodiments typically concern thermally induced gels. The GRD may be substantially dehydrated, and in particular embodiments it is freeze-dried. Xanthan gum and locust bean gum are examples of materials used to form working embodiments. The weight ratio of xanthan gum to locust bean gum typically varies from about 1:4 to about 4:1, and in particular embodiments the GRD has a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of about 1.5:1 to about 1:1. The GRD may further comprise a material selected from the group consisting of a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, a therapeutic agent, a diagnostic agent, an imaging agent, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof.

The diagnostic or therapeutic agent can be used as a solution, suspension, emulsion, tablet, capsule, powder, bead, pellet, granules, solid dispersion, or combinations thereof. The diagnostic or therapeutic agent may be more soluble in gastric fluid than intestinal fluid; more soluble in intestinal fluid than gastric fluid; absorbed better within small intestine than within large intestine; absorbed better

-5-

within stomach than within intestines; and in still other embodiments the diagnostic or therapeutic agent can be absorbed better within intestines than within stomach.

In some embodiments the GRD comprises a compressed device that, upon ingestion, expands sufficiently, and is sufficiently robust upon expansion, to preclude
5 passage of the device through a subject's pylorus for a predetermined time up to 24 hours (for example, 2, 6, 9, 12, or 24 hours or more) while still allowing food to pass. The device can be designed to produce virtually any geometric shape upon expansion, such as a cube, a cone, a cylinder, a pyramid, a sphere, a column, or a parallelepiped. Generally, the GRD has an expansion coefficient of at least 3.0, and preferably,
10 though not necessarily, the gel expands substantially to 80% of its final size within 2 hours in an aqueous environment, or, optionally, within 2 hours following ingestion by a subject. While not limited to one theory of operation, the expanded gel may have at least one dimension greater than a diameter of a pylorus.

The GRD typically erodes in the presence of gastric fluids and passes through
15 the pylorus after a predetermined time. The GRD may include enzymes that aid erosion of the coating or capsule following ingestion of the device, for example hydrolases, proteases, cellulases, or gluconases.

A particular working embodiment of the GRD was a gel prepared from a mixture comprising, by weight, from about 0.1% to about 2.0% xanthan gum, from
20 about 0.1% to about 2.0% locust bean gum, about 5% polyethylene glycol, about 1% sodium lauryl sulfate, about 1% Carbopol by weight, and a biologically effective amount of a therapeutic, a diagnostic, or combinations thereof, the remainder comprising liquid such as water. The device was formed to a suitable size for administration to a subject by drying and compressing sufficiently and into a shape
25 suitable for insertion into a gastrically erodible capsule.

Disclosed embodiments of the method for making gastric retention devices comprised forming a mixture comprising polymeric materials, processing the mixture to form a dried gel, and optionally coating the dried gel with a material erodible by
gastric fluid or placing the gel into a capsule erodible by gastric fluid. Processing
30 may comprise heating the mixture effectively to form a thermally induced gel and freeze-drying the gel. The dried gel may be compressed to a size and shape suitable for administration to a subject prior to coating the gel or placing it in a capsule.

Also disclosed herein is a method for using gastric retention devices. Embodiments of the method comprise providing a gastric retention device and administering the gastric retention device as generally described herein to a subject. Also disclosed is an embodiment for appetite suppression comprising providing a gastric retention device that expands sufficiently in the stomach of a subject to at least partially suppress appetite in the subject. The gastric retention device is administered periodically to the subject. In some embodiments, the device further comprises an effective amount of a fatty acid, an appetite suppressant, a weight loss agent, or combinations thereof. Also disclosed herein are methods of producing a modified pharmacological response without a change in total dose, for example, an increase in urine output with a given oral dose of diuretic.

The foregoing and other features and advantages will become more apparent from the following detailed description of several embodiments, which proceeds with reference to the accompanying figures.

15

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 is a graph of percent hydration in water of xanthan gum/locust bean gum films at various solids ratios.

FIG. 2 is a graph of percent hydration in simulated gastric fluid of xanthan gum/locust bean gum films at various solids ratios.

FIG. 3 is a graph of percent initial hydration in water of xanthan gum/locust bean gum films at various solids ratios.

FIG. 4 is a graph of percent hydration in simulated gastric fluid of xanthan gum/locust bean gum films at various solids ratios during hours 0-3.

FIG. 5 shows the shapes and sizes of four GRDs tested.

FIG. 6 is a graph of the hydration of a GRD in simulated gastric fluid during hours 3-24.

FIG. 7 is a graph of the hydration of a GRD in simulated gastric fluid during hours 0-3.

FIG. 8 is a graph of mg of amoxicillin released over a 20-hour period from an amoxicillin caplet as compared to an amoxicillin caplet in a GRD.

FIG. 9 is a graph of the mg of amoxicillin released over a 20-hour period from an amoxicillin core caplet as compared to an amoxicillin core caplet in a GRD.

FIG. 10 is a graph of the mg of ranitidine HCl released over a 20-hour period from a Zantac® tablet as compared to a Zantac® tablet in a GRD.

5 FIG. 11 is a graph of the percent of available riboflavin released over time from riboflavin beads as compared to riboflavin beads in a GRD.

FIG. 12 is a graph of the percent of available riboflavin released over time from riboflavin beads in a modified GRD.

10 FIG. 13 is a graph of the percent of available riboflavin released over time from a riboflavin solid dispersion in a modified GRD.

FIG. 14 is a digital image of an X-ray view of a fasted dog stomach showing a GRD in the stomach immediately after dosing.

FIG. 15 is a digital image of an X-ray view of a dog stomach showing a GRD in the stomach 2 hours post-dosing.

15 FIG. 16 is a digital image of an X-ray view of a dog stomach showing a GRD in the stomach 9 hours post-dosing.

FIG. 17 is a digital image of an X-ray view of a dog showing a disintegrated GRD in the colon 24 hours post-dosing.

20 FIG. 18 is a digital image of an X-ray view of a dog showing a GRD in the stomach 2 hours post-dosing. Food administered after the GRD was administered has emptied from the stomach while the GRD has not.

FIG. 19 is a digital image of an X-ray of a dog's stomach showing a GRD containing radio-opaque threads. The X-rays show the empty stomach of the dog before dosing, immediately after dosing (0 hr), 1 hour and 2 hours post-dosing.

25 FIG. 20 is a digital image of an X-ray of a dog's stomach showing a GRD containing radio-opaque threads. The X-rays show the presence of the GRD in the stomach of the dog at 3 hours, 7 hours and 9 hours, and the absence of the GRD at 24 hours post-dosing.

30 FIG. 21 shows the excretion rate of amoxicillin following administration of an amoxicillin caplet as compared to an amoxicillin caplet in a GRD, both under fasted conditions.

FIG. 22 is a graph showing the excretion rate of amoxicillin following administration of amoxicillin alone as compared to amoxicillin in a GRD under fasted conditions.

5 FIG. 23 is a graph showing the cumulative amount of riboflavin excreted over time when delivered as an immediate release formulation, or in small, medium, and large GRDs.

FIG. 24 is a graph showing the urinary excretion rate of riboflavin when delivered as an immediate release formulation, or in small, medium, and large GRDs.

10 FIG. 25 is a graph showing the deconvolved input functions from biostudy data for immediate release and GRD formulations of riboflavin.

FIG. 26 is a graph of the cumulative amount of hydrochlorothiazide excreted vs. time following administration of an immediate release formulation of hydrochlorothiazide as compared to hydrochlorothiazide in a GRD.

15 FIG. 27 is a graph of the excretion rate of hydrochlorothiazide vs. time for the immediate release (IR) capsule and for the new formulation (GRD)

FIG. 28 is a comparison of urine production and water-intake and the cumulative amount of urine output from hydrochlorothiazide in both IR and GRD.

DETAILED DESCRIPTION

20

I. Introduction

Unless otherwise explained, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention pertains. The singular terms "a," "an," and "the" include plural referents unless context clearly indicates otherwise. Although methods and materials
25 similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, suitable methods and materials are described below. The described materials, methods, and examples are illustrative only and are not intended to be limiting.

30

II. Terms

Term definitions are provided solely for the benefit of the reader, and should not be construed to limit the defined terms to any specific examples provided, or to be

definitions that would be narrower than accepted by persons of ordinary skill in the art.

Active agent means any therapeutic or diagnostic agent now known or hereinafter discovered that can be formulated as described herein. Examples of
5 therapeutics, without limitation, are listed in U.S. Patent No. 4,649,043, which is incorporated herein by reference. Additional examples are listed in the American Druggist, p. 21-24 (February, 1995).

Administration to a subject can be by any known means including, but not limited to, orally, vaginally, rectally, nasally, or in the oral cavity.

10 *Controlled release* includes timed release, sustained release, pulse release, delayed release and all terms which describe a release pattern other than immediate release.

Diagnostic means, without limitation, a material useful for testing for the presence or absence of a material or disease, and/or a material that enhances tissue or
15 cavity imaging.

An effective amount is an amount of a diagnostic or therapeutic agent that is useful for producing a desired effect.

Erodible means digestible, dissolvable, soluble, enzymatically cleavable, etc., and combinations of such erosion processes. While not meant to be limiting, one way
20 to measure erodibility is to determine the degree of loss of cohesion of a coating, capsule, or GRD in a given period of time, such as 1, 3, 6, 9, 12 or 24 hours, when the coating, capsule, or GRD is exposed to an appropriate aqueous environment, such as simulated gastric fluid, in a United States Pharmacopeia paddle stirring dissolution apparatus operated at 50 rpm. An appropriate aqueous environment can include one
25 or more than one aqueous media, including changes of media during the study, and often will depend on the specific intended use of the GRD as is well known to those skilled in the art.

Expansion coefficients are calculated by dividing the volume of a GRD prior to expansion into the volume of a fully expanded device.

30 *A Gastric Retention Device (GRD)* is a device that can be administered to a subject either with or without additional materials. The GRD device can be tailored for various body cavities, including stomach (gastric), intestine, oral, rectal, vaginal,

or nasal. Most commonly, for gastric delivery, the device is formed to a size suitable for administration to a subject and, following administration, absorbs liquid and expands to a size greater than the administration size, which is tailored to prevent the passage of the device through a pylorus for a predetermined time. For other body
5 cavities, the device forms a size appropriate for the cavity, e.g. for the intestinal cavity, the device is typically administered orally into the gastric cavity and tailored to form a size appropriate for the intestine. Dehydrated polysaccharide gels typically are used to make the device. For routes of administration other than oral administration, the GRD does not necessarily, but typically does, absorb liquid.

10 *Hydrophilic gel-forming materials or agents*, also referred to as *hydrogels*, are materials that hydrate in water and exhibit the ability to retain a significant fraction of water within its structure. The hydrogels can be non-cross linked or they may be cross-linked with covalent or ionic bonds. The hydrogels can be of plant or animal origin, hydrogels prepared by modifying naturally occurring structures, and synthetic
15 polymeric hydrogels.

Monosaccharides are aldehyde or ketone derivatives of straight-chain polyhydroxy alcohols containing at least three carbon atoms.

Polysaccharides consist of monosaccharides linked together by glycosidic bonds.

20 *Tablet* is a term that is well known in the art, and is used herein to include all compacted, molded, or otherwise formed materials without limitation in terms of sizes or shapes, and all methods of preparation. Thus, as one common example, compressed or molded shapes known as caplets are included.

25 *III. Composition*

Generally, the GRD is made by selecting the material or materials useful for forming an expandable gel matrix, generally monomeric or polymeric materials, such as a polysaccharide. Thereafter, additional excipients, diagnostic agents, therapeutic agents, imaging agents or combinations thereof, optionally may be selected and used
30 to form the GRD. The selected polymeric material, excipient, and/or diagnostic or therapeutic agents and/or imaging agents are combined with a liquid to produce a mixture, and the mixture is processed to form a gel containing liquid. A portion of the

liquid is then removed from the gel to produce a dried gel film, and, optionally, the dried gel film may be compressed to a size suitable for administration. The dried gel film may be coated with or encapsulated by a gastrically erodible and/or enteric coating. Following administration the dry gel imbibes liquid. Thus, at various stages
5 the gel may contain liquid or be a dry gel. Each of these steps will be discussed in greater detail below.

A. Monomeric or Polymeric materials useful for forming GRDs

Disclosed herein are GRDs that are generally formed from a mixture
10 comprising polymeric materials. However, to the extent that monomeric materials form the same polymeric materials, such as forming such polymeric materials *in situ*, they may be used as well. The polymeric materials may be hydrophilic gel-forming agents. Examples of hydrophilic gel-forming agents, without limitation, include materials like acacia, tragacanth, guar gum, pectin, xanthan gum, locust bean gum,
15 Carbopol® acidic carboxy polymer, hydroxypropyl methyl cellulose, polycarbophil, polyethylene oxide, poly(hydroxyalkyl methacrylate), poly(electrolyte complexes), poly(vinyl acetate) cross-linked with hydrolyzable bonds, water-swellaable N-vinyl lactams polysaccharides, natural gum, agar, agarose, sodium alginate, carrageenan, fucoidan, furcellaran, laminaran, hypnea, eucheuma, gum arabic, gum ghatti, gum
20 karaya, arbinoglactan, amylopectin, gelatin, hydrophilic colloids such as carboxymethyl cellulose gum or alginate gum, including both non-cross linked and cross linked alginate gums, wherein the cross linked alginate gums may be cross linked with di- or trivalent ions, polyols such as propylene glycol, or other cross linking agents, Cyanamer® polyacrylamides, Good-rite® polyacrylic acid, starch
25 graft copolymers, Aqua-Keeps® acrylate polymer, ester cross linked polyglucan, and the like. Some of these hydrogels are discussed in U.S. patents, Nos. 3,640,741, 3,865,108, 3,992,562, 4,002,173, 4,014,335, and 4,207,893. Hydrogels also are discussed in the Handbook of Common Polymers, by Scott and Roff, published by the Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio.

30 Polysaccharides have been used to form working embodiments of GRDs. Optionally, the GRD may comprise a carbohydrate gum or may be formed from a mixture comprising a sugar, sugars, a polysaccharide, polysaccharides, or

combinations thereof. Working embodiments have used xanthan gum and locust bean gum to form the GRD, and have had a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of from about 1:4 to about 4:1. Particular working embodiments of the GRD have had a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of about 1.5:1 to 1:1.

- 5 Generally, the polysaccharide comprised from about 0.1% to 5% of the starting materials, and more typically comprised from about 1% to 4%, and more typically still from about 1% to about 3%, with most comprising about 1% of the starting ingredients. Percentages are percent of the total ingredients, including the liquid fraction.

10

B. Excipients

Optionally, the GRDs may also include an excipient, such as a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, an expansion agent, a surfactant, or mixtures thereof.

- 15 A plasticizer can be added to the composition to increase the plasticity of the mixture to a level suitable for administering to a subject. Plasticizers may be hydroxylated compounds, particularly poly-hydroxylated organic compounds. For example, polyethylene glycol (PEG) is a poly-aliphatic hydroxylated organic compound that has been used in working examples. Persons skilled in the art could
20 substitute other plasticizers, for example glycerin or surface-active materials. Typically, working embodiments have included from about 1% to 8% plasticizer.

- A pH adjuster can be added to adjust the pH of the GRD to a desired pH level. For example, it currently is believed that increasing the pH in the area of the GRD increases expansion in the acidic environment of the stomach. PH adjusters also may
25 be used to modify the viscosity of some polymer excipients such as Carbopol. Suitable pH adjusters include buffers, mineral acids or bases, or organic acids or bases. The pH adjuster is optionally a buffer, and in working examples disodium phosphate and sodium phosphate have been used. Other pH adjusters are known to those of skill in the art, and can include, without limitation, hydrochloric acid, sodium
30 hydroxide, potassium hydroxide, organic acids, such as acetic acid, and organic amines, particularly lower (10 carbon atoms or fewer) alkyl amines, such as triethyl amine.

A viscosity adjuster can be added to adjust viscosity to a viscosity level that permits retention of the GRD in a stomach for a predetermined time. Viscosity adjusters can include, but are not limited to, Carbopol, polyvinyl pyrrolidone, alginates, celluloses, gums, and hydrogels. Working embodiments have included the
5 viscosity adjusters, Carbopol and polyvinyl pyrrolidone. Other viscosity adjusters can be selected by those of skill in the art. Typically, working embodiments have included from about 0.25% to 1% Carbopol and/or polyvinyl pyrrolidone.

C. Diagnostics and Therapeutics

10 The GRD may also incorporate a diagnostic or therapeutic agent selected from the group consisting of nucleic acids, proteins, naturally occurring organic compounds, synthetic and semi-synthetic compounds, and combinations thereof. More particularly, the diagnostic or therapeutic agent may be an AIDS adjunct agent, alcohol abuse preparation, Alzheimer's disease management agent, amyotrophic
15 lateral sclerosis therapeutic agent, analgesic, anesthetic, antacid, antiarrhythmic, antibiotic, anticonvulsant, antidepressant, antidiabetic agent, antiemetic, antidote, antifibrosis therapeutic agent, antifungal, antihistamine, antihypertensive, anti-infective agent, antimicrobial, antineoplastic, antipsychotic, antiparkinsonian agent, antirheumatic agent, appetite stimulant, appetite suppressant, biological response
20 modifier, biological, blood modifier, bone metabolism regulator, cardioprotective agent, cardiovascular agent, central nervous system stimulant, cholinesterase inhibitor, contraceptive, cystic fibrosis management agent, deodorant, diagnostic, dietary supplement, diuretic, dopamine receptor agonist, endometriosis management agent, enzyme, erectile dysfunction therapeutic, fatty acid, gastrointestinal agent,
25 Gaucher's disease management agent, gout preparation, homeopathic remedy, hormone, hypercalcemia management agent, hypnotic, hypocalcemia management agent, immunomodulator, immunosuppressive, ion exchange resin, levocarnitine deficiency management agent, mast cell stabilizer, migraine preparation, motion sickness product, multiple sclerosis management agent, muscle relaxant, narcotic
30 detoxification agent, narcotic, nucleoside analog, non-steroidal anti-inflammatory drug, obesity management agent, osteoporosis preparation, oxytocic, parasympatholytic, parasympathomimetic, phosphate binder, porphyria agent,

- psychotherapeutic agent, radio-opaque agent, psychotropic, sclerosing agent, sedative, sickle cell anemia management agent, smoking cessation aid, steroid, stimulant, sympatholytic, sympathomimetic, Tourette's syndrome agent, tremor preparation, urinary tract agent, vaginal preparation, vasodilator, vertigo agent, weight loss agent,
- 5 Wilson's disease management agent, and mixtures thereof. Particular examples of such therapeutics and diagnostics include, without limitation, abacavir sulfate, abacavir sulfate/ lamivudine/zidovudine, acetazolamide, acyclovir, albendazole, albuterol, aldactone, allopurinol BP, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate potassium, amprenavir, atovaquone, atovaquone and proguanil hydrochloride, atracurium
- 10 besylate, beclomethasone dipropionate, berlactone betamethasone valerate, bupropion hydrochloride, bupropion hydrochloride SR, carvedilol, caspofungin acetate, cefazolin, ceftazidime, cefuroxime (no sulfate), chlorambucil, chlorpromazine, cimetidine, cimetidine hydrochloride, cisatracurium besilate, clobetasol propionate, co-trimoxazole, colfosceril palmitate, dextroamphetamine sulfate, digoxin, enalapril
- 15 maleate, epoprostenol, esomeprazole magnesium, fluticasone propionate, furosemide, hydrochlorothiazide/triamterene, lamivudine, lamotrigine, lithium carbonate, losartan potassium, melphalan, mercaptopurine, mesalazine, mupirocin calcium cream, nabumetone, naratriptan, omeprazole, ondansetron hydrochloride, ovine, oxiconazole nitrate, paroxetine hydrochloride, prochlorperazine, procyclidine hydrochloride,
- 20 pyrimethamine, ranitidine bismuth citrate, ranitidine hydrochloride, rofecoxib, ropinirole hydrochloride, rosiglitazone maleate, salmeterol xinafoate, salmeterol, fluticasone propionate, sterile ticarcillin disodium / clavulanate potassium, simvastatin, spironolactone, succinylcholine chloride, sumatriptan, thioguanine, tirofiban HCl, topotecan hydrochloride, tranylcypromine sulfate, trifluoperazine
- 25 hydrochloride, valacyclovir hydrochloride, vinorelbine, zanamivir, zidovudine, zidovudine, lamivudine or combinations thereof.

- Effective amounts of the diagnostic or therapeutic agent may be incorporated into the GRD in the form of a solution, suspension, emulsion, tablet, capsule, powder, bead, pellet, granules, solid dispersion, or combinations thereof. Optionally, the
- 30 diagnostic or therapeutic agent may be more soluble in gastric fluid than intestinal fluid, more soluble in intestinal fluid than gastric fluid, better absorbed within small

-15-

intestine than within large intestine, better absorbed within stomach than within intestines, or better absorbed within intestines than within stomach.

D. Liquids

5 The polymeric material, excipient, and/or diagnostic or therapeutic agent can be dissolved and/or suspended in any fluid in which they are at least partly soluble. The preferred liquid is water. Other liquids include polar organic compounds, such as alcohols. Generally, liquid makes up the remainder of the mixture after the polymeric materials, diagnostics and/or therapeutics, and excipients are added.

10

IV. Forming the GRD

Generally, the GRD is made by combining and mixing the selected ingredients, inducing gelation, drying the resulting gel, and optionally encapsulating the resulting dried, formed gel in a gastrically erodible coating. Each of these steps
15 will be described in greater detail below.

A. Mixing

The method for forming the gel mixture comprises combining the selected polymeric material or materials in the appropriate amounts with the desired amount of
20 liquid and mix with stirring. The excipient or excipients and/or the diagnostic or therapeutic agent or agents may be combined directly with the polymeric material, or, optionally, they may be mixed separately and combined with the mixture of polymeric materials later. Existing dosage forms such as capsules or tablets may be added into the polymeric materials just before gelling, or inserted into the gel after it
25 is formed.

B. Gelation

Gelation of the gel can be induced by any method known to those skilled in the art, for example, chemical gelation or thermal gelation. Working examples have
30 used thermally induced gelation primarily to avoid using chemical gelling agents. For example, in specific working examples gelation has comprised heating the mixture sufficiently to achieve dissolution of at least a portion of the solid ingredients, for

example heating to a temperature of from about 50° to about 100°C, and typically about 80°C and maintaining the mixture at such temperature until sufficient dissolution occurs to allow subsequent gelation. Typical heating times have been from about 10 minutes to about 30 minutes for small batches but variable heating
5 times may occur depending on batch size. Following heating, the mixture is generally cooled to induce gelation, thereby forming a gel. Working processes have cooled the mixture to about room temperature.

C. *Drying*

10 Liquid can be removed from the formed gel to form a dried film by any means known to those skilled in the art, including air-drying, freeze-drying, vacuum-drying, or any other means of drying or dehydration known to those of skill in the art. Some working embodiments have been dehydrated by vacuum drying at room temperature. Other working embodiments were dehydrated by oven drying at a temperature of
15 from about 35°C to about 75°C. In other embodiments the gel was dehydrated by freeze-drying.

Drying or dehydration means that more than 50% of the liquid solvent total is removed, and usually 90% or more of any liquid present is removed. Liquids used in the formulation may remain in the device as desired either because they help the
20 "dried" gel film retain some pliability and strength, or promote swelling, or because there is no need to completely remove them.

D. *Compression*

25 Optionally, the dried film may be compressed to a size and shape suitable for administration to a subject prior to coating the GRD or placing it in a capsule. Any means of compression known to those of skill in the art may be used, though in working embodiments, the dried film has been compressed with compression dies, by rolling, or by squeezing or folding the dried film to fit in a size 2, 1, 0, 00 or 000
30 capsule. Smaller size capsules may be appropriate for delivering the device through the stomach and into the intestine. In other working examples, the dried film has been

-17-

compressed in a punch and die with a pressure of from about 500-3000 pounds per square inch.

E. Encapsulation

5 The dehydrated GRD can have coatings erodible by gastric fluid applied to an outer surface by any means known to those skilled in the art, for example spray coating or dip coating, or by insertion into a capsule. Additionally or alternatively, the GRD can have enteric coatings, such as Eudragit® or Opadry®, applied to an outer surface or can be inserted into a capsule. Working embodiments of the GRD
10 were inserted into size 2, 1, 0, 00, or 000 capsules. One of ordinary skill in the art may choose any known means of coating or encapsulating the GRD.

V. Administration

 Generally, the GRDs are administered orally. In some embodiments,
15 however, the GRD may be administered into cavities other than the stomach, *i.e.*, oral, rectal, vaginal, nasal, or intestinal. The device may be used as an imaging aid by containing a dye or other imaging material and swelling to fill the cavity. Or, the device may be used to deliver a therapeutic or diagnostic agent to the walls of a cavity for local or systemic effect by swelling and releasing materials into the cavity. For
20 example, the device may be placed into a capsule, and the capsule enteric coated so the device is not released into the stomach, but expands in the intestine to come into contact with the intestinal walls. Swelling of the GRD can also serve to retain the GRD in position in the desired cavity. In certain embodiments, the preferable dimensions of the swollen device can differ from a device designed to be retained in
25 the stomach, and often will be much smaller. For example, presence of the device in the intestine may be used to attenuate hunger and suppress appetite; in this embodiment, the desired GRD size typically is smaller than the gastric-use GRD, particularly when multiple doses are given over time. Even smaller dimensions are preferable for the nasal cavity.

30 The invention is illustrated by the following non-limiting Examples.

EXAMPLES**EXAMPLE 1**

5 This example concerns methods for making GRDs. The listed materials were obtained and processed as stated.

- I. Dry powders of Xanthan Gum (XG, Spectrum Chemical Mfg. Corp., Gardena, CA) and Locust Bean Gum (LBG, Sigma Chemicals, St. Louis, MO) were mixed intimately and compressed into a round shape tablet.
- 10 II. XG and LBG were dissolved in water at 80°C, gelled, dried, and disrupted. A viscous gel was formed and poured into a Petri dish, and dried in an oven. The thick, dried mass was then crushed into powder and the powder was then compressed into tablets.
- 15 III. Accurately weighed LBG (0 g-1 g) was added to 100ml water maintained at 70-75°C with constant stirring. The resulting solution was heated to a temperature of 80-85°C for the addition of XG, which was added slowly with constant stirring. The highly viscous solution thus prepared was poured into suitable shaped moulds. Upon cooling, the resulting gel was cut into desired sizes. These gels were dried and subjected to hydration studies.
- 20 IV. Accurately weighed LBG (0 g- 1 g) was added to 100ml water at 70-75°C with constant stirring. To the resulting solution, at 80-85°C, XG was added with constant stirring. 10ml of polyethylene glycol (PEG) 400 was added to the resulting mixture that was cooled (gelled), cut into desired sizes, and dried.
- 25 V. Various agents (0.5 g-4 g), individually in separate experiments, including sodium bicarbonate (Mallinckrodt, Paris KY), tartaric acid, Water-Loc® (Grain Processing Corp., Muscatine IA), hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene oxide N-80 (Union Carbide Corp. Danbury, CT) were incorporated into the gels prior to drying into films to evaluate the effect of the ingredients on rate of hydration in simulated gastric fluid (SGF).

30 Tablets made by direct compression of powders of XG mixed with LBG as received from the suppliers did not produce cohesively hydrated gels in either water or gastric fluid. In fact, the tablet fell apart when placed in water or gastric fluid.

-19-

Dissolution of both the gums in water produces an interaction that causes gelation to occur. Dissolving XG and LBG in water at 80°C produced a solution, which, upon cooling, produced a gel that dried to produce a film. Gel strength depended on the temperature at which the interaction between two gums occurred, i.e. temperature at which gel was made. Interaction above the T_m of XG results in a gel that has better gel strength. Dissolution of gums at 70-75°C, first LBG followed by XG, gives a gel with better gel strength.

Gels thus made were dried in the oven to produce gel films that were then powdered, and the powder was compressed into tablets. Such tablets fell apart when contacting water or simulated gastric fluid; however, individual particles hydrated extensively when in contact with the medium.

B. In other examples, GRDs were made according to the following method:

Materials

The following chemicals were obtained from standard sources as indicated. All chemicals were used as received.

Xanthan gum (XG; spectrum Chemical Mfg. Corp., Gardena, CA), Locust bean gum (galactomannan polysaccharide from seeds of *Ceratonia Siliqua*, Sigma catalogue # G-0753, Sigma Chemicals, St. Louis, MO), polyvinyl pyrrolidone (PVP), and riboflavin (Sigma Chemicals, St. Louis, MO), sodium lauryl sulphate (SLS; Matheson Coleman & Bell, Cincinnati OH), polyethylene glycol 400 (PEG 400) and polyethylene oxide, molecular weight 200,000 (Union Carbide Corp. Danbury, CT), microcrystalline cellulose [Avicel, PH 101] (FMC Corp. Newark, DE). Barium impregnated polyethylene spheres, 1.5 mm in diameter, (BIPS) (Chemstock Animal Health LTD, New Zealand), Radiopaque threads (provided by the veterinary medical school at Oregon State University).

Two types of GRD were prepared: a regular GRD and the modified GRD. The regular GRD was prepared by dissolving LBG (0.5 gm) and XG (0.75 gm) in 100 ml water. The modified GRD was prepared by dissolving PVP (0.5 gm), LBG (0.5gm), SLS (0.15 gm), and XG (0.75 gm) in 100 ml water (in that order) with constant stirring. Both solutions were heated to a temperature of 85°C. 6 ml of PEG

400 was then added to each of the hot viscous solution. Accurately weighed riboflavin in the form of powder, beads, or solid dispersion was then added to hot viscous solution with constant stirring to produce a homogenous mass.

The highly viscous solution was then poured into suitably shaped moulds, and the resulting gel was left to cool for 4 hours at room temperature and was cut into desired sizes. The cut gels were dried in a vacuum oven at 50°C for about 16 hours. The process of drying produced flexible films that could be easily shaped by hand and fitted into capsules. The GRD, consisting of a capsule containing the dried gel (film) with drug, was then suitable for use.

Three different size capsules ('0', '00', and '000' size) were filled with differently sized GRD containing riboflavin.

The two main ingredients of the described GRDs are XG and LBG. XG and LBG were used in the ratio of 1.5: 1 respectively. Increasing the ratio of XG more than 1.5 produced very viscous gels and harder films after drying. It is difficult to prepare solutions containing more than 3% gums because both XG and LBG are high-viscosity colloids. XG was used in higher ratio than LBG as better pH stability is obtained when the colloid ratio favors XG. XG is stable over the entire pH spectrum, whereas LBG is less acid-stable. Since some GRDs are intended to stay in the acidic environment of the stomach for more than 9 hours, higher XG ratio will produce stronger gel after hydration in gastric fluid and the resulting gel will not degrade rapidly. Solutions containing less than 1% gums were less viscous and the dried films were thinner and, when hydrated in simulated gastric fluid, lost their general rigidity and integrity in less than 6 hours. When PVP and SLS were added in an attempt to increase the rate and amount of riboflavin released from the GRD, surprisingly more elastic films were produced when the gels were dried. Further increasing the amount added of PVP and SLS to the gum solution produced very soft films after drying. These soft films, when immersed in SGF, produced weak gels that lost their integrity in SGF in about 4 hours.

The gums' solution was heated to 85°C. The viscosity of the solution drops sharply at this temperature, which allows the viscous solution to be poured into molds. The viscosity increases sharply again at around 40-50°C as the solution is cooled from 85°C. Addition of therapeutics, diagnostics, or imaging agents as a

solution, suspension, powder, tablet, capsule, bead, pellet, granule, emulsion, solid dispersion, or combinations thereof can occur before the gel is fully formed by cooling.

5

EXAMPLE 2

This section concerns methods for drying gels into films.

- A. Using the method of gel preparation outlined in Example 1A, section IV, different methods of drying gels into films were used to produce films having differential hydration periods. Methods employed include oven drying at 45°C, drying under vacuum at 35°C- 60 degrees C, and freeze-drying at -20°C.

Gels dried into films in the oven at temperatures higher than 40°C tended to lose PEG (as expected, because the boiling point of liquid PEG is around 45°C). Drying at a lower temperature, such as 30-35°C, took more than 24 hours for the gel to dry into films.

- 15 When gels were dried in the oven under vacuum at 30°C, loss of PEG was negligible. Drying time was about 12-18 hours.

There was no loss of PEG when the gels were freeze-dried into films. These films were easy to compress to fit into a capsule. Freeze drying involved initially freezing gels at -20°C for 2 hours, and then subjecting to freeze-drying at -46°C.

20

- B. GRDs made according to Example 1B were dried according to the following methods:

Flexible soft films were obtained when the gels were dried in a vacuum oven at 50-55°C for about 16-17 hours. Flexible, soft films facilitate easy rolling and fitting into capsules as well as for quick swelling when immersed in SGF. When higher temperatures were tried (60-70°C) for shorter time (12-15 hours), harder films were obtained that broke more easily when rolled into capsules and did not swell as well when immersed in SGF. When lower temperatures were tried (30-40°C) it took about 48 hours to obtain dried films and the dried films did not swell as fast as films produced at 50° - 55°C.

30

EXAMPLE 3

This section concerns compression of the dried films into sizes suitable for administration.

5 Having dried the gel of Example 1A, section IV to form the dried film of Example 2A, the dried films were compressed with the help of specially made punches and dies. A series of dies with decreasingly narrow internal diameters were used. A punch pushes the film from one die into the next die, followed by pushing of the film by another punch into the next die. This process takes place in succession until a point is reached where the film is small enough to put into a desired capsule
10 size, such as a '000' capsule. Other size capsules can be used with other size films or caplets.

EXAMPLE 4

This section concerns hydration studies performed on GRDs.

15 A. In some examples, hydration studies were carried out as follows:

Having prepared the gel according to Example 1 A, section IV, dried the gel to form a dried film as outlined in Example 2A, and compressed the dried film as shown in Example 3, hydration studies of films made in different shapes and from various ratios of xanthan gum and locust bean gum were carried out in both water and
20 simulated gastric fluid. Hydration studies in simulated gastric fluid were carried out at 37°C. Percent hydration is calculated as:

-23-

$$\text{Percent Hydration} = 100 * \frac{(\text{Final wt. of film} - \text{Initial wt. of film})}{\text{Initial wt. of film}}$$

5

Initial wt. of film

Films that had been cut into different sizes and shapes were hydrated in water or in gastric fluid. Hydration studies also were carried out in diluted gastric fluid (1 part of SGF and 3 parts water) for comparison. Shapes such as circle, star, cube, rectangle, triangle, etc., were studied.

Of all the shapes studied, a cubic shaped gel that had been dried into a somewhat flat, generally rectangular film that was uneven and non-uniform in height, width, and depth was found to have the fastest swelling and maximum volume, and also had greater gel strength. However, based on studies of sizes that would most easily fit into a capsule, a preferred shape was a rectangular gel shape having dimensions of about 4 cm X 4 cm X 1 cm, prior to drying.

Gels at various solids ratios of xanthan gum to locust bean gum were made as shown in Table 1 and dried into films. Complete hydration of the films in water or simulated gastric fluid for 24 hours is depicted in Figs. 1 and 2, respectively. Initial hydration of the films in water or simulated gastric fluid is shown in Figs 3 and 4, respectively. When a capsule or tablet is ingested on an empty stomach, the time span during which it is passed out of the stomach and into the intestine may range from a few minutes to two hours, depending on the arrival time of MMC (migrating motor complex). A GRD ingested in a capsule should ideally start hydrating as soon as the capsule dissolves and should attain a large enough size within 15-20 minutes to avoid passage through the pyloric sphincter. The structural integrity of the hydrated gel should be sufficient to withstand MMC. Therefore, initial hydration rate and structural integrity are very important.

Table 1: Composition of XG/LBG films

Film #	XG (% w/w)	LBG (%w/w)	Film #	XG (%w/w)	LBG (%w/w)
1	100	0	7	40	60
2	90	10	8	30	70
3	80	20	9	20	80
4	70	30	10	10	90
5	60	40	11	0	100
6	50	50			

Based on hydration study profiles and gel strength, a gel with a 50:50 ratio was considered for further modification. Gel strength was based on visual observation during hydration of films and by physical examination of gels formed after film hydration.

As depicted in Figs. 1 to 4, the hydration of films in SGF is extensive, but comparatively less than that in water. Hydration in water is approximately 10 times greater than in SGF. Hence, in order to make the film swell faster and to a larger size in SGF, addition of the buffering agents disodium phosphate or sodium phosphate was tested. Films containing disodium phosphate or sodium phosphate (twice the amount of gums solids) swell completely in SGF in about 12 hours time. After 12 hours time, the SGF (about 500ml volume) used for hydration studies was found to have a pH of 6.8. *In vivo*, there will be continuous secretion of gastric acid with fluids being eliminated from the stomach in a first order process, hence pH in the stomach will not reach 6.8 as it did *in vitro*, where the volume of acid is fixed. The pH of the microenvironment inside the film as it hydrates, however may remain alkaline or neutral and promote rapid swelling in gastric fluid without changing the pH of the stomach significantly. One limitation to addition of alkalizing agent is that there is a correlation between the amount of the alkalizing agent and the ability to compress the film to fit into a capsule. Hydration of the film in a medium containing 25% simulated gastric fluid and 75% water improved considerably as compared to gastric fluid alone. Medications are ingested with water. Thus, a hydration study carried out in 3:1 water:SGF media simulates the expected conditions when the GRD is ingested with 8-10 ounces of water.

-25-

Addition of other additives such as polyethylene oxide, carboxy methylcellulose (CM), and/or Water-Loc® into gels during formation were used to improve the initial hydration of films in SGF. Table 2 depicts various formulations containing different additives. All the above-mentioned studies were evaluated by

5 visual examination of hydration of film after regular intervals of time.

Gels may become too brittle to fold or compress to place inside a capsule. Addition of polyethylene glycol (PEG) into the gel produces more supple films following drying of the gel.

10 B. In other examples, hydration studies were carried out according to the following method:

Hydration studies on four differently shaped dried gels (films) made of XG, LBG, PVP, SLS, and PEG 400 according to the method of Example 1B were conducted in simulated gastric fluid at 37°C. Dried gels were prepared by dissolving

15 the ingredients in water. The mixture was then heated at 85°C and 10 ml of the hot viscous solution was poured into different shaped molds to produce the desired shapes. The four shapes were cubic, rectangular, short cylinder, and long cylinder. The gels were then dried and subjected to hydration studies.

Table 2: Examples of various formulations studied for hydration during development of a GRD (percent of total):

Form	XG	LBG	sodium alginate	Explotab	PEG	Water-Loc 400	HCO ₃	NaPO ₃	CM
#1	0.	0.5	0.5	1	PEG300-1	—	—	—	—
#2	0.	0.5	—	1	PEG300-1	—	—	—	—
#3	0.	0.5	—	2	PEG300-1	—	—	—	—
#4	0.	0.5	—	1	PEG400-1	—	—	—	—
#5	0.	0.5	—	0.5	PEG400-1	—	—	—	—
#6	—	—	4	0.5	PEG300-2	—	—	—	—
#7	—	—	4	1	PEG300-2	—	—	—	—
#8	—	—	4	2	PEG300-2	—	—	—	—
#9	0.	0.5	—	—	PEG400-5	—	1	—	—
#10	0.	0.5	0.5	—	Peg400-5	—	1	—	—
#11	0.	0.5	—	1	PEG400-5	1	—	—	—
#12	0.	0.5	—	—	PEG400-5	1	1	—	—
#13	0.	0.5	—	—	PEG400-5	—	—	1	—
#14	0.	0.3	—	1	PEG540-5	—	—	—	1

Four different shapes were hydrated in simulated gastric fluid. The dimensions and the shapes of the GRDs examined are shown in Fig. 5. The percent increase in weight of the hydrated films was determined after 15, 30, 45, 60, 120 and 180 minutes and determined again after 12 and 24 hours.

The hydrated films retained their integrity for up to 24 hours in simulated gastric fluid. Of all the shapes studied, a rectangular shaped gel that had been dried into an approximately flat rectangular film was found to have the fastest swelling and maximum volume. Based on this study the rectangular shape was chosen for further *in vitro* and *in vivo* studies.

Complete hydration of the films in simulated gastric fluid (SGF) for 24 hr is depicted in Fig. 6. Initial hydration of the films in SGF is shown in Fig.7. The initial hydration is a very important factor into the development of a GRD. Ideally it is best

-27-

to make a device that is small enough to fit into a capsule for easy swallowing, but that expands upon contact with gastric juice to a size that is too large to pass through the pylorus. For certain application, the swelling to this large size should be fast (e.g. from about 15 to about 30 minutes) to avoid gastric emptying by the strong
5 contractions of the housekeeper wave, which lasts about 5 to 15 minutes. Therefore, fast swelling of the released dried gel and integrity of the swollen gel are very important.

EXAMPLE 5

10 This section concerns methods for incorporation diagnostic or therapeutic agents into GRDs.

A. Amoxicillin was incorporated into the GRD from Example 1A, section IV in the form of a tablet with a caplet shape. Amoxicillin was chosen as a model drug because it has a 'window of absorption'.

15 The hot viscous solution of gums prepared by the methods described in Example 1A, part IV was poured into suitable moulds so that tablets incorporated into the gel remain suspended in the gel. This tablet-containing gel was then cut into the desired size. Following drying for 12-18 hours, these dried films containing tablets were compressed in a punch and die with a hydraulic press to fit into a '000' capsule.

20 B. Riboflavin was incorporated into a GRD from Example 1B in the form of powder, beads, or solid dispersion. Riboflavin incorporated into the gel by stirring into the hot, viscous mixture immediately prior to cooling into a gel, remained suspended in the gel. The dried gels (films) containing drug beads, powder, or solid
25 dispersion were easily rolled and fitted into suitable size capsules. The GRDs containing drug beads, powder, or solid dispersion were then subjected to *in vitro* dissolution and/or *in vivo* studies.

EXAMPLE 6

30 This section concerns preparation of amoxicillin caplets and 'core' caplets for use with GRDs.

Amoxicillin caplets were prepared by combining the ingredients listed in Table 3 and formed by direct compression.

Table 3: Formula for Amoxicillin caplet

Ingredients	Quantity (mg)
Amoxicillin trihydrate	287
Avicel PH 112	50
Magnesium stearate	2.5

5

To form the amoxicillin 'core' caplets, amoxicillin caplets were centered in a bigger die and punch with microcrystalline cellulose and compressed again such that the amoxicillin caplet is inside the shell formed by microcrystalline cellulose. New caplets thus formed had an amoxicillin caplet as a core, and are commonly known as

10 "core tablets" or a "tablet-within-a-tablet".

EXAMPLE 7

This section concerns preparation of riboflavin formulations for use with GRDs.

15 Riboflavin was incorporated in the GRD in the form of powder, beads, or solid dispersion. Riboflavin beads were prepared by mixing known amounts of riboflavin, Avicel PH-101, and polyethylene oxide 200,000 with water to produce a wet mass. This mass was then extruded and spheronized using a laboratory extruder (model 10/25) and spheronizer (model 120, Caleva Process LTD, England) to produce drug

20 beads (1.5-2.0 mm in diameter). The beads were left to dry overnight in an oven at 50°C. Beads incorporated into the gel by stirring into the hot, viscous mixture immediately prior to cooling into a gel, remained suspended in the gel.

Riboflavin beads were prepared by extrusion and spheronization using the formula shown in Table 4. Riboflavin when used in powder form was dried for 2

25 hours at 120°C before being incorporated into the gel to remove moisture.

Table 4: Formula for riboflavin beads

Ingredients	Quantity (gm)
Riboflavin	70
Avicel PH101	25
Polyox (N-80)	5

Riboflavin solid dispersion was prepared by melting a weighed quantity of PEG 3500 in an evaporating dish. A weighed quantity of drug was then added to yield the desired ratio of drug to PEG (1:3). The system was heated until complete dissolution of the drug was achieved. The dish was then transferred to an ice bath and the material stirred until cold. The final solid mass was crushed, pulverized and screened to produce a fine powder. The prepared solid dispersion was dried over night in a vacuum oven at room temperature before being incorporated into gels.

EXAMPLE 8

This section concerns dissolution studies carried out on GRDs containing diagnostics and/or therapeutics.

A. This example demonstrates that a therapeutic agent in the form of a tablet can be incorporated into a gastric retention device formed from a polysaccharide, and the device can be formed to a size suitable for administration to a subject, and housed in an ingestible capsule erodible by gastric fluid. Dissolution studies were carried out using GRDs made according to the method of Example 1A, section IV, and containing the model drugs amoxicillin or ranitidine HCl, using the USP XXII paddle method at 37°C at 75 rpm for 20 hours. Dissolution medium consisted of 900 ml simulated gastric fluid (without enzymes). Samples were collected at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 20 hours with replacement of equal volume of media. The samples were assayed at 280nm using an HP diode array spectrophotometer for amoxicillin and at 219nm for ranitidine HCl (Zantac®).

Dissolution studies of a) amoxicillin or b) ranitidine HCl tablets included in a GRD were compared with the formulations alone. Amoxicillin caplets were made as

-30-

outlined in Example 6. The pattern of dissolution of amoxicillin immediate release (IR) tablet compared to the same formulation in a GRD is shown in Fig. 8.

Amoxicillin IR released 80% drug in 1 hour; however only 10% drug release occurred from GRD at 1 hour, and 80% release was not reached until 12 hours. The release pattern of the drug from IR tablet incorporated into the GRD was zero-order.

The dissolution of amoxicillin from a core tablet (amoxicillin caplet embedded in a microcrystalline cellulose shell) to that from a GRD containing the core tablet is presented in Fig. 9. Core tablet of amoxicillin released 80% drug in 1 hour, whereas the release of drug from core tablet inside a GRD was zero-order for 24 hours, and release of 80% of drug was over about 20 hours.

Comparison of dissolution from an immediate release, commercially available ranitidine HCl (Zantac[®] 150) tablet to that of an identical tablet incorporated into the GRD is presented in Fig. 10. Complete drug dissolution from the Zantac[®] 150 not in the GRD took 1 hour, where as only 80% drug release was observed in the first 7 hours from the tablet in a GRD.

B. Dissolution studies were carried out on GRDs prepared according to the methods of Example 1B that contained the model drug, riboflavin, using the USP XXII paddle method at 37°C and 50 rpm for 24 hours. Dissolution medium consisted of 900 ml simulated gastric fluid without added enzymes. Samples were collected at 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, and 24 hours. The samples were assayed for riboflavin at 446 nm using a HP diode array spectrophotometer.

Dissolution studies of riboflavin beads, powder and solid dispersion included in GRD (regular or modified) were compared with immediate release capsule containing the same amount of vitamin. In all studies the amount of riboflavin was equivalent to 50 mg and the GRDs used were the rectangular shape (3*1.5*1). Size "0" capsules were used to fit both the immediate release formulation and the GRDs formulations.

Dissolution from regular GRD:

The pattern of dissolution of riboflavin beads contained in a capsule compared to the dissolution of riboflavin beads contained in the rectangular shape regular GRD is shown in Fig. 11. Riboflavin beads released 100% drug in 9 hrs, however only 8% drug release occurred from regular GRD at 5 hrs, and about 30% release at 24 hrs. The release pattern of drug from the regular GRD was nearly zero-order.

The dissolution of riboflavin powder from an immediate release capsule (50 mg riboflavin + 200 mg lactose) was compared to that from a regular GRD containing the same amount of riboflavin powder. The immediate release capsule of riboflavin released 100% of drug in about 1 hr, whereas the GRD in a capsule released about 50% of drug in 24 hrs. The release of riboflavin powder from regular GRD was also nearly zero order.

Dissolution from modified GRD:

The prepared modified GRD was used to vary the rate and amount of drug release. The modified GRD differs from the regular GRD in that it contains PVP and SLS. The dissolution of riboflavin powder from the modified GRD is shown in Fig. 12. The modified GRD released about 65% of drug in 24 hrs. The pattern of release also looked zero order. The increased dissolution from the modified GRD may be attributed to the presence of the hydrophilic polymer PVP and the surface-active agent, SLS. Both PVP and SLS may have helped diffusion of the vitamin from the hydrogel. The presence of PVP and SLS in the formulation also produced more flexible dried films that were easier to fit into capsules when compared to the regular films from the formulation without PVP and SLS. The increased flexibility facilitates in fitting larger GRD in capsules.

Dissolution of solid dispersion of riboflavin and PEG 3500 in the ratio 1:3 from modified GRD is shown in Fig. 13. It was observed that 100% of drug was released in 24 hrs from this formulation, however the GRD lost its integrity in about 6 hrs.

When the solid dispersion of riboflavin and PEG 3500 is added to the hot viscous gums' solution, soft films were produced when the gel was dried. After hydration for sometime in GF, this gel fell apart into fragments.

EXAMPLE 9

This section concerns subjects for *in vivo* testing of GRDs in dogs

5 **A. *Subjects for in vivo testing of GRDs made according to Example 1A, section IV***

Two mixed-breed dogs aged 2.5 and 5 years were used to study the gastric residence time of different sizes and shapes GRDs. The animals were at the animal research lab in the Oregon State University College of Veterinary Medicine, and were maintained on a canned protein diet (d/d Hills) for two weeks. They were housed in
10 individual pens that allowed reasonably free movement and normal activity of the dogs and thus normal gastrointestinal motility is expected.

B. *Subjects for in vivo testing of GRDs made according to Example 1B*

The studies were conducted in two adult German Shepherd dogs aged between 8
15 and 9 years. They were maintained on a commercially available feed and were at the animal research lab in the Oregon State University College of Veterinary Medicine. They were housed in small adjacent individual pens with rubberized wire mesh overlying concrete floors with a slope to facilitate sanitation. The animal pens allowed a reasonable space for free movement and normal activity of the dogs and
20 thus there would be normal gastrointestinal motility. The housing area was kept lit during the daytime and dark at night.

EXAMPLE 10

This section concerns dosage forms and dosing of subjects for *in vivo* testing
25 of GRDs in dogs

A. *Dosage Forms for in vivo testing of GRDs made according to Example 1A, section IV*

GRDs were administered to the subjects described in Example 9A. Four
30 different shapes of GRDs incorporated in size "0" capsules were used. A 7 x 1.5 x 1 cm rectangular shape GRD incorporated in '000' capsule also was tested in these studies. All the dosage forms contained radio-opaque threads for x-ray visualization.

-33-

Four different shaped GRDs incorporated into size '0' capsules were tested in dogs to determine gastric residence time. The dimensions of these four shapes are listed in Fig. 8. All GRDs contained not less than 10 small pieces of radio-opaque threads. These threads helped visualize the GDRs in the GI tract by x-rays. They also helped in viewing the hydration and disintegration of the gels.

Dogs were fasted overnight. Dosage forms loaded with radio-opaque threads were administered orally early in the morning with 4 ounces of water.

Food was also mixed with BIPS and given 2 hours after dosing to study the effect of GRD on food emptying from the stomach. Two different sized GRDs were tested. One was incorporated in size '0' capsule and the other in size '000' capsule. These 2 sizes correspond to 3 x 1.5 x 1 and 7 x 1.5 x 1 cm respectively.

B. Dosage Forms for in vivo testing of GRDs made according to Example 1B

GRDs were administered to the subjects described in Example 9B. A gastric retention device enclosed in '000' capsule containing barium sulphate caplets, radio-opaque threads, or bismuth impregnated polyethylene spheres (BIPS) was used. The system was followed using X-rays.

Dogs were fasted overnight and dosage forms were administered orally early in the morning with 10 ounces of water. Food was provided 3 hours after-dosing. A radiograph was taken just prior to dosing to ensure that the stomach was empty. The gastric retention device was followed by X-ray and the dogs were fed 3 hours after dosing. Presence of food can be readily recognized in X-rays as a darker area in the stomach.

Studies were carried out with the formulations containing different types of radio-opaque agents, such as barium sulphate tablets, radio-opaque threads and radio-opaque BIPS in the same dogs on different days. Normal gastric emptying of radio-opaque marker in the dogs under the conditions of fasting was determined by feeding a capsule containing radio-opaque threads.

BaSO₄ tablets were made in a Carver press in the shape of a caplet. Various methods were explored to incorporate the tablet. Basically, the method included pouring a layer of gel into a mold, putting tablets into the mold at desired distances, and immediately adding another gel layer. These gels were dried under vacuum.

-34-

Dried films were compressed into a '000' capsule. On subjecting these films to hydration studies, films were found to separate into two layers after hydration, and release the tablet prematurely.

5 The caplets were suspended with the help of threads in such a way that they stood in the middle of the inner side of the mold. When poured, hot gel entrapped the caplet. BaSO₄ was found to leak from the gel or tablet during gel expansion studies which would make it difficult to determine GRD location. Keeping this limitation in view, *in vivo* studies in dogs were carried out. As expected, it was difficult to trace the system in the stomach of dogs since the BaSO₄ tablet dissolved and spread
10 throughout the GIT.

EXAMPLE 11

This section concerns radiography for *in vivo* testing of GRDs in dogs

A. *Radiography for in vivo testing of GRDs made according to Example 1A,*
15 *section IV*

GRDs were administered as described in Example 10A. Radiographic examinations were performed using a Transworld 360 V x-ray generating unit. X-ray cassettes used were 3 M Trimax 12 paired with 3M ultradetail (1416) film.

20 Radiography was used to follow passage of GRDs in the GI tract. Radiographs for dogs were exposed at 0 minutes (just before dosing to ensure an empty stomach), at 5 min (just after dosing to assure that the device is in the stomach), at 2 hours (to see if the GRD is not removed by the housekeeper wave), and at 9 hours. The dogs were fed after the 2 hours radiographs. Food was sometimes mixed with BIPS (barium
25 impregnated polyethylene spheres) to study the effect of the dosage form on food emptying from the stomach. BIPS have a density similar to food but are sufficiently radiodense to show clearly on abdominal radiographs. The small BIPS used (1.5mm) mimic the passage of food and their transit through the GI tract provides an accurate estimate of the gastric emptying rate and intestinal transit time of food. Hills d/d diet
30 is known to suspend BIPS and it is the only diet in which the correlation between BIPS emptying and food emptying has been investigated and proven. BIPS can be differentiated from radio-opaque threads in radiographs. For each animal,

-35-

radiographic examinations were performed from two angles, a lateral view and a dorsoventral view.

The rectangular shape was found to stay in the stomach of one of the dogs for at least 9 hours. The other three shapes were emptied from the stomach in less than 2
5 hours. X-rays at 24 hours indicated absence of radio-opaque threads in the stomach for the rectangular shape GRD, and disintegration of the four different shape GRDs as indicated by the spread of threads in the colon. A total of four studies were conducted using the rectangular shape GRD. In all four studies the GRDs stayed in the stomach of the same dog but not in the other one. The results of these studies are shown in
10 Figs. 14-17.

X-rays taken 2 hrs after food mixed with BIPS showed the food has emptied from the stomach while GRDs did not. The results of this study are depicted in Fig. 18. This indicates that GRD did not affect food emptying from the stomach into the intestine. The result from the larger size GRD also indicates that the pyloric
15 sphincter was not blocked by GRD. Based on the results from this *in-vivo* study, the large size GRD incorporated in '000' capsule was chosen to test in humans.

B. Radiography for *in vivo* testing of GRDs made according to Example 1B

GRDs were administered as described in Example 10B. X-rays were employed
20 to follow the passage of the gastric retention device in gastrointestinal tract of dogs. Radiographs were taken just before dosing to ensure an empty stomach and immediately after dosing. Subsequent X-rays were taken at 0.5 hour, 1 hour, 2, 3, 6, 9, and 24 hours. All X-rays were lateral view, and some anterioposterior (ventrodorsal, VD) X-rays were also taken to confirm the position of the dosage form
25 in the dog stomach.

Radiographic examinations were performed using a Transworld 360V X-ray generating unit (360 milliamperage and 125 kilovoltage potential). X-ray cassettes used were 3M Trimax 12 paired with 3M Ultradetail (1416) film. Exposure settings are shown in Table 5.

Table 5: Exposure settings of X-ray machine for the two dogs

Dog	mA	KVP	MAAs
Hans-lateral view	150	70	8.3
Gretel -- lateral view	150	68	
Hans -- VD view	150	82	10.1
Gretel- VD view	150	80	

Bismuth Impregnated Polyethylene Spheres (BIPS), as the name implies, are polyethylene spheres containing bismuth and this makes them radio-opaque. These spheres were incorporated in the GRD for study in dogs. The system containing two large BIPS was followed with x-rays at different time points including 0, 0.5 hr, 1 hr, 2, 3, 6, 8, 9, and 24 hours. The system was present in the stomach of one of the dogs at the 9th hour of experimentation. The next x-ray was not taken until 24 hours. Of the 2 BIPS, one was still in the stomach, whereas the other one was found in the intestine, indicating that the system must have eroded with the release of one BIPS. In the case of the second dog, both BIPS were found in the small intestine at 9 hours.

Radio-opaque threads have been used in veterinary medicine and surgery, and pieces of these threads were incorporated in the GRD. These threads help not only in tracing the film but also in viewing gel hydration.

A placebo study was carried out in both the dogs. Capsules with radio-opaque threads and lactose were administered to dogs under the conditions of fasting to study the aspects of gastric emptying of the threads when not in a GRD. X-rays were taken at regular intervals. These threads were eliminated from the stomach of dogs into the small intestine between 2 and 3 hours.

The administration of a gastric retention device containing radio-opaque threads to dogs was also followed with X-rays. The system stayed in the stomach of dogs for at least 10 hours. The X-rays taken at 24 hours demonstrated absence of radio-opaque threads either in the stomach or in the small intestine. The results of administration of GRD-containing, radio-opaque threads in dogs are presented in Figs. 19 and 20. A total of 5 studies were conducted using GRDs containing radio-opaque materials. The

000041
41

-37-

system was found to stay in the stomach of dogs for at least 9 hours, as observed in 3 of our studies.

X-rays taken at or after 7 hours of dosing showed absence of food in the stomach and food was found in the intestine. However the GRD was found in the stomach. This indicates that GRD did not affect the passage of food into intestine and did not block the pyloric sphincter by GRD.

EXAMPLE 12

This section concerns endoscopy for *in vivo* testing of GRDs in dogs

10 Endoscopy was used to allow visual observation of swelling in the stomach of GRDs made according to Example 1A, part IV. One dog was used for this study. The animal was fasted 14-16 hr prior to dosing. The dog was dosed while awake. The animal was induced with ketamine (259 mg) in combination with diazepam (7.5 mg) given intravenously. The animal was intubated with a cuffed endotracheal tube
15 and maintained under general anesthesia with isoflurane gas and oxygen. Following attainment of a suitable anesthetic plane, a flexible fiber optic endoscope (135 cm length; 9 mm o.d.) was introduced into the mouth and esophagus and guided to the stomach. The GRD was monitored by a camera attached to the endoscope, and the expansion process was recorded on videotape over a period of 45 minutes.

20 The animal was scheduled for endoscopic exam, and the endoscopic procedure was well tolerated. The total procedure time, as defined as the time from anesthetic induction to extubation, was about 1 hr. The endoscope was directed to the stomach of the animal. Endoscopic views showed the location of GRD in the stomach. The GRD was then monitored continuously by the endoscopic camera over a period of 45
25 minutes. The capsule shell dissolved in few minutes and the GRD was released. The GRD swelling occurred gradually over a period of 30 minutes. After 45 minutes the swollen gel was recovered from the stomach to study its dimensions and compare it to *in vitro* results. The recovered swollen gel from the dog stomach reached about the same dimensions (2.8 * 1.3 * 0.8) as compared to a similar GRD immersed in
30 simulated gastric fluid at 37°C (3 * 1.5 * 1). The prepared GRD swells to a considerable size in gastric fluid in less than 30 minutes and therefore has a good chance to avoid removal from a fasted stomach by the housekeeper wave.

EXAMPLE 13

This section concerns administration of GRDs to humans.

- 5 **A. Administration of GRDs to human subjects using GRDs made according to the method of Example 1A, section IV**

10 A cross over bio-study under fasted and fed conditions was conducted in one subject for a gastric retention device containing 200mg of amoxicillin or just the 200mg amoxicillin tablet without the device. The subject was asked to fast overnight in both studies. During the study, under conditions of fasting, breakfast was provided two hours after dosing. In the fed state study, the subject received the dosage form with breakfast. The standard breakfast was a plain bagel, one ounce of cream cheese and 125ml of fruit juice. After a washout period of 48 hours, the alternate dose was given. Urine was collected at 0 hr, 1 hr, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 and 24 hours. Urine
15 samples were analyzed immediately by HPLC.

- B. Administration of GRDs to human subjects using GRDs made according to the method of Example 1B**

20 **Phase I:**

 Six healthy subjects (four males and two females) ingested either an (IR) capsule (Treatment A) or (LGRD) capsule (Treatment B) in a randomized crossover design with a washout period of at least one week. The capsules were ingested with 200 ml of water. All subjects were asked to fast for at least 10 hours before the study
25 and no food was allowed for three hours after dosing.

Phase II:

 This study consisted of one treatment under fasting conditions, where each of the six subjects ingested an (IGRD) capsule (Treatment C).

~~000003~~
43

-39-

Phase III:

This study consisted also of one treatment under fasting conditions, where each of the six subjects ingested a (SGRD) capsule (Treatment D).

5

Formulation Ingredients

Riboflavin was selected as the therapeutic (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). All test formulations, either in form of GRD or immediate release containing 100 mg riboflavin in powder form, were produced at College of Pharmacy, Oregon State University, Corvallis, OR. GRD formulations were prepared as described previously.

10

Capsules used in the biostudy

1. Immediate release (IR) capsules: were size "1" capsules that contained lactose as the principal excipient (200 mg) and 100 mg of previously dried riboflavin.
- 15 2. Large GRD capsules (LGRD): were size '000' capsules filled with dried GRD containing 100 mg riboflavin. The dimensions of incorporated GRD before drying were 7 * 1.5 * 1 cm.
3. Intermediate GRD capsules (IGRD): were size '00' capsules filled with dried GRD containing 100 mg riboflavin. The dimensions of the incorporated GRD before drying were 5 * 1.5 * 1 cm.
- 20 Small GRD capsules (SGRD) were size '0' capsules filled with dried GRD containing 100 mg riboflavin. The dimensions of the incorporated GRD before drying were 3 * 1.5 * 1 cm.

25

EXAMPLE 14

This section concerns HPLC analysis of drug excretion following administration of GRDs to human subjects.

- 30 A. HPLC analysis of urine samples from the subject of Example 13A.
Internal Standard: Acetaminophen USP (1mcg/ml).

-40-

This solution is relatively stable when stored cold and well protected from direct light.

Buffer solution:

- The buffer was prepared by adding 100 ml 0.5M disodium hydrogen phosphate to 350 ml deionized water. The pH is adjusted to 6 with 1M citric acid. The resulting solution is made up to 500 ml volume with deionized water. Mobile phase preparation: 0.26 g potassium dihydrogen phosphate was added to 3800 ml of deionized water. 200 ml HPLC grade methanol was added. The solution was filtered to remove any particulate and stirred under vacuum for approximately 20 minutes to remove air bubbles.

HPLC instrument: Waters Intelligent Sample Processor (WISP™) 712, automatic sample injection module for up to 48 sample vials for injection on to the column.

- Column: Reverse phase C18, 25 cm, 5 micron, 100A Rainin Microsorb-MV®
Detector: UV absorbance detector, Model 440 with fixed wavelength.
Buffered sample: 2 ml from each urine sample are added to 2 ml pH 6 buffer. The solution is vortex-mixed to ensure proper mixing.

- HPLC sample: 1ml buffered urine was diluted with 5 ml deionized water. To 50 microliters of this diluted sample, 50 microliters internal standard solution was added in a small plastic centrifuge tube. The resulting solution was vortex-mixed to ensure mixing. The HPLC sample vial was assembled and capped and placed in a WISP™ autoinjector for HPLC analysis. 20 microliters of sample was injected. All other parameters for HPLC are listed below.

- Flow rate of mobile phase: 1.3 ml/minute
Wavelength of detection: 229 nm
Run time: approx. 23 minutes.

Generation of a standard curve

- An amoxicillin calibration curve was generated by the following method:
0.03g amoxicillin trihydrate was placed in a 100ml volumetric flask, dissolved and made up to 100ml with 1:10 mixture of drug-free (blank) urine: deionized water. This was stirred at room temperature for approximately 40 minutes to ensure complete

~~403048~~
45

-41-

dissolution. A series of 1:1 dilutions are made with deionized water to obtain 6 samples. This process of serial dilution resulted in a series of samples within a range of concentrations that was used to produce the calibration curve. The method of sample preparation for HPLC analysis was as given previously. A total of 20
5 microliters of each sample was injected.

B. HPLC analysis of urine samples from the subjects of 13B

1) Reagents for HPLC assay:

Methanol (HPLC grade, Fisher Chemicals, NJ), Potassium monobasic phosphate
10 (Fisher Chemicals, NJ), Sodium hydroxide (Mallinckrodt). The water used in this procedure was deionized using the Milli-Q Reagent Water System (Millipore, Bedford, MA, USA).

2) Drug Assay Method:

15 The column was a reversed-phase micro-particulate C₁₈ (□Bondapak C₁₈, particle size 10 µm, 30 cm x 4 mm, Waters Assoc., Milford, MA, USA.) preceded by a C₁₈ guard cartridge (ODS, 4x3 mm, Phenomenax, CA, USA).

Assay procedure followed that described by Smith. The eluent was 0.01 M KH₂PO₄ (pH 5): methanol (65:35) at a flow rate of 1.2 ml/min. The mobile phase was
20 prepared by mixing exact volumes of methanol and 0.01 potassium monobasic phosphate solution adjusted to pH 5 with 1 N sodium hydroxide and then filtering under vacuum through a 0.2 µm filter. The mobile phase was degassed before use. The detector was a fixed-wavelength spectrofluorometer (Gilson Spectra/Glo Fluorometer, Middleton, WI). The excitation wavelength was 450 nm. The
25 wavelength range for the emission filter was 520-650 nm. Peak areas were determined with a Shimadzu integrator (C-R3A Chromatopac, Shimadzu Corp., Kyoto, Japan).

Other instruments in the HPLC system included a delivery pump (Waters 550 Solvent Delivery System, Waters Associates, Milford, MA), an automatic sample
30 injector (Waters WISP Model 712B, Waters Associates, Milford, MA).

3) Collection of urine samples:

Subjects fasted overnight, provided a zero-time urine sample prior to dosing, then ingested a formulation. Urine samples were collected in 16 oz containers at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours post dosing. Volume and time elapsed since vitamin ingestion were recorded for each urine sample and a portion was saved for vitamin concentration measurement.

4) Standard solutions:

Riboflavin standard stock solutions were prepared to contain 100 µg/ml of reference standard by addition of 100 mg of riboflavin, previously dried at 105°C for 2 hours, 750 ml of water and 1.2 ml of glacial acetic acid to a 1-liter flask, dissolving with heat, and diluting to volume with water. This stock solution was diluted with blank urine to contain 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 15 µg/ml of riboflavin. All solutions were protected from light. These standards were injected onto the column, the chromatogram was recorded and the peak areas determined. The retention time of riboflavin was about 6 minutes.

A standard curve was constructed by plotting peak areas against riboflavin concentration in urine. Assay sensitivity was 1 µg/ml with linear relationship between peak areas and riboflavin concentrations of 1 to 10 µg/ml ($R^2 = 0.9971$). A typical standard curve for riboflavin in urine is shown in Fig. 29. Endogenous riboflavin was taken into account by subtracting the area obtained from the analysis of blank urine or zero time urine sample from all assayed standards and samples.

5) Sample analysis:

Approximately 10 ml of urine were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. A portion of the supernatant (150 µl) was transferred to HPLC tubes and 50 µl was injected onto the HPLC column. Riboflavin eluted 6 minutes after injection.

EXAMPLE 15

This section concerns pharmacokinetics analysis of HPLC data.

Riboflavin excretion data was obtained as outlined in Example 14B, sections 1-5. The different treatments were compared in terms of their urinary recovery of riboflavin during the first 24 h after administration, Recovery₀₋₂₄, the maximum urinary excretion rate, R_{max} and the time, T_{max} required to reach R_{max} . All parameters were determined from the individual urinary excretion rate-time curves, a plot of urinary excretion rate against the mid-point of a urine collection interval. Recovery_{0-24h} was determined from the individual cumulative urinary drug excretion-time curve, a plot relating the cumulative drug excreted to the collection time interval.

EXAMPLE 16

This section concerns statistical analysis of HPLC data.

Riboflavin excretion data was obtained as outlined in Example 14B, sections 1-5. Between-treatments differences in pharmacokinetic parameters were examined using a two-sided student t test. The two-sided student t test at $\alpha=0.05$ on the null hypothesis $H_0: \mu_T - \mu_R = 0$ were performed on Recovery_{0-24h}, R_{max} and T_{max} for urinary recovery data. Acceptance of the null hypothesis (H_0) indicates that there is not enough evidence to conclude a significant difference exists between the parameter mean of the GRD formulation and the corresponding parameter mean of the immediate release formulation; i.e. the parameters are equivalent. Rejection of the null hypothesis is a strong indication that the tested parameters of the two formulations are significantly different.

EXAMPLE 17

This section concerns deconvolution of urinary excretion rate data.

Deconvolved input functions from biostudy data were determined using computer software PCDCON by Williams Gillespie. Deconvolution generates an input function (cumulative amount dissolved in vivo versus time) from an input response and the drugs' characteristic impulse response function. The cumulative drug input over time predicted by deconvolution was used to determine the gastric

-44-

retention time of GRDs of different sizes. The gastric retention time was calculated from the deconvolved curve as the time observed when absorption stops. The input response used was the urinary excretion rate of riboflavin from the different formulations (dU/dt), while the impulse response used was a literature-derived elimination rate constant as determined from an intravenous bolus dose of riboflavin.

EXAMPLE 18

This section concerns drug absorption by human subjects from GRDs.

A. *Amoxicillin excretion following administration of GRDs to a subject as outlined in Example 13A and analysis as outlined in Example 14A.*

Amoxicillin (a β -lactam antibiotic) incorporated in a GRD in the form of a caplet was tested for its bioavailability. Elevation of β -lactam concentration demonstrates increased bacterial killing, only until a finite point that tends to be about 4 times the minimum inhibitory concentration (MIC), which can be termed as therapeutic concentration. Further elevation is not associated with increased bactericidal potency (18, e.g., MIC for *Strep. pneumococci* is 0.02 mcg/ml and therapeutic concentration is 0.08 mcg/ml). A direct correlation exists between the time the β -lactam antibiotic concentrations are maintained above therapeutic concentration and clinical actions. Bacterial regrowth occurs rapidly after these concentrations fall below the bacterial MIC. Therefore a dosage regimen for each individual β -lactam should be to prevent the drug-free interval between doses from being large enough for bacterial pathogens to resume growth.

Amoxicillin has a very short half-life of about 1 hour and a limited 'absorption window' following oral administration. Drug is well absorbed in duodenum and jejunum, but absorption is decreased in ileum and is rate dependent. Absorption is very poor in all colonic regions. Therefore, using GRDs to deliver β -lactam antibiotics such as amoxicillin would expand the time over MIC *in vivo* in relation to regular IR formulations. Bioavailability would also improve as amount of drug reaching the site of absorption is prolonged over a period of time and thus preventing saturation at that site.

When amoxicillin was administered to the subject of Example 13A under fasting conditions, and analyzed according to the method of Example 14A, a 30% increase in area under the excretion rate curve (AUC) for drug incorporated into the GRD was found when compared with absence of GRD. The maximum excretion rates (C_{max}) were 34.2 mg/hr in absence of GRD and 29.0 mg/hr in presence of GRD and these values were not significantly different. The values of T_{max} were identical for both. Comparative bioavailabilities of the two formulations are illustrated in Fig. 21.

The study carried out under fed conditions did not show any significant difference in AUC or C_{max} . However T_{max} for GRD was shifted to the right compared to that in absence of GRD. The T_{max} for GRD was found to be 4 hours, where as, it was 2 hours in absence of GRD. The bioavailabilities for both the formulations under fed conditions are given in Fig. 22.

These results with amoxicillin are consistent with food slowing drug delivery from the stomach to the intestine when a subject is fed, and the GRD slowing the delivery of drug to the intestine when the subject is fasted. Further, the food did not adversely influence drug release from the GRD.

B. Riboflavin excretion following administration of GRDs to subjects as outlined in Example 13B and analysis as outlined in Example 14B, sections 1-5 and Examples 15, 16, and 17.

Urinary drug excretion data can be used to estimate bioavailability because the cumulative amount of drug excreted in the urine is directly related to the total amount of drug absorbed and then excreted through a first-order elimination process. In order to obtain valid estimates, the drug must be excreted in significant amounts in the urine and complete samples of urine must be collected.

Determination of the cut-off size for gastric emptying of GRD under fasting conditions was one goal of this biostudy. Relative fractional absorption of riboflavin from the different formulations was evaluated from urinary excretion data. Mean pharmacokinetic parameters for the different treatments are shown in the following table.

~~500000~~ 50

Table 6:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to fasted volunteers.

		Treatments			
		(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
	Recovery from 0-24h (mg)	5.33 ± 1.74	4.09 ± 1.67	9.3 ± 5.27	17.36 ± 9.7
	Max. Urinary excretion rate (mg/h)	1.36 ± 0.42	1.14 ± 0.59	2.05 ± 0.99	2.52 ± 0.98
	Time of max. excretion rate (h)	2.5 ± 0.6	2.33 ± 0.97	3.25 ± 1.1	5.08 ± 2.4
10	Mean Residence time (h)	4.73 ± 0.83	5.98 ± 1.06	5.27 ± 1.7	6.99 ± 1.18
Data are mean values ± SE					

Individual pharmacokinetic parameters for each subject for the four treatments are also shown in Tables 7-12 below.

Fig. 23 shows that the largest mean value for Recovery_{0-24h} was observed for LGRD capsule, followed by IGRD capsule, IR capsule, and SGRD capsule. The mean Recovery_{0-24h} estimate from the LGRD capsule (17.3mg) was determined to be 225% larger and statistically significantly ($P < 0.05$) different relative to the mean from IR capsule (5.33 mg). Mean Recovery_{0-24h} estimate from SGRD capsule (4.09 mg) was less but not statistically significantly ($P < 0.05$) different relative to the mean from the IR capsule (5.33 mg). The mean Recovery_{0-24h} estimate from the IGRD capsule (9.3mg) was higher but not significantly different from the IR capsule. This could be due to prolonged gastric residence time of the device in only some of the volunteers (subjects 1 and 2 had significantly higher urinary Recovery_{0-24h} from IGRD capsule when compared to the IR capsule).

25 Statistical comparison of R_{max} and T_{max} parameters also indicated a significant difference ($P<0.05$) between results from LGRD capsule (2.5 ± 0.98 mg/h and 5.08 ± 2.4 hr respectively) and the IR capsule (1.36 ± 0.4 mg/h and 2.5 ± 0.63 hr

respectively). R_{max} and T_{max} parameters from IGRD and SGRD capsules were not significantly different from the (IR) capsule. These results are shown in Fig. 24.

The improved bioavailability of riboflavin from the LGRD capsule (urinary recovery was more than triple that measured after administration of the IR capsule) obtained in this study, suggests that the device was retained in the stomach. The LGRD stayed in the stomach for enough time to slowly release its vitamin content and consequently the released vitamin passed gradually through the absorption window and was absorbed more efficiently.

Administration of the SGRD capsule, on the other hand, resulted in reduction of riboflavin absorption when compared with the IR capsule. This could be due to the small size of the device that was emptied from the stomach by phase III myoelectric migrating contraction activity with relatively little drug released. Once the device passes the absorption window, no absorption takes place.

Fig. 25 shows the cumulative amount of drug absorbed versus time deconvolved from biostudy data for the IR, SGRD, IGRD, and LGRD capsules. Absorption continued for up to 15 hours for the LGRD capsule before it stopped. This may indicate that the LGRD stayed in the stomach and slowly released the drug for about 15 hours. The absorption from the IGRD capsule, on the other hand, continued for about 9 hours before it became constant, indicating that the device did not stay long enough in the stomach to release all of its' drug content. Absorption from SGRD capsule continued only for 3 hours indicating that the device was emptied from the stomach by the housekeeper wave (due to its small size) as rapidly as the IR dose.

These results indicate that gastric residence time of swellable systems such as GRD containing different drugs with limited absorption sites can be evaluated by comparing drug bioavailability, as determined by measurement of AUC or urinary recovery, after administration of the swellable system and an immediate release system containing the same amount of drug.

Table 7:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 1

5

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	8.001	6.0	17.92	33.75
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	1.93	1.94	2.27	4.06
Time of maximum urinary excretion rate (h)	2.5	3.5	5	9
Mean Residence time (h)	4.08	5.421	6.49	7.59

Table 8:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 2:

10

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	4.67	5.57	12.87	23.89
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	1.44	0.95	2.82	2.05
Time of maximum urinary excretion rate (h)	1.5	2.5	5	11
Mean Residence time (h)	3.40	7.52	5.90	8.70

Table 9:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 3:

5

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	6.3	3.89	6.86	14.12
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	1.26	1.62	2.64	2.46
Time of maximum urinary excretion rate (h)	2.5	1.5	1.5	3.5
Mean Residence time (h)	5.61	4.38	3.17	5.73

Table 10:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 4:

10

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	3.47	4.34	6.51	12.50
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	0.91	1.34	1.52	1.55
Time of maximum urinary excretion rate (h)	3.5	3.5	3.5	7
Mean Residence time (h)	4.91	6.13	5.01	7.13

Table 11:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 5:

15

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	3.63	1.30	3.11	6.46
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	0.907	0.43	0.42	1.4
Time of maximum urinary excretion rate (h)	2.5	1.5	2.5	2.5
Mean Residence time (h)	5.33	5.86	7.55	5.55

-50-

Table 12:

Pharmacokinetic parameters of riboflavin after oral administration of 100 mg in immediate release or GRD capsules to subject 6:

Treatments				
	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recovery from 0-24h (mg)	5.96	3.45	8.81	13.53
Maximum Urinary excretion rate (mg/h)	1.77	0.58	1.88	3.06
Time of maximum urinary excretion rate (h)	2.5	1.5	3.5	5
Mean Residence time (h)	5.06	6.62	3.53	7.28

5

EXAMPLE 19

This section concerns Production of a Gastric Retention Device containing hydrochlorthiazide

10 All ingredients and molds were prepared (a 1*1.5*7.5 rectangular shape container which can resist hot solution was used). XG (xanthan gum) & LBG (locust bean gum) were weighed out to 0.75 g each and mixed well together before the mixture was dissolved in de-ionized water (DIW) 100 ml. They were then distributed in DIW very well and left to swell for 3-4 hours.

15 A separate foam solution was prepared:

- Warmed 25 ml of de-ionized water (about 26 ml to compensate for evaporation) and dissolved 0.125 g of SLS (sodium laurel sulfate), and then suspended 0.075 g of Carbopol while stirring with a magnetic stirrer. Stirring was continued for about 3 hours.

20 • After 3 hours, adjusted pH with Neutral (very tiny amount) to 7 to 7.5 (Change of pH paper: khaki to dark green color), and then put a beaker of the foam solution into an ice-water bath to set the foam. (Neutral is the excipient or ingredient that is used to adjust pH of Carbopol solution and make the solution become very thick. Other alkaline neutralizers can be used.)

25 • Heated the gum solution from step 1 above and stirred on and off, and meanwhile stirred the foam solution from step 3 above with a magnetic stirrer at the highest speed.

-51-

- Heated the gum solution until it reached 80°C and then added 5.5 ml PEG400 and stirred for 10 sec.
- Removed the magnetic stirrer from the gum solution and poured the foam into the gum solution with a spatula and mixed them together with the spatula.
- Poured the gum/foam mixture into each mold and filled it about halfway and then added drug beads and filled up the rest of the mold with the gum/foam mixture and then mixed them quickly before cooling and gelling occurred so that the drug beads were homogeneously distributed.
- Let it set at room temperature for about 2 to 4 hours.
- Put the cooled gel into the refrigerator and left it [usually more than 10 hours (overnight), but variable times for convenience are acceptable].
- Took each gel out of the container and placed on waxed or plastic sheeting.
- Dried the gels in a laboratory vacuum oven at 53°C for 4.5 to 5 hours. The exact vacuum, temperature, and drying times are all variable depending on the equipment available. These conditions gave good results using a water vacuum.

20

EXAMPLE 20

This section concerns the production of a sustained release formulation of hydrochlorthiazide.

1. Sugar spheres of size 18-20 mesh were layered with hydrochlorthiazide suspension. The suspension was prepared by suspending 9 grams of PVP (Povidone K-30), 3 grams of Klucel® (HPC) 3 g (both are used as binders) and 40 grams of HCTZ in 100 ml of de-ionized water at room temperature overnight.
2. Layering was performed in a bottom spraying, Wurster column, spray-coating chamber.

30

Table 13: Conditions for the spray coating:

	Unit
Inlet temperature (°C)	55-60
Air pressure (psi)	18
Nozzle for drug layering (mm)	1.0
Nozzle for sustained release coating (mm)	1.0

3. HCTZ layered spheres were coated with suspension of Surelease and Opadry mixture. Drug layered spheres 100 g were coated with the suspension of 1 g Opadry and 8.06 g Surelease in 10 ml de-ionized water. Total percent of coating applied on HCTZ layered spheres was 3% which consisted of 66.6% Surelease and 33.3% Opadry.
4. After layering was complete, spheres were dried in the chamber for approximately 30 minutes.

EXAMPLE 21

This section concerns the administration of GRDs containing hydrochlorothiazide to human subjects.

- Two formulations for hydrochlorothiazide (an immediate release formulation (IR) and a gastric retention device (GRD)) containing sustained release formulations (SR) were administered in the bio-study (bioavailability study). A commercial tablet containing 50 mg of HCTZ was used as an IR control, and spray-coated beads equivalent to 50 mg of HCTZ were formulated for SR in the lab. The process of SR formulation is described above. Bio-study was performed to evaluate the bioavailability as well as pharmacodynamics of HCTZ from a GRD compared to those from an IR.

- Monitoring concentrations of hydrochlorothiazide in the urine of healthy adult volunteers allowed comparison of the relative bioavailability of hydrochlorothiazide from the GRD formulation and from a conventional tablet. Participation involved at least two days for each treatment with at least 72-hours washout period between doses. An IR was given once and the GRD was repeated twice to test the reproducibility of the new dosage form, GRD. A 50 mg dose of was chosen for the

study because it was in the range of the recommended dose from the PDR (Physician's Desk References) and it produced concentrations high enough to make HPLC analysis efficient. Six subjects participated in the study, 4 healthy males and 2 healthy females. They were not allowed any food or drink containing caffeine, nor alcohol or other medications. Smokers and vegetarians were not included. Subjects fasted overnight and at least 2 hours following dosing. They voided their bladder before receiving a single dose of hydrochlorthiazide in each study and took the dose with 12 ounces of water. After dosing, subjects received a set of containers in which to collect their urine and a time sheet on which to record the time of urination. Subjects collected all urine within a 24-hour period after oral administration of the formulations. Urine samples were collected during the period 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-24, 24-36, and 36-48 hours. Urine samples were refrigerated until delivered to the researcher. The volume of urine collected was measured in order to calculate total amount of drug recovered. A modified method for HPLC (High performance Liquid Chromatography) assay of Papadoyannis et al. (1998) was used to analyze small portions of urine samples for the drug content.

EXAMPLE 22

This section concerns the analysis of pharmacokinetic parameters and urine output data following administration of GRDs containing hydrochlorothiazide.

GRDs containing the drug, hydrochlorothiazide, were administered to human subjects as outlined in Example 21. Average pharmacokinetic parameters for each treatment under fasting conditions are provided in the following Table 14, and Fig. 26 shows cumulative amount of drug excreted vs. time. Elimination half-life ($t_{1/2}$) was approximately 7 hours. The values of A_{0-36} were compared for statistical analysis because it was not possible to obtain the value at 48 hours for an IR from one subject due to the short half-life.

EXAMPLE 23

5 This section concerns the effects of GRD administration of hydrochlorothiazide to fasting subjects.

GRDs containing the drug, hydrochlorothiazide, were administered to human subjects as outlined in Example 21 and average pharmacokinetic parameters for each treatment were analyzed as outlined in Example 23. Mean A_{0-36h} from IR (33.3mg, 66.6%) was found to be significantly different ($P < 0.05$) relative to that from GRD 10 (37 mg, 75.4%) in fasting conditions, although the difference is less than 10%. A difference less than 20% is generally considered to be insignificant from FDA BA/BE guidance. From Fig. 26 and Table 14, mean values for total drug absorbed and collected in the urine were equivalent, (A_{0-48h}) were 38.12 mg (76.2%) and 38.95mg (77.9%) for IR and GRD in fasting conditions, respectively. A_{0-48h} was based on 15 assuming 50% of absorbed dose appears intact in the urine. Thus, the GRD resulted in essentially the same amount of drug being absorbed as from an IR up to 48 hours in fasting subjects. However, the effects on urinary excretion were surprisingly quite different.

-55-

Table 14. Pharmacokinetic parameters and Urinary output data for IR:AVG (IR)

Mid time point	Excretion Rate (mg/hr)	Vol/Time	Cum.Amt	Cum. Vol (ml)	Water intake (ml)	Water intake/hr	Ratio of output/input
0.5	2.109834	270.3333	2.109834	257.5	355	355	0.725352113
1.5	3.94137	363.4618	5.860838	628.333	710	355	0.884976526
2.5	4.838802	311.3587	10.61732	940	1098.33333	388.333333	0.855842185
3.5	3.587672	310.75	14.43554	1204.67	1486.66667	388.333333	0.810313901
5	1.44891	323.8361	17.30009	1856.6	1866	189.666667	0.994962487
7	1.59156	284.3054	20.60636	2281.33	2398.33333	266.166667	0.951216122
9	1.017416	206.9508	22.53981	2628	3023.33333	312.5	0.86923925
11	0.816937	145.1	24.34742	3006.33	3496.66667	236.666667	0.859771211
18	0.489007	108.4572	29.01896	4535	4315.83333	68.2638889	1.050782004
30	0.316279	79.62282	33.26785	5560.83	5617.5	108.472222	0.989912476
42	0.204944	81.23696	38.12199	6068.67	6013.33333	32.9861111	1.009201774

AVG (GRD)

Mid time point	Excretion Rate (mg/hr)	Vol/Time	Cum.Amt	Cum. Vol (ml)	Water intake (ml)	Water intake/hr	Ratio of output/input
0.5	0.438872	214.8434	0.483118	200.556	355	355	0.564945227
1.5	1.155346	379.355	1.708467	529.273	603.75	248.75	0.876642198
2.5	1.86002	367.5	3.304097	942.909	916.818182	313.068182	1.028458106
3.5	2.195914	390.6247	5.698541	1311.55	1254.58333	337.765152	1.045403219
5	2.46914	356.0098	10.43505	1927.67	1820.45455	282.935606	1.05889305
7	2.151739	317.013	14.18478	2592.25	2484.16667	331.856061	1.04350889
9	1.627401	264.23	17.92668	2975.18	3062.91667	289.375	0.971355783
11	1.552815	276.3023	21.32656	3598.92	3612.08333	274.583333	0.996354828
13.5	1.144381	214.9586	24.04283	4217.29	4307.29167	231.736111	0.9791052
18	0.79889	114.8045	31.00009	5003.18	4972.91667	73.9583333	1.006085996
30	0.487425	100.6936	37.71256	6378.5	6481.66667	125.729167	0.984083312
42	0.265091	93.9158	38.95911	7466.78	7380	74.8611111	1.011758506

-56-

Fig. 27 shows that, as expected, a higher maximum excretion rate of drug (R_{max}) occurred at an earlier time (t_{max}) from the immediate release (IR) capsule than that from the new formulation (GRD) (4.84 mg/hr at 2.5hr vs 2.5mg/hr at 5hr).

5

EXAMPLE 24

This section concerns the profile for HCTZ-50mg over 48-hours in fasting subjects.

GRDs containing the drug, hydrochlorothiazide, were administered to human subjects as outlined in Example 21 and average pharmacokinetic parameters for each treatment were analyzed as outlined in Example 23. The cumulative amount of HCTZ-50mg vs. time was analyzed as outlined in Example 23.

- C_{max} and T_{max} is 4.84 and 2.46 (mg/ml), and 2.5 and 5 (hr) for IR and GRD, respectively.
- $T_{1/2}$ is 7 hours.

The rate of urine production was similar in both IR and GRD up to 10 hours post-dosing. This is quite unexpected since the amount of drug absorbed and drug concentrations in the body are less from the GRD revealed herein compared to the commercial IR capsule. And, diuresis started decreasing for the IR capsule after 10 hours, whereas a high amount of diuresis was maintained for GRD for a longer time period.

The initial equal amount of diuresis is surprising since less drug is absorbed initially from the GRD (R_{max} 4.8 (μ g/ml) at t_{max} 2.5 hours and 2.5 (μ g/ml) at t_{max} 5 hours in fasting condition for IR and GRD, respectively) which now teaches that less drug can be more effective which is not common for drugs. In fact, if less amount of drug is input, less effect is expected but the opposite effect occurred with this new GRD and the diuretic.

It also was clearly observed that drug effect on urine production from GRD was continuous until approximately 15 hours (see data provided in the table above). From Fig. 28, a comparison between urine production and water-intake, and between the ratio of urine production and water-intake were studied and the cumulative amount of urine output from hydrochlorothiazide in both IR and GRD is consistent with water-intake.

Increasing body fluid excretion in healthy, normal subjects stimulated water-intake. Total amount of urine production was higher from the same dose in a GRD compared to IR, which can be attributed to prolonged drug input from GRD followed by a feedback increased amount of water-intake to compensate for the unexpected increased drug effect.

This overall increased effect is also surprising (in addition to the initial greater effect with a smaller drug input discussed above) since it is well known that in order to increase diuretic effect it is necessary to increase the drug dose. In fact, most drug response curves are log-linear which means that usually an increase in effect is less (smaller percentage) than the increase in dose after an initial response threshold is crossed. But, in this case, the bioavailability of drug under fasting conditions was essentially equal, but the diuretic effect was increased 27% as shown by Fig. 38 and the table provided above.

Results from this bioavailability study of hydrochlorthiazide establishes that the device was retained long enough to release all or most drug in the stomach, but also that the dosage form controlled drug release to prolong drug effect. Thus, the GRD is an excellent device for administering hydrochlorthiazide as well as other diuretics that exhibit limited absorption sites in the upper part of the intestine. This dosage form can improve patient care by avoiding high drug peak concentrations that may induce undesirable side effects (see side effects information below), increase drug effect per dose administered, and achieving prolonged drug effect.

EXAMPLE 25

This section concerns the side effects in human subjects following administration of hydrochlorothiazide in a GRD.

GRDs containing the drug, hydrochlorothiazide, were administered to human subjects as outlined in Example 21, and the following side effects were reported:

- Three out of 7 subjects reported side effects from an IR dosage form between 4-6 hours post-dosing.
- Adverse reactions reported were severe or moderate headache, dehydration, and fatigue.

11/1/03
62

-58-

- One subject did not continue in the study due to severe headache, dehydration, and fatigue.
 - No adverse reactions were reported from the same dose of hydrochlorthiazide in a GRD.
- 5 • Subjects were encouraged to drink more water after the 1st study with an IR due to awareness of the consequence of dehydration from HCTZ.

It will be apparent that the precise details of the methods described may be varied or modified without departing from the spirit of the described invention. We claim all

10 such modifications and variations that fall within the scope and spirit of the claims below.

-59-

CLAIMS

We claim:

1. A gastric retention device comprising a gel formed from a polysaccharide, the device being formed to a size suitable for administration to a subject.
2. The gastric retention device of claim 1 having a coating applied to an outer surface thereof or housed within an ingestible capsule.
3. The gastric retention device of claim 2 where the coating or capsule is erodible by gastric fluid.
4. The gastric retention device of claim 2 where the coating or capsule is an enteric coating.
5. The gastric retention device of claim 1 where the polysaccharide comprises xanthan gum.
6. The gastric retention device of claim 1 where the polysaccharide comprises locust bean gum.
7. The gastric retention device of claim 1 where the polysaccharide comprises a mixture of xanthan gum and locust bean gum.
8. The gastric retention device of claim 1 further comprising a material selected from the group consisting of a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, a therapeutic agent, a diagnostic agent, an imaging agent, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof.
9. The gastric retention device of claim 1 compressed to a size suitable for oral administration.

-60-

10. The gastric retention device of claim 1 where administration comprises oral administration, rectal administration, vaginal administration, nasal administration, or administration in the oral cavity.

5 11. The gastric retention device of claim 1 which expands following administration and where, following expansion, the device is a cube, a cone, a cylinder, a pyramid, a sphere, a column, or a parallelepiped.

10 12. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or therapeutic agent is selected from the group consisting of nucleic acids, proteins, and combinations thereof.

13. The gastric retention device of claim 1 further comprising a material selected from the group consisting of AIDS adjunct agents, alcohol abuse
15 preparations, Alzheimer's disease management agents, amyotrophic lateral sclerosis therapeutic agents, analgesics, anesthetics, antacids, antiarrhythmics, antibiotics, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetic agents, antiemetics, antidotes, antifibrosis therapeutic agents, antifungals, antihistamines, antihypertensives, anti-infective agents, antimicrobials, antineoplastics, antipsychotics, antiparkinsonian
20 agents, antirheumatic agents, appetite stimulants, appetite suppressants, biological response modifiers, biologicals, blood modifiers, bone metabolism regulators, cardioprotective agents, cardiovascular agents, central nervous system stimulants, cholinesterase inhibitors, contraceptives, cystic fibrosis management agents, deodorants, diagnostics, dietary supplements, diuretics, dopamine receptor agonists, endometriosis management agents, enzymes, erectile dysfunction therapeutics, fatty
25 acids, gastrointestinal agents, Gaucher's disease management agents, gout preparations, homeopathic remedies, hormones, hypercalcemia management agents, hypnotics, hypocalcemia management agents, immunomodulators, immunosuppressives, ion exchange resins, levocarnitine deficiency management agents, mast cell stabilizers, migraine preparations, motion sickness products,
30 multiple sclerosis management agents, muscle relaxants, narcotic detoxification agents, narcotics, nucleoside analogs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, obesity

-61-

management agents, osteoporosis preparations, oxytocics, parasympatholytics, parasympathomimetics, phosphate binders, porphyria agents, psychotherapeutic agents, radio-opaque agents, psychotropics, sclerosing agents, sedatives, sickle cell anemia management agents, smoking cessation aids, steroids, stimulants, 5 sympatholytics, sympathomimetics, Tourette's syndrome agents, tremor preparations, urinary tract agents, vaginal preparations, vasodilators, vertigo agents, weight loss agents, Wilson's disease management agents, and mixtures thereof.

14. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or 10 therapeutic agent is provided by a tablet, capsule, powder, bead, pellet, granules, solid dispersion, or combinations thereof.

15. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or 15 therapeutic agent is more soluble in gastric fluid than intestinal fluid.

16. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or therapeutic agent is more soluble in intestinal fluid than gastric fluid.

17. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or 20 therapeutic agent is absorbed better within small intestine than within large intestine.

18. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or therapeutic agent is absorbed better within stomach than within intestines.

25 19. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or therapeutic agent is absorbed better within intestines than within stomach.

20. The gastric retention device of claim 8 where the diagnostic or 30 therapeutic agent is abacavir sulfate, abacavir sulfate/ lamivudine/zidovudine, acetazolamide, acyclovir, albendazole, albuterol, aldactone, allopurinol BP, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate potassium, amprenavir, atovaquone, atovaquone and proguanil hydrochloride, atracurium besylate, beclomethasone dipropionate,

000000
66

-62-

berlactone betamethasone valerate, bupropion hydrochloride, bupropion hydrochloride SR, carvedilol, caspofungin acetate, cefazolin, ceftazidime, cefuroxime (no sulfate), chlorambucil, chlorpromazine, cimetidine, cimetidine hydrochloride, cisatracurium besilate, clobetasol propionate, co-trimoxazole, colfosceril palmitate, 5 dextroamphetamine sulfate, digoxin, enalapril maleate, epoprostenol, esomeprazole magnesium, fluticasone propionate, furosemide, hydrochlorothiazide/triamterene, lamivudine, lamotrigine, lithium carbonate, losartan potassium, melphalan, mercaptopurine, mesalazine, mupirocin calcium cream, nabumetone, naratriptan, omeprazole, ondansetron hydrochloride, ovine, oxiconazole nitrate, paroxetine 10 hydrochloride, prochlorperazine, procyclidine hydrochloride, pyrimethamine, ranitidine bismuth citrate, ranitidine hydrochloride, rofecoxib, ropinirole hydrochloride, rosiglitazone maleate, salmeterol xinafoate, salmeterol, fluticasone propionate, sterile ticarcillin disodium / clavulanate potassium, simvastatin, spironolactone, succinylcholine chloride, sumatriptan, thioguanine, tirofiban HCl, 15 topotecan hydrochloride, tranlycypromine sulfate, trifluoperazine hydrochloride, valacyclovir hydrochloride, vinorelbine, zanamivir, zidovudine, zidovudine or lamivudine, or mixtures thereof.

21. A gastric retention device, comprising a compressed device that, upon 20 ingestion by a subject, expands sufficiently, and is sufficiently robust upon expansion, to preclude passage of the device through the subject's pylorus for a predetermined time up to 24 hours while still allowing food to pass.

22. The gastric retention device according to claim 21, further comprising 25 a therapeutic or diagnostic agent that is absorbed more gastrically than intestinally.

23. The gastric retention device of claim 21 having an expansion coefficient of at least 3.0.

24. The gastric retention device of claim 21 having an expansion 30 coefficient of at least 6.0.

012867

67

-63-

25. The gastric retention device according to claim 21 having an expansion coefficient of at least 8.0.

26. A gastric retention device formed from a mixture comprising a sugar, a polysaccharide, or combinations thereof.

27. The gastric retention device according to claim 1 where the gel is a thermally induced gel.

28. The gastric retention device according to claim 1 where the gel is a chemically induced gel.

29. The gastric retention device according to claim 1 and further comprising hydrochlorothiazide, ranitidine HCl, or amoxicillin.

30. The gastric retention device according to claim 21 and further comprising hydrochlorothiazide, ranitidine HCl, or amoxicillin.

31. The gastric retention device according to claim 21 further comprising enzymes that aid erosion of the coating, capsule or device following ingestion of the device.

32. A gastric retention device, comprising:
a compressed device that, upon ingestion by a subject, expands sufficiently, and is sufficiently robust upon expansion, to preclude passage of the device through the subject's pylorus for a predetermined time up to 24 hours while still allowing food to pass, the compressed device further comprising a material selected from the group consisting of a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, a therapeutic agent, a diagnostic agent, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof; and

a coating erodible by gastric fluid applied to an outer surface of the compressed device or a capsule erodible by gastric fluid housing the compressed gel.

US 6,800,000
68

-64-

33. An expandable gastric retention device prepared from a mixture comprising xanthan gum and locust bean gum, the device being compressed to form a compressed device, the compressed device having a coating applied to an outer surface thereof or being housed in a capsule erodible by gastric fluid.

34. The gastric retention device of claim 33 wherein the device is substantially dehydrated.

35. The gastric retention device of claim 33 wherein the device is freeze-dried.

36. The gastric retention device of claim 33 having an expansion coefficient of at least 3.0.

37. The gastric retention device of claim 33 having a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of from about 1:4 to about 4:1.

38. The gastric retention device of claim 33 having a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of about 1:1.

39. The gastric retention device of claim 33 further comprising a material selected from the group consisting of a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, a therapeutic agent, a diagnostic agent, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof.

40. The gastric retention device of claim 39 where the plasticizer is polyethylene glycol.

41. The gastric retention device of claim 39 where the pH adjuster is sodium phosphate or disodium phosphate.

~~U49049~~
69

-65-

42. The gastric retention device of claim 39 where the expansion agent is sodium lauryl sulfate.
43. The gastric retention device of claim 39 where the viscosity adjuster is Carbopol.
44. The gastric retention device of claim 39 where the viscosity adjuster is polyvinyl pyrrolidone.
45. The gastric retention device of claim 33 where, following expansion, the device is a cube, a cone, a cylinder, a pyramid, a sphere, a column, or a parallelepiped.
46. The gastric retention device of claim 33 having a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of from about 1:4 to about 4:1, and further comprising a material selected from the group consisting of Carbopol, sodium lauryl sulfate, PEG400, and mixtures thereof.
47. The gastric retention device of claim 46 having a weight ratio of xanthan gum to locust bean gum of about 1:1.
48. The gastric retention device of claim 33 further comprising a material selected from the group consisting of a diagnostic agent, a therapeutic agent, and mixtures thereof.
49. The gastric retention device of claim 48 where the agent is selected from the group consisting of nucleic acids, proteins, AIDS adjunct agents, alcohol abuse preparations, Alzheimer's disease management agents, amyotrophic lateral sclerosis therapeutic agents, analgesics, anesthetics, antacids, antiarrhythmics, antibiotics, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetic agents, antiemetics, antidotes, antifibrosis therapeutic agents, antifungals, antihistamines, antihypertensives, anti-infective agents, antimicrobials, antineoplastics,

U#0073
70

-66-

- antipsychotics, antiparkinsonian agents, antirheumatic agents, appetite stimulants, appetite suppressants, biological response modifiers, biologicals, blood modifiers, bone metabolism regulators, cardioprotective agents, cardiovascular agents, central nervous system stimulants, cholinesterase inhibitors, contraceptives, cystic fibrosis management agents, deodorants, diagnostics, dietary supplements, diuretics, dopamine receptor agonists, endometriosis management agents, enzymes, erectile dysfunction therapeutics, fatty acids, gastrointestinal agents, Gaucher's disease management agents, gout preparations, homeopathic remedies, hormones, hypercalcemia management agents, hypnotics, hypocalcemia management agents, immunomodulators, immunosuppressives, ion exchange resins, levocarnitine deficiency management agents, mast cell stabilizers, migraine preparations, motion sickness products, multiple sclerosis management agents, muscle relaxants, narcotic detoxification agents, narcotics, nucleoside analogs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, obesity management agents, osteoporosis preparations, oxytocics, parasympatholytics, parasympathomimetics, phosphate binders, porphyria agents, psychotherapeutic agents, radio-opaque agents, psychotropics, sclerosing agents, sedatives, sickle cell anemia management agents, smoking cessation aids, steroids, stimulants, sympatholytics, sympathomimetics, Tourette's syndrome agents, tremor preparations, urinary tract agents, vaginal preparations, vasodilators, vertigo agents, weight loss agents, Wilson's disease management agents, and mixtures thereof.

50. The gastric retention device of claim 48 where the agent is provided by a tablet, capsule, powder, bead, pellet, granules, solid dispersion, or combinations thereof.
51. The gastric retention device of claim 48 where the agent is more soluble in gastric fluid than intestinal fluid.
52. The gastric retention device of claim 48 where the agent is absorbed better by small intestine than by large intestine.

~~000071~~
71

-67-

53. The gastric retention device of claim 48 where the agent is hydrochlorothiazide, amoxicillin, or ranitidine HCl.

54. The gastric retention device of claim 33 where the gel expands
5 substantially to its final size within 2 hours in an aqueous environment.

55. The gastric retention device of claim 33 where the gel expands to 60% of its final size within 2 hours in an aqueous environment.

10 56. The gastric retention device of claim 33 where the gel expands to 80% of its final size within 2 hours in an aqueous environment.

57. The gastric retention device of claim 33 where the gel expands
substantially to its final size to form an expanded gel within 2 hours following
15 ingestion by a subject.

58. The gastric retention device of claim 57 where the expanded gel prevents passage of the gastric retention device through a pylorus for a predetermined
time.

20 59. The gastric retention device of claim 57 where the expanded gel has at least one dimension greater than a diameter of the pylorus.

60. The gastric retention device of claim 58 where the device allows food
25 passage through the pylorus.

61. The gastric retention device of claim 58 where the gel erodes in the presence of gastric fluids and passes through the pylorus after a predetermined time.

30 62. The gastric retention device of claim 33 where the device substantially remains in the stomach of a subject for at least 2 hours.

-68-

63. The gastric retention device of claim 33 where the device substantially remains in the stomach of a subject for at least 9 hours.

64. The gastric retention device of claim 33 where the device substantially
5 remains in the stomach of a subject for at least 24 hours.

65. The gastric retention device according to claim 33 and further comprising enzymes to facilitate gastric erosion of the gel.

10 66. A gastric retention device capable of remaining in the stomach for at least 24 hours, comprising an expandable device prepared from a mixture comprising (a) carbohydrate gums, and (b) a material selected from the group consisting of a therapeutic, a diagnostic, a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof, the device
15 being compressed sufficiently and into a shape suitable for insertion into a gastrically erodible capsule.

67. A gastric retention device capable of remaining in the stomach for at least 9 hours, comprising an expandable device prepared from a mixture comprising
20 (a) xanthan gum and locust bean gum, and (b) a material selected from the group consisting of a therapeutic, a diagnostic, a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof, the device being compressed sufficiently and into a shape suitable for insertion into a gastrically erodible capsule.

25 68. A gastric retention device capable of remaining in the stomach for at least 9 hours, comprising an expandable device prepared from a mixture comprising, by weight, from about 0.1% to about 2.0% xanthan gum, from about 0.1% to about 2.0% locust bean gum, less than 5% polyethylene glycol, less than 1% sodium lauryl
30 sulfate, less than 1% Carbopol by weight, and a biologically effective amount of a therapeutic, a diagnostic, or combinations thereof, the device being compressed sufficiently and into a shape suitable for insertion into a gastrically erodible capsule.

-69-

69. A method for making a gastric retention device, comprising:
forming a mixture comprising a polysaccharide;
processing the mixture to form a dried gel in a form suitable for administration
5 to a subject; and
coating the dried gel with a material erodible by gastric fluid or placing the gel
into a capsule erodible by aqueous fluid.

70. The method of claim 69 where the mixture comprises locust bean gum.
10

71. The method according to claim 69 where the mixture comprises
xanthan gum.

72. The method of claim 69 where the mixture comprises a
15 polysaccharide, locust bean gum and water.

73. The method of claim 69 where xanthan gum and locust bean gum
comprise from about 0.1% to about 5% of the mixture by weight.

74. The method of claim 72 where the mixture further comprises a
20 material selected from the group consisting of a therapeutic agent, a diagnostic agent,
a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, an expansion
agent, a surfactant, and mixtures thereof.

75. The method according to claim 74 where the agent is selected from the
25 group consisting of nucleic acids, proteins, AIDS adjunct agents, alcohol abuse
preparations, Alzheimer's disease management agents, amyotrophic lateral sclerosis
therapeutic agents, analgesics, anesthetics, antacids, antiarrhythmics, antibiotics,
anticonvulsants, antidepressants, antidiabetic agents, antiemetics, antidotes,
30 antifibrosis therapeutic agents, antifungals, antihistamines, antihypertensives, anti-
infective agents, antimicrobials, antineoplastics, antipsychotics, antiparkinsonian
agents, antirheumatic agents, appetite stimulants, appetite suppressants, biological

008074
74

-70-

response modifiers, biologicals, blood modifiers, bone metabolism regulators, cardioprotective agents, cardiovascular agents, central nervous system stimulants, cholinesterase inhibitors, contraceptives, cystic fibrosis management agents, deodorants, diagnostics, dietary supplements, diuretics, dopamine receptor agonists, endometriosis management agents, enzymes, erectile dysfunction therapeutics, fatty acids, gastrointestinal agents, Gaucher's disease management agents, gout preparations, homeopathic remedies, hormones, hypercalcemia management agents, hypnotics, hypocalcemia management agents, immunomodulators, immunosuppressives, ion exchange resins, levocarnitine deficiency management agents, mast cell stabilizers, migraine preparations, motion sickness products, multiple sclerosis management agents, muscle relaxants, narcotic detoxification agents, narcotics, nucleoside analogs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, obesity management agents, osteoporosis preparations, oxytocics, parasympatholytics, parasympathomimetics, phosphate binders, porphyria agents, psychotherapeutic agents, radio-opaque agents, psychotropics, sclerosing agents, sedatives, sickle cell anemia management agents, smoking cessation aids, steroids, stimulants, sympatholytics, sympathomimetics, Tourette's syndrome agents, tremor preparations, urinary tract agents, vaginal preparations, vasodilators, vertigo agents, weight loss agents, Wilson's disease management agents, and mixtures thereof.

20

76. The method of claim 74 where the mixture further comprises hydrochlorothiazide.

77. The method according to claim 74 where processing comprises freeze-drying the gel.

25

78. The method according to claim 69 where processing the mixture comprises heating the mixture effectively to thermally induce gelation of the mixture to form a gel.

30

-71-

79. The method according to claim 69 further comprising compressing the dried gel to a size and shape suitable for administration to a subject prior to coating the gel or placing it in a capsule.

5 80. The method according to claim 74 where the agent is provided by a tablet, capsule, powder, bead, pellet, granule, solid dispersion, or combinations thereof.

81. A method for making a gastric retention device, comprising:
10 forming a mixture comprising a polysaccharide and a material selected from the group consisting of a plasticizer, a pH adjuster, a GI motility adjuster, a viscosity adjuster, a therapeutic agent, a diagnostic agent, an expansion agent, a surfactant, and mixtures thereof;

15 heating the mixture to a temperature sufficient to induce gelation of the mixture to form a gel;

drying the gel to form a dried film;

compressing the dried film to form a compressed film; and

coating the compressed film with a material erodible by gastric fluid or placing the gel into a capsule erodible by gastric fluid.

20

82. The method of claim 81 further comprising incorporating into the gel abacavir sulfate, abacavir sulfate/ lamivudine/zidovudine, acetazolamide, acyclovir, albendazole, albuterol, aldactone, allopurinol BP, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate potassium, amprenavir, atovaquone, atovaquone and proguanil hydrochloride, 25 atracurium besylate, beclomethasone dipropionate, berlactone betamethasone valerate, bupropion hydrochloride, bupropion hydrochloride SR, carvedilol, caspofungin acetate, cefazolin, ceftazidime, cefuroxime (no sulfate), chlorambucil, chlorpromazine, cimetidine, cimetidine hydrochloride, cisatracurium besilate, clobetasol propionate, co-trimoxazole, colfosceril palmitate, dextroamphetamine sulfate, digoxin, enalapril maleate, epoprostenol, esomeprazole magnesium, 30 fluticasone propionate, furosemide, hydrochlorothiazide/triamterene, lamivudine, lamotrigine, lithium carbonate, losartan potassium, melphalan, mercaptopurine,

-72-

mesalazine, mupirocin calcium cream, nabumetone, naratriptan, omeprazole, ondansetron hydrochloride, ovine, oxiconazole nitrate, paroxetine hydrochloride, prochlorperazine, procyclidine hydrochloride, pyrimethamine, ranitidine bismuth citrate, ranitidine hydrochloride, rofecoxib, ropinirole hydrochloride, rosiglitazone maleate, salmeterol xinafoate, salmeterol, fluticasone propionate, sterile ticarcillin disodium / clavulanate potassium, simvastatin, spironolactone, succinylcholine chloride, sumatriptan, thioguanine, tirofiban HCl, topotecan hydrochloride, tranlycypromine sulfate, trifluoperazine hydrochloride, valacyclovir hydrochloride, vinorelbine, zanamivir, zidovudine, zidovudine or lamivudine, or mixtures thereof.

10

83. A method for using a gastric retention device, comprising:
providing a gastric retention device; and
administering the gastric retention device to a subject.

15

84. The method of claim 83 where the gastric retention device further comprises a therapeutic, a diagnostic, or mixtures thereof.

20

85. The method of claim 83 where the therapeutic or diagnostic is abacavir sulfate, abacavir sulfate/ lamivudine/zidovudine, acetazolamide, acyclovir, albendazole, albuterol, aldactone, allopurinol BP, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate potassium, amprenavir, atovaquone, atovaquone and proguanil hydrochloride, atracurium besylate, beclomethasone dipropionate, berlactone betamethasone valerate, bupropion hydrochloride, bupropion hydrochloride SR, carvedilol, caspofungin acetate, cefazolin, ceftazidime, cefuroxime (no sulfate), chlorambucil, chlorpromazine, cimetidine, cimetidine hydrochloride, cisatracurium besilate, clobetasol propionate, co-trimoxazole, colfosceril palmitate, dextroamphetamine sulfate, digoxin, enalapril maleate, epoprostenol, esomeprazole magnesium, fluticasone propionate, furosemide, hydrochlorothiazide/triamterene, lamivudine, lamotrigine, lithium carbonate, losartan potassium, melphalan, mercaptopurine, mesalazine, mupirocin calcium cream, nabumetone, naratriptan, omeprazole, ondansetron hydrochloride, ovine, oxiconazole nitrate, paroxetine hydrochloride, prochlorperazine, procyclidine hydrochloride, pyrimethamine, ranitidine bismuth

25
30

000077
77

-73-

citrate, ranitidine hydrochloride, rofecoxib, ropinirole hydrochloride, rosiglitazone maleate, salmeterol xinafoate, salmeterol, fluticasone propionate, sterile ticarcillin disodium / clavulanate potassium, simvastatin, spironolactone, succinylcholine chloride, sumatriptan, thioguanine, tirofiban HCl, topotecan hydrochloride,
5 tranylcypromine sulfate, trifluoperazine hydrochloride, valacyclovir hydrochloride, vinorelbine, zanamivir, zidovudine, zidovudine or lamivudine, or mixtures thereof.

86. The method according to claim 83 where the gastric retention device comprises an expandable device prepared from a mixture comprising a polysaccharide
10 and locust bean gum, the device being compressed to form a compressed device suitably sized for swallowing, the compressed device having a coating erodible by gastric fluid applied to an outer surface thereof or being housed within an ingestible capsule erodible by gastric fluid.

15 87. The method according to claim 86 where the gastric retention device comprises a compressed device that, upon ingestion, expands sufficiently, and is sufficiently robust upon expansion, to preclude passage of the device through a subject's pylorus for a predetermined time up to at least 24 hours while still allowing food to pass, the compressed device further comprising a material selected from the
20 group consisting of therapeutics, diagnostics, plasticizers, pH adjusters, GI motility adjusters, viscosity adjusters, expansion agents, surfactants, and mixtures thereof, the compressed device having a coating erodible by gastric fluid applied to an outer surface thereof or being housed in a capsule erodible by gastric fluid.

25 88. The method according to claim 83 where the gastric retention device comprises an expandable device prepared from a mixture comprising xanthan gum and locust bean gum, the device being compressed to form a compressed device, the compressed device having a coated applied to an outer surface thereof or being housed in a capsule erodible by gastric fluid.

30

~~003073~~
78

-74-

89. The method of claim 84 where the GRD is of a size sufficient to pass through a pylorus and provides delivery of the diagnostic and/or therapeutic to the colon.

5 90. The method of claim 84 where the GRD further comprises an enteric coating and provides delivery of the diagnostic and/or therapeutic to the colon.

91. A method of appetite suppression, comprising:
providing a gastric retention device that expands sufficiently in the stomach of
10 a subject to at least partially suppress appetite in the subject; and
administering the gastric retention device to the subject.

92. The method of claim 91 where the device further comprises an
effective amount of a fatty acid, an appetite suppressant, a weight loss agent, or
15 combinations thereof.

93. A method of appetite suppression, comprising:
providing a gastric retention device that expands sufficiently in the intestine of
a subject to at least partially suppress appetite in the subject; and
20 administering the gastric retention device to the subject.

94. The method of claim 93 where the device further comprises an
effective amount of a fatty acid, an appetite suppressant, a weight loss agent, or
combinations thereof.

25 95. An oral dosage form comprising a dehydrated polymer gel formed to a
size suitable for swallowing and having an excipient, the dehydrated polymer having
a weight of one gram or less.

30 96. The oral dosage form of claim 95 formed to a size suitable for nasal
administration.

-75-

97. The oral dosage form of claim 95 formed to a size suitable for vaginal administration.

5 98. The oral dosage form of claim 95 formed to a size suitable for rectal administration.

99. The oral dosage form of claim 95 formed to a size suitable for intestinal administration.

10 100. The oral dosage form of claim 95 formed to a size suitable for oral administration.

15 101. The method according to claim 83, further comprising a diagnostic or therapeutic agent, where delivery of the agent at two hours ranges from about 2% to about 70% of the total agent available for delivery, and delivery of the agent at twenty four hours ranges from about 35% to about 100% of the total diagnostic or therapeutic available for delivery.

20 102. The method according to claim 83, further comprising ranitidine HCl, where delivery is measured *in vitro* in a USP paddle stirring apparatus in appropriate aqueous media at 37°C, and where delivery of the ranitidine HCl at two hours is about 70% of the total ranitidine HCl available for delivery, and delivery of the ranitidine HCl at twenty four hours is about 100% of the total ranitidine HCl available for delivery.

25 103. The method according to claim 83, further comprising riboflavin, where delivery is measured *in vitro* in a USP paddle stirring apparatus in appropriate aqueous media at 37°C, and where delivery of the riboflavin at two hours is about 2% of the total riboflavin available for delivery, and delivery of the riboflavin at twenty
30 four hours is about 35% of the total riboflavin available for delivery.

-76-

104. The method according to claim 83, where the diagnostic or therapeutic is riboflavin, where delivery is measured *in vivo* as urinary excretion of riboflavin, and where delivery of the riboflavin at two hours is about 15% of the total riboflavin available for delivery, and delivery of the riboflavin at twenty four hours is about
5 100% of the total riboflavin available for delivery.

105. The method according to claim 83, where the diagnostic or therapeutic is hydrochlorothiazide and hydrochlorothiazide delivery is assessed by determining urine output, and where urine output at two hours is about 10% of the total 42 hour
10 urine output, and urine output at twenty four hours is about 75% of the total 42 hour urine output.

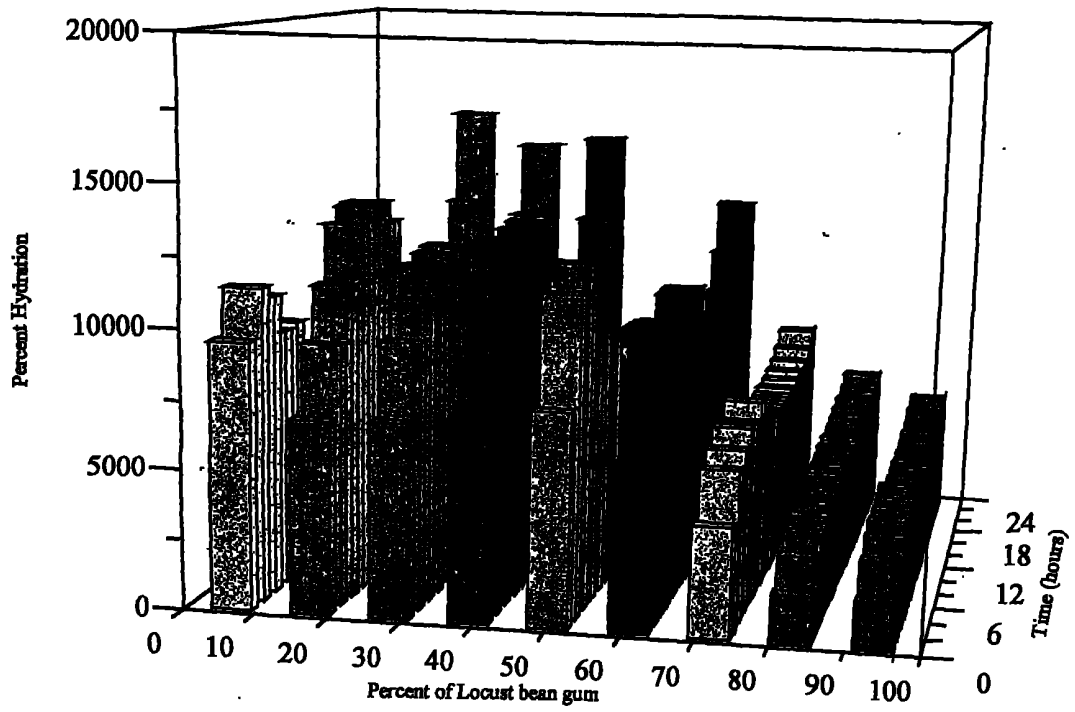
106. A method of using the gastric retention device of claim 83, where administering the diagnostic or therapeutic in the gastric retention device produces a
15 first result which, when compared to a second result obtained by administering the diagnostic or therapeutic without the gastric retention device, produces a desired biological benefit.

107. The method of claim 106, where the diagnostic or therapeutic is
20 hydrochlorothiazide and the desired biological benefit is increased total urine output.

108. The method of claim 83 for determining a GI absorption site of a diagnostic or therapeutic, where administration comprises administering a GRD of sufficient size to prevent passage of the GRD through a pylorus, and further
25 comprising determining the GI absorption site of the diagnostic or therapeutic.

109. The method of claim 83 for determining a GI absorption site of a diagnostic or therapeutic, where administration comprises administering a GRD of sufficient size to pass through a pylorus, and further comprising determining the GI
30 absorption site of the diagnostic or therapeutic.

FIG. 1



447,387

FIG. 2

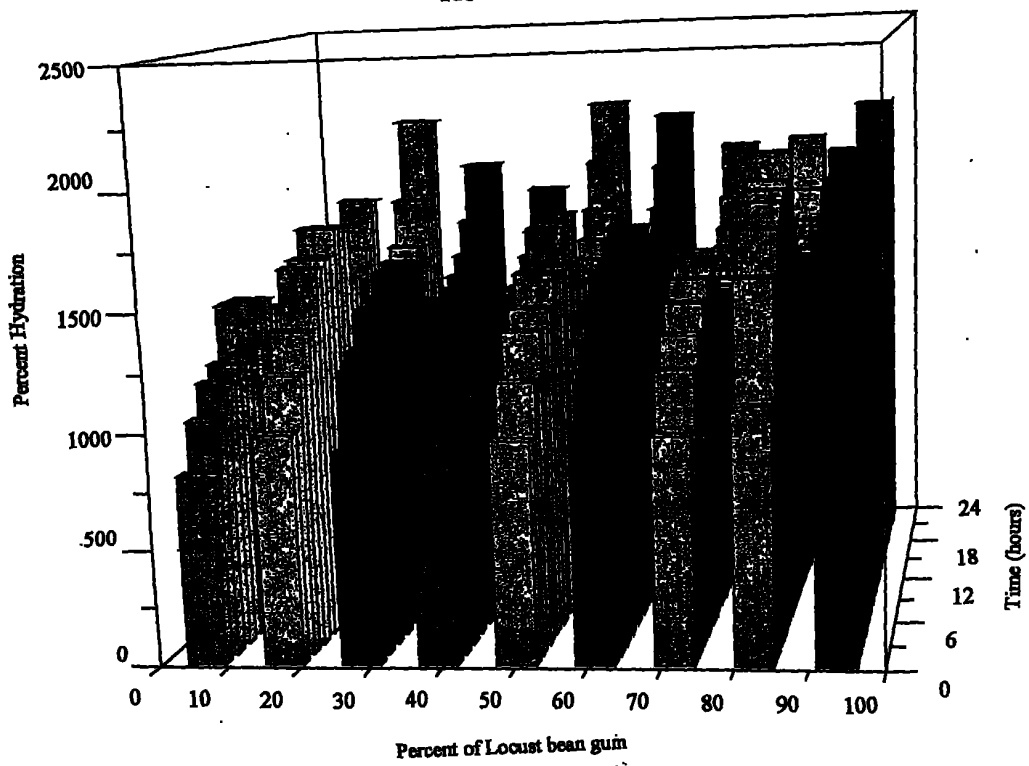
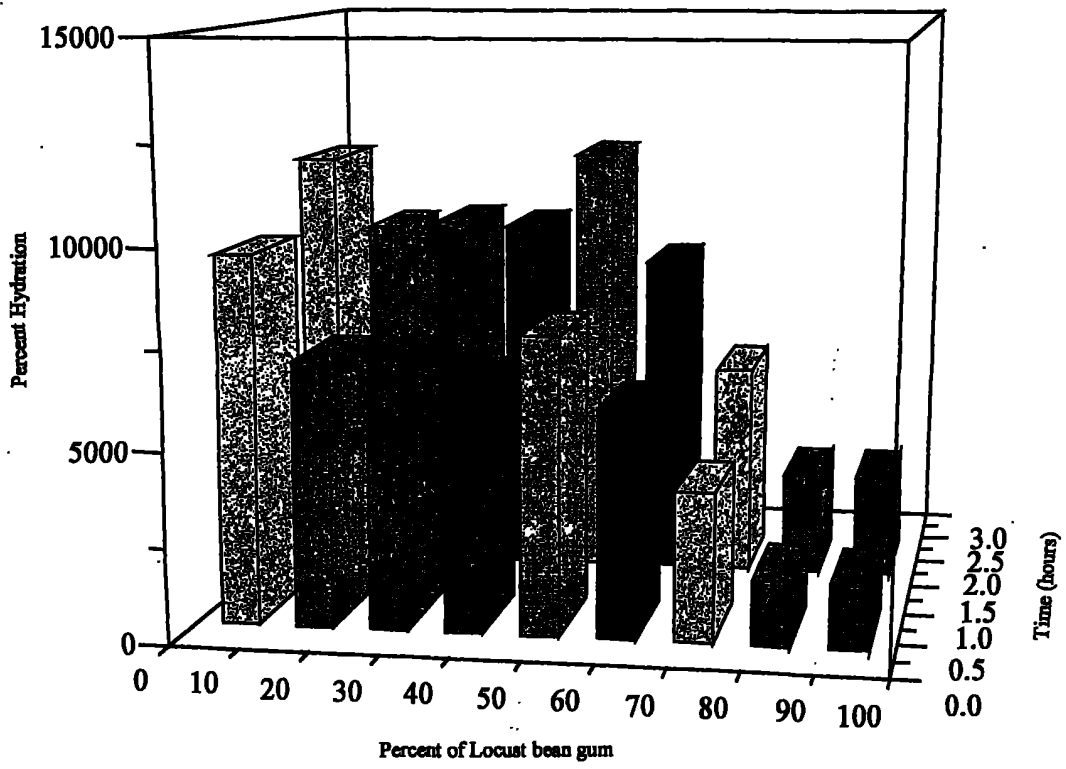


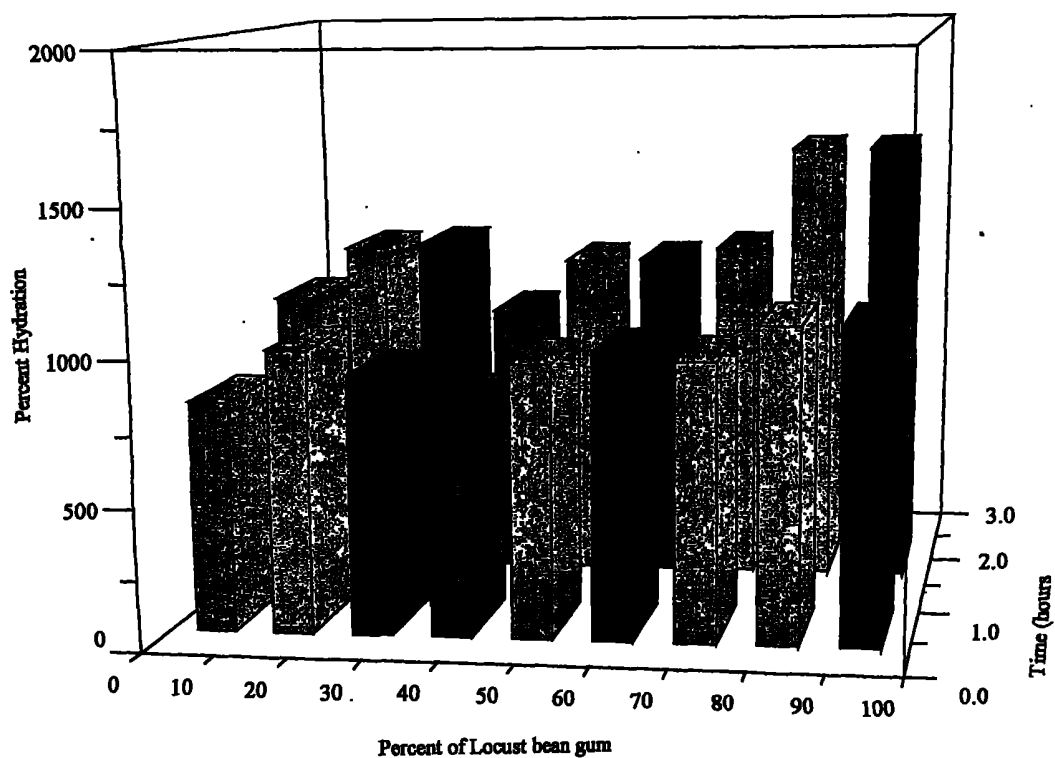
FIG. 3



~~11/11/03~~

84

FIG. 4



WO 03015745

4/28

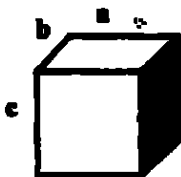
PCT/US01/46146

4/28/03

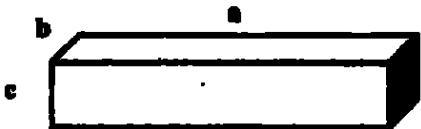
5/28

FIG. 5

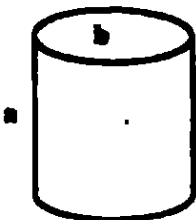
Shape	Cubic	Rectangular	Short cylinder	Long cylinder
Dimensions before drying (cm)	$a*b*c$ 1.5*1.5*1.5	$a*b*c$ 3*1.5*1	$a*b$ 2.2*1.7	$a*b$ 5.5*1
Volume (cm ³)	3.37	4.5	4.99	4.32
Time to reach that volume (minutes)	~45	~30	~45	~40



Cubic shape



Rectangular shape



Short cylinder shape

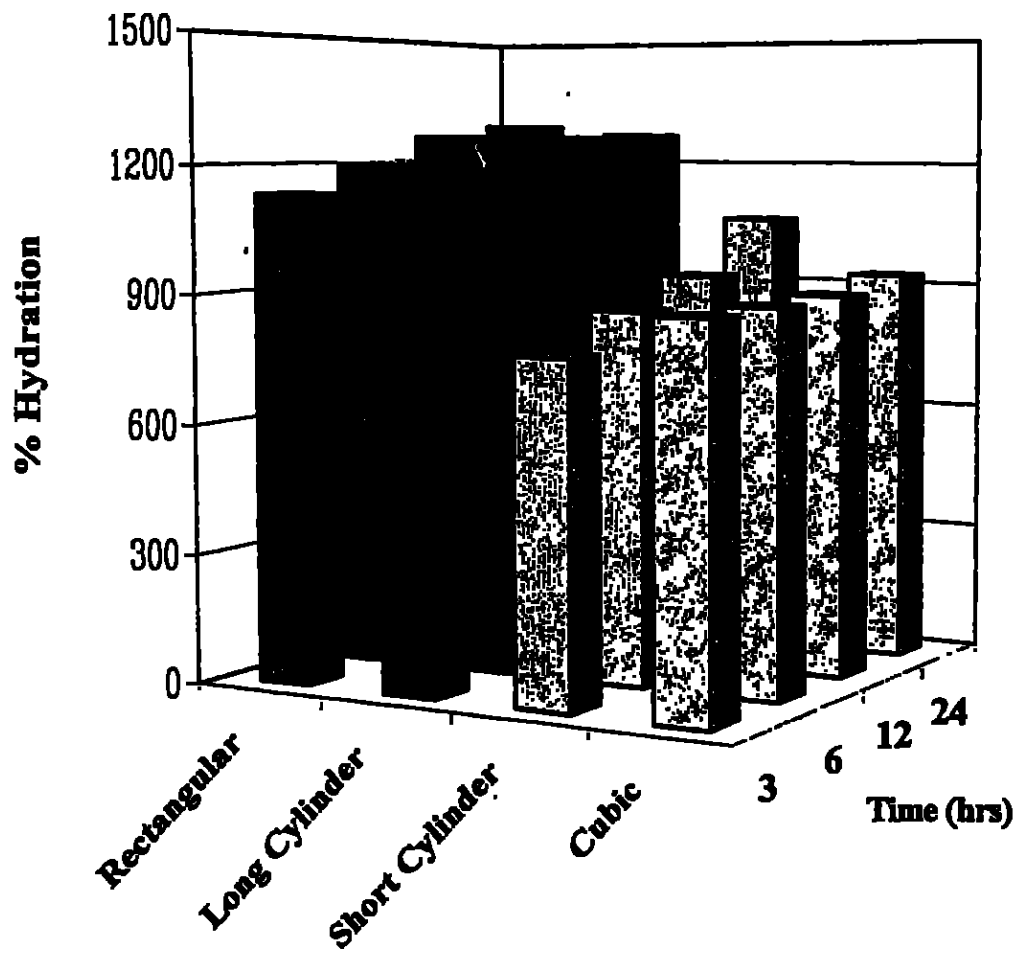


Long cylinder shape

6/28

~~0480086~~ 86

FIG. 6



~~11/11/97~~ 87

7/28

FIG. 7

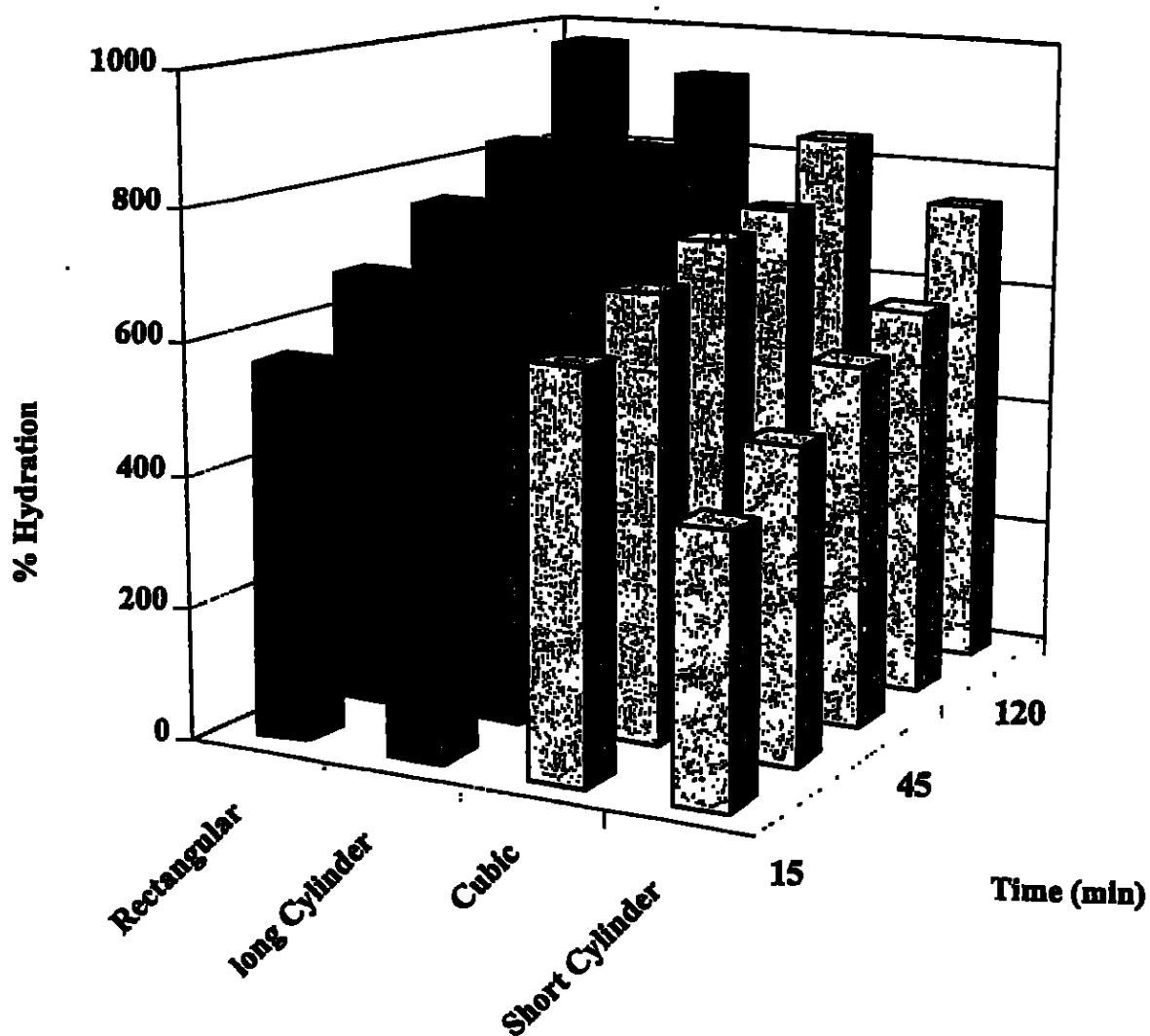


FIG. 8

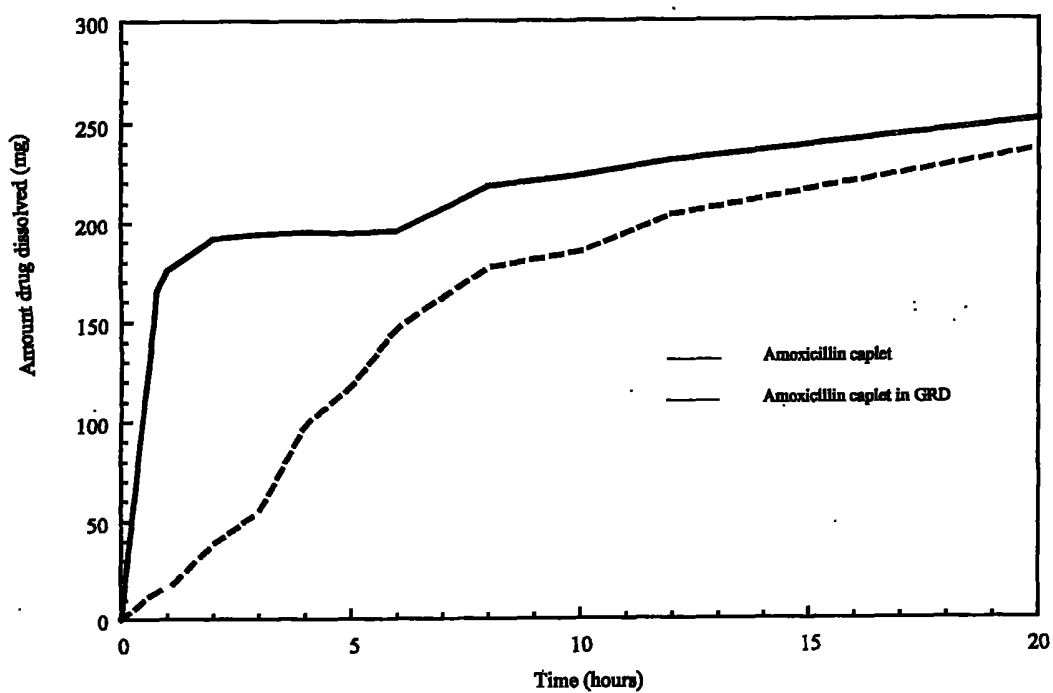
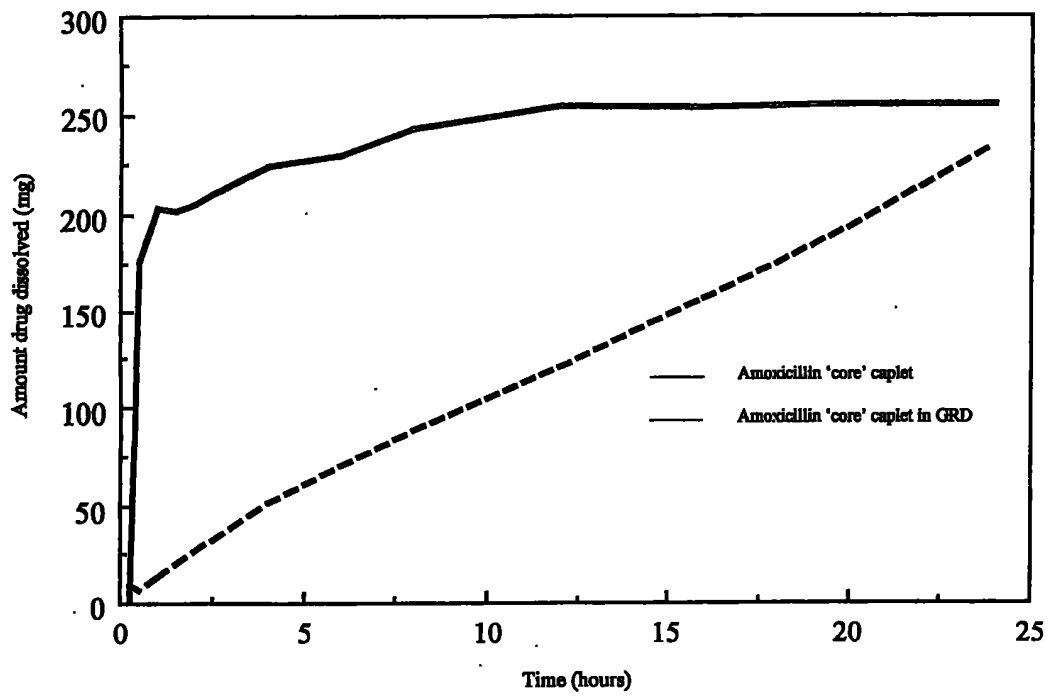


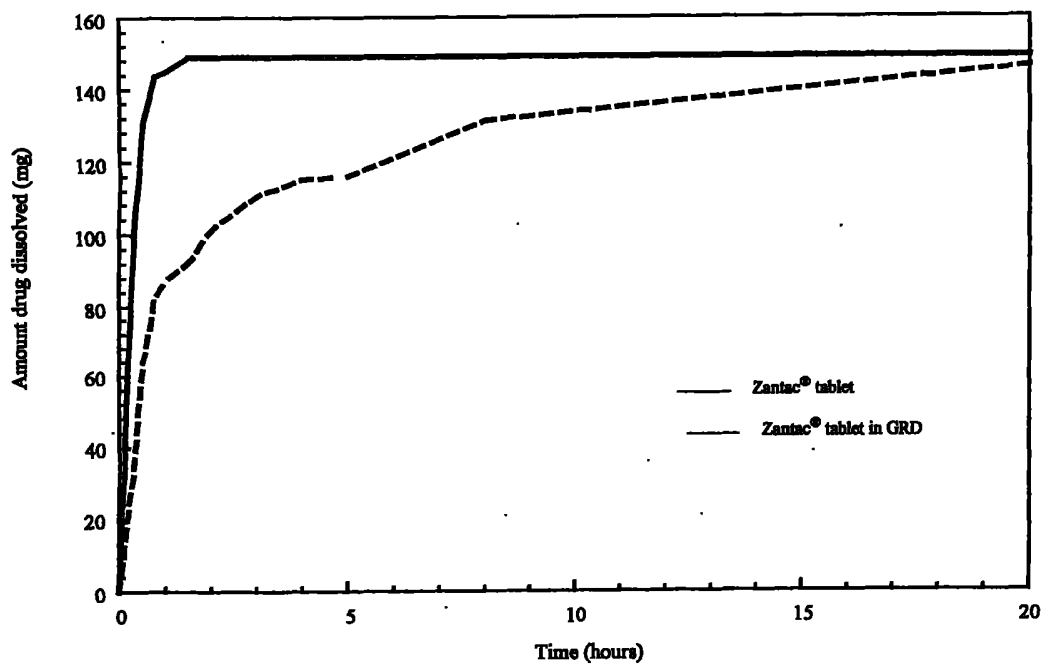
FIG. 9



Amoxicillin

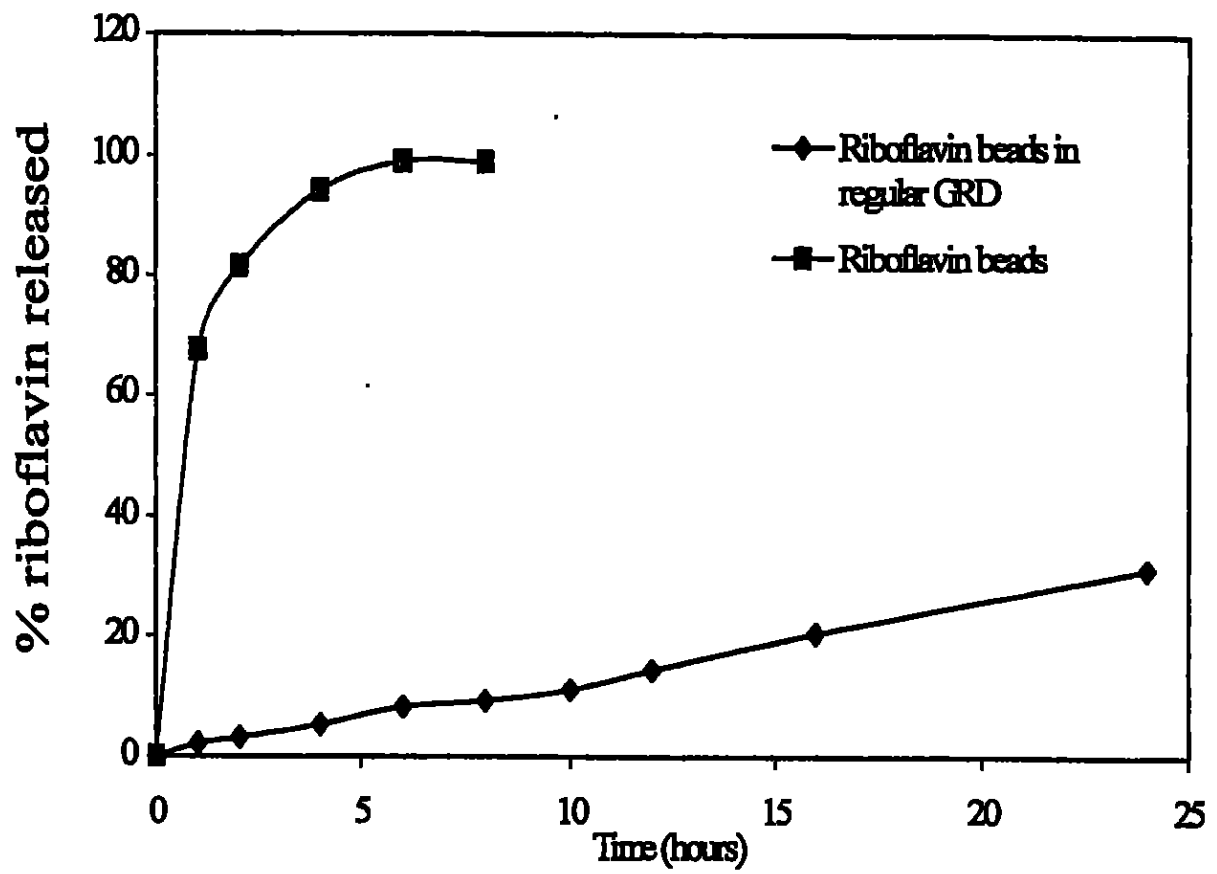
11/04/03

FIG. 10



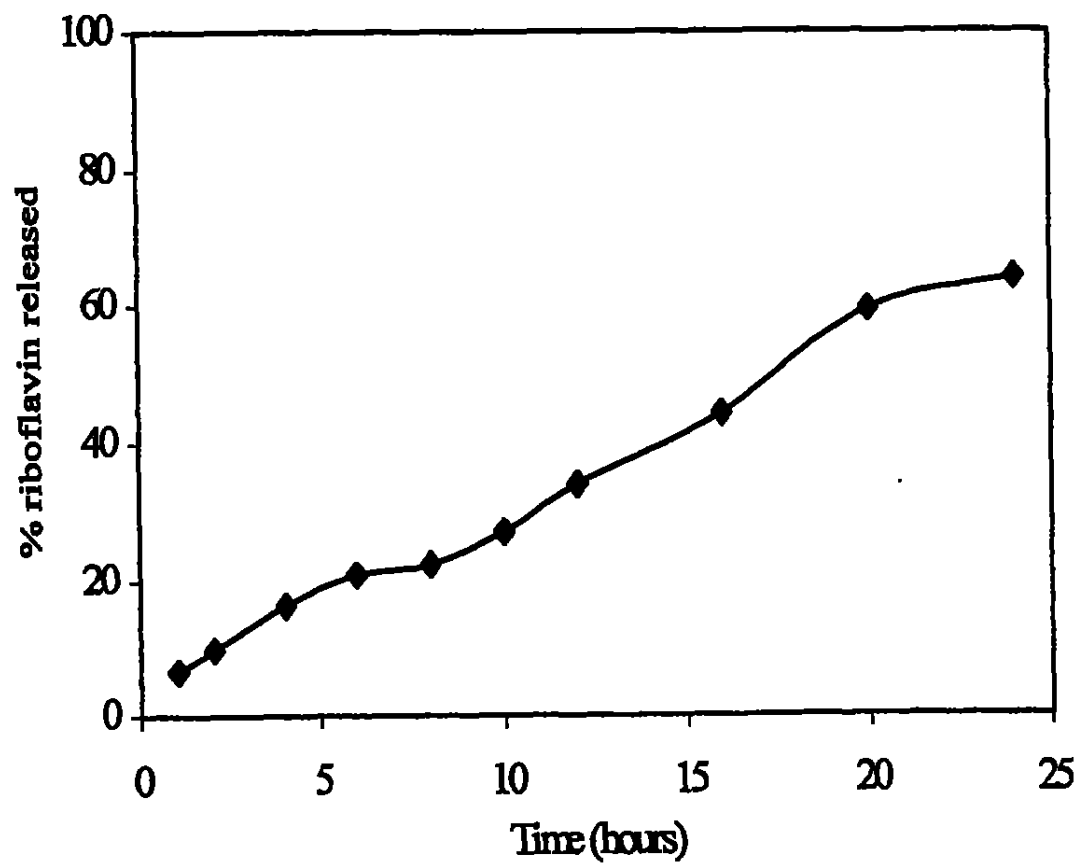
11/28

FIG. 11



12/28

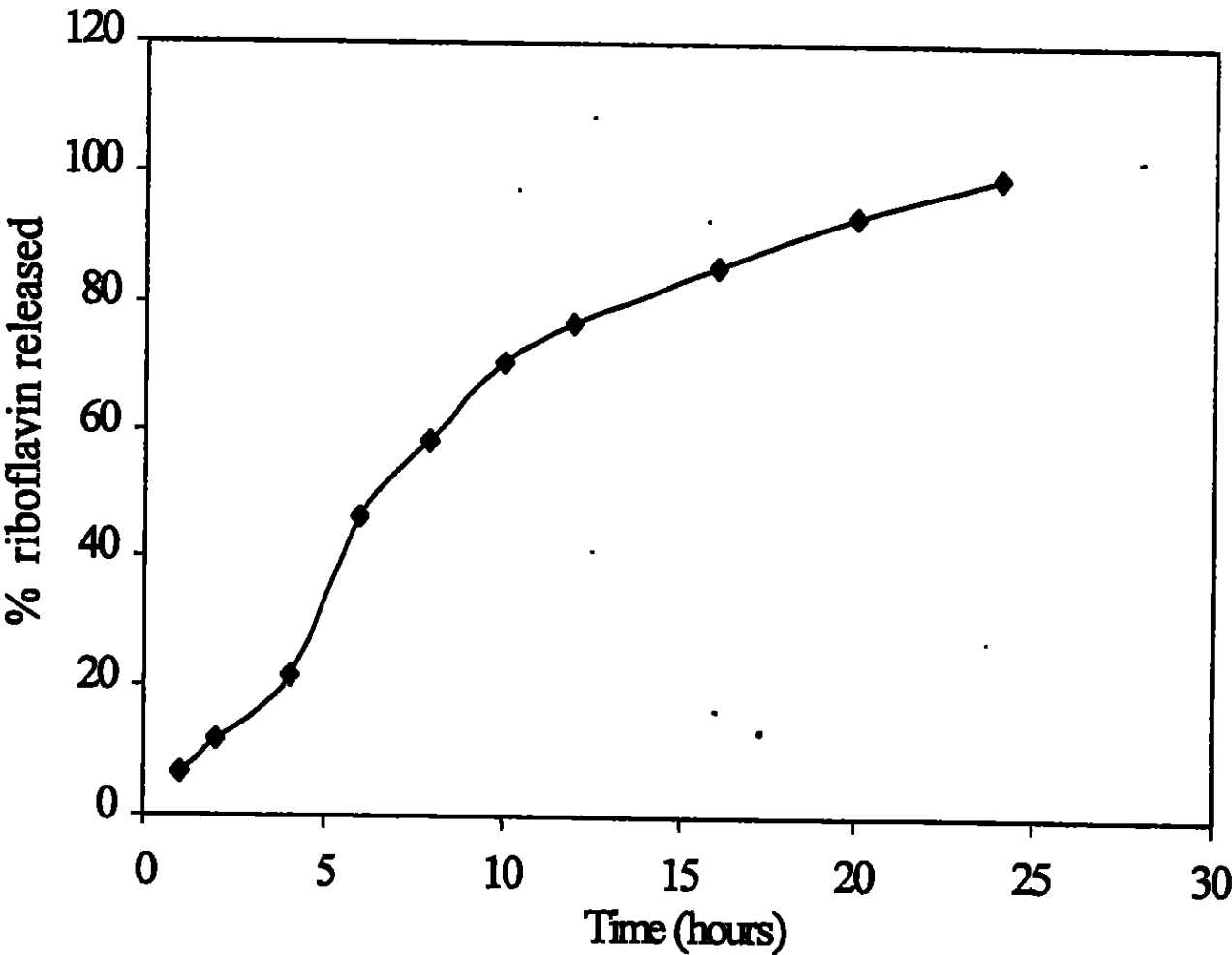
FIG. 12



~~11/01/03~~ 93

13/28

FIG. 13



14/28
FIG. 14A



FIG. 14B

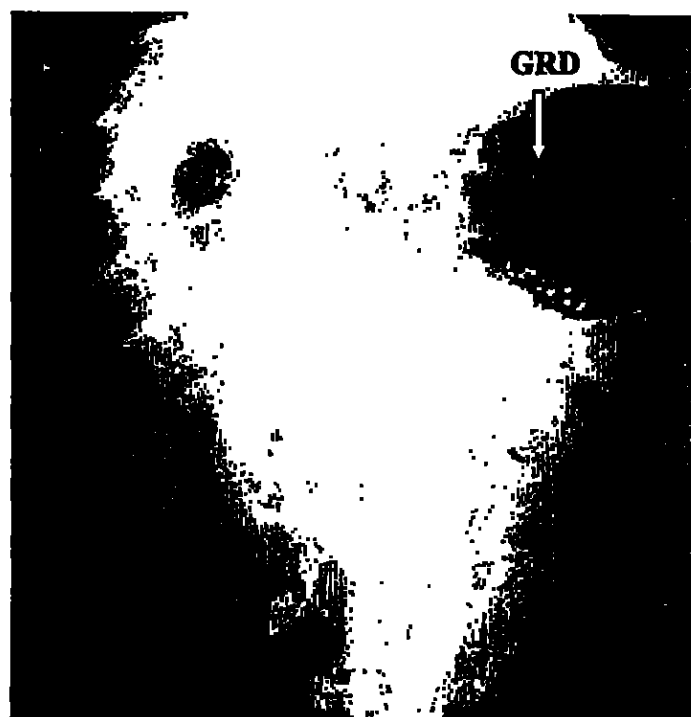


FIG. 15A

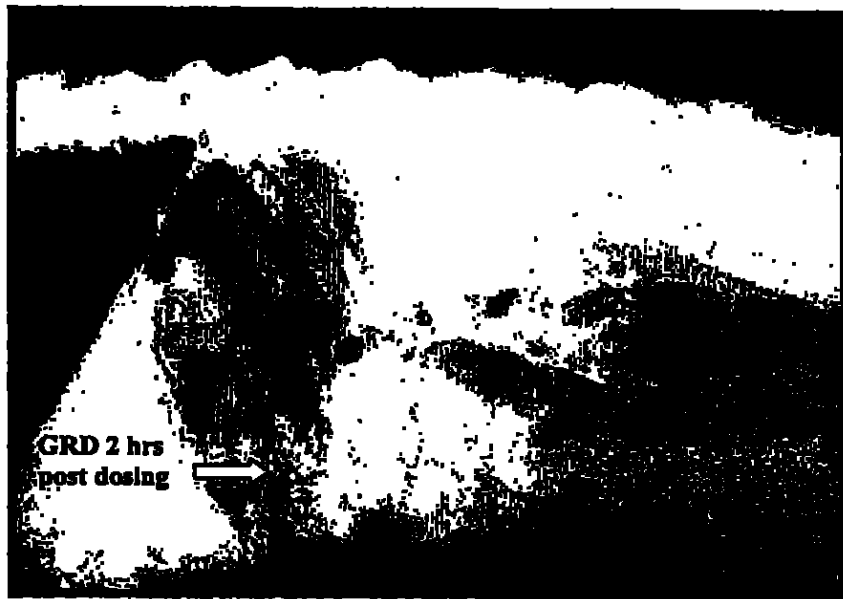
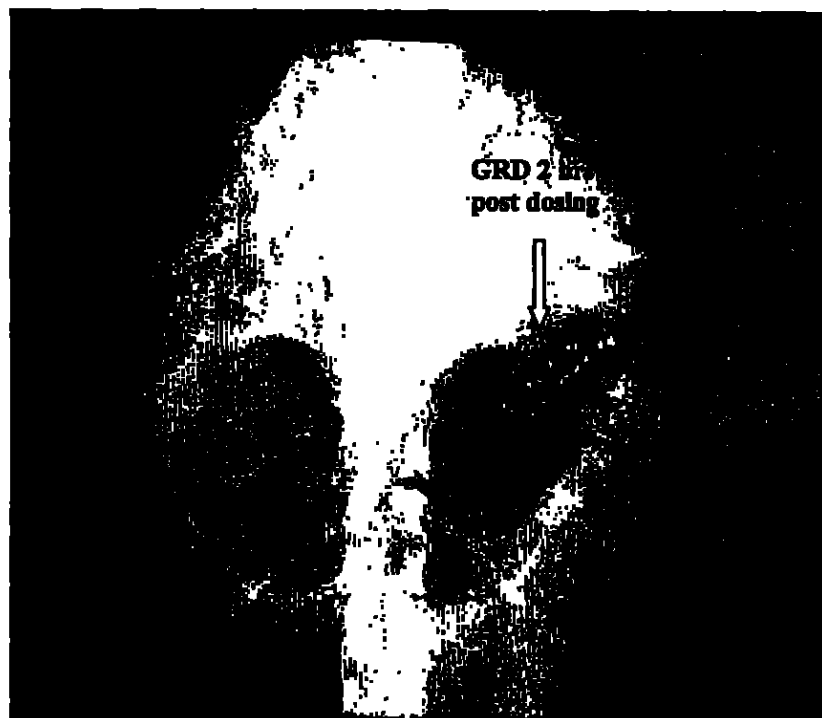
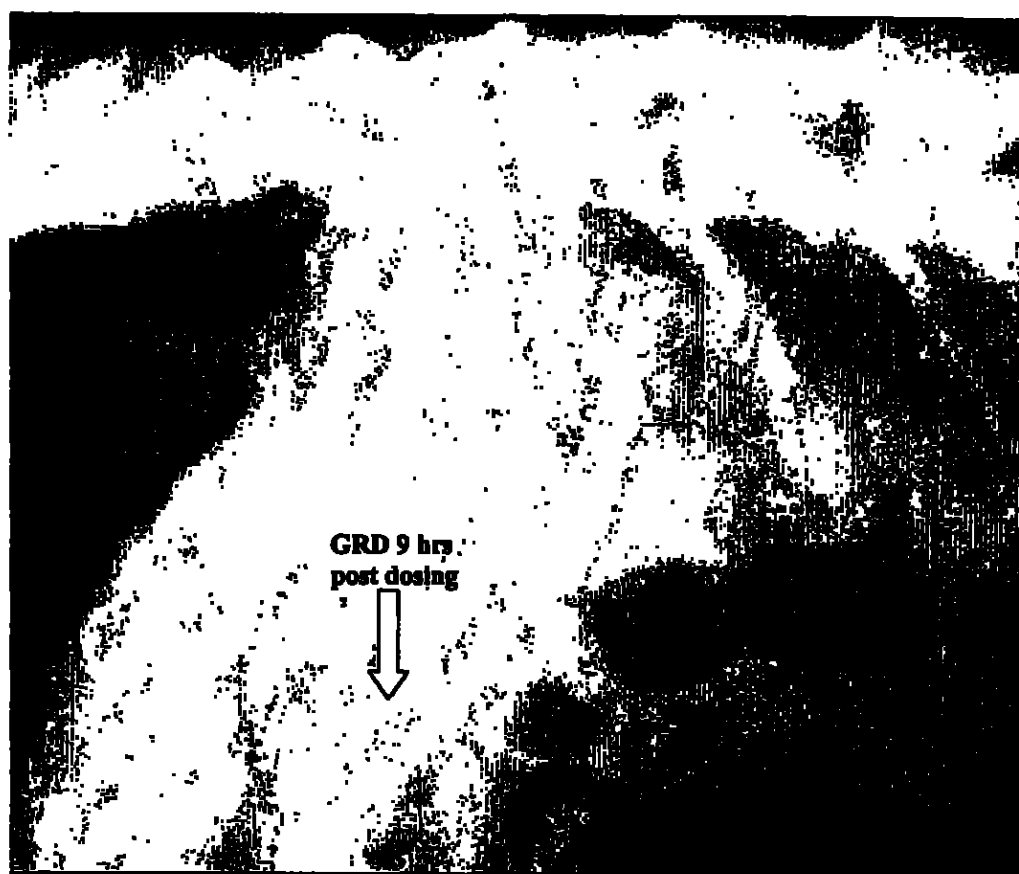


FIG. 15B



16/28

FIG. 16



17/28

FIG. 17



18/28

FIG. 18A

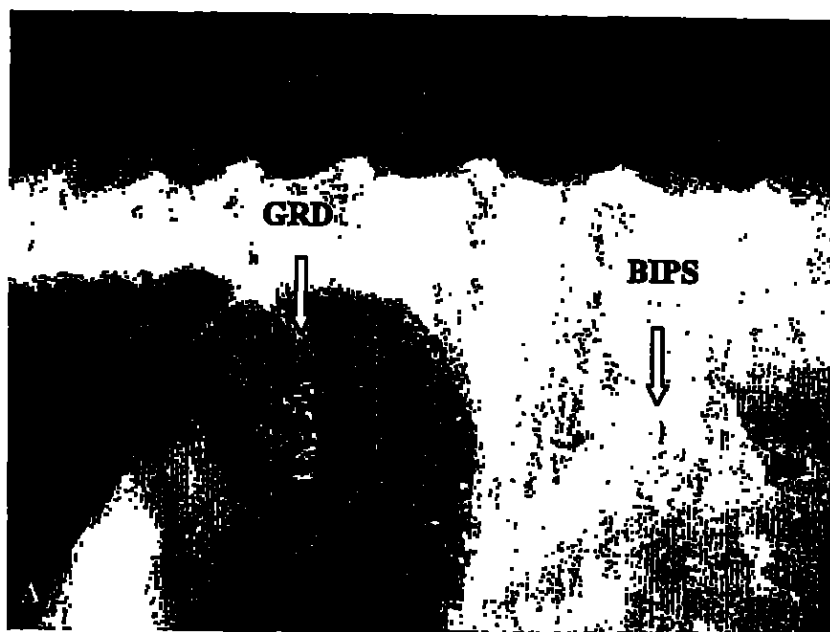


FIG. 18B

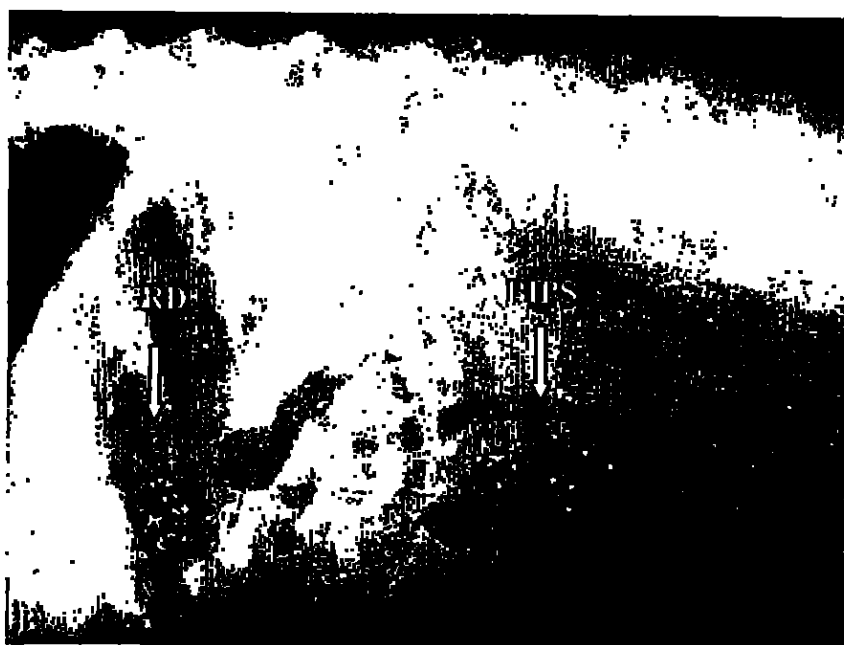


FIG. 19

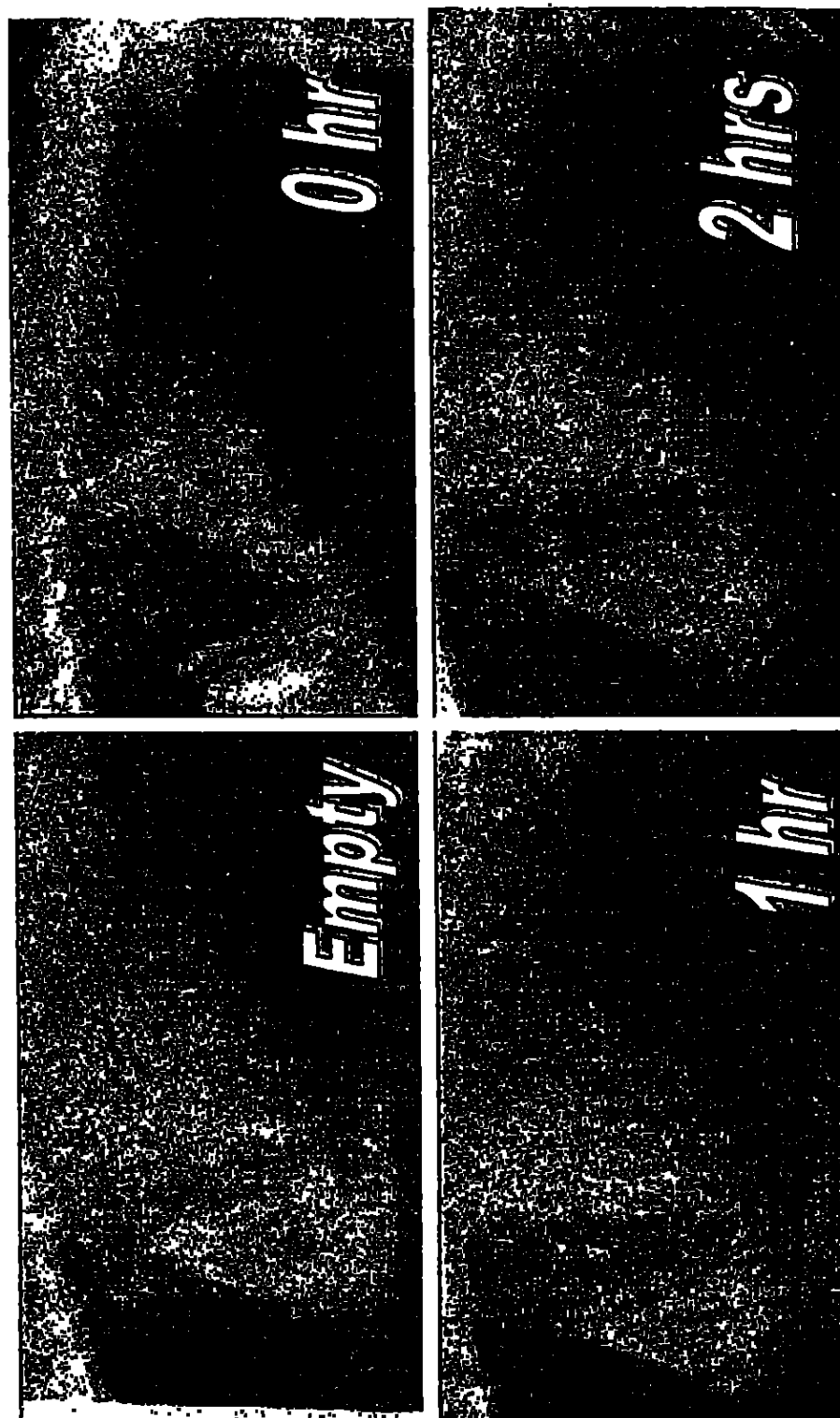


FIG. 20

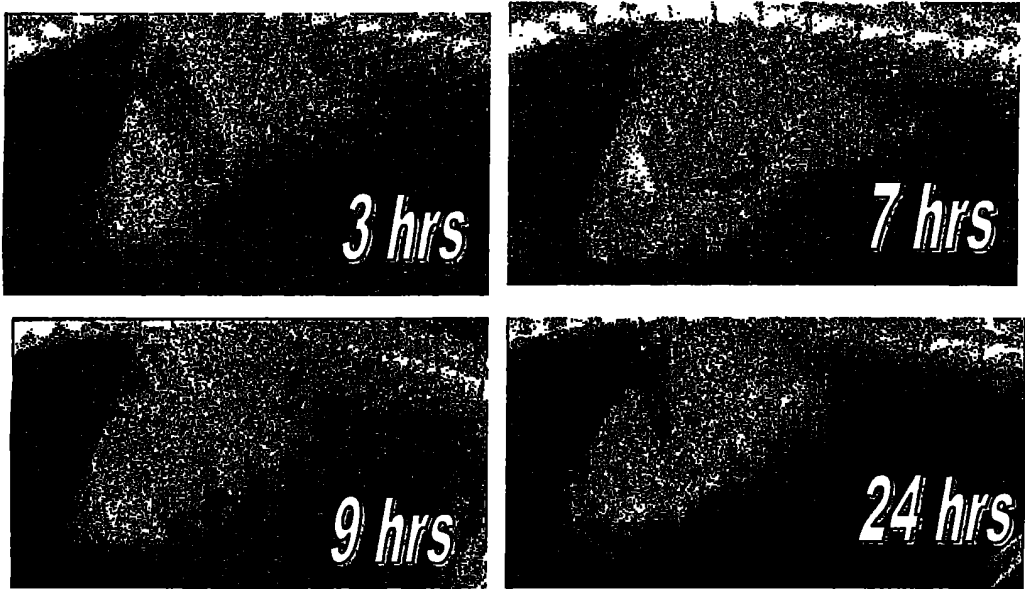
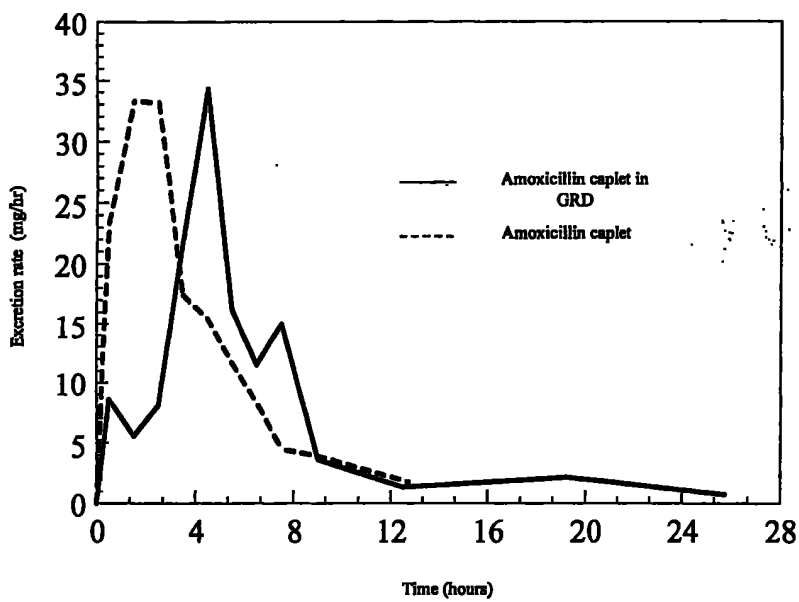
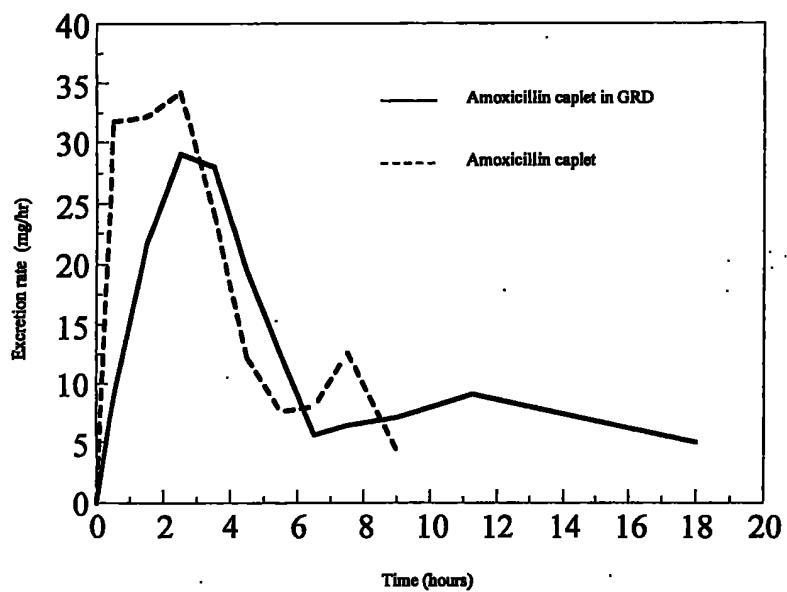


FIG. 21



~~1111~~

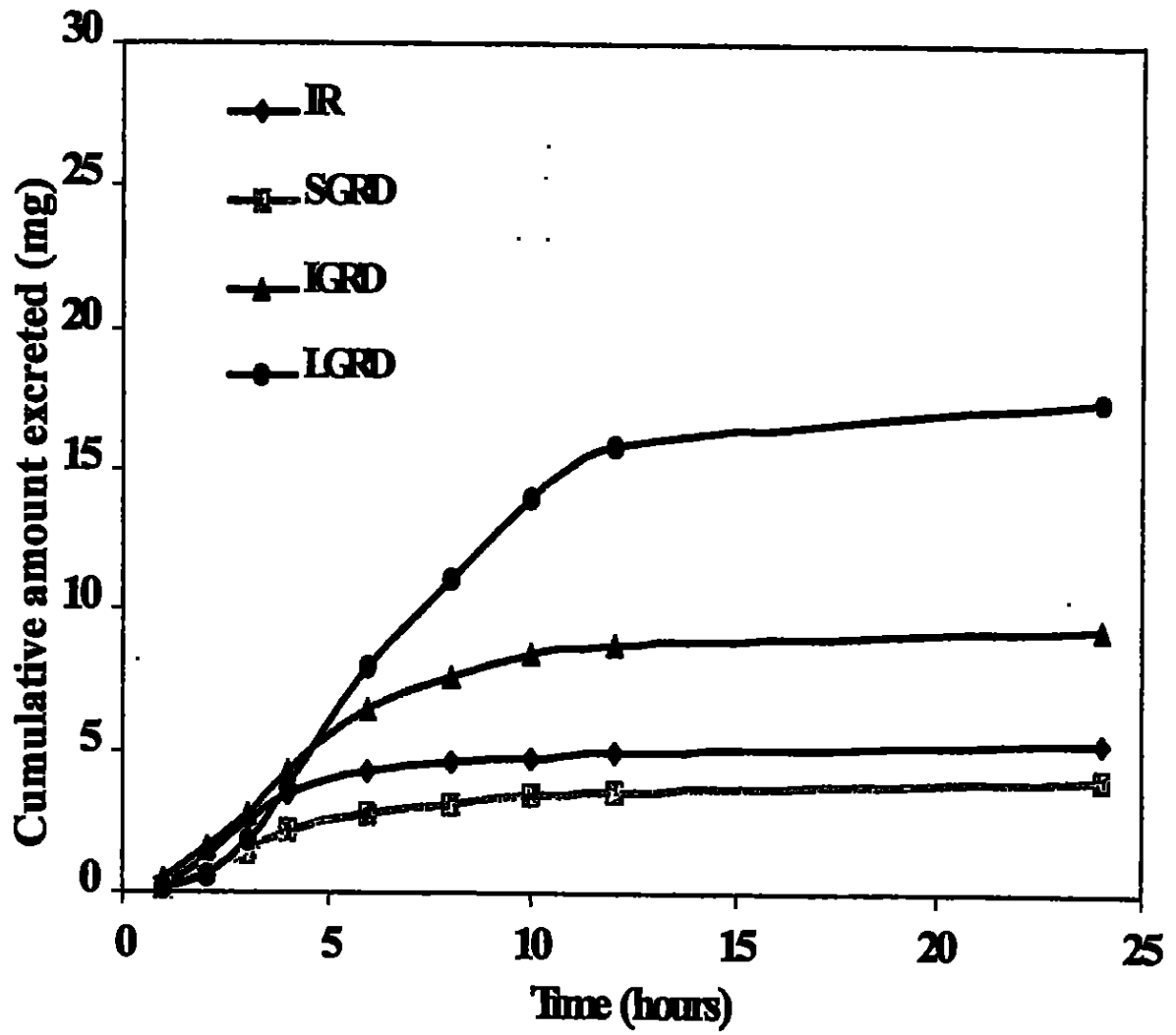
FIG. 22



23/28

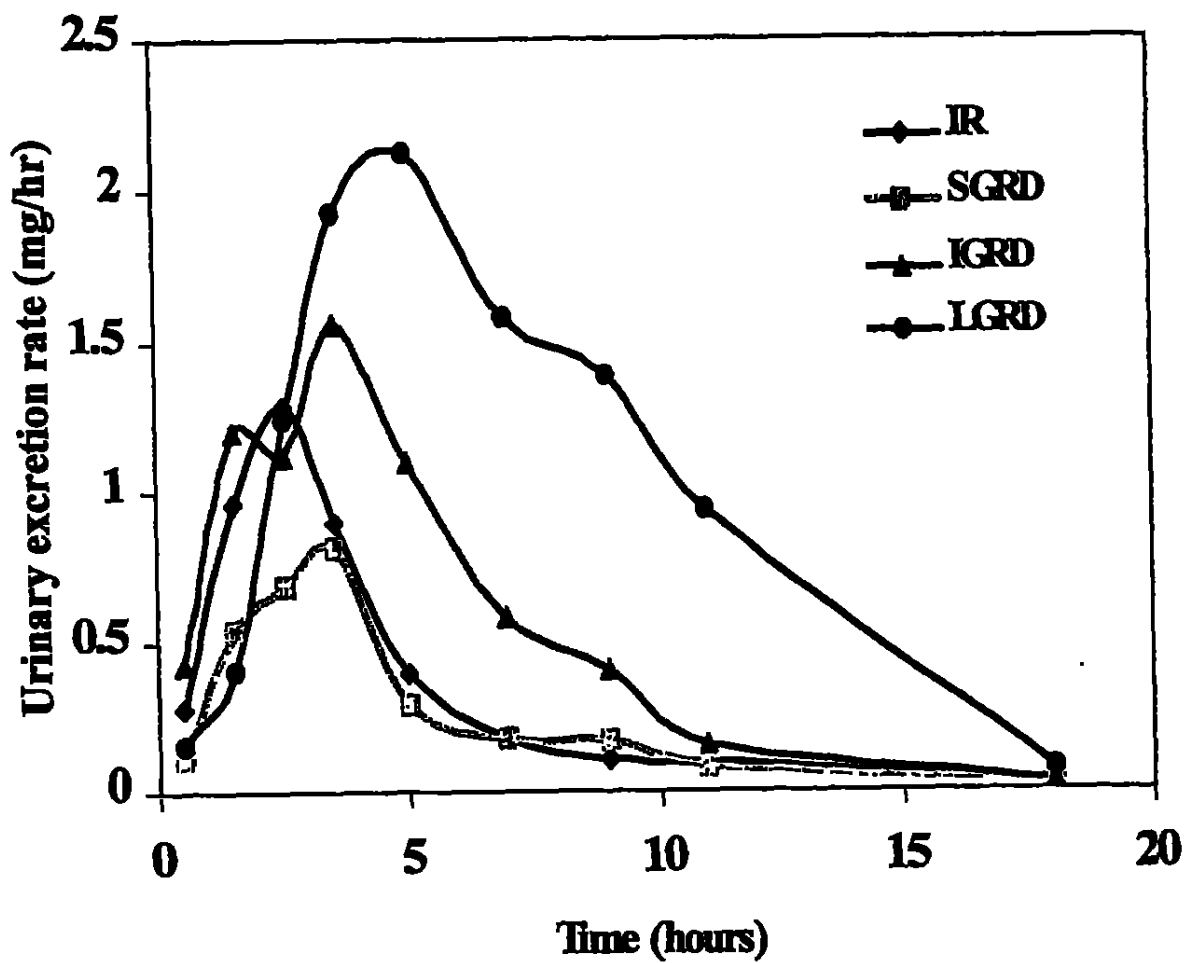
FIG. 23

103



24/28

FIG. 24



25/28

FIG. 25

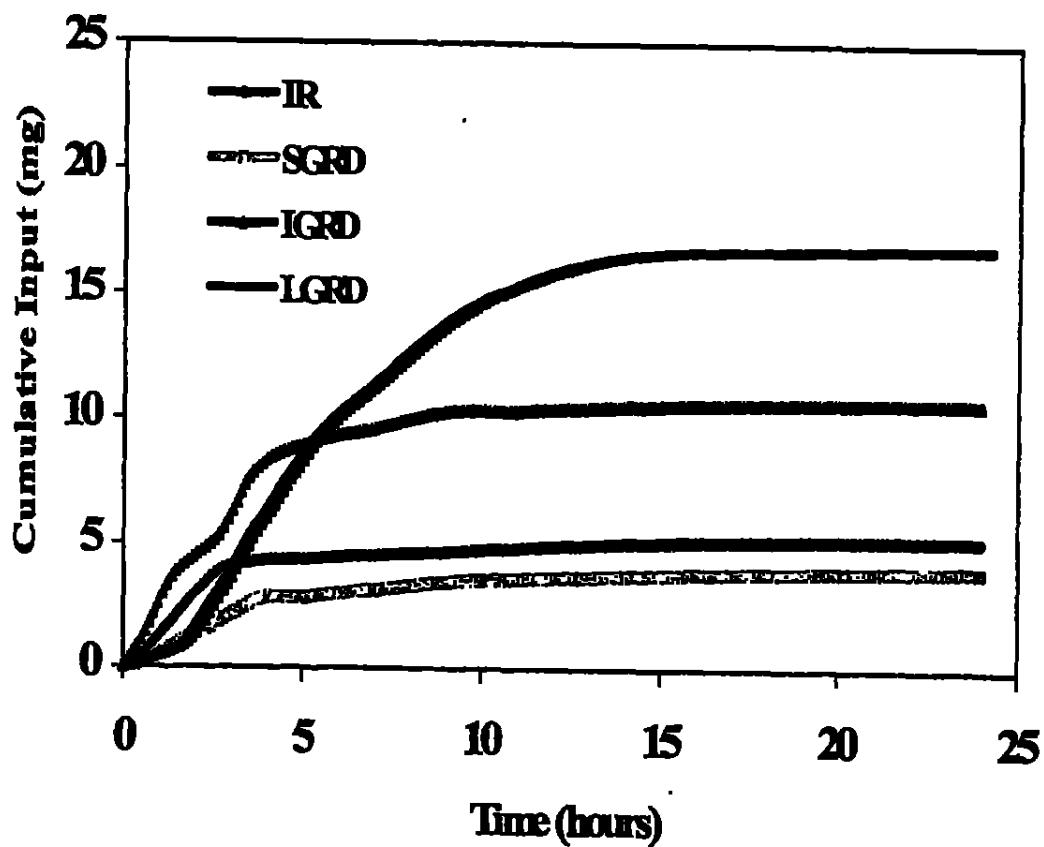
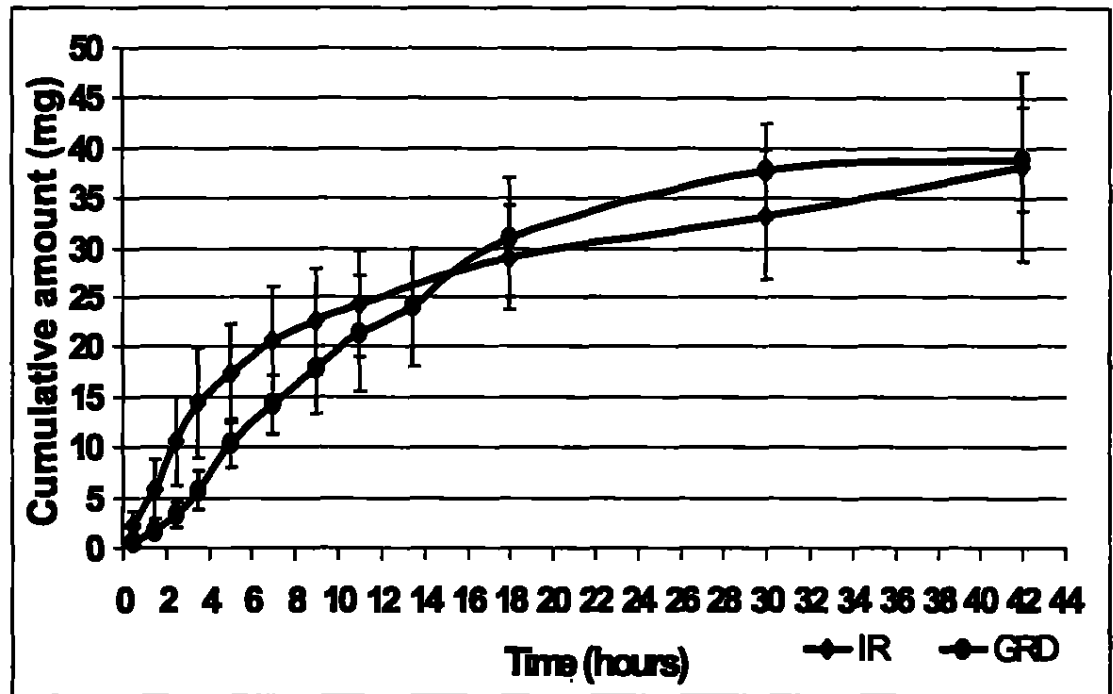


FIG. 26



● A_{30} is 33.3 and 37 (mg) for IR and GRD, respectively.

A_{48} is 38.12 and 38.95 (mg) for IR and GRD

FIG. 27

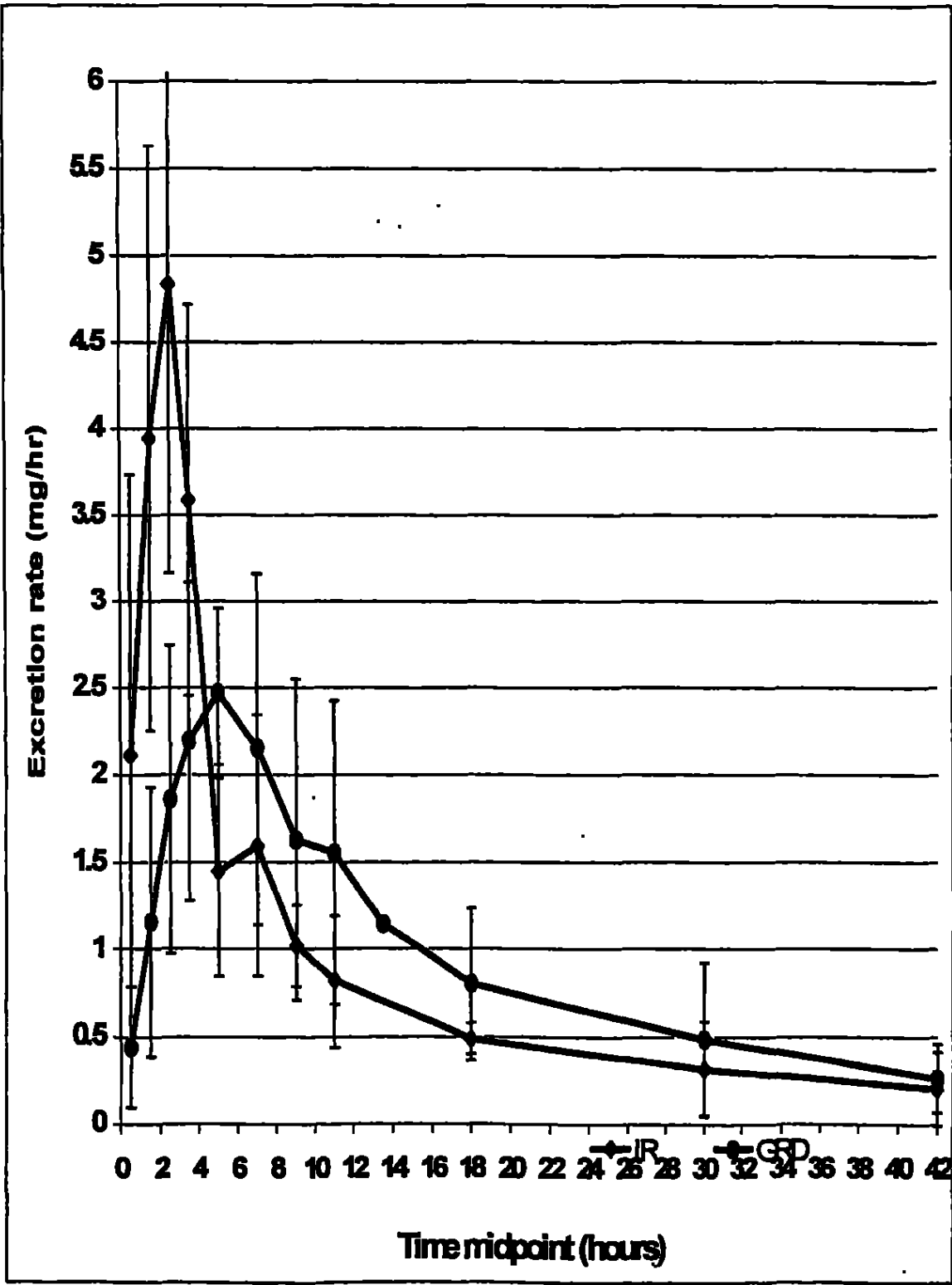
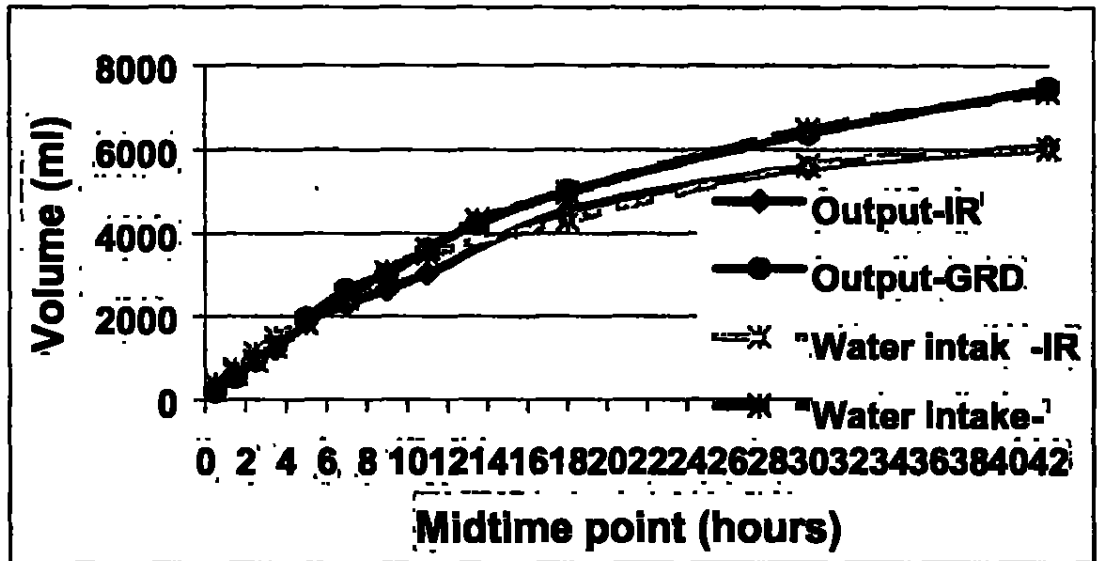


FIG. 28



DISPOSITIVO DE RETENCIÓN GÁSTRICO EXPANDIBLE

CAMPO

La presente solicitud se relaciona con dispositivos de retención gástrico, formas de composiciones que comprenden materiales poliméricos, tales como, polisacáridos, y materiales adicionales opcionales incluyendo excipientes, terapéuticos, y diagnósticos, que residen en el estomago durante un periodo controlado y prolongado de tiempo.

ANTECEDENTES

Los sistemas recientes de suministro de droga oral pueden controlar la liberación de droga de una manera predeterminada dentro de un periodo de tiempo que varía desde unas pocas horas a más de 24 horas. Los efectos de la terapia de droga no solo dependen del patrón de liberación de la droga de la formulación sin embargo, sino también de las cinéticas de la absorción de la droga desde el tracto gastrointestinal. Algunas drogas son absorbidas solamente en ciertas regiones del intestino delgado llamado "ventanas de absorción". Una vez que

tales drogas pasan esta región, muy poca ninguna absorción de droga tiene lugar. De acuerdo con esto, existe un significativo interés en el desarrollo de un dispositivo de retención gástrico (GRD) que retiene drogas en el estomago durante un periodo prolongado y predecible de tiempo.

La necesidad de tal dispositivo se discute bien tanto en la patente como en la literatura científica, incluyendo la patente estadounidense No 5,651,985 y las referencias de allí. En el cuidado médico, el tiempo de administración de la droga con relación a la ingestión de alimentos es muy importante. Si una medicación de liberación sostenida se administra después de una comida, el complejo mioeléctrico migrante se interrumpe por los alimentos y la forma de dosis puede permanecer en el estomago durante 12 horas o más, la que proporciona una oportunidad para que la droga sea absorbida. Sin embargo, si el producto se administra a un estomago vacío, este se puede vaciar en el intestino en tan poco como 20 minutos y transportarse a través del intestino delgado en menos de 3-5 horas. Esto puede dar como resultado una absorción de droga dramáticamente disminuida con una ventana de absorción o drogas que no son absorbidas si ellas no son

bien disueltas en el fluido gástrico antes de transferirlas al intestino delgado. Así, la misma medicación producirá muy diferentes resultados dependiendo de si la medicación es tomada con un estómago lleno o vacío.

Tres aproximaciones primarias se han utilizado para intentar producir dispositivos de retención gástrica, y todas han sufrido de grandes inconvenientes o fallas como se describe de manera general en la patente estadounidense No. 5,651,985 y una revisión de Hwang et al. [Gastric Retentiva Drug-Delivery Systems, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15 (3):243-284 (1998)]. La aproximación más común es conocida como sistema hidrodinámicamente balanceado (HBS) (patente U.S Nos. 4,140,755 Y 4,167,558), que se diseñó para flotar sobre los contenidos del estómago y permanecer lejos de la región pilórica del estómago que se vacía al intestino. Sin embargo, estos dispositivos solo pueden flotar en el estómago si el estómago contiene alimentos. Para sujetos hambrientos, las formas de dosis de droga tipo HBS dejan el estómago en poco tiempo. Ellos son barridos del estómago por la "onda del cuidado de la casa", que también es llamada complejo mioeléctrico

interdigestivo (IMC) o complejo mioeléctrico migrante (MMC). La onda del cuidado de la casa tiene la función de limpiar el estómago de materiales indigestos y es la acción responsable para barrer monedas de centavo, de 25, y otros sólidos tragados por los niños (y adultos) hacia fuera del estómago una vez cualquier comida presente es digerida y se ha ido.

Una segunda aproximación a los dispositivos de retención gástricos involucran tabletas que se hinchan en el fluido gástrico, como se describe en la Patente U.S. Nos. 3,574,820 y 4,434,153. Los materiales utilizados para producir tabletas que se hinchan disminuyen grandemente con el hinchamiento, lo que conduce a la erosión prematura o disolución de la capa de gel. Adicionalmente, tanto el hinchamiento de las tabletas como los sistemas hidrodinámicamente balanceados requieren que los productos de droga sean formulados en total, es decir, no es posible incorporar en el GRD una tableta preexistente.

Una tercera aproximación a los dispositivos de retención gástrico involucran operaciones mecánicas, tales como un sobre de polímero que se expande durante la

liberación de un gas después de tragarlo (ver, por ejemplo, patente U.S. No. 4,207,890). Alternativamente, el dispositivo puede funcionar por vía de una abertura de una estructura "flor" (Patente U.S. 4,767,627), el despliegue de láminas enrolladas (Patente U.S. No. 4,308,250 para uso veterinario), o por vía de válvulas autoaccionadas con un propulsante y una bolsa colapsada que se convierte en un globo. La expansión del globo origina que el dispositivo sea retenido en el estómago (Patente U.S. 3,797,492). Desafortunadamente, estas aproximaciones no se han comportado bien en humanos. En particular, un GRD necesita permanecer en un estómago vacío durante los momentos del MMC, colapsar o desintegrarse después de un tiempo determinado en el estómago, y no se debe evitar el paso de alimentos hacia afuera del estómago a través del píloro aunque el dispositivo esté en su lugar y el alimento esté presente. Ningún dispositivo ha satisfecho todos estos criterios.

Además de las aproximaciones subrayadas anteriormente, los GRD se han hecho de una nueva categoría de polímeros sintéticos de acrilamida/sulfopropil acrilato/ácido acrílico que contienen croscarmelosa de sodio, y, también conocidos

como "compuestos de hidrogel superporoso" (Chen, et al., "Gastric retention properties of superporous hidrogel composites", Journal of Controlled Release 64, 39-51 (2000)., Hwang, et al.,) Los hidrogeles secos típicamente se desempeñan pobremente por el hinchamiento, especialmente en tamaños que las personas pueden tragar (tabletas y cápsulas hechas de un tamaño de 1,36 g de materiales de partida)), toma unas pocas horas y se puede vaciar del estómago antes de alcanzar un estado completamente hinchado. Adicionalmente, aún después del hinchamiento el hidrogel no es suficientemente grande para evitar que el dispositivo expandido pase a través del píloro durante un periodo dilatado; GRD de Chen et al viajaron al colon en solo tres horas cuando se administró a perros hambrientos. Además, estos nuevos polímeros no tienen aprobación de la FDA o cualquier otra regulación gubernamental.

Un programa adicional con los GRD existentes es que, cuando ellos permanecen en el estómago ellos interfieren con el tránsito de alimentos a través del estómago y en el intestino. Aparentemente, ningún dispositivo es conocido que permanezca en el estómago aunque aún permitiendo el tránsito normal de alimentos.

RESUMEN

Se describe aquí GRD que evita muchos de los problemas de la técnica anterior por que la estabilidad y la flexibilidad dimensional suficientes son simultáneamente posibles en un material expandible que se forma de una mezcla que comprende un polisacárido. Esta mezcla se puede procesar para producir un gel de polímero hinchante que es retenido en el estómago si este se administra con o sin la comida. Sorprendentemente, esta composición permite el paso interrumpido de alimentos a través del estómago; el dispositivo permanece en el estómago aunque el estómago se llene y se vacíe normalmente. El dispositivo se puede adecuar para degradarse suficientemente e los fluidos gástricos para dejar el estómago en un tiempo predeterminado, usualmente 12-24 horas, pero tiempos de retención más cortos o más largos son posibles, si se desea. Adicionalmente, el dispositivo de retención gástrico es adecuado para la administración en cavidades diferentes del estómago, es decir, oral, rectal, vaginal, nasal o intestinal. Adicionalmente, el dispositivo puede incorporar agentes de diagnóstico y/o terapéutico incluyendo, pero no

limitado, a productos que ya han sido formulados y/o comercializados, tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos, tabletas, cápsulas, o glóbulos, y pueden suministrar retenciones gástricas del producto liberación controlada de la droga el estomago.

Los GRD descritos aquí típicamente comprenden geles formados de un polisacárido o mezclas de polisacáridos. Los dispositivos se forman, tal como al remover al menos una porción de cualquier fracción de líquido (por ejemplo deshidratación) seguida por compresión, aún tamaño adecuado para administrar a sujetos, incluyendo humanos y animales. De manera general, pero no necesariamente, los dispositivos formados tienen recubrimientos erosionables por el fluido gástrico aplicado a una superficie exterior de estos o están recubiertos con cápsulas ingeribles erosionables por el fluido gástrico. Opcionalmente, los dispositivos formados pueden tener recubrimientos entéricos o estar recubiertos dentro de cápsulas entéricas. En algunas modalidades, los polisacáridos comprenden gomas de carbohidratos, y en algunas modalidades el GRD se forma de una mezcla que comprende un azúcar, un polisacárido, o una combinación de estos. El GRD se puede procesar para formar un gel según se

desea, pero las modalidades descritas típicamente se relacionan con geles técnicamente inducidos. Los GRD pueden ser sustancialmente deshidratados, y particular las modalidades son secadas por congelamiento. La goma Xantano y la goma de semilla de acacia son ejemplos de materiales utilizados para formar modalidades de trabajo. La proporción en peso de la goma Xantano a la goma de semilla de acacia típicamente varía desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, y en particular modalidades del GRD tienen una proporción en peso de goma Xantano a goma de semilla de acacia de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1. El GRD puede comprender adicionalmente un material seleccionado del grupo que consiste de un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico, un agente de imágenes, un agente de expansión, un tensoactivo, y una mezcla de estos.

El agente de diagnóstico o terapéutico se puede utilizar como una solución, Suspensión emulsión, tableta, cápsula, polvo, glóbulo, pelmazo, gránulos, dispersión sólida, combinaciones de estos. El agente de diagnóstico o terapéutico puede ser más soluble en fluido gástrico

que fluido intestinal; más soluble en fluido intestinal que en fluido gástrico; absorbido mejor en el intestino delgado que en el intestino grueso; absorbido mejor en el estómago que en los intestinos; y en aún otras modalidades el agente de diagnóstico o terapéutico puede ser absorbido mejor dentro de los intestinos que dentro del estómago.

En algunas modalidades El GRD comprende un dispositivo comprimido que, luego de la ingestión, se expande suficientemente, y es suficientemente robusto luego de la expansión, para precluir el paso del dispositivo a través del píloro del sujeto durante un tiempo predeterminado hasta de 24 horas (por ejemplo, 2, 6, 9, 12, o 24 horas o más) aunque aún permitiendo el paso de alimentos. El dispositivo puede ser diseñado para producir virtualmente cualquier forma geométrica luego de expansión, tal como un cubo, un cono, un cilindro, una pirámide, una esfera, una columna, o un paralelepípedo. Generalmente, el GRD tiene un coeficiente de expansión de al menos 3,0, y preferiblemente, aunque no necesariamente, el gel se expande sustancialmente hasta el 80% de su tamaño final dentro de las dos horas en un ambiente acuoso, o opcionalmente, dentro de las dos horas

que siguen a la ingestión por un sujeto. Aunque no limitados por la teoría de la operación, el gen expandido puede tener al menos una dimensión mayor que un diámetro de un píloro.

El GRD típicamente se erosiona en la presencia de fluidos gástricos y pasan a través del píloro después de un tiempo predeterminado. El GRD puede incluir enzimas que ayudan la erosión del recubrimiento o cápsula que sigue a la ingestión del dispositivo, por ejemplo hidrolazas, porretazas, celulazas, o glucosazas.

Una modalidad de trabajo particular del GRD fue un gel preparado de una mezcla que comprende, en peso, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0% de goma xantano, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0% de goma de semilla de acacia, aproximadamente 5% de polietilen glicol, aproximadamente 1% de lauril sulfato de sodio, aproximadamente 1% de Carbopol en peso, y una cantidad y biológicamente efectiva de un terapéutico, un diagnóstico, o combinaciones de estos, el resto comprendiendo líquido tal como agua. El dispositivo se formó con un tamaño adecuado para la administración a un sujeto al secar y comprimir suficientemente y en una

forma adecuada para la inserción en una cápsula gástricamente erosionable.

Las modalidades descritas del método para la elaboración de dispositivos de retención gástrico comprenden formar una mezcla que comprende materiales poliméricos, procesar la mezcla para formar un gel seco y opcionalmente recubrir el gel seco con inmaterial erosionable por el fluido gástrico o ubicar el gel en una cápsula erosionable por el fluido gástrico. El procesamiento puede comprender, calentar la mezcla efectivamente para formar un gel térmicamente inducido y secar por congelamiento el gel. El gel seco puede comprender n tamaño y forma adecuados para administración a un sujeto antes de recubrir el gel o ubicarlo en una cápsula.

También se describe aquí un método para utilizar dispositivos de retención gástrico. Las modalidades del método comprenden suministrar un dispositivo de retención gástrico y administrar el dispositivo de retención gástrico como se describió generalmente aquí a un sujeto. También se describe una modalidad para la supresión del apetito que comprende suministrar un dispositivo de

retención gástrico que se expande suficientemente en el estomago de un sujeto para al menos suprimir parcialmente el apetito en el sujeto. El dispositivo de retención gástrico se administra periódicamente al sujeto. En algunas modalidades el dispositivo además comprende una cantidad efectiva de un ácido graso, un supresor del apetito, un agente reductor de peso, o combinaciones de este. También se describe aquí métodos para producir una respuesta farmacológica modificada sin un cambio en la dosis total, por ejemplo, un incremento en la salida de la orina con una dosis oral dada de diurético.

Las anteriores y otras características y ventajas se harán más evidentes de la siguiente descripción detallada de las varias modalidades, que proceden con referencia a las figuras que la acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una gráfica de una hidratación porcentual en agua de películas de, xantano/goma de semilla acacia de varias proporciones sólidas.

La figura 2 es una gráfica de la hidratación porcentual en fluido gástrico simulado de películas de goma de xantano/goma de semilla de acacia en varias proporciones sólidas.

La figura 3 es una gráfica de hidratación inicial porcentual en agua de películas de goma de xantano/goma de semilla de acacia en varias proporciones sólidas.

La figura 4 es una gráfica de hidratación porcentual en fluido gástrico simulado de películas de goma de xantano/goma de semilla de acacia en varias proporciones sólidas durante 0-3 horas.

La figura 5 muestra las formas y los tamaños para 4 GRD ensayados.

La figura 6 es una gráfica de la hidratación de un GRD en el fluido gástrico simulado durante 3-24 horas.

La figura 7 es una gráfica de la hidratación de un GRD en fluido gástrico o simulado durante 0-3 horas.

La figura 8 es una gráfica de mg de amoxicilina liberada durante un periodo de 20 horas desde una tableta oval de amoxicilina comparada con una tableta oval de amoxicilina en un GRD.

La figura 9 es una gráfica del mg de amoxicilina liberada durante n periodo de 20 horas desde una tableta oval con núcleo de amoxicilina comparada con una tableta oval con núcleo de amoxicilina en un GRD.

La figura 10 es un gráfico del mg de de ranitidina HCL liberada durante un periodo de 20 horas de una tableta de Zantac® comparada con una tableta de Zantac® en un GRD.

La figura 11 es una gráfica del porcentaje de riboflavina disponible liberada durante un periodo de tiempo de glóbulos de riboflavina comparados con glóbulos de riboflavina en un GRD.

La figura 12 es una es una gráfica del porcentaje de riboflavina disponible liberada durante el tiempo de glóbulos de riboflavina en un GRD modificado.

La figura 13 es un gráfico del porcentaje de riboflavina disponible liberada durante el tiempo de una suspensión sólida de riboflavina en un GRD modificado.

La figura 14 es una imagen digital de una vista de rayos X de un estomago de un perro hambriento que muestra un GRD en el estomago inmediatamente después de dosificación.

La figura 15 es una imagen digital de una vista de rayos X de un estomago de un perro que muestra un GRD en el estomago dos horas post dosis.

La figura 16 es una imagen digital de una vista de rayos X de un estomago de perro que muestra un GRD en el estómago 9 horas post dosis.

La figura 17 es una imagen digital de una vista de rayos X de un perro que muestra un GRD desintegrado en el colon 24 horas post dosis.

La figura 18 es una imagen digital de una vista de rayos X de un estomago de un perro que muestra un GRD en

el estomago 2 horas post dosis. El alimento administrado después de que el GRD fue administrado se había vaciado el estómago aunque el GRD no lo había sido.

La figura 19 es una imagen digital de rayos X de un estomago de perro que muestra un GRD que contiene hebras opacas de radio. Los rayos X muestran el estómago vacío el perro antes de dosificación, inmediatamente después de dosificación (0 hr) 1 hora y 2 horas post dosis.

La figura 20 es una imagen digital de rayos X de un estómago de perro que muestra un GRD que contiene hebras opacas de radio. Los rayos X muestran la presencia del GRD en el estómago del perro a las 3 horas, 7 horas y 9 horas, y la ausencia del GRD a 24 horas post dosis.

La figura 21 muestra la proporción de excreción de amoxicilina que sigue la administración de una tableta ovalada de amoxicilina comparada con una tableta ovalada de amoxicilina e un GRD, ambas bajo condiciones de hambre.

La figura 22 es una gráfica que muestra la proporción de excreción de amoxicilina que sigue la

administración de amoxicilina sola comparada con la amoxicilina en un GRD bajo condiciones de hambre.

La figura 23 es una gráfica que muestra la cantidad acumulada de riboflavina excretada durante el tiempo cuando se suministra como una formulación de liberación inmediata, o en GRD pequeños, medios, y grandes.

La figura 24 es una gráfica que muestra la proporción de excreción urinaria de riboflavina cuando se suministra a una formulación de liberación inmediata, o en GRD pequeño, medio, y grande.

La figura 25 es una gráfica que muestra las funciones de entrada desarrolladas de datos del bioestudio para la liberación inmediata y formulaciones GRD de riboflavina.

La figura 26 es una gráfica de la cantidad acumulada de hidroclorotiazida excretada vs tiempo luego de la administración de una formulación de liberación inmediata de hidroclorotiazida comparada con la hidroclorotiazida en un GRD.

La figura 27 es una gráfica de la proporción de excreción de hidroclorotiazida vs. El tiempo para la cápsula de liberación inmediata (IR) y para la nueva formulación (GRD).

La figura 28 es una comparación de la producción de orina y toma de agua y la cantidad acumulada de salida de orina de hidroclorotiazida tanto en IR como en GRD.

DESCRIPCION DETALLADA

I. Introducción

A menos que se explique otra cosa como a todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por un experto en la técnica a la cual esta invención corresponde. Los términos singulares "uno", "una", y "el" incluyen referente en plural a menos que el contexto claramente indique otra cosa. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen adelante. Los materiales, métodos y ejemplos

descritos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

II. Condiciones

Las definiciones de condición son suministradas solamente para el beneficio del lector, y no deben ser consideradas como limitantes de los términos definidos en cualquiera de los ejemplos específicos suministrados, o ser definiciones que serían más estrechas de lo aceptadas por las personas medianamente versadas en la técnica.

Agente activo significa cualquier agente terapéutico o de diagnostico Ahora conocido o en lo sucesivo descubierto que se pueda formular según se describió aquí. Ejemplos de terapéuticos, sin limitación, se listan en la Patente estadounidense No. 4,649,043, que se incorpora aquí como referencia. Ejemplos adicionales se listan en el American Druggist, p. 21-44 (Febrero, 1995).

Administración a un sujeto puede ser mediante cualquiera de los medios conocidos incluyendo, pero no limitados a, oral, vaginal, rectal, nasal, o en la cavidad oral.

La liberación controlada incluye liberación temporizada, liberación sostenida, liberación de pulso, liberación retrazada y todos los términos que se describen como patrón de liberación diferentes a los de liberación inmediata.

Medios de diagnóstico, sin limitación, un material útil para ensayar la presencia o ausencia de un material o enfermedad, y/o un material que mejora la imagen del tejido o cavidad.

Una cantidad efectiva es una cantidad de un agente de diagnóstico o terapéutico que es útil para la producción de un ejemplo deseado.

Erosionable significa digerible, disoluble, soluble, enzimáticamente clivable, etc., y combinaciones de tales procesos de erosión. Aunque no se pretende estar limitado, una manera de medir la erosionabilidad es determinar el grado de pérdida de cohesión de un recubrimiento, cápsula, o GRD durante un periodo de tiempo, tal como 1,3,6,9,12 o 24 horas, cuando el recubrimiento, capsula o GRD se expone a un ambiente acuoso apropiado, tal como fluido gástrico simulado, en

un aparato de disolución con agitación de paleta de la Farmacopeia de los Estados Unidos operado a 50 rpm. Un ambiente acuoso apropiado puede incluir uno o más de n medio acuoso, incluyendo cambios del medio durante el estudio, y a menudo dependerá del uso pretendido específico del GRD como es bien conocido por aquellos expertos en la técnica.

Los coeficientes de expansión se calculan al dividir el volumen de un GRD antes de la expansión en el volumen de un dispositivo completamente expandido.

Un dispositivo de retención gástrico (GRD) es un dispositivo que puede ser administrado a un sujeto bien sea con o sin materiales adicionales. El dispositivo GRD puede ser adecuado para varias cavidades del cuerpo, incluyendo el estómago (gástrico), intestino, oral, rectal, vaginal, o nasal. Más comúnmente, para el suministro gástrico, el dispositivo se forma a un tamaño adecuado para la administración a un sujeto y, luego de la administración, absorbe el líquido y se expande a un tamaño mayor que el tamaño de administración, el cual se adecua para evitar el paso o dispositivo a través de un píloro durante un tiempo predeterminado. Para otras

cavidades del cuerpo, el dispositivo forma un tamaño apropiado para la cavidad, por ejemplo, para la cavidad intestinal, el dispositivo se administra típicamente oralmente en la cavidad gástrica y es ajustado para formar n tamaño apropiado para el intestino. Los genes de polisacárido deshidratados típicamente son utilizados para hacer el dispositivo. Para las rutas de administración diferentes a la administración oral, el GRD no necesariamente, pero típicamente absorbe líquido.

Materiales o agentes hidrofílicos formadores de gel, también denominados como hidrogéles, son materiales que se hidratan en el agua y exhiben la capacidad de retener una fracción significativa de agua dentro de su estructura. Los hidrogéles puede ser no reticulados o ellos pueden ser reticulados con enlaces covalentes o iónicos. Los hidrogéles pueden ser de origen vegetal o animal, hidrogéles preparados al modificar estructuras de ocurrencia natural, y en hidrogéles poliméricos sintéticos.

Los monosacáridos son derivados de aldehídos o cetonas de polihidroxí alcoholes de cadena recta que contienen al menos 3 átomos de carbono.

Los *polisacáridos* consisten de monosacáridos ligados por enlaces glicosídicos.

La *tableta* es un término que es bien conocido en la técnica, y se utiliza aquí para incluir todos los materiales conformados de manera compactada, moldeada, o de otra manera sin limitación en los términos de tamaños o formas, y todos los métodos de preparación. Así, como un ejemplo común, las formas comprimidas o moldeadas conocidas como tabletas ovaladas están incluidas.

III. Composición

De manera general, el GRD se hace al seleccionar el material materiales útiles para formar una matriz de gel expandible, generalmente materiales monoméricos o poliméricos, tales como un polisacárido. Posteriormente, los excipientes adicionales, los agentes de diagnóstico, los agentes terapéuticos, y los agentes de imágenes o combinaciones de estos, opcionalmente pueden ser seleccionados y utilizados para formar el GRD. El material polimérico seleccionado, excipiente, y/o agentes de diagnostico o terapéuticos y/o agentes de imágenes son

combinadas con un líquido para producir una mezcla, y la mezcla es procesada para formar un líquido que contiene gel. Una porción del líquido es entonces removida del gel para producir una película de gel seca, y, opcionalmente, la película de gel seca se puede comprimir a un tamaño adecuado para administración. La película de gel seca se puede recubrir o encapsular mediante un recubrimiento gástricamente erosionable y/o entérico. Luego de la administración el gel seco se embebe de líquido. Así, en varias etapas el gel puede contener líquido o puede ser un gel seco. Cada una de estas etapas se discutirá con mayor detalle adelante.

A. Materiales monoméricos o poliméricos útiles para formar GRD

Se describen aquí los GRD que se forman generalmente de una mezcla que comprende materiales poliméricos. Sin embargo, en la proporción en que los materiales monoméricos forman los mismos materiales poliméricos, tal como formar tales materiales poliméricos *in situ*, ellos se pueden utilizar también. Los materiales poliméricos pueden ser agentes formadores de gel hidrofílicos. Ejemplos de agentes formadores de gel hidrofílicos, sin

limitación, incluyen materiales como acacia, tragacanto, goma guar, pectina, goma xantano, goma de semilla de acacia, polimérico carboxi ácido Carbopol® hidroxipropil metil celulosa, policarbofil, óxido de polietileno, poli(hidroxialquil metacrilato), poli(complejos de electrolitos), poli(vinil acetato), reticulado con enlaces hidrolizables, polisacáridos hinchables con agua de N-vinil lactamas, goma natural, agar, agarosa, alginato de sodio, carrageno, fucoidan, furcelaran, laminaran, hipnea, euqueuma, goma arabica, goma gatti, goma caraya, arbinoglactan, amilopectina, gelatina, coloides hidrofílicos tales como goma de carboximetil celulosa o goma de alginato, incluyendo tanto gomas de alginato no reticuladas como reticuladas, en donde las gomas de alginato reticuladas pueden ser reticuladas con iones di o trivalentes, polioles tales como propilen glicol, u otros agentes ligantes, polisacáridos de Cyanamer®, ácido poliacrílico, Goodrite®, copolímeros de injerto de almidón, polímero de acrilato Aqua-Keeps® poliglucan reticulado con éster, y similares. Algunos de estos hidrogéles son discutidos en las patentes U.S. Nos. 3,640,741, 3,865,108, 3,992,562, 4,002,173, 4,014,335, y 4,207,893. Los hidrogéles también

se discuten en el Handbook of Common Polimers, por Scout and Roff, publicados por Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio.

Los polisacáridos se han utilizado para formar modalidades de trabajo de GRD. Opcionalmente, los GRD pueden comprender una goma de carbohidrato o se pueden formar de una mezcla que comprende azúcar, azúcares, o un polisacárido, polisacáridos, o combinaciones de estos. Las modalidades de trabajo han utilizado goma de xantano y goma de semilla de acacia para formar el GRD, y han tenido una proporción en peso de goma de xantano a goma de semilla de acacia de desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1. Las modalidades de trabajo particulares del GRD han tenido una proporción en peso de goma xantano a goma de semilla de acacia de aproximadamente 1,5:1 a 1:1. Generalmente, el polisacárido comprende desde aproximadamente 0,1% a 5% de los materiales de partida, y más típicamente comprenden desde 1% a 4%, y más típicamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 3%, con la mayoría comprendiendo aproximadamente 1% de los ingredientes de partida. Los porcentajes son un por ciento de los ingredientes totales, incluyendo la fracción líquida.

B. Excipientes

Opcionalmente los GRD también pueden incluir un incipiente, tal como un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente de expansión, un tensoactivo, o mezclas de estos.

Se puede agregar un plastificador a la composición para incrementar la plasticidad de la mezcla a nivel adecuado para administrar a un sujeto. Los plastificadotes pueden ser compuestos hidrolizados, particularmente compuestos orgánicos poli-hidrolizados. Por ejemplo, polietilen glicol (PEG) es un compuesto orgánico hidroxilado poli alifático que se ha utilizado en ejemplos de trabajo. Las personas expertas en la técnica podrían sustituir otros plastificadores, por ejemplo glicerina o materiales de superficie activa.

Típicamente, las modalidades de trabajo han incluido desde aproximadamente 1% a 8% de plastificador.

Un ajustador de pH se puede agregar para ajustar el pH del GRD a un nivel de pH deseado. Por ejemplo, se cree habitualmente que incrementando el pH en el área del GRD se incrementa la expansión en el ambiente ácido del estómago. Los ajustadores de pH también se pueden utilizar para modificar la viscosidad de algunos excipientes de polímeros tales como Carbopol. Los ajustadores de pH adecuados incluyen amortiguadores, ácidos o bases minerales, o ácidos y bases orgánicas. El ajustador de pH es opcionalmente un amortiguador, y en ejemplos de trabajo fosfato de disodio y fosfato de sodio se han utilizado. Otros ajustadores de pH son conocidos por aquellos expertos en la técnica, y pueden incluir, sin limitación, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, y aminas orgánicas, particularmente aminas alquilo inferiores (10 átomos de carbono o menos), tales como trietil amina.

Un ajustador de pH se puede agregar para ajustar la viscosidad a un nivel de viscosidad que permita la retención del GRD en el estómago durante un tiempo predeterminado. Los ajustadores de viscosidad pueden incluir pero no están limitados a, Carbopol, polivinil

pirrolidona, alginatos, celulosas, gomas, e hidrogeles. Las modalidades de trabajo han incluido los ajustadores de viscosidad, Carbopol y polivinil pirrolidona. Otros ajustadores de viscosidad se pueden seleccionar por aquellos expertos en la técnica. Típicamente, los ambientes de trabajo han incluido desde aproximadamente 0,25% a 1% de Carbopol y/o polivinil pirrolidonas.

C. Diagnósticos y Terapéuticos

El GRD también puede incorporar un agente de diagnóstico o terapéutico seleccionado del grupo que consiste de ácidos nucleicos, proteínas, compuestos orgánicos de ocurrencia natural, compuestos sintéticos y semi sintéticos, y combinaciones de estos. Más particularmente, el agente de diagnóstico o terapéutico puede ser un agente adjunto AIDS, preparación para el abuso del alcohol, agente de manejo de la enfermedad de Alzheimer, agente terapéutico de esclerosis lateral amiotrófica, analgésico, anestésico, antiácido, antiarrítmico, antibiótico, anticonvulsionante, antidepresivo, agente antidiabético, antiemético, antídoto, agente terapéutico antifibrosis, antifungoso, antihistamínico, antihipertensivo, agente anti-

infeccioso, antimicrobiano, antineoplástico, antisicótico, agente antiparkinsoniano, agente antirreumático, estimulante del apetito, supresor del apetito, modificador de la respuesta biológica, biológico, modificador de la sangre, regulador del metabolismo de huesos, agente cardioprotector, agente cardiovascular, estimulante del sistema nervioso central, inhibidor de la colinesteraza, contraceptivo, agente para el manejo de la fibrosis quística, desodorante, diagnóstico, suplemento de dieta, diurético, agonista receptor de dopamina, agente del manejo de endometriosis, enzima, terapéutico de disfunción eréctil, ácido graso, agente gastrointestinal, agente del manejo de la enfermedad de Gaucher's, preparación para la gota, remedio homeopático, hormona, agente del manejo de hipercalcemia, hipnótico, agente del manejo de hipocalcemia, inmunomodulador, inmunosupresor, resina intercambiadora de iones, agente del manejo de deficiencia de levocarnitina, estabilizador de célula mastocitaria, preparación para la migraña, producto para la enfermedad del movimiento, agente para el manejo de la esclerosis múltiple, relajante muscular, agente de desintoxicante narcótico, narcótico, análogo de nucleosido; droga no esteroide anti-inflamatoria, agente

para el manejo de la obesidad, preparación para la osteoporosis, oxitócico, parasimpático, parasimpatomimético, ligador de fosfato, agente para la Porfiria, agente psicoterapéutico, agente radio opaco, sicotrópico, agente para la esclerosis, sedativo, agente para el manejo de la anemia de célula cegadora, ayuda para la sensación de fumar, esteroide, estimulante, simpatolítico, simpatomimético, agente para el síndrome de Tourette, preparación para el temor, agente para el tracto urinario, preparación vaginal, vaso dilatador, agente para el vértigo, agente para la pérdida de peso, agente para el manejo de la enfermedad de Wilson, y mezclas de estos. Ejemplos particulares de tales terapias y diagnósticos incluyen, sin limitación, sulfato de abacavir, sulfato de abacavir/lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurium, beclometasona, dipropionato, berlactona betametasona valerato, clorhidrato de bupropión, SR clorhidrato de bupropión, carvedilol, acetato de caspofungina, cefazolina, ceftazidima, cefuroxima (no sulfato), clorambucil, clorpromazina,

cimetidina, clorhidrato de cimetidina, besilato de cisatracurium, propionato de clobetasol, co-trimoxazol, colfosceril palmitato, sulfato de dextroanfetamina, digoxina, maleato de enalapril, epoprostenol, esomeprazol, de magnesio, fluticasona propionato, furosemida, hidroclorotiazida/triamterene, lamivudina, lamotrigina, carbonato de litio, losartan potasio, melfalan, mercaptopurina, mesalazina, crema de mupirocina calcio, nabumetona, naratriptano, omeprazol, ondansetron clorhidrato, ovine, oxiconazol nitrato, clorhidrato de paroxetina, proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, pirimetamina, citrato de ranitidina bismuto, clorhidrato de ranitidina, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazon, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de fluticason, ticarcilin disodio estéril/clavulanato potasio, simvastatina, espironolactona, cloruro de succinilcolina, sumatriptan, tioguanina, tirofiban HCL, clorhidrato de topotecan, tranilcipromina sulfato, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbine, zanamivir, zidovudina, zidovudina, lamivudina, o combinaciones de estos.

Las cantidades efectivas de los agentes de diagnostico terapéutico se pueden incorporar en el GRD en

la forma de una solución, suspensión, emulsión, tableta, cápsula, polvo, glóbulo, pelmazo, gránulo, suspensión sólida o combinaciones de estos. Opcionalmente, el agente de diagnóstico o terapéutico puede ser más adecuado fluido gástrico que en fluido intestinal, más soluble en fluido intestinal que en fluido gástrico, mejor absorbido dentro del intestino delgado que dentro del intestino grueso, mejor absorbido dentro del estómago que dentro de los intestinos, o mejor absorbido dentro de los intestinos que dentro del estómago.

D. Líquidos

El material polimérico, excipiente, y/o agente de diagnóstico o terapéutico se puede disolver y/o suspender en cualquier fluido en el cual ellos son al menos parcialmente solubles. El líquido preferido es agua. Otros líquidos incluyen compuestos orgánicos polares, tales como alcoholes. Generalmente, los líquidos maquillan el resto de la mezcla después que son agregados los materiales poliméricos, diagnósticos, y/o terapéuticos y excipientes.

IV. Formando el GRD

Generalmente, el GRD se hace al combinar y mezclar los ingredientes seleccionados, induciendo gelación, secando el gel resultante, y opcionalmente encapsulando el gel formado seco resultante en un recubrimiento gástricamente erosionable. Cada uno de estos pasos será descrito con mayor detalle adelante.

A. Mezclar

Los métodos para formar las mezclas de gel comprenden combinar el material o materiales poliméricos seleccionados en las cantidades apropiadas con la cantidad deseada de líquido y mezclar con agitación. El excipiente o excipientes y/o el agente o los agentes de diagnóstico o terapéuticos se pueden combinar directamente con el material polimérico, o, opcionalmente, ellos se pueden mezclar separadamente y combinar con la mezcla de materiales poliméricos posteriormente. Las formas de dosis existentes tales como cápsulas o tabletas se pueden agregar en los materiales poliméricos justo antes de gelificar, o insertar el gel después de que este se forma.

B. Gelación

La gelación del gel se puede inducir mediante cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, gelación química gelación térmica. Los ejemplos de trabajo han utilizado gelación inducida térmicamente primariamente para evitar utilizar agentes de gelación química. Por ejemplo, en ejemplos de trabajo específicos la gelación ha comprendido el calentamiento de mezclas suficientemente para lograr la disolución de al menos una porción de los ingredientes sólidos, por ejemplo calentar a una temperatura de aproximadamente 50° a aproximadamente 100°C, y típicamente aproximadamente a 80°C y mantener la mezcla a tal temperatura hasta que ocurra la disolución suficiente para permitir la subsecuente gelación. Los tiempos de calentamiento típicos han sido desde aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos para pequeñas tandas pero tiempos de calentamiento variables pueden ocurrir dependiendo del tamaño de la tanda. Luego del calentamiento la mezcla es generalmente enfriada para inducir la gelación, formando de esta manera un gel. Los procesos de trabajo han enfriado la mezcla hasta aproximadamente temperatura ambiente.

C. Secar

El líquido se puede remover del gel formado para formar una película seca mediante cualquier medio conocido por aquellos expertos en la técnica, incluyendo secado al aire, secado por congelamiento, secado por vacío o cualquiera otros medios de secar o deshidratar conocidos por aquellos expertos en la técnica. Algunas modalidades de trabajo han sido deshidratadas por secado por vacío a temperatura ambiente de cuarto. Otras modalidades de trabajo fueron deshidratadas mediante secado en horno a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 75°C. En otras modalidades el gel fue deshidratado mediante secado por congelamiento.

El secado o deshidratación significa que más del 50% del total del solvente líquido se remueve, y usualmente el 90% o más del líquido presente se remueve. Los líquidos utilizados en la formulación pueden permanecer en el dispositivo según se desee bien sea por que ellos ayudan a la película de gel "secas" a retener alguna plegabilidad y resistencia, o promover el hinchamiento, o por que no existe necesidad de removerlos completamente.

D. Compresión

Opcionalmente, la película seca se puede comprimir a un tamaño y forma adecuados para la administración a un sujeto antes de recubrimiento del GRD o ubicarlo en una cápsula. Cualquier medio de compresión conocido por aquellos expertos en la técnica se puede utilizar, aunque en modalidades de trabajo, la película seca ha sido comprimida con boquillas de compresión, por enrollamiento, o por al exprimir doblar la película seca para ajustarla a un tamaño de cápsula de 2, 1, 0, 00 o 000. Las cápsulas de tamaño más pequeño pueden ser apropiadas para suministrar el dispositivo a través del estomago y en el intestino. En otros ejemplos de trabajo, la película seca se a comprimido en una ponchera y boquilla con una presión de aproximadamente 500-3000 libras por pulgada cuadrada.

E. Encapsulación

El GRD deshidratado puede tener recubrimientos erosionables por el fluido gástrico aplicado a una superficie exterior mediante cualquier medios conocidos

por expertos en la técnica, por ejemplo recubrimiento por roseado o recubrimiento por inmersión o, inserción en una cápsula. Adicionalmente o alternativamente, el GRD puede tener recubrimientos entéricos, tales como Eudragit® u Opadry®, aplicado a una superficie exterior o se puede insertar en una cápsula. Las modalidades de trabajo del GRD fueron insertadas en unas cápsulas de tamaño 2, 1, 0, 00, o 000. Un experto en la técnica puede escoger cualquier medio conocido de recubrimiento o encapsulación del GRD.

V. Administración

Generalmente, los GRD se administran oralmente. En algunas modalidades, sin embargo, el GRD se puede administrar en cavidades diferentes al estómago, es decir, oral, rectal, vaginal, nasal o intestinal. El dispositivo se puede utilizar como una ayuda de imagen al contener una boquilla u otro material de imagen e hincharse para llenar la cavidad. O, el dispositivo se puede utilizar para suministrar un agente terapéutico o de diagnóstico a las paredes de la cavidad para efecto local o sistémico mediante materiales de hinchamiento y

liberación en la cavidad. Por ejemplo, el dispositivo se puede ubicar en una cápsula, y la cápsula entérica recubierta de tal forma que el dispositivo no sea liberado en el estómago sino que se expanda en el intestino para entrar en contacto con las paredes intestinales. El hinchamiento del GRD también puede servir para retener el GRD en posición en la cavidad deseada. En ciertas modalidades, las dimensiones preferibles del dispositivo de hinchamiento pueden diferir de un dispositivo diseñado para retener en el estómago, y a menudo será más pequeño. Por ejemplo, la presencia del dispositivo en el intestino se puede utilizar para atenuar hambre y suprimir apetito; en esta modalidad, el tamaño del GRD que se ha dado típicamente es más pequeño que el GRD para uso gástrico, particularmente cuando las dosis múltiples son dadas durante tiempo. Aún dimensiones más pequeñas son preferibles para la cavidad nasal.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Este ejemplo se relaciona con métodos para elaboración de GRD. Los materiales de la lista fueron obtenidos y procesados como se establece.

I. Polvos secos de goma de xantano (XG, ESPECTRO QUÍMICO Mfg, Corp., Gardena, CA) y goma de semilla de acacia (LBG, Sigma, Chemicals, St. Louis, MO) fueron mezclados íntimamente y comprimidos en una tableta de forma redonda.

II. XG y LBG fueron disueltos en agua a 80°C, gelificados, secados y reventados. Un gel viscoso se formó y se vertió en plato Petri, y se secó en un horno. La masa espesa seca fue entonces molida para formar un polvo y el polvo fue entonces comprimido en tabletas.

III. LBG precisamente pesado (0 g-1 g) se agregó a 100 ml de agua mantenida a 70-75°C con agitación constante. La solución resultante se calentó hasta una temperatura de

80-85°C para la adición de XG, la cual se agregó lentamente con agitación constante. La solución altamente viscosa preparada así se vertió en moldes adecuadamente conformados. Luego de enfriamiento, el gel resultante se cortó en tamaños deseados.

Estos geles fueron secados y sometidos a estudios de hidratación.

IV. El EBG exactamente pesado (0 g- 1g) se agregó a 100 ml de agua 70-75°C con agitación constante. A la solución resultante, a 80-85°C, se agregó XG con agitación constante. 10 ml de polietilen glicol (PEG) 400 se agregó a la mezcla resultante que se enfrió (gelificó), se cortó en tamaños deseados, y se secó.

V. Varios agentes (0,5 g-4 g), individualmente en experimentos separados, incluyendo bicarbonato de sodio (Mallinckrodt, Paris KY), ácido tartárico, Water-Loc® (Grain Processing Corp., Muscatine IA), hidroxipropil metil celulosa, óxido de polietileno N-80 (Unión Carbide Corp. Danbury, CT) se incorporaron en los geles antes de secar en películas para evaluar el efecto de los

ingredientes en la proporción de hidratación en fluido gástrico simulado (SGF).

Las tabletas se hicieron mediante compresión directa de los polvos de XG mezclados con LBG como se recibieron de los abastecedores no produjeron geles cohesivamente hidratados en agua o fluido gástrico. De hecho, la tableta cayó aparte cuando se ubicó en agua o fluido gástrico.

La disolución de ambas gomas en agua produce una interacción que origina que ocurra la gelación. La disolución de XG y LBG en agua a 80°C produjo una solución, la cual, luego de enfriamiento, produjo un gel que se secó para producir una película.

B. En otros ejemplos, los GRD fueron hechos de acuerdo con el siguiente método:

Materiales

Los siguientes químicos se obtuvieron de fuentes estándar como se indicó.

Todos los químicos fueron utilizados como se recibieron.

Goma Santana (XG; spectrum Chemical Mfg. Corp., Gardenam CA), goma de semilla de acacia (polisacárido de galactomanan proveniente de semillas de Ceratonia Silícula, catálogo Sigma # g-0753, Sigma Chemical, St. Louis, MO), polivinil pirrolidona (PVP), y riboflavina (Sigma Chemicals, St. Louis, MO), laurel sulfato de sodio (SLS; Matheson Coleman & Bell, Cincinnati OH), polietilen glicol 400 (PEG 400) y óxido de polietileno, peso molecular 200,000 (Unión Carbide Corp. Danburgm CT), celulosa microcristalina [Avicel, PH 101] (FMC Corp. Newark, De). Esferas de polietileno impregnadas con bario, 1,5 mm de Diámetro, (BIPS) (Chemstock Animal Health LTD, New Zealand), hebras radio opacas (suministradas por la escuela médica veterinaria en la universidad del estado de Oregon).

Dos tipos de GRD fueron preparados: un GRD regular y un GRD modificado. El GRD regular se preparó al disolver el LBG (0,5 gm) y XG (0,75 gm) en 100 ml de agua. El GRD modificado se preparó al disolver PVP (0,5 gm), LBG (0,5 gm), SLS (0,15 gm), y XG (0,75 gm) en 100 ml de agua (en ese orden) con agitación constante. Ambas soluciones

fueron calentadas a una temperatura de 85°C 6 ml de PEG 400 fue entonces agregado a cada una de las soluciones viscosas calientes. Riboflavina exactamente pesada en la forma de polvo con glóbulos, o dispersión sólida fue entonces agregada a solución viscosa caliente con agitación constante para producir una masa homogénea.

La solución altamente viscosa fue entonces vertida en moldes adecuadamente conformados, y el gel resultante se dejó enfriar durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se cortó en los tamaños deseados. Los geles cortados fueron secados en un horno al vacío a 50°C durante aproximadamente 16 horas. El proceso de secado produjo películas flexibles que podrían ser fácilmente conformadas a mano y ajustadas en cápsulas. El GRD que consiste de una cápsula que contiene el gel secado (película) con droga, fue entonces adecuado para uso.

Tres diferentes tamaños de cápsula ("tamaño "0", "00", y "000") fueron llenados con riboflavina que contiene GRD de diferente tamaño.

Los dos ingredientes principales de los GRD escritos son XG y LBG. El XG y el LBG fueron utilizados en la proporción de 1,5:1 respectivamente. Incrementando la proporción de XG más de 1,5 de unos genes muy viscosos y películas más duras después de secado. Es difícil preparar soluciones que contienen más de 3% de gomas por que tanto el XG como el LBG son coloides de alta viscosidad. El XG se utilizó en una proporción mayor que el LBG en razón a que se obtiene mejor estabilidad cuando la proporción de coloide favorece el XG. El XG es estable sobre el espectro de pH entero, mientras que el LBG es menos estable ácido. En razón a que algunos GRD pretenden permanecer en el ambiente ácido del estomago más de 9 horas, una proporción de XG mayor producirá un gel mayor después de la hidratación en fluido gástrico y el gel resultante no se degradará rápidamente. Las soluciones que contienen menos de 1% de gomas fueron menos viscosas y las películas secas fueron más delgadas, cuando se hidrataron en fluido gástrico simulado, perdió su rigidez general e integridad en menos de 6 horas,. Cuando el PVP y el SLS se agregaron en un intento para incrementar la proporción y la cantidad de riboflavina liberada del GRD, sorprendentemente se produjeron más películas elásticas cuando los genes se secaron. El limpiamiento adicional de

la cantidad agregada de PVP y SLS a la solución de goma produjo películas muy suaves después de secado. Estas películas suaves cuando se sumerge en SGF, produjeron geles débiles que pierde su integridad en SGF en aproximadamente 4 horas.

La solución de goma se calentó a 85°C. La viscosidad de la solución cae fuertemente a esta temperatura, lo que le permite a la solución viscosa ser vertida en moldes. La viscosidad se incrementa fuertemente de nuevo alrededor de 40-50°C en la medida en que la solución es enfriada desde 85°C. La adición de terapéuticos, diagnósticos, o agentes de magines, solución, suspensión, polvo, tableta, cápsula, glóbulo, pelmazo, gránulo, emulsión, dispersión sólida, o combinaciones de estas pueden ocurrir antes de que el gel se forme completamente al enfriarse.

EJEMPLO 2

Esta sección se relaciona con métodos para secar geles en películas.

a. Utilizando el método de preparación de gel subrayado en el ejemplo 1A, sección IV, diferentes métodos de secar geles en películas se utilizaron para producir películas que tienen periodos de hidratación diferencial. Los métodos empleados incluyeron secado en horno a 45°C, secado bajo vacío a 35°C-60°C, y secado por congelamiento a menos 20°C.

Los geles secados en películas en el horno a temperatura mayores de 40°C tienden a perder PEG (como se esperó, por que el punto de ebullición del PEG líquido es alrededor de 45°C). Secaron a temperatura inferior, tal como 30-35°C, todo más de 24 horas para que el gel se seque en películas.

Cuando los geles se secaron en horno en vacío a 30°C, la pérdida de PEG fue desatendible. El tiempo de secado fue aproximadamente 12-18 horas.

No hubo pérdida de PEG cuando los geles se secaron por congelamiento en películas. Estas películas fueron fáciles de comprimir para ajustarlas en una cápsula. El secado por congelamiento involucró geles inicialmente

congelados sobre los 20°C durante 2 horas, y luego sometidos a secado por congelamiento a menos 46°C.

B. El grado GRD de acuerdo con el ejemplo 1B se secó de acuerdo con los siguientes métodos:

Las películas suaves flexibles se obtuvieron cuando los geles se secaron en un horno al vacío a 50-55°C durante aproximadamente 16-17 horas. Las películas flexibles, suaves facilitan el fácil enrollamiento y ajuste en cápsulas así como también rápido hinchamiento cuando se sumergen en SGF. Cuando se ensayaron temperaturas mayores (60-870°C) por mas corto tiempo (12-15 horas), se obtuvieron películas más duras que se rompen más fácilmente cuando se enrollan en cápsulas y no se hinchan también cuando se sumergen en SGF. Cuando se ensayan temperaturas superiores (30-40°C) toma aproximadamente 48 horas obtener películas secas y las películas secas no se hinchan tan rápido como las películas producidas a 50°C-55°C.

EJEMPLO 3

Esta sección se relaciona con compresión de películas secas en tamaños adecuados para administración.

Habiendo secado el gel del ejemplo 1A, sección IV para formar una película seca del ejemplo 2A, las películas secas se comprimieron con la ayuda de poncheras y boquillas especialmente hechas. Una serie de boquillas con diámetros internos decrecientemente estrechos se utilizaron. Una ponchera empuja la película desde una boquilla dentro de la siguiente boquilla segunda por empuje de la película por otra ponchera en la siguiente boquilla. El proceso tiene lugar en sucesión hasta que se alcance el punto donde la película es suficientemente pequeña para ponerla en el tamaño de cápsula deseado, tal como la cápsula "000". Otros tamaños de cápsula se pueden utilizar y otros tamaños de película o de cápsula o de tabletas ovaladas.

EJEMPLO 4

Esta sección se relaciona con estudios de hidratación desarrollados en los GRD.

A. En algunos ejemplos, los estudios de hidratación se llevaron a cabo como sigue:

Habiendo preparado el gel de acuerdo con el ejemplo 1A, sección IV, secado el gel para formar una película seca como se subrayó e el ejemplo 2A, y comprimida la película seca como se mostró en el ejemplo 3, los estudios de hidratación de las películas hechas con diferentes tamaños y varias proporciones de goma xantano y goma de semilla de acacia se llevaron a cabo tanto en agua como en fluido gástrico simulado. Los estudios de hidratación en fluido gástrico simulado fueron llevados a cabo a 37°C. La hidratación porcentual se calcula como:

Hidratación porcentual = $100 \times (\text{peso final de la película} - \text{peso inicial de la película})$

Peso inicial de la película

Las películas que habían sido cortadas en diferentes tamaños y formas fueron hidratadas en agua o en fluido gástrico. Los estudios de hidratación también se llevaron a cabo en fluido gástrico diluido (una parte de SFG y tres partes de agua) por comparación. Las formas tales como círculo, estrella, cubo, rectángulo, triángulo, etc. fueron estudiadas.

De todas las formas estudiadas, el gel con forma cúbica que se había secado en una película un poco plana, generalmente rectangular que era no homogénea y no uniforme en peso, ancho, y profundidad se encontró que tenía el hinchamiento más rápido y el volumen máximo y también tenía mayor resistencia de gel. Sin embargo, basados en los estudios de tamaños que se ajustarían más fácilmente en una cápsula, una forma preferida era una forma de gel rectangular que tenía dimensiones de aproximadamente 4 cm X 4cm X 1 cm, antes de secado.

Los geles en varias proporciones de sólidos de goma xantano a goma de semilla de acacia fueron hechos como se muestran en la tabla 1 y secados en películas. La hidratación completa de las películas en agua o fluido gástrico simulado durante 24 horas se describen las

figuras 1 y 2, respectivamente. La hidratación inicial de las películas en agua o fluido gástrico simulado se muestra en las figuras 3 y 4 respectivamente. Cuando una cápsula o tableta se digiere en un estómago vacío, el trecho de tiempo durante el cual este pasa hacia fuera del estómago y hacia adentro del intestino puede variar desde pocos minutos a 2 horas, dependiendo de tiempo de barrido del MMC (complejo motor emigrante). Un GRD ingerido en una cápsula debe idealmente iniciar la hidratación tan pronto como la cápsula se disuelve y debe conseguir un tamaño suficientemente grande en los siguientes 15-20 minutos para evitar el paso a través del esfínter pilórico. La integridad estructural del gel hidratado debe ser suficiente para soportar MMC. Por lo tanto, la proporción de hidratación inicial y la integridad estructural son muy importantes.

Tabla 1: Composición e películas de XG/LBG

Películas	XG(%p/p)	LBG(%p/p)	Película#	XG(%p/p)	LBG((%p/p)
1	100	0	7	40	60
2	90	10	8	30	70
3	80	20	9	20	80
4	70	30	10	10	90
5	60	40	11	0	100
6	50	50			

Basados en los perfiles de estudios de hidratación y la resistencia de gel, un gel con una proporción 50:50 se consideró para modificación adicional. La resistencia de gel basada en la observación visual durante la hidratación de las películas y mediante el examen físico de los geles se formó después de la hidratación de la película.

Como se describió en las figuras 1 a 4, la hidratación de las películas en SGF es extensiva, pero comparativamente menor que el agua. La hidratación en el agua es aproximadamente 10 veces mayor que en SGF. De esta manera, con el fin de hacer que la película se hinche más rápidamente y a un tamaño mayor en SGF, se ensayó la adición de los agentes amortiguantes fosfato de disodio o fosfato de sodio. En las películas que contienen fosfato de disodio o fosfato de sodio (dos veces la cantidad de sólidos de goma) se hinchan completamente en SGF en aproximadamente 12 horas de tiempo. Después de 12 horas de tiempo, el SGF (aproximadamente un volumen de 500 ml) que se utilizó para estudios de hidratación se encontró que tenía un pH de 6,8. *In vivo*, habrá una secreción contigua de ácido gástrico con fluido que son eliminados del estómago en un

proceso de primer orden, de esta manera el pH en el estomago no alcanzará 6,8 como este lo hizo *in Vitro*, donde el volumen de ácido se fijó. El pH del microambiente dentro de la película en la medida en que este se hidrata, sin embargo puede permanecer alcalino o neutro y promover el rápido hinchamiento de fluido gástrico sin cambiar el pH del estómago significativamente. Una limitación de la adición del agente alcalinizante es que existe una correlación entre la cantidad de agente alcalinizante y la capacidad para comprimir la película para ajustarla en una cápsula. La hidratación de la película en un medio que contiene 25% de fluido gástrico simulado de 75% de agua mejoró considerablemente comparado con el fluido gástrico solo. Las medicaciones son ingeridas con agua. De esta manera, el estudio de hidratación llevado a cabo en medios de agua: SGF 3:1 simula las condiciones esperadas cuando el GRD se ingiere con 8-10 onzas de agua.

La adición de otros aditivos tales como óxido de polietileno, carboximetil celulosa (CM), y/o Water-Loc® en geles durante La formación se utilizó para mejorar la hidratación inicial de películas en SGF. La tabla 2

describe varias formulaciones que contienen diferentes aditivos. Todos los anteriormente mencionados estudios fueron evaluados mediante examen visual de hidratación de película después de intervalos regulares de tiempo.

Los geles se pueden volver demasiado quebradizos para doblarse o comprimirse para ubicarse dentro de una cápsula. La adición de polietilén glicol (PEG) en el gel produce películas más flexibles luego del secado del gel.

B. En otras cápsulas, los estudios de hidratación fueron llevados a cabo de acuerdo con el siguiente método:

Los estudios de hidratación en cuatro geles secados diferentemente conformados (películas) hechos de XG, LBG, PVP, SLS, y PEG 400 de acuerdo con el método del ejemplo 1B se condujeron en fluido gástrico simulado a 37°C. Los geles secos se prepararon al disolver los ingredientes en agua. La mezcla fue entonces calentada a 85°C y 10 ml de solución viscosa caliente se vertió en diferentes moldes conformados para producir las formas deseadas. Las cuatro

formas fueron cúbica, rectangular, cilindro corto, y cilindro largo. Los geles fueron entonces secados y sometidos a estudios de hidratación.

Tabla 2: Ejemplo de varias formulaciones estudiadas para la hidratación durante e desarrollo de un GRD (% del total):

Forma	XG	LBG	Alginato de sodio	Explot ab	PEG	Water-Loc 400	HCO ₃	NaPO ₃	CM
#1	0.	0.4	0.5	1	PEG300-1	-	-	-	-
#2	0.	0.5	-	1	PEG300-1	-	-	-	-
#3	0.	0.5	-	2	PEG300-1	-	-	-	-
#4	0.	0.5	-	1	PEG400-1	-	-	-	-
#5	0.	0.5	-	0.5	PEG400-1	-	-	-	-
#6	-	-	4	0.5	PEG300-2	-	-	-	-
#7	-	-	4	1	PEG300-2	-	-	-	-
#8	-	-	4	2	PEG300-2	-	-	-	-
#9	0.	0.5	-	-	PEG400-5	-	-	-	-
#10	0.	0.5	0.5	-	PEG400-5	-	-	-	-
#11	0.	0.5	-	1	PEG400-5	1	-	-	-
#12	0.	0.5	-	-	PEG400-5	1	-	-	-
#13	0.	0.5	-	-	PEG400-5	-	-	1	-

#14	0.	0.3	-	1	PEG540-5	-		-	1
-----	----	-----	---	---	----------	---	--	---	---

Cuatro Diferentes formas se hidrataron en fluido gástrico simulado. Las dimensiones y las formas de los GRD se examinaron como se muestra en la figura 5. El porcentaje de incremento en peso de las películas hidratadas se determinó después de 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos y se determinó de nuevo después de 12 y 24 horas.

Las películas hidratadas retuvieron su integridad durante hasta 24 horas en fluido gástrico simulado. De todas las formas estudiadas, el gel con forma rectangular que se había secado en aproximadamente películas o rectangulares planas se encontró que tenía el hinchamiento más rápido y el volumen máximo. Con base en este estudio la forma rectangular se escogió para estudios adicionales *in vitro* e *in vivo*.

La hidratación completa de las películas en fluido gástrico simulado (SGF) durante 24 h se describió en la figura 6. La hidratación inicial de las películas en SGF se muestra en la figura 7. La hidratación finales un

factor muy importante en el desarrollo de un GRD. Idealmente es mejor hacer un dispositivo que sea suficientemente pequeño para ajustarlo en cápsulas para fácil tragado pero que se expanda luego del contacto con el jugo gástrico a un tamaño que sea demasiado grande para pasar a través del píloro. Para ciertas aplicaciones, el hinchamiento a este tamaño grande debe ser rápido (por ejemplo desde aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos) para evitar que los jugos gástricos se vacíen por las fuertes contracciones de la onda de cuidado de la casa, que dura aproximadamente 5 a 15 minutos. Por lo tanto, el hinchamiento rápido del gel seco liberado y la integridad del gel hinchado son muy importantes.

EJEMPLO 5

Esta sección se relaciona con métodos para incorporar agentes de diagnóstico terapéuticos en GRD.

A. Se incorporó amoxicilina en el GRD del ejemplo 1A, sección 4 en la forma de una tableta con una forma de cápsula ovalada. La amoxicilina se escogió como un modelo de droga por que esta tiene una "ventana de absorción".

La solución viscosa caliente de goma se preparó mediante los métodos descritos en el ejemplo 1A, parte IV se vertió en moldes adecuados de tal forma que las tabletas que se incorporaron en el gel permanecieron suspendidas en el gel. El gel que contiene tabletas fue entonces cortado en el tamaño deseado. Luego del secado durante 12-18 horas, estas películas secas que contenían tabletas se comprimieron en una ponchera y boquilla con una prensa hidráulica para ajustarse en una cápsula "000".

B. La riboflavina se incorporó en el GRD del ejemplo 1B en la forma de polvo, glóbulos, o dispersión sólida. La riboflavina se incorporó en el gel al agitarse en la mezcla caliente, viscosa inmediatamente antes de enfriarse en el gel, permaneció suspendida en el gel. Los geles secos (películas) que contienen glóbulos de droga, polvo, o dispersiones sólidas se enrollaron fácilmente y se ajustaron en cápsulas de tamaño adecuado. Los GRD que contienen glóbulos de droga, polvo, o dispersión sólida se sometieron entonces a disolución *in Vitro* y/o estudios *in vivo*.

EJEMPLO 6.

La sección se relaciona con la preparación de cápsulas ovaladas de amoxicilina y tabletas ovaladas de "núcleo" para uso con GRD.

Las tabletas ovaladas de amoxicilina se prepararon al combinar los ingredientes listados en la tabla 3 y formados mediante compresión directa.

Tabla 3: fórmula para tabletas ovaladas de amoxicilina

Ingredientes	Cantidad (mg)
Trihidrato de amoxicilina	287
Avicel pH 112	50
Estearato de magnesio	2,5

Para formar las tabletas ovaladas de "núcleos" de amoxicilina, las tabletas ovaladas de amoxicilina se centraron en una boquilla y ponchera mayor con celulosa microcristalina y se comprimieron de nuevo de tal forma que las tabletas ovaladas de amoxicilina están dentro de la cubierta formada por la celulosa microcristalina.

Nuevas tabletas ovaladas así tuvieron una tableta de núcleo de amoxicilina como un núcleo, y son comúnmente conocidas como "tabletas de núcleo" o una "tableta dentro de una tableta".

EJEMPLO 7

Esta sección se relaciona con la preparación de formulaciones de riboflavina para uso con GRD.

La riboflavina se incorporó en el GRD en la forma de polvo, glóbulos, o dispersión sólida. Los glóbulos de riboflavina se prepararon al mezclar cantidades conocidas de riboflavina, Avicel pH-101, y óxido de polietileno 200,000 con agua para producir una masa húmeda. Esta masa fue entonces extruida y esferonizada utilizando un extrusor de laboratorio (modelo 10/25) y esferonizador (modelo 120, Calavea Process LTD, Inglaterra) para producir glóbulos de droga (1,5-2,0 mm de diámetro). Los glóbulos se dejaron secar durante toda la noche en un horno a 50°C. Los glóbulos se incorporaron en el gel al agitarse en una mezcla caliente, viscosa inmediatamente

antes de enfriarse en un gel, permanecieron suspendidos en el gel.

Los glóbulos de riboflavina fueron preparados mediante extrusión y esferonización utilizando la formula mostrada en la tabla 4. La riboflavina cuando se utilizó en forma de polvo se secó durante 2 horas a 120°C antes de ser incorporados en el gel para remover la humedad.

Tabla 4: formula de los glóbulos de riboflavina

Ingrediente	Cantidad (GM)
Riboflavina	70
Avicel PH101	25
Poliox (N-80)	5

La dispersión de sólidos de riboflavina se preparó al fundir una cantidad pesada de PEG 3500 en un plato evaporante. La cantidad pesada de droga fue entonces agregada para producir el índice deseado de droga a PEG (1:3). El sistema se calentó hasta lograr la disolución completa de la droga. El plato fue entonces transferido a un baño de hielo y el material se agitó hasta enfriarse. La masa sólida final se molió, pulverizó y tamizó

para producir un polvo fino. La dispersión sólida preparada se secó durante la noche en horno al vacío a temperatura ambiente antes de ser incorporado en huesos-

EJEMPLO 8

Esta sección se relaciona con estudios de disolución llevados a cabo en GRD que contenían diagnósticos y/o terapéuticos.

A. Este ejemplo demuestra que un agente terapéutico en la forma de una tableta se puede incorporar en un dispositivo de retención gástrico formado de un polisacárido, y el dispositivo se puede formar en un tamaño adecuado para la administración a un sujeto, y cubierto en una cápsula ingerible erosionable mediante fluido gástrico. Los estudios de disolución se llevaron a cabo utilizando GRD hechos de acuerdo con el método del ejemplo 1A, sección IV, y que contenían los modelos de drogas de amoxicilina o ranitidina HCL utilizando el método de paleta USP XXII a 37°C y 75 rpm durante 20 horas. El medio de disolución consistió de 900 ml de fluidos gástricos simulados (sin enzima). Las muestras

fueron recolectadas a 0,5 , 1, 2, 3, 4, 6 8, 12 y 20 horas con reemplazo de un volumen igual de medios. Las muestras se ensayaron a 280 nm utilizando un espectrofotómetro con arreglo de diodo HP para amoxicilina y a 219 nm de ranitidina HCL (Zantac®).

Los estudios de disolución de a) amoxicilina o b) tabletas de ranitidina HCL que se incluyeron en un GRD fueron comparados con las formulaciones solas. Las tabletas ovaladas de amoxicilina fueron hechas como se subraya en el ejemplo 6. El patrón de disolución de la tableta de liberación inmediata de amoxicilina (IR) comparada con la misma formulación en un GRD se muestra en la figura 8. La amoxicilina IR liberó 80% de droga en 1 hora; sin embargo solamente el 10% de la liberación de droga ocurrió del GRD a 1 hora, y el 80% de liberación no se alcanzó hasta las 12 horas. El patrón de liberación de la droga de la tableta IR incorporada en el GRD fue de orden cero.

La disolución de amoxicilina de una tableta de núcleo (tableta ovalada de amoxicilina embebida en una cubierta de celulosa microcristalina) a aquella de un GRD que contenía la tableta del núcleo se presenta en la

figura 9. La tableta de núcleo de amoxicilina liberó 80% de droga en 1 hora, mientras la liberación de la droga de una tableta de núcleo dentro de un GRD fue orden cero durante 24 horas, y la liberación de 80% de droga terminó aproximadamente a las 20 horas.

La comparación de disolución de una tableta de de ranitidina HCL (Zantac® 150) comercialmente disponible de liberación inmediata a aquella de una tableta idéntica comparada en 1 GRD se presenta en la figura 10. La disolución completa de la droga del Zantac®.150 que no estaba en el GRD tomó 1 hora, donde solamente el 80% de la droga liberada se observó en las primeras 7 horas de la tableta en un GRD.

B. Los estudios de disolución llevados a cabo en el GRD preparado de acuerdo con los métodos del ejemplo 1B que contenían la riboflavina, droga modelo, utilizando el método de palta USP XXII a 37°C y 50 rpm durante 24 horas. El medio de disolución consistió de 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas agregadas. Las muestras fueron recolectadas a 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, y 24 horas. Las muestras se ensayaron para

riboflavina a 446 nm utilizando un espectrofotómetro con arreglo de diodo HP.

Los estudios de disolución de glóbulos de riboflavina, polvo y expresión sólida incluidos en el GRD (rectangular modificado) se compararon con la cápsula de liberación inmediata que contenía la misma cantidad de vitamina. En todos los estudios la cantidad de riboflavina fue equivalente a 50 mg en los GRD utilizados fue la forma rectangular (3*1,5*1) Las cápsulas de tamaño "0" se utilizaron para mostrar tanto la formulación de liberación inmediata como las formulaciones GRD.

Disolución de GRD rectangular:

El patrón de disolución de glóbulos de riboflavina contenidos en una cápsula comparado con la disolución de glóbulos de riboflavina contenidos GRD regular de forma rectangular se muestran en la figura 11. Los glóbulos de riboflavina liberaron 100% de la droga en 9 horas, sin embargo solamente el 8% de la droga liberada ocurrió de GRD regular a 5 horas aproximadamente 30% de liberación en 24 horas. El patrón de liberación de la droga desde un GRD regular fue cercanamente de orden cero.

La disolución de polvo de riboflavina de una cápsula de liberación inmediata (50 mg de riboflavina + 200 mg de lactosa) se comparó con aquel de un GRD regular que contenía la misma cantidad de polvo de riboflavina. La cápsula de liberación inmediata de riboflavina liberó el 100% de droga en aproximadamente 1 hora, mientras que el GRD en una cápsula liberó aproximadamente el 50% de droga en 24 horas. La liberación de polvo de riboflavina de GRD regular también fue cercanamente de orden cero.

Disolución de GRD modificado:

El GRD modificado preparado se utilizó para variar la proporción y la cantidad de liberación de droga. El GRD modificado difiere del GRD regular por que este contiene PVP y SLS. La disolución de polvo de riboflavina proveniente de GRD modificado se muestra en la figura 12. El GRD modificado se liberó aproximadamente 65% de la droga en 24 horas. El patrón de liberación también parece ser de orden cero. La disolución creciente del GRD modificado se puede atribuir a la presencia de polímero hidrofílico PVP y agente de superficie activa, SLS. Tanto el PVP como el SLS pueden tener difusión ayudada de la

vitamina del hidrogel. La presencia de PVP y SLS en la formulación también produjo películas secas más flexibles que fueron más fáciles de ajustar en cápsulas cuando se compararon con las películas regulares de la formulación sin PVT y SLS. La flexibilidad creciente facilitó el ajuste de GRD mayor en cápsulas.

La disolución de la dispersión sólida de riboflavina y PEG 3500 en la proporción 1:3 de GRD modificado se muestra en la figura 13. Se observó que el 100% de la droga se liberó en 24 horas proveniente de esta formulación, sin embargo el GRD perdió su integridad en aproximadamente 6 horas.

Cuando la dispersión sólida de riboflavina y PEG 3500 se agregó a la solución de gomas viscosas calientes, las películas suaves se produjeron cuando el gel se secó. Después de la hidratación durante algún tiempo en GF, este gel cayó aparte en fragmentos.

EJEMPLO 9

Esta sección se relaciona con sujetos para ensayos in vivo de GRD en perros

A. Sujetos para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo con el ejemplo 1A, sección IV romano.

Dos perros de raza mezclada de edad 2,5 y 5 años fueron utilizados para estudiar el tiempo de residencia gástrico de diferentes tamaños y formas de GRD. Los animales estuvieron en el laboratorio de investigación animal en el Colegio de Medicina Veterinaria de la Universidad del Estado de Oregon, y fueron mantenidos con una dieta de proteína de tarro (d/d Hills) durante dos semanas. Corrales individuales que permitieron movimiento razonablemente libre y actividad normal de los perros y así se esperó una motilidad gastrointestinal normal.

B. Sujetos para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo con el ejemplo 1B.

Los estudios fueron conducidos en 2 perros adultos pastor alemán de edad entre 8 y 9 años. Ellos se mantuvieron con alimentación comercialmente disponible y estuvieron en el laboratorio de investigación animal del

Colegio de Medicina Veterinaria de la Universidad del Estado de Oregon. Ellos estuvieron metidos en jaulas pequeñas individuales adyacentes con pisos de concreto con maya de alambre encauchetado sobre puesta con una inclinación para facilitar la limpieza. Las jaulas de los animales permitieron un espacio razonable para el movimiento libre y la actividad normal de los perros y así habría motilidad gastrointestinal normal. El área de residencia permaneció con luz durante el día y oscuro durante la noche.

EJEMPLO 10

Esta sección se relaciona con formas de dosis y dosificación de sujetos para ensayo in vivo de GRD en perros.

A. Formas de dosis para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo con el ejemplo 1A, sección IV.

Los GRD fueron administrados a los sujetos descritos en el ejemplo 9A. Cuatro diferentes formas de GRD incorporados en las cápsulas de tamaño "0" fueron utilizados. Un GRD en forma rectangular de 7 x 1,5 x 1 cm

incorporado en una cápsula "000" también se ensayó en estos estudios. Todas las formas de dosis contenían hebras radio opacas para visualización de rayos x.

Cuarto diferentes GRD de forma incorporados en las cápsulas de tamaño "0" fueron ensayados en perros para determinar el tiempo de residencia gástrico. Las dimensiones de estas cuatro formas son listadas en la figura 8. Todos los GRD contuvieron no menos de 10 piezas pequeñas de hebras radio opacas. Estas hebras ayudaron a visualizar los GRD en el tracto GI mediante rayos x. Ellos también ayudaron a visualizar la hidratación y desintegración de los geles.

Los perros permanecieron hambrientos durante la noche. Las formas de dosis cargadas con hebras radio opacas se administraron oralmente temprano en la mañana con cuatro bolsas de agua.

El alimento también se mezcló con BIPS y se les dio 2 horas después de dosificación para estudiar el efecto del GRD sobre el vaciado de alimento proveniente del estómago. Dos GRD de diferente tamaño se ensayaron. Uno se incorporó en la cápsula de tamaño "0" y otro en la

~~1008181~~
181

estómago. Dos GRD de diferente tamaño se ensayaron. Uno se incorporó en la cápsula de tamaño "0" y otro en la cápsula de tamaño "000". Estos 2 tamaños correspondieron a 3 x 1,5 x 1 y 7 x 1,5 x 1 CM respectivamente.

B. Formas de dosis para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo Con el ejemplo 1B.

Los GRD fueron administrados a los sujetos descritos en el ejemplo 9B. Un dispositivo de retención gástrico incluido en la cápsula "000" que contenía tabletas ovaladas de sulfato de bario, hebras radio opacas, o esferas de polietileno impregnadas con bismuto (BIPS) se utilizaron. El sistema fue seguido utilizando rayos x.

Los perros se mantuvieron hambrientos durante la noche y se administraron formas de dosis oralmente temprano en la mañana con 10 onzas de agua. Se suministró alimento 3 horas después de dosificación. Se tomó una radiografía exactamente antes de la dosificación para asegurar que el estomago estuviera vacío. El dispositivo de retención gástrico fue seguido por rayos x y los perros fueron alimentados 3 horas después de dosificación. La presencia de alimento puede ser

Los estudios fueron llevados a cabo con las formaciones que contenían diferentes tipos de agentes radio opacos, tales como tabletas de sulfato de bario, hebras radio opacas y BIPS radio opacos en los mismos perros en diferentes días. El vaciado gástrico normal de marcador radio opaco en los perros bajo las condiciones de hambre se determinó al alimentarlos con una cápsula que contenía hebras radio opacas.

Las tabletas de BaSO_4 fueron hechas en una prensa Carver en la forma de una cápsula ovalada. Varios métodos fueron explorados para incorporar la tableta. Básicamente, el método incluyó verter una capa de gel en un molde, poner las tabletas en el molde a distancias deseadas, e inmediatamente agregar otra capa de gel. Estos geles fueron secados al vacío.

Las películas secas fueron comprimidas en una cápsula "000". Al someter estas películas a estudios de hidratación, las películas se encontraron que se separaban dos capas después de hidratación, y liberaron la tableta prematuramente.

Las tabletas ovaladas fueron suspendidas con la ayuda de hebras de tal forma que ellas se mantuvieron en la mitad del lado interior del molde. Cuando se vertieron, el gel caliente atrapó la tableta ovalada. Se encontró que BaSO_4 chorreaba del gel o la tableta de los estudios de expansión de gel lo cual haría difícil determinar la localización GRD. Manteniendo esta limitación en vista, fueron llevados a cabo estudios in vivo en perros. Como se esperó, fue difícil seguir el sistema en el estómago de los perros en la zona que el ve las tabletas de BaSO_4 se disolvió y se esparció a lo largo del GIT.

EJEMPLO 11

Esta sección se relaciona con radiografías para ensayos in vivo de GRD en perros.

A. *Radiografía para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo con el ejemplo 1A, sección IV.*

Los GRD fueron administrados como se describió en el ejemplo 10A. Los exámenes radiográficos fueron

desarrollados utilizando una unidad generadora de rayos x Transworld 360 V. Los cartuchos de rayos x fueron utilizados fueron 3 M Trimax de 12 pares con película (1416) ·ultradetalle 3M. La radiografía se utilizó para permitir el paso del GRD en el tracto GI. Las radiografías para los perros se expusieron en 0 minutos (justo antes de la dosificación para asegurar que el estomago estaba vacío), en 5 minutos (justo después de la dosificación para asegurar que el dispositivo estaba en el estómago), y 2 horas (para ver si el GRD no se había removido por la onda de mantenimiento en casa), y en 9 horas. Los perros fueron alimentados después de 2 horas de radiografiados. El alimento fue alguna vez mezclado con BIPS (esferas de polietileno impregnadas con bario) para estudiar el efecto de la forma de dosis sobre el vaciado del alimento del estómago. Los BIPS tienen una densidad similar para alimentarse pero son suficientemente radio densos para mostrar claramente unas radiografías abdominales. Los BIPS pequeños utilizaron (1,5 mm) simulación de paso de alimento y su transito a través del tracto GI suministro un estimado preciso del índice de vaciado gástrico y tiempo de transito de rendimiento en el intestino. La dieta d/d de Hills es conocida por suspender BIPS y es la única dieta la cual

la correlación entre el vaciado del BIPS y el vaciado de alimento se ha investigado y probado. El BIPS se puede diferenciar de las hebras radio opacas en las radiografías. Para cada animal, se desarrollaron exámenes radiográficos de dos ángulos, una vista lateral y una vista dorsoventral.

La forma rectangular se encontró que permanecía en el estomago de uno de los perros durante al menos 9 horas. Las otras formas fueron vaciadas del estomago En menos de 2 horas. En rayos x a las 24 horas indicaron ausencia de hebras radio opacas en el estómago para GRD de forma rectangular, y la desintegración de cuatro formas diferentes de GRD como se indicó mediante la esparción de hebras en el colon. Un total de cuatro estudios fueron conducidos utilizando el GRD de forma rectangular. En todos los cuatro estudios el GRD permaneció en el estómago del mismo perro pero no en el del otro. Los resultados de estos estudios son mostrados en las figuras 14-17.

Los rayos x tomados 2 horas después de que el alimento se mezclara con BIPS mostró que el alimentó se había vaciado el estómago aunque GRD no. Los resultados

de este estudio son descritos en la figura 18. Esto indica que el GRD no afecta el vaciado del estómago desde el estómago hacia el intestino. El resultado del GRD tamaño grande también indica que el esfínter pilórico no se bloqueo por el GRD. Con base en los resultados de este estudio in vivo, el GRD tamaño grande se incorporó en la cápsula "000" se escogió para ensayo en humanos.

B. Radiografía para ensayo in vivo de GRD hecho de acuerdo con el ejemplo 1B.

Los GRD fueron administrados como se describió en el ejemplo 10B. Los rayos X fueron empleados para seguir el paso del dispositivo de retención gástrico en el tracto gastrointestinal de perros. Las radiografías fueron tomadas justo antes de dosificación para asegurar el vaciado del estómago inmediatamente después de dosificación. Subsecuentemente los rayos x fueron tomados a las 0,5 horas, 1 hora, 2, 3, 6, 9, 24 horas. Todos los rayos x fueron vistas laterales, y algunos rayos x anteroposteriores (ventrodorsales, VD) también fueron tomados para confirmar la posición de la forma de dosis en el estómago del perro.

Los exámenes radiográficos fueron desarrollados utilizando una unidad generadora de rayos x Transworld 360V (360 miliamperios y 125 kilovoltios de potencial). Los cartuchos de rayos x utilizados fueron Trimax 3M de 12 pares con una película (1416) ultradetalle 3M.

La configuración de exposición se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: configuración de exposición de máquina de rayos x para los dos perros

Perro	mA	KVP	MaS
Vista lateral Hans	150	70	8,3
Vista lateral gretel	150	68	
Vista VD Hans	150	82	10,1
Vista VD gretel	150	80	

Las esferas de polietileno impregnadas con bismuto (BIPS), como el nombre lo indica son esferas de polietileno que contienen bismuto y esta la hacen radio

opacas. Estas esferas fueron incorporadas en el GRD para estudio en perros. El sistema que contiene dos BIPS grandes fue seguido con rayos x en diferentes puntos de tiempo incluyendo 0, 0,5 h, 1, 2, 3, 6, 8, 9 y 24 horas. El sistema no estuvo presente en el estómago de uno de los perros a las 9 horas de experimentación. Los siguientes rayos x no fueron tomados hasta las 24 horas. De los dos BIPS, uno aún permaneció en el estómago, aunque el otro no se encontró en el intestino, indicando que el sistema lo había erosionado con la liberación de un BIPS. En el caso del segundo perro, ambos BIPS fueron encontrados en el intestino delgado a las 9 horas.

Las hebras radio opacas habían sido utilizadas en medicina veterinaria y cirugía, y piezas de estas hebras se incorporaron en el GRD. Estas hebras ayudaron no solo a rastrear la película sino también para ver la hidratación del gel.

Un estudio de placebo fue llevado a cabo en ambos perros. Las cápsulas con hebras radio opacas y lactosa fueron administradas a los perros bajo condiciones de hambre para estudiar los aspectos del vaciado gástrico de las hebras cuando no están en GRD. Los rayos x fueron

tomados a intervalos regulares. Estas hebras fueron iluminadas del estómago de los perros hacia el intestino delgado entre 2 y 3 horas.

La administración de dispositivo de retención gástrico que contenía hebras radio opacas a los perros fue también seguida con rayos x. El sistema permaneció en el estómago de los perros durante al menos 10 horas. Los rayos x tomados a las 24 horas demostraron la ausencia de hebras radio opacas bien sea en el estómago o en el intestino delgado. Los resultados de la administración de las hebras radio opacas que contenían GRD en los perros son presentadas en las figuras 19 y 20. Un total de 5 estudios fueron conducidos utilizando material radio opacos que contenían GRD. El sistema se encontró que permanecía en el estómago de los perros durante al menos 9 horas y se observó en 3 de nuestros estudios. Los rayos x tomados en o después de 7 horas de dosificación mostraron ausencia de alimento e el estómago y el alimento se encontró en el intestino. Sin embargo el GRD se encontró en el estómago. Esto indica que el GRD no afecta el paso de comida hacia el intestino y no se bloquea el esfínter pilórico por el GRD.

EJEMPLO 12

Esta sección se relaciona con la endoscopia para ensayos *in vivo* de los GRD en perros.

La endoscopia se utilizó para permitir la observación visual del hinchamiento en el estómago de los GRD hechos de acuerdo con el ejemplo 1A parte IV. Se utilizó un perro para este estudio. El animal no ingirió comidas durante 14-16 h antes de dosificación. El perro fue dosificado mientras estaba despierto. El animal se indujo con cetamina (259 mg) en combinación con diazepam (7,5 mg) dada intravenosamente. El animal se entubó con un tubo endotraqueal maniatado y mantenido bajo anestesia general con gas isoflurano oxígeno. Luego de conseguir un plano anestésico adecuado, se introdujo un endoscopio óptico de fibra flexible (135 cm de longitud; 9mm o.d) en la boca y el esófago y se guió al estómago. El GRD se monitoreo mediante una cámara unida al endoscopio, y el proceso de expansión se registró en cinta de video durante un periodo de 45 minutos.

El animal fue programado para un examen endoscopico y el procedimiento endoscopico fue bien tolerado. El

tiempo del procedimiento total, definido como el tiempo de inducción anestésica para extubación, fue de aproximadamente 1 h. El endoscopio se dirigió al estómago del animal. Las vistas endoscópicas mostraron la localización del GRD en el estómago. El GRD fue entonces monitoreado continuamente mediante la cámara endoscópica mediante un periodo de 45 minutos. La cubierta de cápsula disuelta en pocos minutos y el GRD fueron liberados. El hinchamiento del GRD ocurrió gradualmente durante un periodo de 30 minutos. Después de 45 minutos el gel hinchado se recuperó del estómago para estudiar su dimensión y compararlo con resultados *in Vitro*. El gel hinchado recuperado del estómago del perro alcanzó aproximadamente las mismas dimensiones ($2,8 \times 1,3 \times 0,8$) comparado con GRD similar inmerso en fluido gástrico^o simulado a 37°C ($3 \times 1,5 \times 1$). El GRD preparado se hincha a un tamaño considerable en el fluido gástrico en menos de 30 minutos y por lo tanto tiene una buena posibilidad de evitar la remoción de un estómago vacío mediante la onda casera.

EJEMPLO 13

La sección se relaciona con la administración de los GRD a humanos.

A. La administración de los GRD a sujetos humanos utilizando los GRD se hizo de acuerdo con el método del ejemplo 1A, sección IV.

Un bioestudio mezclado bajo condiciones de hambre alimentación se condujo en un sujeto para un dispositivo de retención gástrico que contiene 200 mg de amoxicilina o la tableta de amoxicilina de 200 mg sin el dispositivo. El sujeto se le solicitó no comer durante toda la noche en ambos estudios. Durante el estudio, bajo condiciones de hambre, se suministró el desayuno 2 horas después de osificación. En el estudio en estado alimentado, el sujeto recibió la forma de dosis con desayuno. El desayuno estándar un bagel plano, una onza de queso crema y 125 ml de jugo de fruta. Después de un periodo de hundimiento durante 48 horas, la alternativa se dio. Se recolectó orina a 0 h, 1 h, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 y 24 horas. Las muestras de orina fueron analizadas inmediatamente mediante HPLC.

~~000193~~
193

B. Administración de los GRD a sujetos humanos que utilizan los GRD hechos de acuerdo con el método del ejemplo 1B.

Fase I:

Seis sujetos saludables (4 machos y dos hembras) ingirieron una cápsula (IR) (Tratamiento A) o una cápsula (LGRD) (Tratamiento B) en un diseño mezclado aleatorio con un periodo de hundimiento de al menos una semana. Las cápsulas fueron ingeridas con 200 ml de agua. A todos los sujetos se les solicitó no comer durante al menos 10 horas antes del estudio y no se les permitió comida durante 3 horas después de la dosis.

Fase II:

Este estudio consistió de un tratamiento bajo condiciones de hambre, donde cada uno de los seis sujetos ingirió una cápsula (IGRD) (Tratamiento C).

Este estudio consistió también de un tratamiento bajo condiciones de hambre, donde cada uno de los seis sujetos ingirió una cápsula (SGRD) (Tratamiento D).

Ingredientes de la formulación

La riboflavina se seleccionó como el terapéutico (Sigma Chemicals, St. Louis, MO). Todas las formulaciones, bien sea en forma de GRD o en liberación inmediata que contenían 100 mg de riboflavina en forma de polvo fueron producidas en el Colegio de Farmacia, de la Universidad del Estado de Oregon, Corvallis, OR. Las formulaciones GRD se prepararon como se describió previamente

Las cápsulas utilizadas en el bioestudio

1. Cápsulas de liberación inmediata (IR): fueron cápsulas de tamaño "1" que contenían lactosa como el excipiente principal (200 mg) y 100 mg de la riboflavina previamente seca.
2. Las cápsulas GRD grandes (LGRD): fueron cápsulas de tamaño "000" llenadas con GRD seco que contenían 100 mg

de riboflavina. Las dimensiones del GRD incorporado antes de secado fueron 7* 1,5* 1 cm.

3. Las cápsulas GRD intermedias (IGRD): fueron cápsulas de tamaño "00" llenadas con GRD seco que contenían 100 mg de riboflavina. Las dimensiones del GRD incorporado antes de secado fue 5* 1,5* 1 cm.

Cápsulas GRD pequeñas (SGRD) fueron cápsulas de tamaño "0" llenadas con GRD seco que contenían 100 mg de riboflavina. Las dimensiones del GRD incorporado antes de secar fueron 3* 1,5* 1 cm.

EJEMPLO 14

Esta sección se relaciona con análisis HPLC de la excreción de la droga luego de administración de los GRD a sujetos humanos.

A. *análisis HPLC de muestras de orina del sujeto del ejemplo 13A.*

Estándar interno: acetaminofen o USP (1 mcg/ml).

Esta solución es relativamente estable cuando se almacena fría y bien protegida de luz directa.

Solución amortiguadora:

El amortiguador se preparó a agregar 100 ml de fosfato ácido de disodio 0,5 M en 350 ml de agua desionizada. El pH se ajustó a 6 con ácido cítrico 1 M. La solución resultante se llevó hasta 500 ml de volumen con agua desionizada. La preparación de la fase Móvil: 0,26 g de fosfato di ácido de potasio se agregó a 3800 ml de agua desionizada. Se agregaron 200 ml de etanol grado HPLC. La solución se filtró y para remover cualquier partícula y se agitó bajo vacío durante aproximadamente 20 minutos para remover las burbujas de aire.

Instrumento HPLC: Waters Intelligent Simple Processor (WISP™) 712, modulo de inyección de muestra automático para hasta 48 frascos de muestra para inyección sobre la columna.

Columna: Fase reversa C18, 25 cm, 5 micrómetros, 100^Å

Rainnin Microsorb-MV®

~~000187~~
197

Detector: Detector de absorbancia UV, modelo 440 con longitud de onda fija.

Muestra amortiguada: 2 ml de cada muestra de orina se agregaron a 2 ml de de amortiguador de pH 6. Esta solución es mezclada en vortice para asegurar el mezclado adecuado.

La muestra HPLC: 1ml de orina amortiguada se diluyó con 5 ml de agua desionizada. A 50 microlitros de esta mezcla diluida, se agregaron 40 microlitros de solución estándar interna en un tubo centrífugo plástico pequeño, La solución resultante fue mezclada en vértice para asegurar la mezcla. El frasco de muestra HPLC se ensambló y se tapó se ubicó en un auto inyector WISP™ para análisis HPLC. 20 microlitros de la muestra se inyectaron. Todos los otros parámetros para el HPLC se listan adelante.

Índice de flujo de fase móvil: 1,3 ml/minuto.

Longitud de onda de detección: 229nm

Tiempo de procesamiento: aproximadamente 23 minutos.

Generación de una curva estándar.

Una curva de calibración de amoxicilina se generó mediante el siguiente método: 0,03 g de trihidrato de amoxicilina se ubicaron en un recipiente volumétrico de 100 ml, se disolvió y se llevó hasta 100 ml con una mezcla 1:10 de orina libre de droga (blanco): agua demonizada. Esta se agitó a temperatura de cuarto durante aproximadamente 40 minutos para asegurar la disolución completa. Una serie de diluciones 1:1 se hizo con agua desionizada para obtener 6 muestras. Este proceso de dilución en serie dio como resultado unas series de muestras con un rango de concentraciones que se utilizaron para producir la curva de calibración. El método de preparación de la muestra para análisis HPLC fue como se dio previamente. Un total de 20 microlitros de cada muestra se inyectó,

B. Análisis HPLC de muestras de orina de los sujetos del 13B.

1) Reactivos para el ensayo HPLC:

Metanol (grado HPLC, Fisher Chemicals, NJ) fosfato monoácido de potasio (Fisher Chemicals, NJ), hidróxido de sodio (Mallinckrodt). El agua que se utilizó en este

procedimiento fue desionizada utilizando un Milli-Q Reagent Water System (Millipore, Bedford, MA, USA).

2) Método de ensayo de droga:

La columna fue una C_{18} microparticulada en fase reversa ($\square$ Bondapak C_{18} , a una partícula $10\mu\text{m}$, 30 cm por 4 mm, Waters Assoc., Assoc., Milford, MA, USA.). Precedida por un guardacartucho C^{18} (ODS, 4X3 mm, Phenomenax, CA, USA).

El procedimiento de ensayo siguió lo descrito por Smith. El elemento fue 0,01 M de KH_2PO_4 (pH5). Metanol (65:35) a un índice de flujo de 1,2 ml/min. La fase móvil se preparó al mezclar volúmenes exactos de metanol y solución de fosfato monobásico de potasio 0,01 ajustado a un Ph 5 con hidróxido de sodio 1 N y luego filtrada bajo vacío a través de un filtro de $0,2\mu\text{m}$. La fase móvil se desgasificó antes de uso. El detector fue un espectrofluorómetro de longitud de onda fija (Wilson Spectra/Glo Fluorómetro, Middleton, WI). La longitud de onda de excitación fue de 450 nm. El rango de longitud de onda del filtro de emisión fue de 520-650 nm. Las áreas

pico fueron determinadas con un integrador Shimadzu (C-R3A Cromatopac, Shimadzu Corp., Kuoto, Japón)

Otros instrumentos en el sistema HPLC incluyeron una bomba de suministro (Waters 550 Solvent Delivery System, Waters Associates, Milford, MA), un inyector de muestra automática (Waters WISP Model 712B, Waters Associates, Milford, MA).

3)Recolección de muestras de orina:

Sujetos que no comieron durante toda la noche, suministraron una muestra de orina tiempo 0 antes de dosificación, luego ingiriendo una formulación. Las muestras de orina fueron recolectadas en un recipiente de 16 onzas a 1, 2, 3, 46, 8, 10 12 y 24 horas por dosis. El volumen y tiempo venció en razón a que la ingestión de vitaminas se registró para cada muestra de orina y una porción se guardó para medición de concentración de vitamina.

4)Soluciones estándar:

} Soluciones de almacenamiento estándar de riboflavina fueron preparadas para contener 100µg/ml de estándar de

referencia mediante adición de 100 mg de riboflavina, previamente seca a 105°C durante 2 horas 750 ml de agua y 1,2 ml de ácido acético glacial a un recipiente de un litro, disuelta con calor, y diluyendo en volumen con agua. La solución de almacenamiento se diluyó con orina blanco para contener 1, 2, 4, 6, 8, 10, y 15 μ /ml de riboflavina. Todas las soluciones fueron protegidas de la luz. Estos estándares se inyectaron sobre la columna, el cromatograma se registró y las áreas pico se determinaron. El tiempo de retención de la riboflavina fue de aproximadamente 6 minutos.

Una curva estándar se construyó al graficar las áreas pico contra concentración de riboflavina en la orina. La sensibilidad del ensayo fue de 1 μ g/ml con relación lineal entre las áreas pico y las concentraciones de riboflavina de 1 a 10 μ g/ml ($R^2 = 0,9971$). Una curva estándar típica para riboflavina en orina es mostrada en la figura 29. La riboflavina endógena se tomó en cuenta al sustraer el área obtenida del análisis de la orina blanco o la muestra de orina tiempo 0 de todos los estándares y las muestras ensayadas.

5) Análisis de la muestra:

Aproximadamente 10 ml de orina se centrifugo a 4000 rpm durante 10 minutos. Una porción del supernadante (150 μ l) se transfirió al tubo PHLC y 50 μ l se inyectaron sobre la columna HPLC. La riboflavina se eluyó 6 minutos después de inyección.

EJEMPLO 15

Esta sección se relaciona con análisis farmacocinéticos de datos de HPLC.

Los datos de excreción de riboflavina fueron obtenidos como se subraya en el ejemplo 14B, secciones 1-5. Los tratamientos diferentes se compararon en términos de su recuperación urinaria de riboflavina durante las primeras 24 horas después de administración, recuperación 0-24, el índice de excreción urinaria máxima, R_{max} y el tiempo, T_{max} requerido para alcanzar R_{max} . Todos los parámetros se determinaron de las curvas de índice de excreción urinaria individual-tiempo, una gráfica del índice de excreción urinaria, contra el punto medio del intervalo de recolección de orina. La recuperación 0-24h

se determino de la curva de excreción de droga urinaria acumulada individual - tiempo, una gráfica que relaciona la droga acumulada excretada con el intervalo de tiempo de recolección.

EJEMPLO 16

Esta sección se relaciona con análisis estadísticos de los datos HPLC.

Los datos de excreción de riboflavina se obtuvieron como se subrayo en el Ejemplo 14B, secciones 1-5. Entre las diferencias de tratamiento en los parámetros farmacocinéticos se examinaron utilizando un ensayo test estudent utilizando de dos lados. El ensayo test student de dos lados en $\alpha = 0,05$ sobre la hipótesis nula $H_0: \mu_T - \mu_R = 0$ se desarrollaron sobre recuperación 0-24h. R_{max} y T_{max} para datos de recuperación urinaria. La aceptación de la hipótesis nula (H_0) indica que no hay suficiente evidencia para concluir que existe una diferencia significativa entre el parámetro medio de la formulación GRD y el parámetro medio correspondiente de la formulación de liberación inmediata; es decir, los parámetros son equivalentes. El rechazo de la hipótesis nula es una indicación fuerte de que los parámetros

ensayados de las dos formulaciones son significativamente diferentes.

EJEMPLO 17

Esta sección se relaciona con el desenvolvimiento de los datos de índice de excreción urinaria.

Las funciones de entrada desenvueltas de los datos de bioestudio se determinaron utilizando soporte lógico de ordenador PCDCON por Williams Gillespie. El desenvolvimiento genera una función de entrada (cantidad acumulada disuelta in vivo contra tiempo) de una respuesta de entrada y la función de respuesta de impulso característico de las drogas. La entrada de la droga acumulada durante el tiempo predicho mediante el desenvolvimiento se utilizó para determinar el tiempo de retención gástrico de los GRDs de diferentes tamaños. El tiempo de retención gástrica se calculó de la curva desenvuelta como el tiempo observado cuando la absorción se detiene. La respuesta de entrada utilizada fue el índice de excreción urinaria de riboflavina de las diferentes formulaciones (dU/dt), ante la respuesta de impulso utilizada fue una constante de el índice de

eliminación derivado de la literatura determinado de una dosis de bolo intravenoso de riboflavina.

EJEMPLO 18

Esta sección se relaciona con absorción de droga por sujetos humanos de GRD

A. Excreción de amoxicilina seguida por la administración de los GRD a un sujeto como se subrayo en el ejemplo 13A y análisis como se subrayo en el ejemplo 14A.

La amoxicilina (un antibiótico de β -lactama) incorporado en el GRD en forma de una tableta ovalada se ensayo para su biodisponibilidad. La elevación de la concentración de β -lactama demuestra muerte bacterial creciente, solamente hasta el punto finito que tiende ser aproximadamente cuatro veces la concentración inhibitoria mínima (MIC), que se puede denominar como concentración terapéutica. La elevación adicional no esta asociada con la potencia bactericida incrementada (18, por ejemplo, MIC para Strep. Pneumococci es 0,02 mcg/ml y la concentración terapéutica es de 0,08 mcg/ml). Existe una

correlación directa entre el tiempo en que concentraciones de antibiótico Dem. β -lactama son mantenidas por encima de la concentración terapéutica y las acciones clínicas. El recrecimiento bacterial ocurre rápidamente después de que estas concentraciones caen por debajo del MIC bacterial. Por lo tanto un régimen de dosis para cada β -lactama individual debe ser para evitar que los intervalos libres de droga entre dosis sean suficientemente largos para los patógenos bacteriales para que reanuden el crecimiento.

La amoxicilina tiene un muy corto periodo de vida medio de aproximadamente una hora y una "ventana de absorción" luego de la administración oral. La droga es bien absorbida en el duodeno y el yeyuno, pero la absorción se disminuye en el íleon es dependiente del índice. La absorción es muy pobre en todas las regiones colonicas. Por lo tanto, utilizando los GRD para suministrar antibióticos de β -lactama, tal como amoxicilina se expandiría el tiempo durante el MIC in vivo en relación con las formulaciones IR regulares. La biodisponibilidad también se mejoraría como la cantidad de droga que alcanza el sitio de absorción se prolonga

durante un periodo de tiempo y evita así la saturación de ese sitio.

Cuando se administra la amoxicilina el sujeto del ejemplo 13A bajo condiciones de hambre, y se analiza de acuerdo con el método 14A, se encontró un incremento del 30% en el área bajo la curva de índice de excreción (AUC) para que la droga incorporada en GRD se encontrara cuando se comparara con la ausencia del GRD. Los índices de excreción máxima (T_{max}) fueron 34,2 mg/hr en ausencia de GRD y 29,0 mg/hr en presencia de GRD y esos valores no fueron significativamente diferentes. Los valores de T_{max} fueron idénticos para ambos. Las biodisponibilidades comparativas de las dos formulaciones se ilustran en la figura 21.

El estudio llevado a cabo bajo condiciones de alimentación no mostró ninguna diferencia significativa en el AUC o el C_{max} . Sin embargo el T_{max} para el GRD se cambió a la derecha comparado con aquel en ausencia de GRD. El T_{max} para el GRD se encontró que era de 4 horas, mientras que, este era de 2 horas en ausencia de GRD. Las biodisponibilidades para las dos formulaciones bajo condiciones de alimentación son dadas en la figura 22.

Estos resultados con amoxicilina son consistentes en comida que hace lento el suministro de droga desde el estomago al intestino cuando el sujeto se alimenta, y el GRD que hace lento el suministro de droga al intestino cuando el sujeto tiene hambre. Adicionalmente, el alimento no influencia adversamente la liberación de droga proveniente del GRD.

B. Excreción de riboflavina luego de la administración de los GRD a un sujeto como se subrayo en el ejemplo 13B y el análisis como se subrayo en el ejemplo 14B, secciones 1-5 y ejemplos 15, 16 y 17.

Los datos de excreción de droga urinaria se puede utilizar para utilizar la biodisponibilidad porque la cantidad acumulada de droga excretada en la orina esta directamente relacionada con la cantidad de droga total absorbida y luego excretada a través de un proceso de eliminación de primer orden. Con el fin de obtener estimados validos, la droga se debe excretar en cantidades significativas en la orina y muestras completas de orina se deben recolectar.

La determinación del tamaño de separación para el vaciado gástrico del GRD bajo condiciones de hambre fue una meta de este bioestudio. La absorción de la fracción relativa de riboflavina proveniente de diferentes formulaciones se evaluó de los datos de excreción urinaria. Los parámetros farmacocinéticos medios para los diferentes tratamientos son mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 6

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 MG en relación intermedia de cápsulas de GRD para voluntarios con hambre

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (MG)	5,33±1,74	4.09±1,67	9,3±5,27	17,35±9,7
Índice de excreción urinaria máx. (MG/h)	136±0,42	1,14±0,59	2,05±0,99	2,52±0,98
Tiempo de índice de excreción max	2,5±0,6	2,33±0,97	3,25±1,1	5,08±2,4

(h)				
Tiempo de residencia medio (h)	4,73±0,83	5,98±1,06	5,27±1,7	6,99±1,18

Los datos son valores medios $\pm$ SE.

Los parámetros farmacocinéticos individuales para cada sujeto para los cuatro tratamientos son mostrados en las tablas 7-12 adelante.

La figura 23 muestra el valor medio mayor para la recuperación 0-24h que fue observada para la cápsula del LGRD, luego por la cápsula IGRD, la cápsula IR y la SGRD. La recuperación media 0-24h estimada de la cápsula del LGRD (17, 3 mg) se determinó por ser 225% mayor y estadísticamente significativa ($P < 0.05$) diferente con relación a la media de la cápsula IR (5,33 mg). La recuperación media 0-24h se estima de la cápsula SGRD (4,09 mg) fue menos pero no estadísticamente significativa ($P < 0,05$) diferente con relación a la media de la cápsula Ir (5,33 mg). La recuperación media 0-24h estimada de la cápsula IGRD (9,3 mg) fue mayor pero no significativamente diferente de la cápsula IR. Esto se

podría ver al prolongado tiempo de residencia gástrico del dispositivo en solo algunos de los voluntarios (sujetos 1 y 2 tuvieron recuperación urinaria significativamente mayor 0-24h de las cápsulas IGRD cuando se compararon con la cápsula IR).

La comparación estadística de los parámetros R_{max} y T_{max} también indica una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre los resultados de la cápsula LGRD ($2,5 \pm 0,98$ mg/h y $5,08 \pm 2,4$ hr respectivamente) y la cápsula IR ($1,36 \pm 0,4$ mg/h y $2,5 \pm 0,63$ hr respectivamente). Los parámetros R_{max} y T_{max} de cápsulas IGRD y SGRD no fueron significativamente diferentes de la cápsula (IR). Estos resultados se muestran en la figura 24.

La biodisponibilidad mejorada de riboflavina de la cápsula LGRD (recuperación urinaria fue más del triple que la medida después de la administración de la cápsula IR) obtenida en este estudio sugiere que el dispositivo fue retenido en el estomago. El LGRD permaneció en el estomago durante tiempo suficiente para disminuir la liberación de su contenido de vitamina y consecuentemente la vitamina liberada paso gradualmente a través de la ventana de absorción y fue absorbida más eficientemente.

La administración de la cápsula SGRD de otra parte, dio como resultado la reducción de la absorción de riboflavina cuando se comparó con la cápsula IR. Esto podría leerse al tamaño pequeño del dispositivo que fue vaciado del estomago en la actividad de contracción migratoria bioeléctrica de la fase III con relativamente poca droga liberada. Una vez que el dispositivito pasa a la ventana de absorción, ninguna absorción tiene lugar.

La figura 25 muestra la cantidad acumulada de droga absorbida contra el tiempo desenvuelto de los datos de bioestudio para la cápsulas IR, SGRD, IGRD y LGRD. La absorción continúa hasta por 15 horas para la cápsula LGRD antes de que esta parara. Esto puede indicar que el LGRD permaneció en el estomago y disminuyo la liberación de la droga durante aproximadamente 15 horas. La absorción de la cápsula IGRD de otra parte, continua durante aproximadamente 9 horas antes de que esta se volviera constante indicando que el dispositivo no permanecía suficiente tiempo en el estomago para liberar todo su contenido de droga. La absorción de la cápsula SGRD continuo solo durante 3 horas indicando que el dispositivo se vació del estomago mediante la onda de

~~000213~~
213

hogar (debido a su tamaño pequeño) tan rápidamente como la dosis de IR.

Estos resultados indican que el tiempo de residencia gástrico de los sistemas hinchables tales como los GRD que contienen drogas diferentes con sitios de absorción limitados se pueden evaluar al comparar la biodisponibilidad de la droga como se determinó mediante la medición del AUC o la recuperación urinaria después de la administración del sistema hinchable y un sistema de liberación inmediata que contenía la misma cantidad de droga.

Tabla 7

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 mg en liberación inmediata de cápsulas de GRD al sujeto 1

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	8,001	6,0	17,92	33,75
Índice de excreción urinaria	1,93	1,94	2,27	4,06

máxima (mg/h)				
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	2,5	3,5	5	9
Tiempo de residencia medio (h)	4,08	5,421	6,49	7,59

Tabla 8

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 mg en liberación inmediata o cápsulas de GRD al sujeto 2

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	4,67	5,57	12,87	23,89
Índice de excreción urinaria máxima (mg/h)	1,44	0,95	2,82	2,05
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	1,5	2,5	5	11
Tiempo de residencia medio (h)	3,40	7,52	5,90	8,70

Tabla 9

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 mg en liberación inmediata de cápsulas de GRD al sujeto 3:

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	6,3	3,89	6,86	14,12
Índice de excreción urinaria máxima (mg/h)	1,26	1,62	2,64	2,46
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	2,5	1,5	1,5	3,5
Tiempo de residencia medio (h)	5,61	4,38	3,17	

Tabla 10

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 mg en liberación inmediata de cápsulas de GRD al sujeto 4:

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	3,47	4,34	6,51	12,50
Índice de excreción urinaria máxima (mg/h)	0,91	1,34	1,52	1,55
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	3,5	3,5	3,5	7
Tiempo de residencia medio (h)	4,91	6,13	5,01	7,13

Tabla 11

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de administración oral de 100 mg en liberación inmediata o cápsulas de GRD al sujeto 5:

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	3,63	1,30	3,11	6,46
Índice de excreción urinaria máxima (mg/h)	0,907	0,43	0,42	1,4
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	2,5	1,5	2,5	2,5
Tiempo de residencia medio (h)	5,33	5,86	7,55	5,55

Tabla 12

Parámetros farmacocinéticos de riboflavina después de
administración oral de 100 mg en liberación inmediata o
cápsulas de GRD al sujeto 6:

Tratamientos

	(IR)	(SGRD)	(IGRD)	(LGRD)
Recuperación De 0- 24 h (mg)	5,96	3,45	8,81	13,53
Índice de excreción urinaria máxima (mg/h)	1,77	0,58	1,88	3,06
Tiempo máximo de índice de excreción urinaria (h)	2,5	1,5	3,5	5
Tiempo de residencia medio (h)	5,06	6,62	3,53	7,28

EJEMPLO 19

Esta sección se relaciona con la producción de un
dispositivo de retención gástrico que contiene
hidroclorotiazida.

Todos los ingredientes y moldes se prepararon (se utilizó
un recipiente de forma rectangular 1*1,5*7,5 que puede
resistir la solución caliente). XG (goma xantano) y LBG

(goma de semilla de acacia) se pesaron hasta 0,75 g cada uno y se mezclaron bien juntos antes de que la mezcla se disolviera en agua desionizada (DIW) 100 ml. llos fueron entonces distribuidos en DIW muy bien y dejados hinchar durante 3 a 4 horas.

Una solución de espuma separada se preparó:

- Se calentaron 25 ml de agua desionizada (aproximadamente 26 ml para compensar la evaporación) y se disolvieron 0,125 g de SLS (laurel sulfato de sodio), y luego se suspendieron 0,075 g de Carbopol aunque agitando con un agitador magnético. L a agitación continuo durante aproximadamente 3 horas.
- Después de 3 horas se ajusto el pH con Neutro (muy pequeña cantidad) de 7 a 7,5 (cambio de papel de pH: caqui a color verde oscuro), y luego se puso un beaker de la solución de espuma en un baño de hielo-agua para asentar la espuma. (El excipiente o ingrediente que se utiliza es neutro para ajustar el pH de la solución de Carbopol y hacer que la solución se vuelva muy espesa. Otros neutralizantes alcalinos se pueden utilizar).

- Calentada la solución de la etapa 1 anterior y agitada prendida y apagada y mientras tanto agitada la solución de espuma de la etapa 3 anterior con un agitador magnético a la velocidad mayor.
- Calentar la solución de goma hasta que esta alcance 80°C y luego agregar 5,5 ml PEG400 y agitar durante 10 segundos.
- Remover al agitador magnético de la solución de goma y verter la espuma en la solución de goma con una espátula y mezclarla junto con la espátula.
- Verter la mezcla de goma/espuma en cada molde y llenarlo hasta aproximadamente la mitad y luego agregar los glóbulos de droga y llenar el resto del molde con la mezcla de goma/espuma luego mezclarlos rápidamente antes de que el enfriamiento y gelificación ocurran de tal forma que los glóbulos de droga sean homogéneamente distribuidos.
- Permitirle solidificar a temperatura de cuarto durante aproximadamente 2 a 4 horas.
- Poner el gel enfriado en el refrigerador y dejarlo [usualmente más de 10 horas (toda la noche) pero son aceptables tiempos variables por conveniencia].

~~000221~~
220

- Tomar cada gel fuera del recipiente y ubicarlo en un laminado de cera o plástico.
- Secar los geles en un horno al vacío en un laboratorio a 53°C durante 4,5 a 5 horas. El vacío exacto, temperatura y tiempo de secado son todos variables dependientes del equipo disponible. Las condiciones tienen buenos resultados utilizando un vacío de agua.

EJEMPLO 20

Esta sección contiene la producción de una formulación de liberación sostenida de hidroclortiazida.

1. Esferas de azúcar de malla tamaño 18 con 20 fueron puestas en capas con suspensión de hidroclortiazida. La suspensión se preparó al suspender 9 gramos de PVP (Povidona K-30), 3 gramos de Klucel® (HPC) 3 g (ambos utilizados como ligadores) 40 g de HCTZ en 100 ml de agua desionizada a temperatura ambiente de cuarto durante toda la noche.

2. El estratificado fue desarrollado en una cámara de recubrimiento por rociado, columna Wuster, rociando de fondo.

Tabla 13: Condiciones para el recubrimiento por rociado

	Unidad
Temperatura de entrada (°C)	55-60
Presión de aire (psi)	18
Boquilla para secar estratificado (mm)	1,0
Boquilla para recubrimiento de liberación sostenido (mm)	1,0

3. Las esferas estratificadas HCTZ fueron recubiertas con suspensión de mezcla de Surelease y Opadry. Las esferas estratificadas de droga de 100 g fueron recubiertas con la suspensión de 1 g de Opadry y 8,06 g de Surelease en 10 ml de agua desionizada. El porcentaje total de recubrimiento aplicado sobre las esferas estratificadas HCTZ fue el 3% que consistió de 66% de Surelease y 33% de Opadry.

~~000222~~
222

4. Después de que el estratificado estuvo completo, las esferas se secaron en la cámara durante aproximadamente 30 minutos.

EJEMPLO 21

Esta sección se relaciona con la administración de los GRD que contiene hidroclorotiazida a sujetos humanos. Dos formulaciones para hidroclorotiazida (una formulación de liberación inmediata (IR) y un dispositivo de retención gástrico (GRD)) que contiene formulaciones de liberación sostenida (SR) fueron administrados en el bioestudio (estudio de biodisponibilidad). Una tableta comercial que contiene 50 mg de HCTZ se utilizó como un control IR, y glóbulos recubiertos por rociado equivalentes a 50 mg de HCTZ se formularon para SR en el laboratorio. El proceso de formulación SR se describió anteriormente. El bioestudio se desarrollo para evaluar la biodisponibilidad así como también las farmacodinámicas del HPLC de un GRD comparado con aquellos de un IR.

Las concentraciones monitoreadas de hidroclorotiazida en la orina de voluntarios adultos saludables permitieron la comparación de la biodisponibilidad relativa de hidroclorotiazida de la formulación GRD y de una tableta convencional. La participación involucró al menos dos capas para cada tratamiento por al menos un periodo de 72 horas de arrastre entre dosis. Un IR fue dado una vez y el GRD se repitió dos veces para ensayar la reproducibilidad de la nueva forma de dosis, GRD. Una dosis de 50 mg de lo que fue escogido para el estudio porque estaba en el rango de la dosis recomendada del PDR (Physician's Desk Referentes) y produjo concentraciones suficientemente altas para hacer eficiente el análisis HPLC. Seis sujetos participaron en el estudio, 4 machos saludables y 2 hembras saludables. Ellas no les fue permitido ningún alimento o bebida que contuviera cafeína, ni alcohol u otras medicaciones. Los fumadores y los vegetarianos no estuvieron incluidos. Los sujetos estuvieron hambrientos durante toda la noche y al menos 2 horas luego de la dosis. Ellos vaciaron su vejiga antes de recibir una dosis simple de hidroclorotiazida en cada estudio y tomo la dosis con 12 bolsas de agua. Después de dosificar, los sujetos recibieron un conjunto de recipientes en los

cuales recolectar su orina y un programador sobre el cual registrar el tiempo de orinada. Los sujetos recolectaron toda la orina durante un periodo de 24 horas después de la administración oral de las formulaciones. Las muestras de orina fueron recolectadas durante el periodo den 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-24, 24-36, y 36-48 horas. Las muestra de orina se refrigeraron hasta que se entregaron al investigador. El volumen de la orina recolectado se midió con el fin de calcular la cantidad total de droga recuperada. Un método modificado para el ensayo de HPLC (de Cromatografía Líquida de Alto Desempeño) de Papayodannis et al. (1998) se utilizó para analizar pequeñas porciones de muestras de orina para el contenido de droga.

EJEMPLO 22

Esta sección se relaciona con el análisis de parámetros farmacocinéticos y datos de salida de orina luego de la administración de los GRD que contienen hidroclorotiazida.

Los GRD que contienen la droga, hidroclorotiazida, fueron administrados a sujetos humanos como se subraya en el

ejemplo 21. Los parámetros farmacocinéticos promedio para cada tratamiento bajo condiciones de hambre se suministran en la siguiente tabla 14 y la figura 26 muestra la cantidad acumulada de la droga excretada vs tiempo. La eliminación de la vida media ($T_{1/2}$) fue aproximadamente 7 horas. Los valores de A_{0-36} se compararon para análisis estadístico porque no fue posible obtener el valor en 48 horas para un IR de un sujeto debido a la corta vida media.

EJEMPLO 23

Esta sección se relaciona con los efectos de la administración de GRD de hidroclorotiazida a sujetos hambrientos.

Los GRD que contiene la droga, hidroclorotiazida, fueron administrados a los sujetos humanos como se subraya en el ejemplo 21 y los parámetros farmacocinéticos promedio para cada tratamiento fueron analizados como se subraya en el ejemplo 23. El A_{0-36h} medio del IR (33,3 mg, 66,6%) se encontró ser significativamente ($P < 0,05$) con relación a aquel del GRD (37 mg, 75,4%) en condiciones de hambre, aunque la

~~000228~~
226

diferencia es menor del 10%. Una diferencia menor del 20% se considera generalmente como insignificante de por la guía FDA BA/BE. De la figura 26 en la tabla 14, los valores medios de la droga total absorbida y recolectada en la orina fueron equivalentes, (A_{0-48}) fueron 38,12 mg (76,2%) y 38,95 mg (77,9%) par IR y GRD en condiciones de hambre, respectivamente. El A_{0-48} se basó en asumir el 50% de la dosis absorbida aparecía intacta en la orina. Así, el GRD dio como resultado esencialmente la misma cantidad de droga siendo absorbida de un IR de hasta 48 horas en sujetos hambrientos. Sin embargo, los efectos de la excreción urinaria fueron sorprendentemente muy diferentes.

Tabla 14: Parámetros farmacocinéticos y datos de salida
urinaria para IR:

AVG (IR)							
Punto de tiempo medio	Índice de excreción (mg/hr)	Vol/ tiempo	Amt.Cum	Vol.Cum (ml)	Toma de agua (ml)	Toma de agua/hr	Índice de salida/ entrada
0,5	2,109834	270,3333	2,109834	257,5	355	355	0,725352113
1,5	3,94137	363,4618	5,860838	628,33	710	355	0,884976526
2,5	4,838802	311,3587	10,61732	940	1098,33333	388,33333	0,855842185
3,5	3,587672	310,75	14,43554	1204,67	1486,66667	388,333333	0,855842185
5	1,44891	323,8361	17,30009	1856,6	1866	189,666667	0,994962487
7	1,59156	284,3054	20,60636	2281,33	2398,33333	266,166667	0,951216122
9	1,017416	206,9508	22,53981	2628	3023,33333	312,5	0,86923925
11	0,816937	145,1	24,34742	3006,33	3496,66667	236,666667	0,859771211

~~000227~~
227

18	0,489007	108,4572	29,01896	4535	4315,83333	68,2638889	1,050782004
30	0,316279	79,62282	33,26785	5560,83	5617,5	108,472222	0,989912476
42	0,204944	81,23696	38,12199	6068,67	6013,33333	32,9861111	1,009201774

AVG (GRD)

Punto de tiempo medio	índice de excreción (mg/hr)	Vol/ tiempo	Amt.Cum	Vol.Cum (ml)	Toma de agua (ml)	Toma de agua/hr	índice de salida/ entrada
0,5	0,438872	214,8434	0,483118	200,556	355	355	0,564945227
1,5	1,155346	379,355	1,708467	529,273	603,75	248,75	0,876642198
2,5	1,86002	367,5	3,304097	942,909	916,818182	313,068182	1,028458106
3,5	2,195914	390,6247	5,698541	1311,55	1254,58333	337,765152	1,045403219
5	2,46914	356,0098	10,43505	1927,67	1820,45455	282,935606	1,05889305
7	2,151739	317,013	14,18478	2592,25	2484,16667	331,856061	1,04350889
9	1,627401	264,23	17,92668	2975,18	3062,91667	289,375	0,971355783
11	1,552815	276,3023	21,32656	3598,92	3612,08333	274,583333	0,996354828
13,5	1,144381	214,9586	24,04238	4217,29	4307,29167	231,736111	0,9791052
18	0,79889	114,8045	31,00009	5003,18	4972,91667	73,9583333	1,006085996
30	0,487425	100,6936	37,71256	6378,5	6481,66667	125,729167	0,984083312
42	0,265091	93,9158	38,95911	7466,78	7380	74,8611111	1,011758506

La Figura 27 muestra que, como se espero, un índice de excreción máximo mayor de droga (R_{max}) ocurrió en un tiempo anterior (T_{max}) de la cápsula de liberación inmediata (IR) que de la nueva formulación (GRD) (4,84 mg/hr a 2,5 hr vs 2,5 mg/hr a 5 horas)

EJEMPLO 24

Esta sección se relaciona con el perfil para HCTZ - 50 mg durante 48 en horas en sujetos con hambre.

Los GRD que contiene la droga hidroclorotiazida, le fue administrado a sujetos humanos como se subrayo en el ejemplo 21 y los parámetros farmacocinéticos promedio para cada tratamiento fueron analizados como se subrayo en el ejemplo 23. La cantidad acumulada de HCTZ-50 mg vs. Tiempo se analizo como se subrayo en el ejemplo 23. C_{max} y T_{max} es 4,84 y 2,46 (mg/ml), y 2,5 y 5 (hr) para IR y GRD, respectivamente. $T_{1/2}$ es 7 horas.

El índice de producción de orina fue similar en ambos IR y GRD hasta 10 horas por dosis. Esto es muy inesperado en razón a que la cantidad de droga absorbida y las concentraciones de droga en el cuerpo son menores de el GRD revelado aquí comparado con la cápsula IR comercial. Y, la diuresis inició disminuyendo para las cápsulas IR después de 10 horas mientras que la cantidad

alta de diuresis se mantuvo para GRD durante un periodo de tiempo más largo.

La cantidad inicial de tiempo de diuresis es sorprendente en razón a que se absorbió menos droga inicialmente del GRD ($R_{\max}$ 4,8 ($\mu\text{g/ml}$) a $t_{\max}$, 2,5 horas y 2,5 ($\mu\text{g/ml}$) a $t_{\max}$, 5 horas en condiciones de hambre para IR y GRD, respectivamente) lo que ahora enseña que menos droga puede ser más efectiva lo cual no es común para las drogas. De hecho, si . menos cantidad de droga se introduce, menos efecto es esperado pero el efecto opuesto ocurrió con este nuevo GRD y el diurético.

También se observó claramente que el efecto de la droga sobre la producción de orina del GRD fue continua hasta aproximadamente 15 horas (ver datos suministrados en la tabla anterior). De la figura 28 se estudio una comparación entre producción de orina y toma de agua, y entre el índice de producción de orina y toma de agua y la cantidad acumulada de salida de orina de hidroclorotiazida tanto en IR con en GRD es consistente con la toma de agua.

~~000233~~
230

Incrementando la excreción del fluido del cuerpo en sujetos saludables, normales se estimó la toma de agua. La cantidad total de producción de orina fue mayor de la dosis misma en el GRD comparado con el IR lo cual se puede atribuir a la toma de droga prolongada del GRD seguida por una cantidad creciente de retroalimentación de toma de agua para compensar el efecto de la droga creciente inesperado.

Este efecto creciente total también es sorprendente (además del mayor efecto inicial con una entrada de droga más pequeña discutida anteriormente) en razón a que es bien conocido que con el fin de incrementar el efecto diurético es necesario incrementar la dosis de droga. De hecho, la mayoría de las curvas de respuesta de droga son log-lineales lo que significa que usualmente un incremento en el efecto es menos (porcentaje más pequeño) que el incremento en dosis después de que el umbral de respuesta inicial se cruza. Pero, en este caso la biodisponibilidad de la droga bajo condiciones de hambre fue esencialmente igual pero el efecto diurético se incrementó un 27% como se muestra en la figura 38 y la tabla suministrada anteriormente.

Los resultados de este estudio de biodisponibilidad de hidroclorotiazida establece que el dispositivo se retuvo lo suficiente para liberar toda o la mayoría de la droga en el estomago, pero también que la forma de dosis controló la liberación de la droga para prolongar el efecto de la droga. Así, el GRD es un dispositivo excelente para administrar hidroclorotiazida así como también otros diuréticos que exhiben sitios de absorción limitados en la parte superior del intestino. Esta forma de dosis puede mejorar el cuidado del paciente al evitar concentraciones con un pico alto de droga que puede inducir efectos colaterales indeseables (ver información de efectos colaterales adelante), incrementar el efecto de la droga por dosis administrada y lograr el efecto prolongado de la droga.

EJEMPLO 25

Esta sección se relaciona con los efectos colaterales en sujetos humanos luego de la administración de hidroclorotiazida en GRD.

Los GRD que contiene la droga, hidroclorotiazida, se administro a sujetos humanos, como se subrayo en el

ejemplo 21, y luego se reportaron los siguientes efectos colaterales:

- Tres de 7 sujetos reportaron efectos colaterales de una forma de dosis IR entre 4 y 6 horas por dosis.
- Las reacciones adversas reportadas fueron dolor de cabeza severo o moderado, deshidratación, y fatiga
- Un sujeto no continuó en el estudio debido a dolor de cabeza severo, deshidratación, y fatiga.
- Ninguna reacciones adversas reportaron de la misma dosis de hidriclorotiazida en un GRD.
- Los sujetos fueron animados a beber más agua después del primer estudio con un IR debido a la concientización de la consecuencia de deshidratación del HCTZ.

Será evidente que los detalles precisos de los métodos descritos se pueden variar o modificar sin apartarse del espíritu de la invención descrita. Nosotros reivindicamos todas las tales modificaciones y variaciones que caben dentro del alcance del espíritu de las reivindicaciones de adelante.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de retención gástrico que comprende un gel formado de un polisacárido, el dispositivo está formado de un tamaño adecuado para administración a un sujeto.

2. El dispositivo de la retención gástrico de la reivindicación 1 que tiene un recubrimiento aplicado a una superficie exterior de esta o guardado dentro de una cápsula ingerible.

3. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 2 donde el recubrimiento o cápsula es erosionable por el fluido gástrico.

4. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 2 donde el recubrimiento o cápsula es un recubrimiento entérico.

5. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 donde el polisacárido comprende goma de xantano.

6. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 donde el polisacárido comprende, de semilla de acacia.

7. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 donde el polisacárido comprende una mezcla de goma xantano y goma de semilla de acacia.

8. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 que además comprende un material seleccionado del grupo que consiste de clasificador, y un ajustador de pH, un ajustador de motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico, un agente para imágenes, un agente de expansión, un tensoactivo, y mezclas de estos.

9. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 comprimido a un tamaño adecuado para administración oral.

10. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 donde la administración comprende administración oral, administración rectal,

administración vaginal, administración nasal, o administración en la cavidad oral.

11. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 que se expande luego de administración y en donde, luego de expansión, el dispositivo es un cubo, un cono, un cilindro una pirámide, una esfera, una columna, o un paralelepípedo.

12. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnóstico terapéutico se selecciona del grupo que consiste de ácidos nucleicos, proteínas, y combinaciones de estos.

13. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 1 que además comprende un material seleccionado del grupo que consiste de agentes adjuntos de AIDS,. Preparaciones para el abuso del alcohol, agentes para el manejo de la enfermedad de alzheimer, agentes terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsionantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antidotos, agentes terapéuticos antifibrosis,

antifungosos, antihistamínicos, antihipertensivos,
agentes anti-infecciosos, antimicrobiales,
antineoplásticos, antisicóticos, agentes
antiparquinsionanos, agentes antirreumáticos,
estimulantes del apetito, supresores del apetito,
modificadores de la respuesta biológica, biológicos,
modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo
de los huesos agentes cardioprotectores, agentes
cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso
central, inhibidores de colinesteraza, contraceptivos,
agentes manejadores de la fibrosis cística, desodorantes,
diagnósticos, suplementos de dieta, diuréticos, agonistas
receptores de dopamina, agentes del manejo de
endometriosis, enzimas, terapéuticos para la disfunción
eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales,
agentes para el manejo de la enfermedad de Gaucher,
preparaciones para la gota, remedios homeopáticos,
hormonas, agentes para el manejo de hipercalcemia,
hipnóticos, agentes para el manejo de hipocalcemia,
inmunomoduladores, inmunosupersivos, resinas
intercambiadoras de ión, agentes para el manejo de la
deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de célula
mastil, preparaciones para migraña, productos para
enfermedad de movimiento, agentes para el manejo de

esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes para la desintoxicación narcótica, narcóticos, análogos de nucleosido, drogas anti-inflamatorias no esteroides, agentes para el manejo de la obesidad, preparaciones para osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, ligadores de fosfato, agentes para porfilia, agentes psicoterapéuticos, agentes radio opacos, cicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes para el manejo de células falsiforme, ayudas para la cesación de fumar, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, simpatomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparaciones para temor, agentes para el tracto urinario, preparaciones vaginales, vasodilatadores, agentes para el vértigo, agentes para la pérdida de peso, agentes para el manejo de la enfermedad de Wilson, y ,mezclas de estos.

14. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico se suministra por medio de una tableta, cápsula, polvo, glóbulo, pelmazo, gránulos, dispersión sólida, o combinaciones de estos.

15. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico es más soluble en fluido gástrico que en fluido intestinal.

16. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico es más soluble en fluido intestinal que en fluido gástrico.

17. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico se absorbe mejor dentro del intestino delgado que dentro del intestino grueso.

18. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico se absorbe mejor dentro del estómago que dentro de los intestinos

19. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnostico o terapéutico se absorbe mejor dentro de los intestinos que dentro del estómago.

20. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 8 donde el agente de diagnóstico o terapéutico es sulfato de abacavir, sulfato de avacabir /lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurium, dipropionato de beclometasona, valerato de berlactona betametasona, clorhidrato de bupropion, clorhidrato de bupropion SR, carvedilol, acetato de caspofungin, cefazolin, ceftazidima, cefuroxima, (no sulfato), clorambucil, clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina, besilato de cisatracurium, propionato de clobetasol, cotrimoxazol, palmitato de colfosceril, sulfato de dextroamfetamie, digoxin, maleato de enalapril, epoprostenol, esomepraxol magnesio, propionato de fluticasona, furosemida, hidroc lorotiazida/triamtereno, lamivudina, lamotrigina, carbonato de litio, losartan potasio, melfalan, mercaptopurina, mesalazina, crema de mupirocin calcio, nabumetona, naratriptan, omeprazol, clorhidrato de ondansetron, ovino, nitrato de oxiconazol, clorhidrato de paroxetina, proclorperazina, clorhidrato

de prociclidina, pirimetamina, citrato de ranitidina bismuto, clorhidrato de ranitidina, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de fluticasona, ticarcilin disodio estéril/clavulanato potasio, sinvastatina, espironolactona, cloruro de succinilcolina, sumatriptano, tioguanina, tirofiban HCL, clorhidrato de topotecan, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoroperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudeina o lamivudina, o mezclas de estos.

21. Un dispositivo de retención gástrico, que comprende un dispositivo comprimido que, luego de la ingestión por un sujeto, se expande suficientemente, y es suficientemente robusto luego de la expansión, para precluir el paso del dispositivo a través del píloro del sujeto durante un tiempo predeterminado de hasta 24 horas aunque aún permitiendo que la comida pase.

22. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 21, que comprende además un agente terapéutico o de diagnostico que es absorbido más gástricamente que intestinalmente.

23. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 21 que tiene un coeficiente en expansión de al menos 3,0.

24. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 21 que tiene un coeficiente de expansión de al menos 6,0.

25. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 21 que tiene un coeficiente de expansión de al menos 8,0

26. El dispositivo de retención gástrico formado de una mezcla que comprende un azúcar, un polisacárido, o combinaciones de estos.

27. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 1 donde el gel es un gel térmicamente inducido.

28. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 1 donde el gel es un gel químicamente inducido

29. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 1 y que comprende además hidroclorotiazida, ranitidina HCL, o amoxicilina.

30. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 21 y que comprende además hidroclorotiazida, ranitidina HCL, o amoxicilina.

31. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 21 que comprende además enzimas y ayudas para la erosión del recubrimiento, cápsula o dispositivo luego de la ingestión del dispositivo.

32 dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 21 que comprende:

Un dispositivo comprimido que, luego de la ingestión por un sujeto, se expande suficientemente, y es suficientemente robusto luego de la expansión, para precluir el paso del dispositivo a través del píloro del sujeto durante un tiempo predeterminado y hasta 24 horas aunque aún permitiendo el paso de comida, el dispositivo comprimido además comprende un material seleccionado del

grupo que consiste de un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de la motilidad, un ajustador de la viscosidad, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico, un agente de expansión, un tensoactivo, y mezclas de estos; y

Un recubrimiento erosionable por el fluido gástrico aplicado a una superficie exterior del dispositivo comprimido o una cápsula erosionable por el fluido gástrico guardada en el gel comprimido.

33. Un dispositivo de retención gástrico expandible preparado de una mezcla que comprende goma xantano y goma de semilla de acacia, el dispositivo está comprimido para formar un dispositivo comprimido, el dispositivo comprimido tiene un recubrimiento aplicado a una superficie exterior de esta o está guardado en una cápsula erosionable por el fluido gástrico.

34. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el dispositivo es sustancialmente deshidratado.

35. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 en donde el dispositivo es secado por congelamiento.

36. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que tiene un coeficiente de expansión de al menos 3,0.

37. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que tiene un índice de peso de goma xantano a goma de semilla de acacia desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1.

38. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que tiene un índice de peso de goma xantano a goma de semilla de acacia de aproximadamente 1:1.

39. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que comprende además un material seleccionado del grupo que consiste de un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad de GI, un ajustador de viscosidad, un agente terapéutico, un agente

de diagnostico, un agente de expansión, un tensoactivo, y mezclas de estos.

40. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 39 donde el plastificador es polierilen glicol.

41. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 39 donde el ajustador de pH es fosfato de sodio o fosfato de disodio.

42. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 39 donde el agente de expansión es lauril sulfato de sodio.

43. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 39 donde el ajustador de viscosidad es Carbopol.

44. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 39 donde el ajustador de viscosidad es polivinil pirrolidona.

45. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde, luego de la expansión, el dispositivo es un cubo, un cono, un cilindro, una pirámide, una esfera, una columna, o un paralelepipedo.

46. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que tiene un índice de peso de goma xantano a goma de semilla de acacia de desde aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, y además comprende un material seleccionado del grupo que consiste de Carbopol, lauril sulfato de sodio, PEG400, y mezclas de estos.

47. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 46 que tiene un índice de peso de goma xantano a goma de semilla de acacia de aproximadamente 1:1.

48. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 que comprende además un material seleccionado del grupo que consiste de un agente de diagnóstico, un agente terapéutico, y una mezcla de estos.

49. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 48 donde el agente se selecciona del grupo que consiste de ácidos nucleicos, proteínas, agentes adjuntos de AIDS, preparaciones para el abuso de alcohol, agentes para el manejo de la enfermedad de Alzheimer, agentes terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsionantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antídotos, agentes terapéuticos antifibrosis, antifungosos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes anti infecciosos, antimicrobianos, antineoplásticos, antisicóticos, agentes antiparquincionanos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, biológicos, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo de los huesos agentes cardioprotectores, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, contraceptivos, agentes manejadores de la fibrosis cística, desodorantes, diagnósticos, suplementos de dieta, diuréticos, agonistas receptores de dopamina, agentes del manejo de endometriosis, enzimas,

terapéuticos para la disfunción eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales, agentes para el manejo de la enfermedad de Gaucher, preparaciones para la gota, remedios homeopáticos, hormonas, agentes para el manejo de hipercalcemia, hipnóticos, agentes para el manejo de hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, resinas intercambiadoras de ión, agentes para el manejo de la deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de célula mastil, preparaciones para migraña, productos para la enfermedad del movimiento, agentes para el manejo de esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes para la desintoxicación narcótica, narcóticos, análogos de nucleosido, drogas anti-inflamatorias no esteroides, agentes para el manejo de la obesidad, preparaciones para osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, ligadores de fosfato, agentes para porfilia, agentes sicoterapéuticos, agentes radio opacos, cicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes para el manejo de la anemia de células falsiforme, ayudas para la cesación de fumar, esteroides, estimulantes, simpatolíticos, simpatomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparaciones para temor, agentes para el tracto urinario, preparaciones vaginales, vasodilatadores, agentes para el vértigo, agentes para la

perdida de peso, agentes para el manejo de la enfermedad de Wilson, y ,mezclas de estos.

50. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 48 donde el agente se suministra por medio de una tableta, cápsula, polvo, glóbulos, pelmazo, gránulos, dispersión sólida, o combinaciones de estos.

51. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 48 donde el agente es más soluble en fluido gástrico que en fluido intestinal.

52. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 48 donde el agente se absorbe mejor mediante o por el intestino delgado que por el intestino grueso.

53. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 48 donde el agente es hidroclorotiazida, amoxicilina, o ranitidina HCL.

54. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el gel se expande sustancialmente

a su tamaño final dentro de las 2 horas en un ambiente acuoso.

55. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el gel se expande al 60% de su tamaño final dentro de las 2 horas en un ambiente acuoso.

56. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación donde el gel se expande al 80% de su tamaño final dentro de las 2 horas en un ambiente acuoso.

57. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el gel se expande sustancialmente a su tamaño final para formar un gel expandido dentro de las 2 horas luego de la ingestión por un sujeto

58. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 57 donde el gel se expande para evitar el paso del dispositivo de retención gástrico a través del píloro durante un tiempo predeterminado.

59. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 57 donde el gel expandido tiene al menos una dimensión mayor que un diámetro del píloro.

60. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 58 donde al dispositivo se le permite el paso de alimento a través del píloro.

61. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 58 donde el gel se erosiona en la presencia de fluidos gástricos y pasa a través del píloro después de un tiempo predeterminado.

62. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el dispositivo permanece sustancialmente en el estómago de un sujeto durante al menos 2 horas.

63. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el dispositivo permanece sustancialmente en el estómago de un sujeto durante al menos 9 horas.

64. El dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 33 donde el dispositivo permanece sustancialmente en el estómago de un sujeto durante al menos 24 horas.

65. El dispositivo de retención gástrico de acuerdo a la reivindicación 33 y que además comprende enzimas para facilitar la erosión gástrica del gel.

66. Un dispositivo de retención gástrica capaz de permanecer en el estómago durante al menos 24 horas, que comprende un dispositivo expandible preparado de una mezcla que comprende (a) gomas de carbohidrato y (b) un material seleccionado del grupo que consiste de un terapéutico, un diagnóstico, un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente de expansión, un tensoactivo, y mezclas de estos, el dispositivo está comprimido suficientemente y en una forma adecuada para la inserción en la cápsula gástricamente erosionable.

67. Un dispositivo de retención gástrico capaz de permanecer en el estómago durante al menos 9 horas, que comprende un dispositivo expandible preparado de una mezcla que comprende (a) goma xantano y goma de semilla de acacia y (b) un material seleccionado del grupo que consiste de un terapéutico, un diagnóstico, un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad de GI, un ajustador de viscosidad, un agente de

expansión, un tensoactivo, una mezcla de estos. El dispositivo está comprimido suficientemente en una forma adecuada para la inserción en una cápsula gástricamente erosionable.

68. un dispositivo de retención gástrico capaz de permanecer en el estómago durante al menos 9 horas, que comprende un dispositivo expandible preparado de una mezcla que comprende, en peso, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0% de goma xantano, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0% de capa de semilla de acacia, menos del 5% de polietilen glicol menos del 1% de lauril sulfato de sodio, menos del 1% de Carbopol en peso, y una cantidad biológicamente efectiva de un terapéutico, un diagnostico, o combinaciones de estos, el dispositivo está comprimido suficientemente y en una forma adecuada para la inserción en una cápsula gástricamente erosionable.

69. Un método para la elaboración de un dispositivo de retención gástrico que comprende:

formar una mezcla que comprende un polisacárido;

procesar la mezcla para formar un gel seco en una forma adecuada para administración a un sujeto; y

recubrir el gel seco con un material erosionable por el fluido gástrico o ubicar el gel en una cápsula erosionable por el fluido acuoso.

70. El método de la reivindicación 69 en donde la mezcla comprende goma de semilla de acacia.

71. El método de acuerdo a la reivindicación 69 en donde las mezclas comprenden gomas xantano.

72. El método de la reivindicación 69 donde las mezclas comprenden un polisacárido, goma de semilla de acacia y agua.

73. El método de la reivindicación 69 donde la goma xantano y la goma de semilla de acacia comprenden desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de la mezcla en peso.

74. El método de la reivindicación 72 donde la mezcla además comprende un material seleccionado del grupo que consiste de un agente terapéutico, un agente de

diagnóstico, un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de la motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente de expansión, un tensoactivo, y mezclas de estos.

75. El método de acuerdo a la reivindicación 74 donde el agente se selecciona del grupo que consiste de ácidos nucleicos, proteínas, agentes adjuntos AIDS preparaciones para el abuso del alcohol, agentes para el manejo de la enfermedad de Alzheimer, agentes terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica, analgésicos, anestésicos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsionantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antídotos, agentes terapéuticos antifibrosis, antifungosos, antihistamínicos, antihipertensivos, agentes anti infecciosos, antimicrobianos, antineoplásticos, antisicóticos, agentes antiparquincionanos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, supresores del apetito, modificadores de la respuesta biológica, biológicos, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo de los huesos agentes cardioprotectores, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa,

contraceptivos, agentes manejadores de la fibrosis cística, desodorantes, diagnósticos, suplementos de dieta, diuréticos, agonistas receptores de dopamina, agentes del manejo de endometriosis, enzimas, terapéuticos para la disfunción eréctil, ácidos grasos, agentes gastrointestinales, agentes para el manejo de la enfermedad de Gaucher, preparaciones para la gota, remedios homeopáticos, hormonas, agentes para el manejo de hipercalcemia, hipnóticos, agentes para el manejo de hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, resinas intercambiadoras de ión, agentes para el manejo de la deficiencia de levocarnitina, estabilizadores de célula mastil, preparaciones para migraña, productos para la enfermedad del movimiento, agentes para el manejo de esclerosis múltiple, relajantes musculares, agentes para la desintoxicación narcótica, narcóticos, análogos de nucleosido, drogas anti-inflamatorias no esteroides, agentes para el manejo de la obesidad, preparaciones para osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, ligadores de fosfato, agentes para porfíria, agentes sicoterapéuticos, agentes radio opacos, cicotrópicos, agentes esclerosantes, sedantes, agentes para el manejo de la anemia de células falciformes, ayudas para la cesación de fumar, esteroides, estimulantes,

~~0108257~~
257

simpatolíticos, simpatomiméticos, agentes para el síndrome de Tourette, preparaciones para temor, agentes para el tracto urinario, preparaciones vaginales, vasodilatadores, agentes para el vértigo, agentes para la pérdida de peso, agentes para el manejo de la enfermedad de Wilson, y ,mezclas de estos.

76. El método de reivindicación 74 en donde la mezcla además comprende hidroclorotiazida.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 74 donde el procesamiento comprende secar por congelamiento el gel.

78. El método de acuerdo a la reivindicación 69 donde el procesamiento de la mezcla comprende calentar la mezcla efectivamente para inducir térmicamente gelación de la mezcla para formar un gel.

79. El método de acuerdo a la reivindicación 69 que además comprende comprimir el gel seco a un tamaño y forma adecuados para la administración a un sujeto antes de recubrir el gel o ubicarlo en una cápsula.

80. El método de acuerdo a la reivindicación 74 donde el agente se suministra por una tableta, cápsula, polvo, glóbulo, pelmaza, gránulo, dispersión sólida, o combinaciones de estos.

81. Un método para hacer un dispositivo de retención gástrico, que comprende: formar una mezcla que comprende un polisacárido y un material seleccionado del grupo que consiste de un plastificador, un ajustador de pH, un ajustador de motilidad GI, un ajustador de viscosidad, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico, un agente de expansión, un tensoactivo y mezclas de estos;

calentar la mezcla a una temperatura suficiente para inducir gelación de la muestra para formar un gel;

secar el gel para formar una película seca;

comprimir la película seca para formar una película comprimida; y

recubrir la película comprimida con un material erosionable por fluido gástrico o ubicar el gel en una cápsula erosionable por fluido gástrico.

82. El método de la reivindicación 81 que comprende además incorporar en el gel sulfato de abacavir, sulfato

de avacabir /lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio, amprenavir, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de proguanil, besilato de atracurium, dipropionato de beclometasona, valerato de berlactona betametasona, clorhidrato de bupropion, clorhidrato de bupropion SR, carvedilol, acetato de caspofungin, cefazolina, ceftazidima, cefuroxima, (no sulfato), clorambucil, clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina, besilato de cisatracurium, propionato de clobetasol, cotrimoxazol, palmitato de colfosceril, sulfato de dextroamfetamie, digoxina, maleato de enalapril, epoprostenol, esomepraxol magnesio, propionato de fluticasona, furosemida, hidrociorotiazida/triamtereno, lamivudina, lamotrigina, carbonato de litio, losartan potasio, melfalan, mercaptopurina, mesalazina, crema de mupirocin calcio, nabumetona, naratriptan, omeprazol, clorhidrato de ondansetron, ovino, nitrato de oxiconazol, clorhidrato de paroxetina, proclorperazina, clorhidrato de prociclidina, pirimetamina, citrato de ranitidina bismuto, clorhidrato de ranitidina, rofecoxib, clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona, xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de

fluticasona, ticarcilin disodio estéril/clavulanato potasio, sinvastatina, espironolactona, cloruro de succinilcolina, sumatriptano, tioguanina, tirofiban HCL, clorhidrato de topotecan, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoroperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudeina o lamivudina, o mezclas de estos.

83. Un método para utilizar un dispositivo de retención gástrico, que comprende:

suministrar un dispositivo de retención gástrico;

Administrar el dispositivo de retención gástrico a un sujeto.

84. El método de la reivindicación 83 donde el dispositivo de retención gástrico comprende además un terapéutico, un diagnostico, o una mezcla de estos.

85. El método de la reivindicación 83 donde el terapéutico o diagnostico es abacavir, sulfato de avacabir /lamivudina/zidovudina, acetazolamida, aciclovir, albendazol, albuterol, aldactona, alopurinol BP, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato de potasio,

amprenavir, atovacuona, atovacuona y clorhidrato de
proguanil, besilato de atracurium, dipropionato de
beclometasona, valerato de berlactona betametasona,
clorhidrato de bupropion, clorhidrato de bupropion SR,
carvedilol, acetato de caspofungin, cefazolin,
ceftazidima, cefuroxima, (no sulfato), clorambucil,
clorpromazina, cimetidina, clorhidrato de cimetidina,
besilato de cisatracurium, propionato de clobetasol, co-
trimoxazol, palmitato de colfosceril, sulfato de
dextroamfetamie, digoxin, maleato de enalapril,
epoprostenol, esomepraxol magnesio, propionato de
fluticasona, furosemida, hidroc lorotiazida/triamtereno,
lamivudina, lamotrigina, carbonato de litio, losartan
potasio, melfalan, mercaptopurina, mesalazina, crema de
mupirocin calcio, nabumetona, naratriptan, omeprazol,
clorhidrato de ondansetron, ovino, nitrato de oxiconazol,
clorhidrato de paroxetina, proclorperazina, clorhidrato
de prociclidina, pirimetamina, citrato de ranitidina
bismuto, clorhidrato de ranitidina, rofecoxib,
clorhidrato de ropinirol, maleato de rosiglitazona,
xinafoato de salmeterol, salmeterol, propionato de
fluticasona, ticarcilin disodio estéril/clavulanato
potasio, sinvastatina, espironolactona, cloruro de
succinilcolina, sumatriptano, tioguanina, tirofiban HCL,

clorhidrato de topotecan, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trifluoroperazina, clorhidrato de valaciclovir, vinorelbina, zanamivir, zidovudina, zidovudeina o lamivudina, o mezclas de estos.

86. El método de acuerdo a la reivindicación 83 donde el dispositivo de retención gástrico comprende un dispositivo expandible preparado de una mezcla que comprende un polisacárido y goma de semilla de acacia, el dispositivo está comprimido para formar un dispositivo comprimido de un tamaño adecuado para tragar, el dispositivo comprimido tiene un recubrimiento erosionable por el fluido gástrico aplicado a una superficie exterior de esta o que esta guardado dentro de una cápsula ingerible erosionable por el fluido gástrico.

87. El método de acuerdo a la reivindicación 86 en donde el dispositivo de retención gástrico comprende un dispositivo comprimido que, luego de la digestión, se expande suficientemente, y es suficientemente robusto luego de la expansión, para precluir el paso del dispositivo a través del píloro del sujeto durante un tiempo predeterminado de hasta al menos 24 horas aunque aún permitiendo el paso de comida, el dispositivo

comprimido que comprende además un material seleccionado del grupo que consiste de terapéuticos, diagnósticos, plastificadores, ajustadores de pH, ajustadores de la motilidad GI, ajustadores de viscosidad, agentes de expansión, tensoactivos, y mezclas de estos, el dispositivo comprimido tiene un recubrimiento erosionable por el fluido gástrico aplicado a una superficie exterior de esta o que esta guardado en una cápsula erosionable por el fluido gástrico.

88. El método de acuerdo a la reivindicación 83 donde el dispositivo de retención gástrico comprende un dispositivo expandible preparado de una mezcla que comprende goma xantano y goma de semilla de acacia, el dispositivo está comprimido para formar un dispositivo comprimido, el dispositivo comprimido tiene un recubrimiento aplicado a una superficie exterior de este o que está guardado en una cápsula erosionable con el fluido gástrico.

89. El método de la reivindicación 84 donde el GRD es de un tamaño suficiente para pasar a través de un píloro y proporcionar el suministro del diagnostico y/o terapéutico al colon

000264
264

90. El método de la reivindicación 84 donde el GRD comprende además un recubrimiento entérico y proporciona el suministro del diagnóstico y/o terapéutico al colon.

91. El método para supresión de apetito que comprende:

proporcionar un dispositivo de retención gástrico que se expande suficientemente en el estómago de un sujeto para al menos suprimir parcialmente el apetito en el sujeto;

administrar el dispositivo de retención gástrico al sujeto.

92. El método de la reivindicación 91 donde el dispositivo además comprende una cantidad efectiva de un ácido graso, un supresor del apetito, un agente de pérdida de peso, o combinaciones de estos.

93. Un método para supresión del apetito, que comprende:

suministrar un dispositivo de retención gástrico que se expande suficientemente en el intestino

~~000265~~
265

de un sujeto para al menos parcialmente suprimir el apetito en el sujeto;

administrar el dispositivo de retención gástrico al sujeto.

94. El método de la reivindicación 93 donde el dispositivo además comprende una cantidad efectiva de un ácido graso, un supresor del apetito, un agente para la pérdida de peso, o combinaciones de estos.

95. Una forma de dosis oral que comprende un gel de polímero deshidratado formado a un tamaño adecuado para tragar y que tiene un excipiente, un polímero deshidratado que tiene un peso de un gramo o menos.

96. La forma de dosis oral de la reivindicación 95 a un tamaño adecuado para administración nasal.

97. La forma de dosis oral de la reivindicación 95 formada a un tamaño adecuado para administración vaginal.

98. La forma de dosis oral de la reivindicación 95 formada a un tamaño adecuado para administración rectal.

99. La forma de dosis oral de la reivindicación 95 formada a un tamaño adecuado para administración intestinal.

100. La forma de dosis oral de la reivindicación 95 formada de un tamaño adecuado para administración oral.

101. El método de acuerdo a la reivindicación 83, que comprende además un agente de diagnóstico terapéutico, donde el suministro del agente a las 2 horas varía desde aproximadamente 2% a aproximadamente 70% del agente total disponible para suministro, y el suministro del agente a las 24 horas varía desde aproximadamente 35% a aproximadamente 100% del diagnóstico o terapéutico total disponible para suministro.

102. El método de acuerdo a la reivindicación 83, que comprende además ranitidina HCL, donde el suministro se mide *in vitro* en un aparato de agitación de paleta USP en medio acuoso apropiado a 37°C, y donde el suministro de la ranitidina HCL a las dos es aproximadamente 70% de la ranitidina HCL total disponible para suministro, y el suministro de la ranitidina, HCL a

las 24 horas es aproximadamente del 100% de la ranitidina HCL total disponible para suministro.

103. El método de acuerdo a la reivindicación 83, que comprende además riboflavina, donde el suministro se mide in vitro en un aparato de agitación de pared a USP en medio acuoso apropiado a 37°C y donde el suministro de la riboflavina a las dos horas es aproximadamente el 2% de la riboflavina total disponible para suministro, y el suministro de la riboflavina las 24 horas es aproximadamente el 35% de la riboflavina total disponible para suministro.

104. El método de acuerdo a la reivindicación 83, donde el diagnóstico o terapéutico es riboflavina, donde el suministro se mide in vivo como excreción urinaria de riboflavina, y donde el suministro de la riboflavina a las 2 horas es aproximadamente de 15% de la riboflavina total disponible para suministro, y el suministro de la riboflavina a las 24 horas es aproximadamente del 100% de la riboflavina total disponible para el suministro.

105. El método de acuerdo a la reivindicación 83, donde el diagnóstico o terapéutico es hidroclorotiazida y el suministro de hidroclorotiazida se evalúa al determinar la salida de orina, y donde la salida de orina a las 2 horas es aproximadamente 10% de total de salida de orina a las 42 horas, y la salida de orina a las 24 horas es aproximadamente el 75% de la salida de orina a las 42 horas.

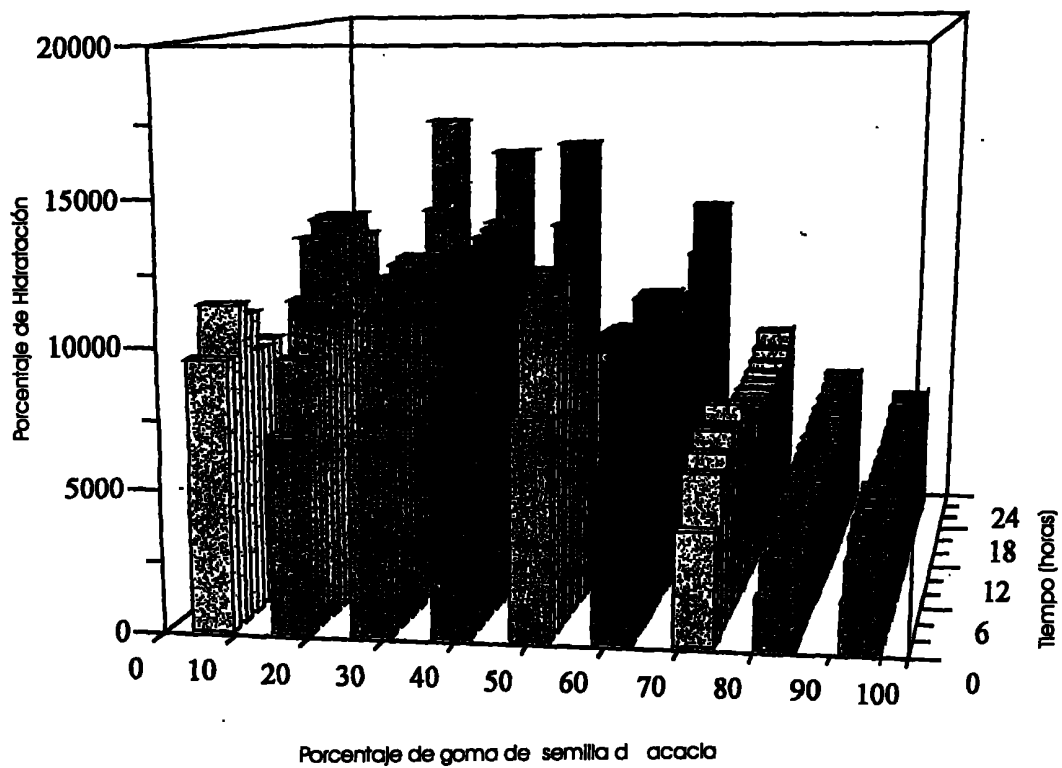
106. Un método para utilizar el dispositivo de retención gástrico de la reivindicación 83, donde administrar el diagnóstico o terapéutico en el dispositivo de retención gástrico produce un primer resultado, el cual cuando se compara con un segundo resultado obtenido al administrar el diagnóstico o terapéutico sin el dispositivo de retención gástrico, produce un beneficio biológico deseado.

107. El método de la reivindicación 106, donde el diagnóstico o terapéutico es hidroclorotiazida y el beneficio biológico deseado es salida de orina total incrementada.

108. El método de la reivindicación 83 para determinar un sitio de absorción GI de un diagnóstico o terapéutico, donde la administración comprende administrar un GRD de tamaño suficiente para evitar el paso del GRD a través de un píloro, y además comprende determinar el sitio de absorción GI del diagnóstico o terapéutico.

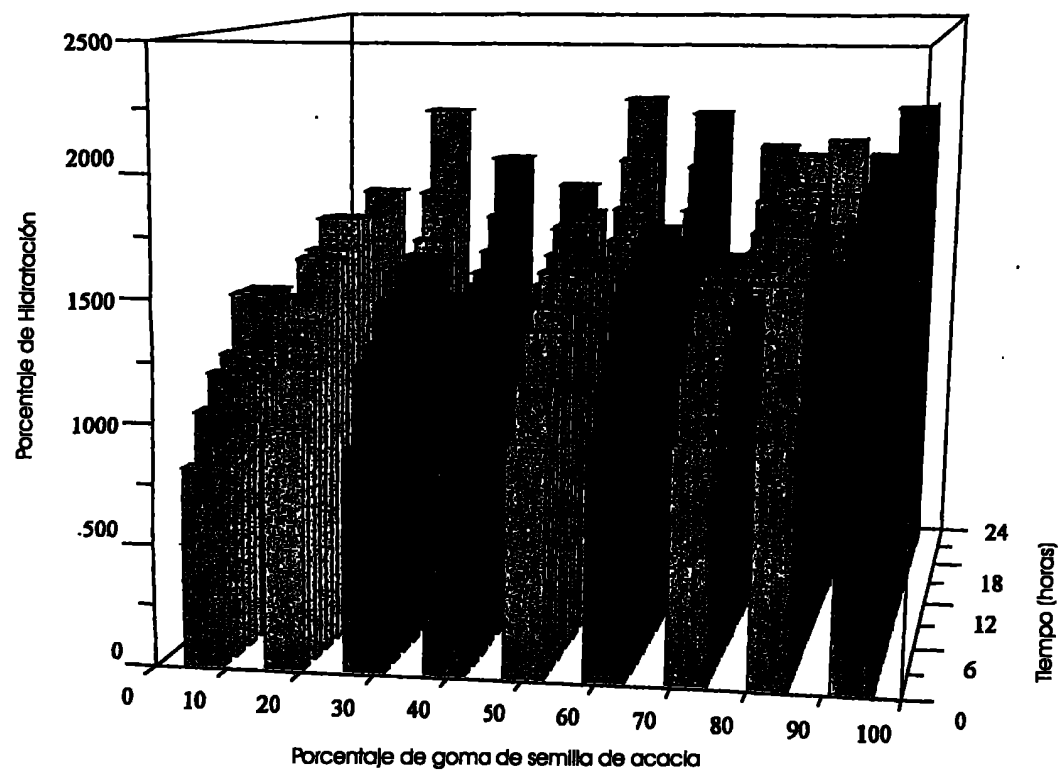
109. El método de la reivindicación 83 para determinar un sitio de absorción GI de un diagnóstico o terapéutico, donde la administración comprende administrar un GRD de tamaño suficiente para pasar a través de un píloro, y además comprende determinar el sitio de absorción GI del diagnóstico o terapéutico.

FIG. 1



271

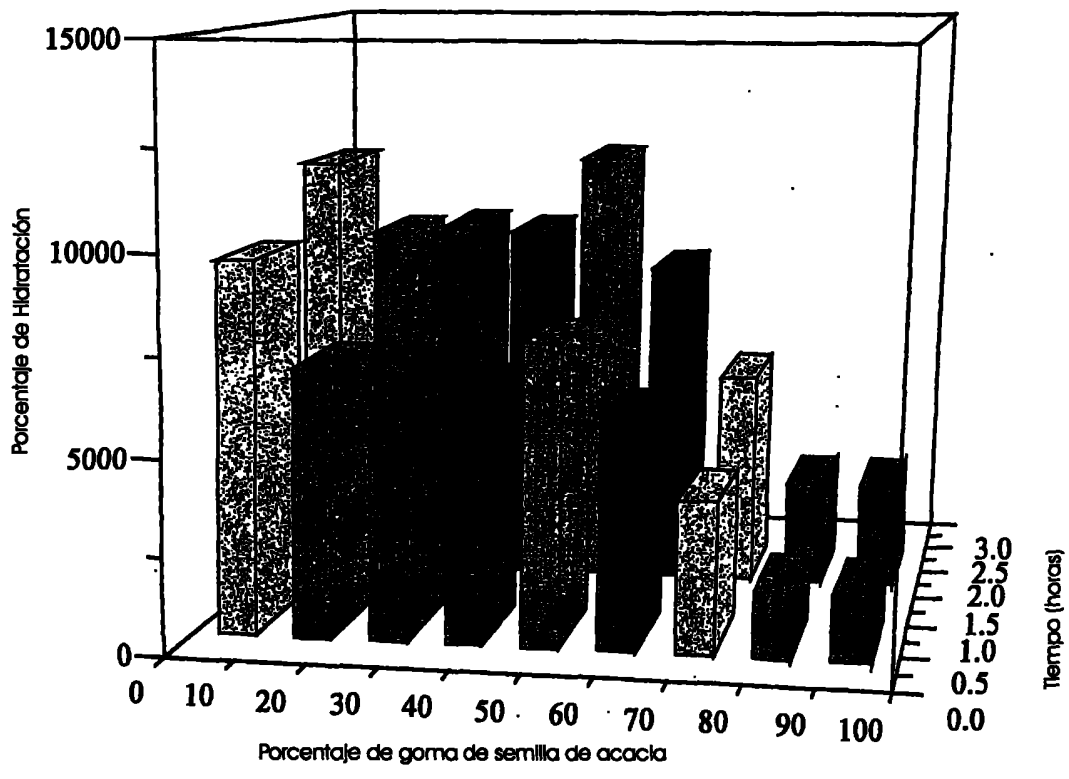
FIG. 2



2 / 28

~~001227~~

FIG. 3



3 / 28

U00272

FIG. 4

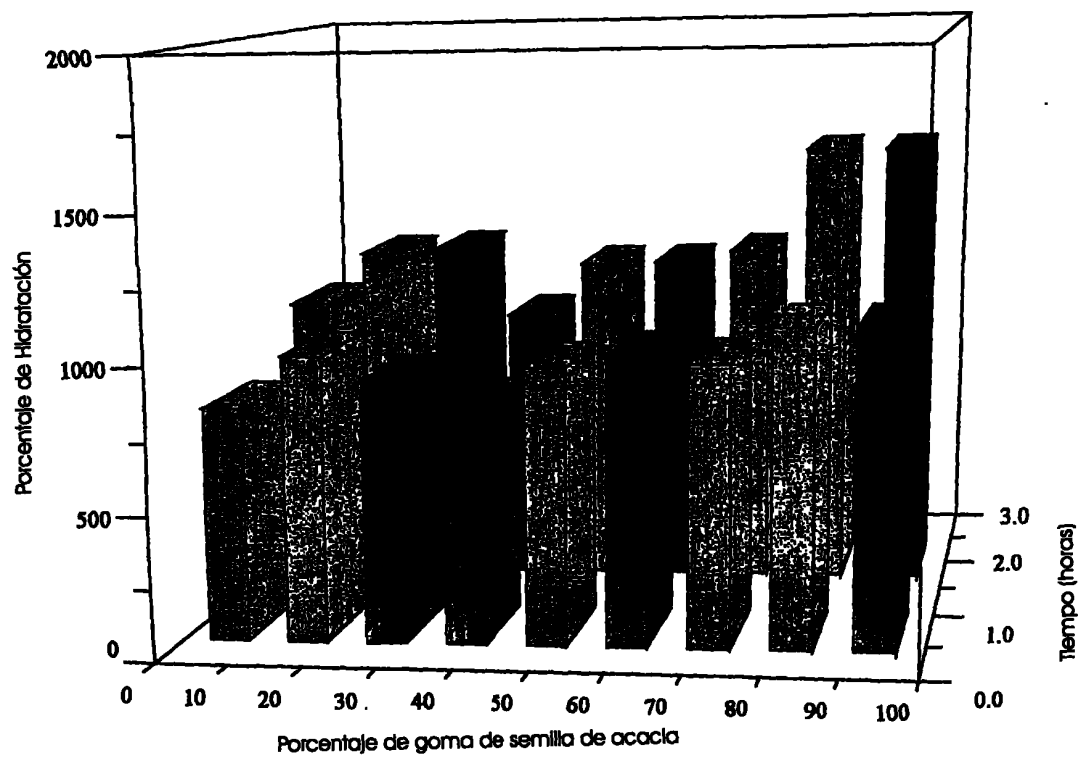
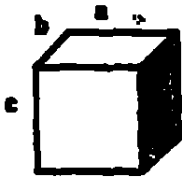
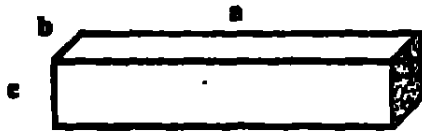


FIG. 5

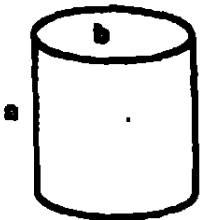
Forma	Cúbico	Rectangular	Cilindro corto	Cilindro largo
Dimensiones antes de secado (cm)	$a^3b^3c^3$ 1.5*1.5*1.5	$a^3b^3c^3$ 3*1.5*1	a^3b 2.2*1.7	a^3b 5.5*1
Volumen (cm3)	3.37	4.5	4.99	4.32
Tiempo para alcanzar tal volumen (minutos)	~45	~30	~45	~40



Forma cúbica



Forma rectangular



Forma de cilindro corto



Forma de cilindro largo

FIG. 6

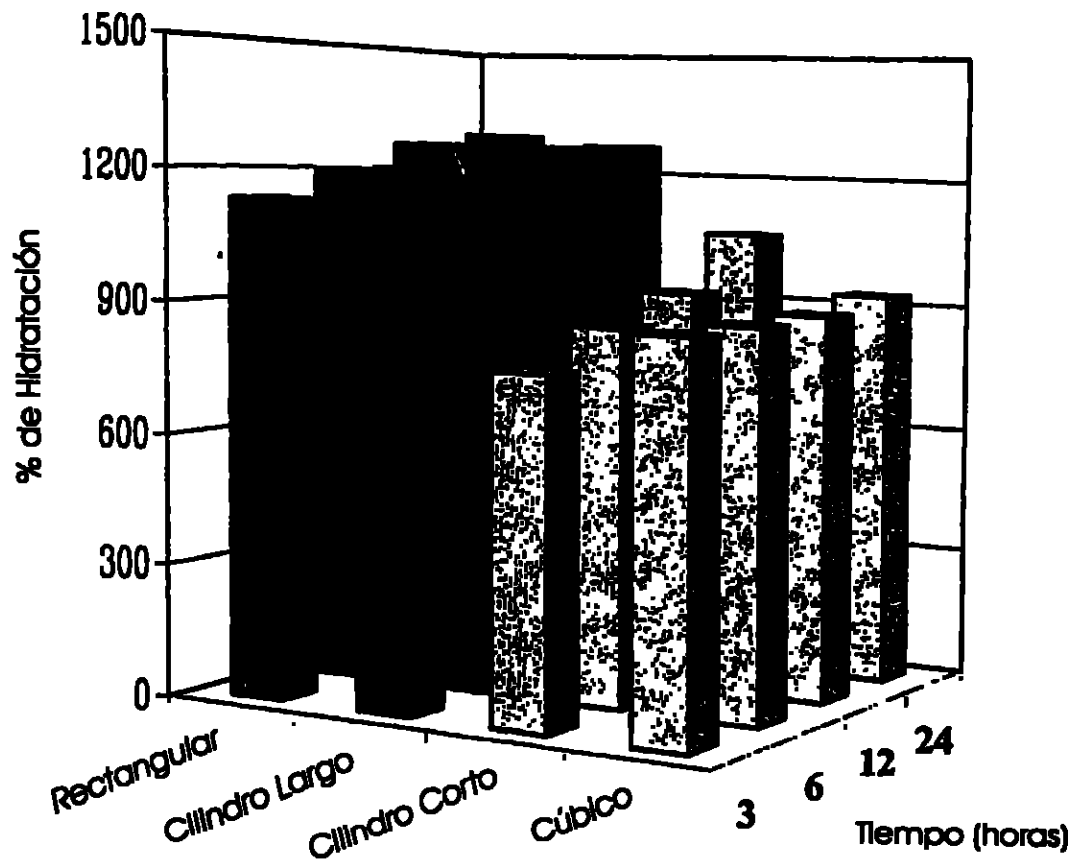


FIG. 7

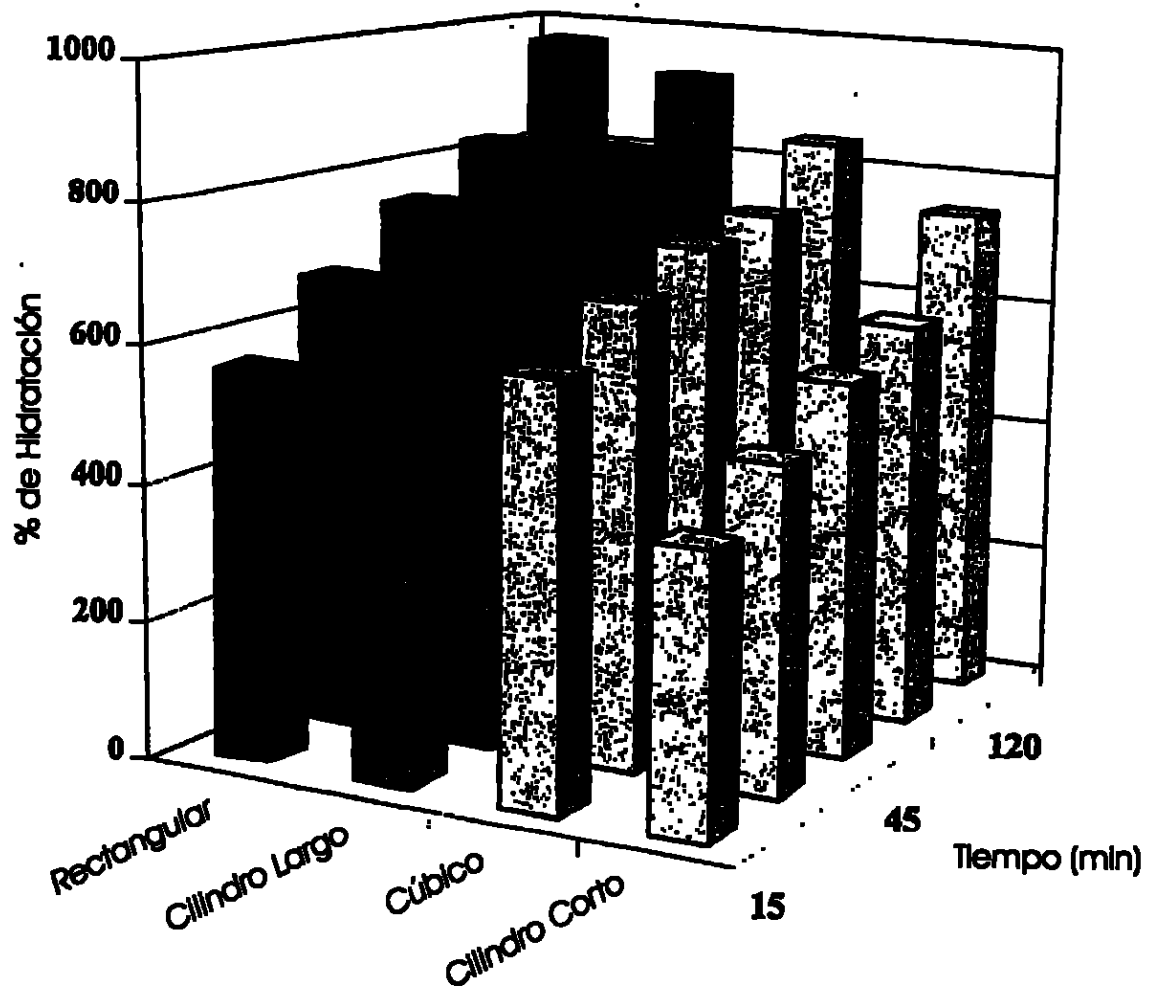
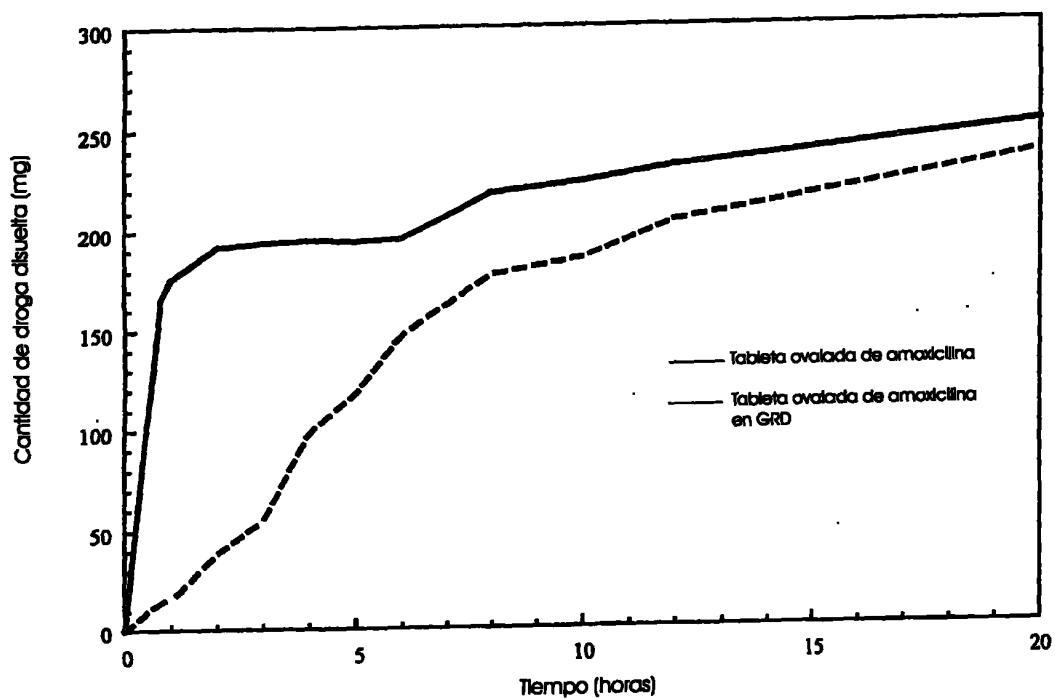
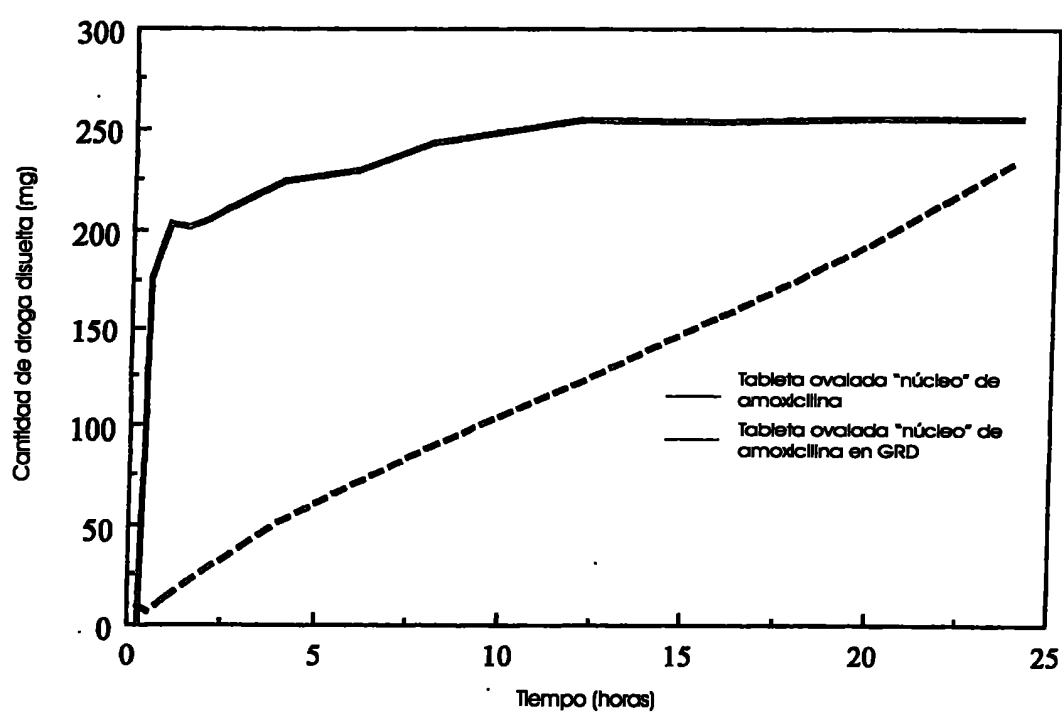


FIG. 8



[Handwritten signature]

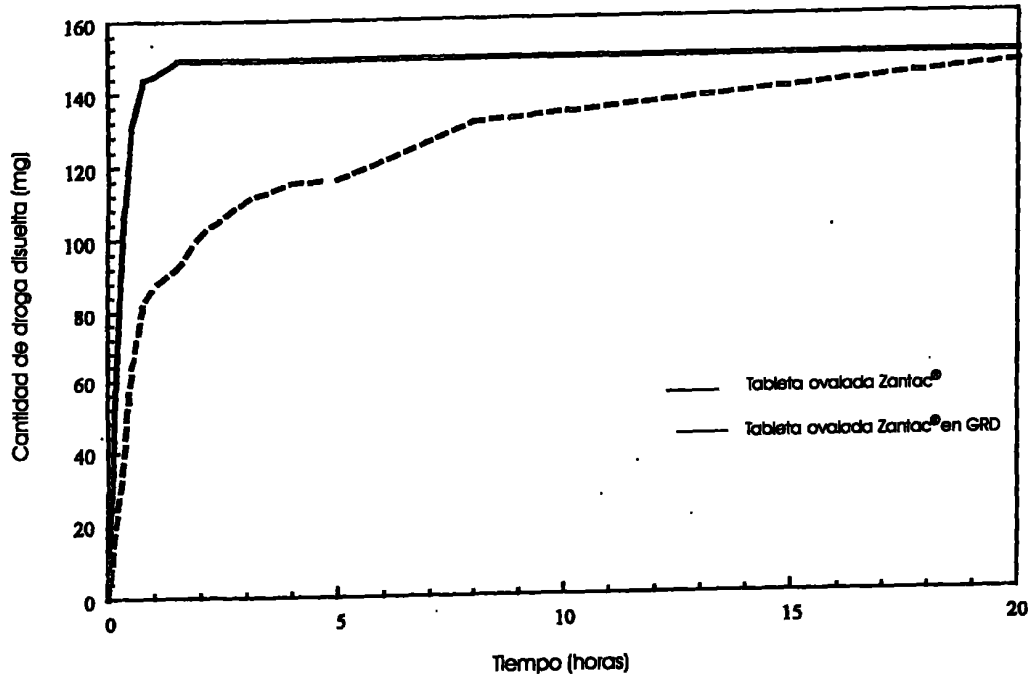
FIG. 9



9 / 28

~~400278~~

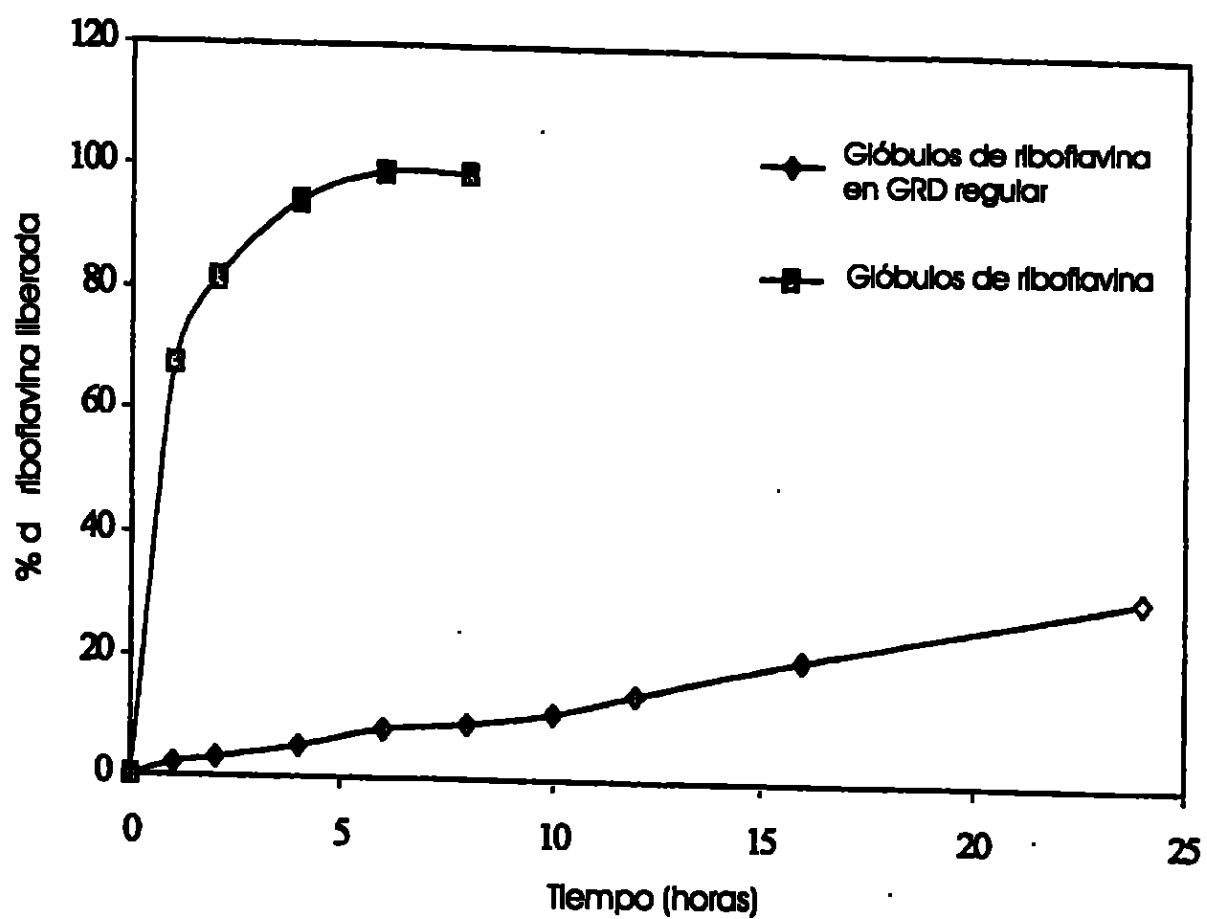
FIG. 10



10 / 28

~~10/28~~

FIG. 11



12 / 28

FIG. 12

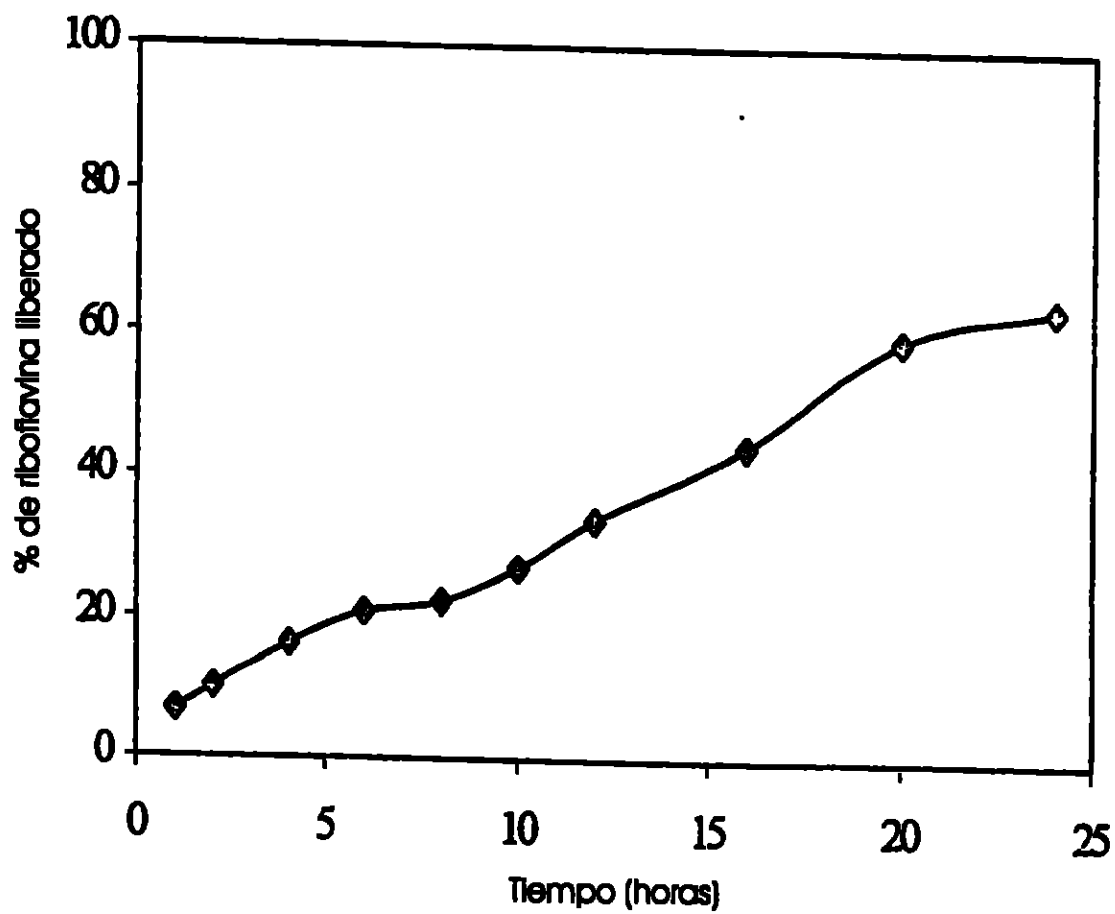


FIG. 13

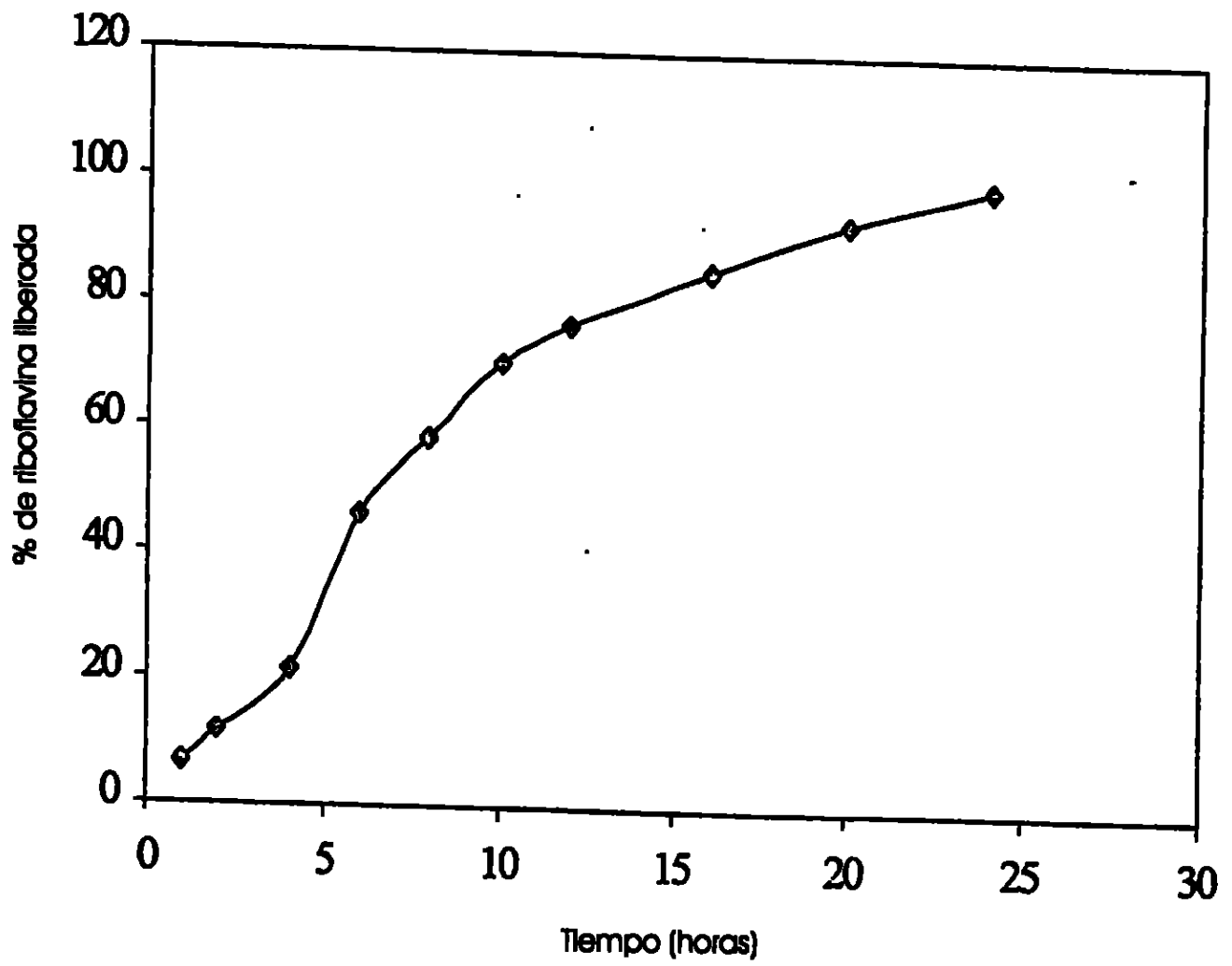


FIG. 14A

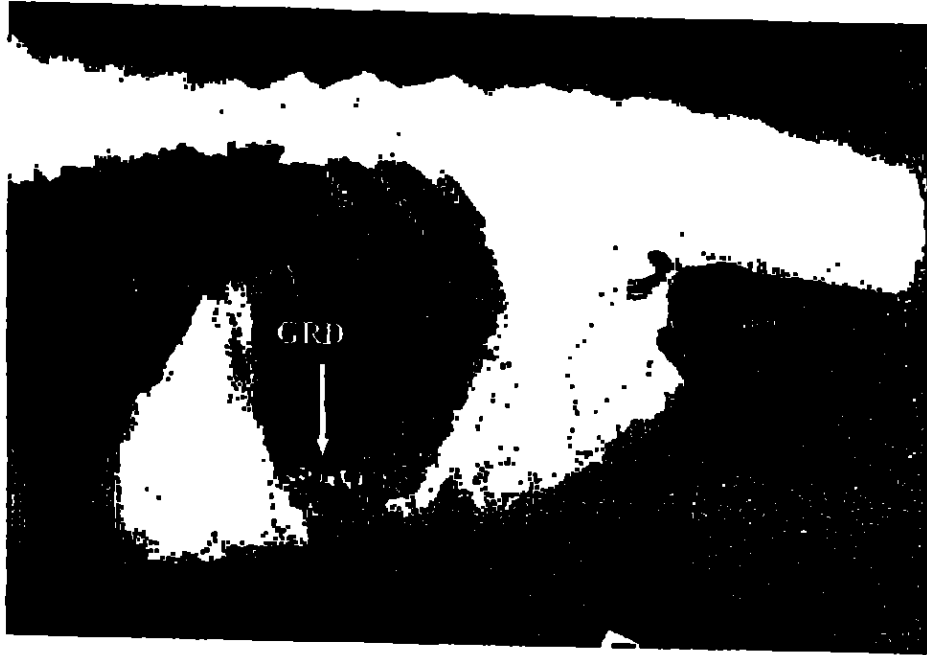


FIG. 14B

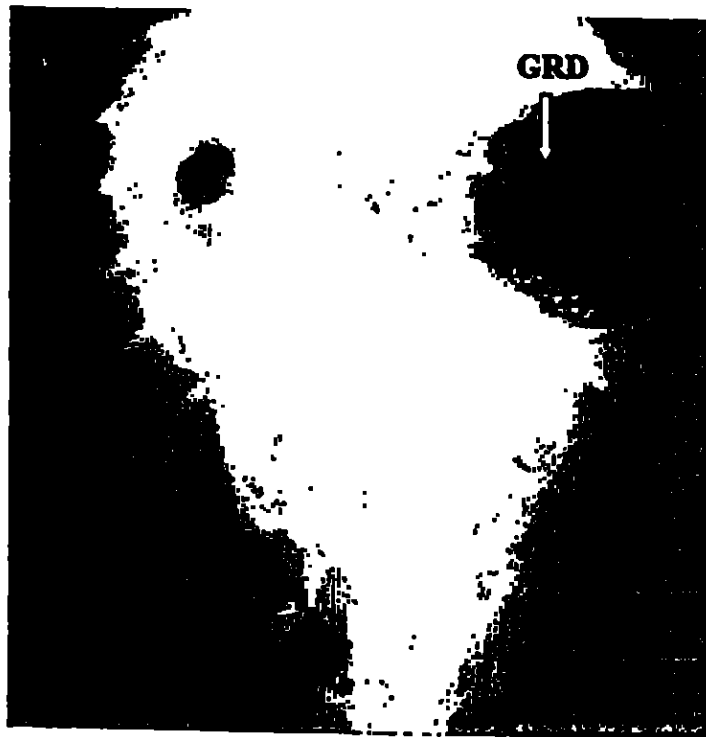


FIG. 15A



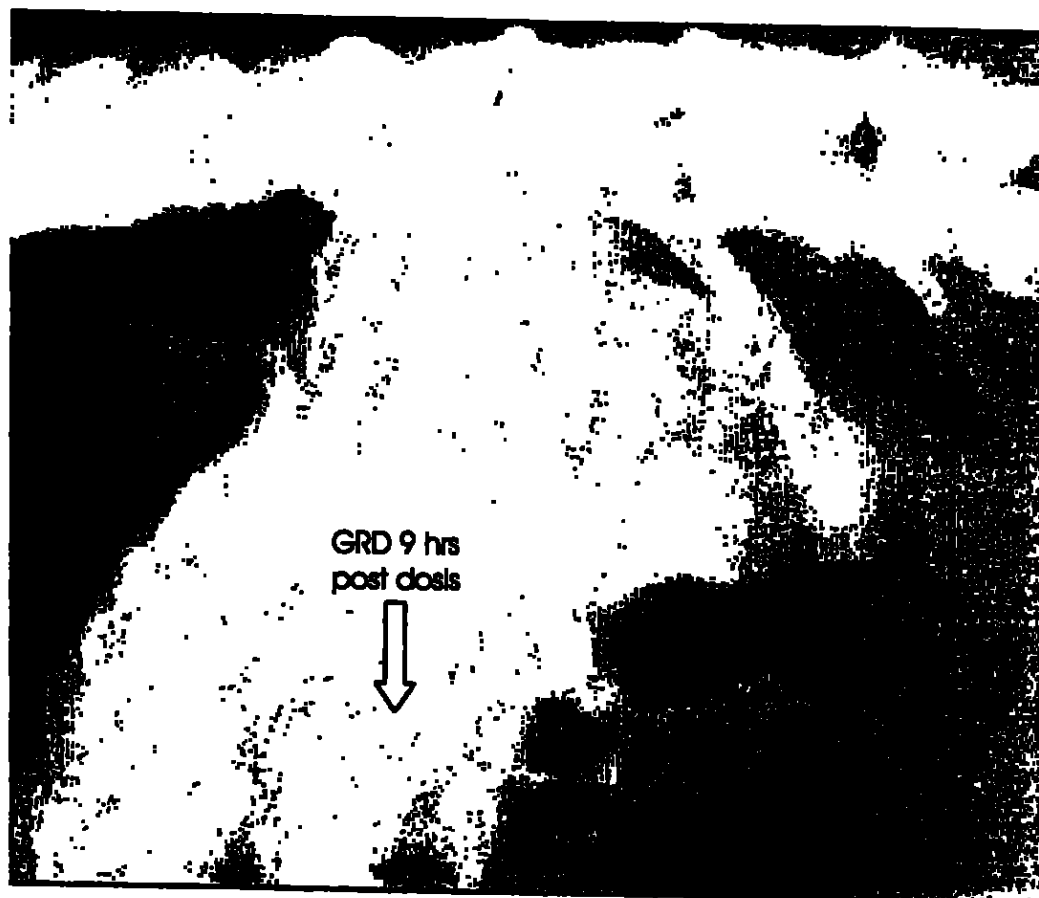
FIG. 15B



~~000285~~
285

16 / 28

FIG. 16

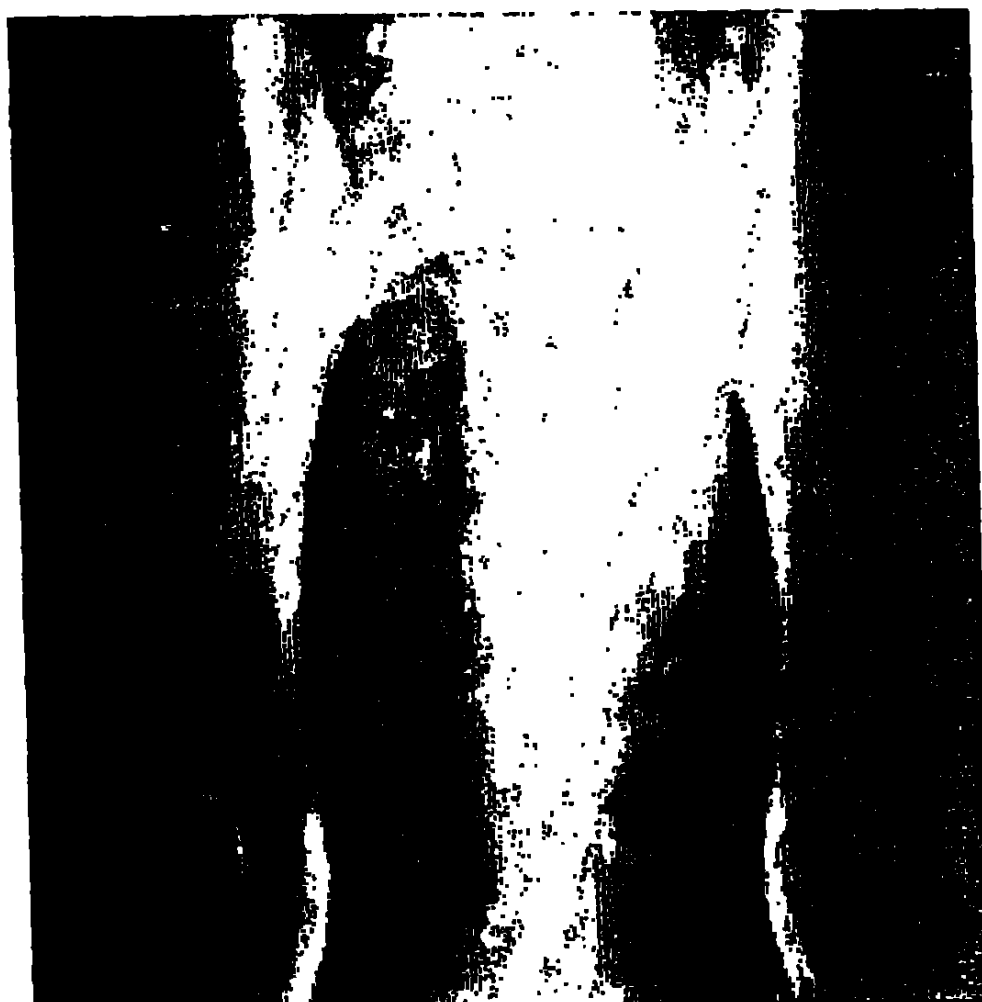


~~040286~~

286

17 / 28

FIG. 17



~~144287~~
287

FIG. 18A

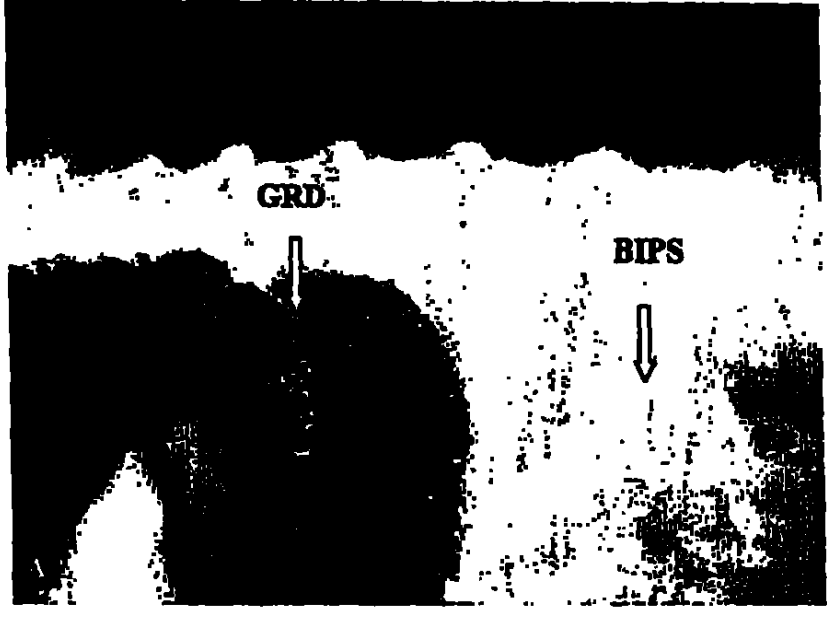
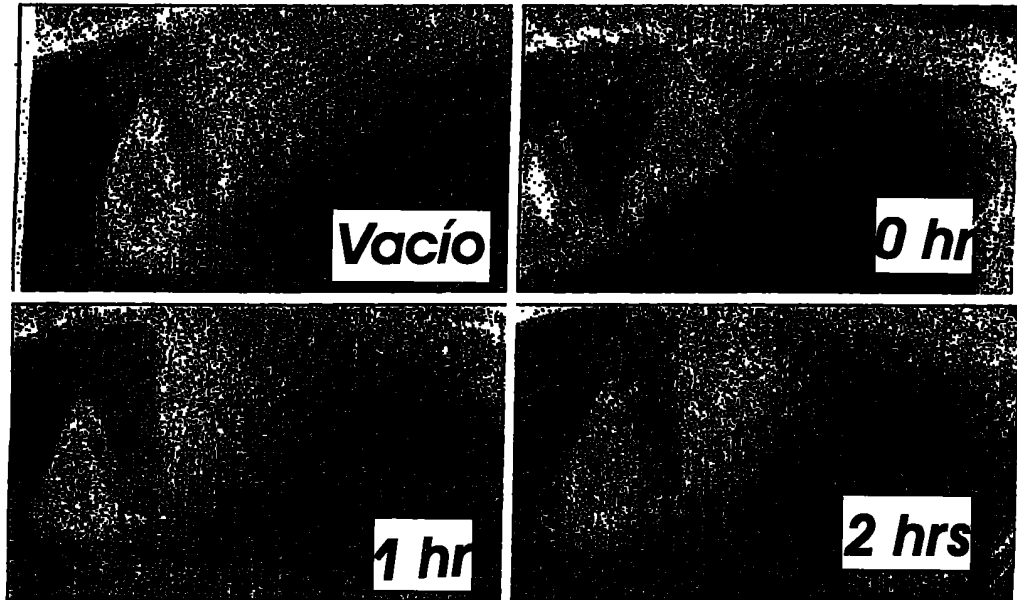


FIG. 18B



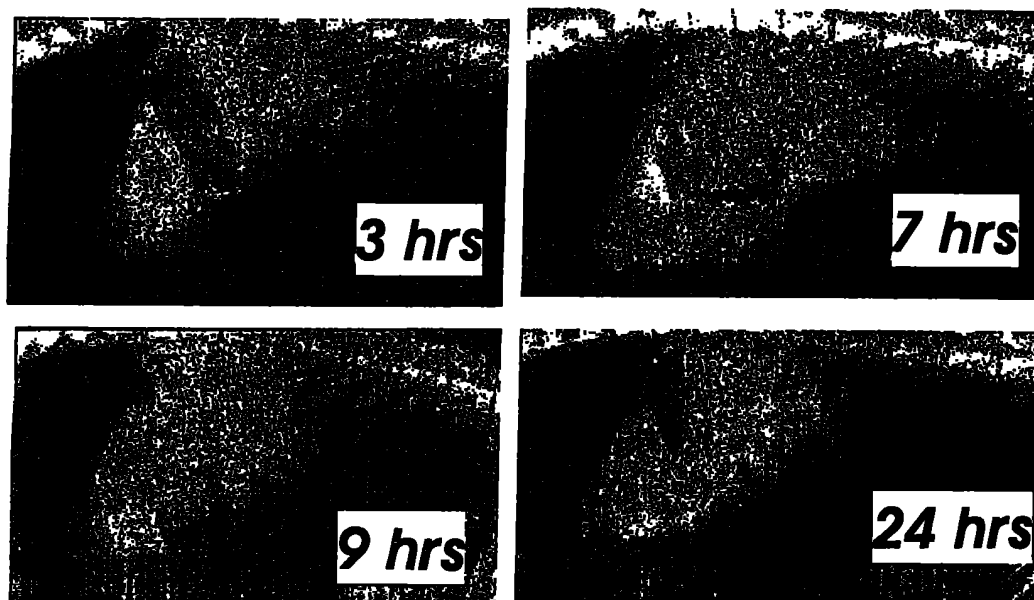
FIG. 19



19 / 28

~~00288~~

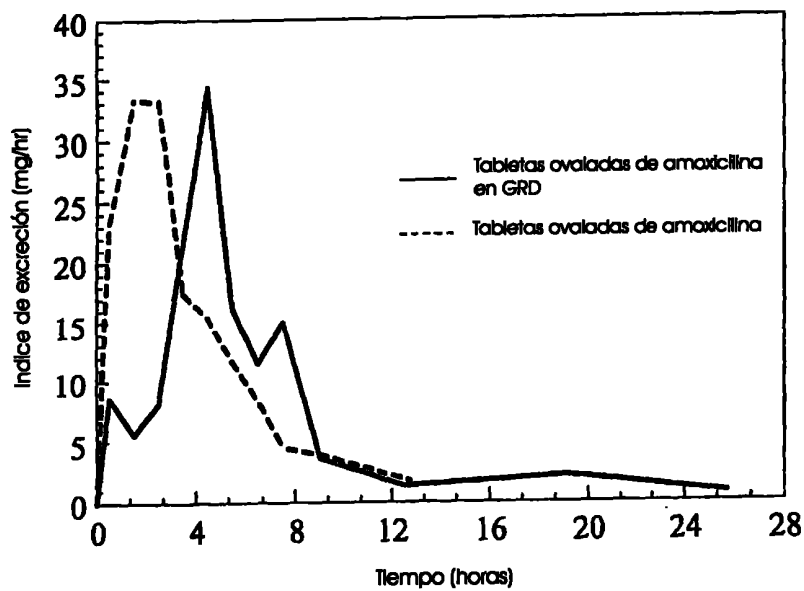
FIG. 20



20 / 28

~~000000~~

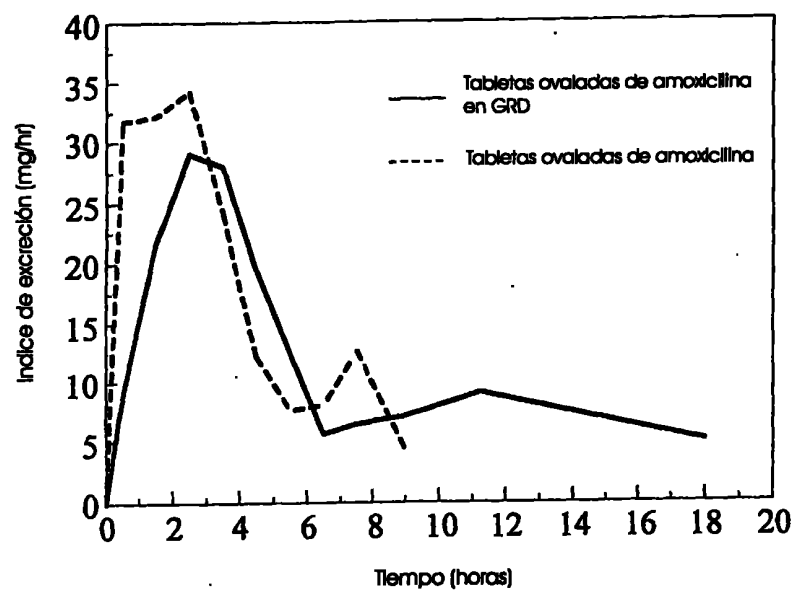
FIG. 21



21 / 28

~~11/02/95~~

FIG. 22



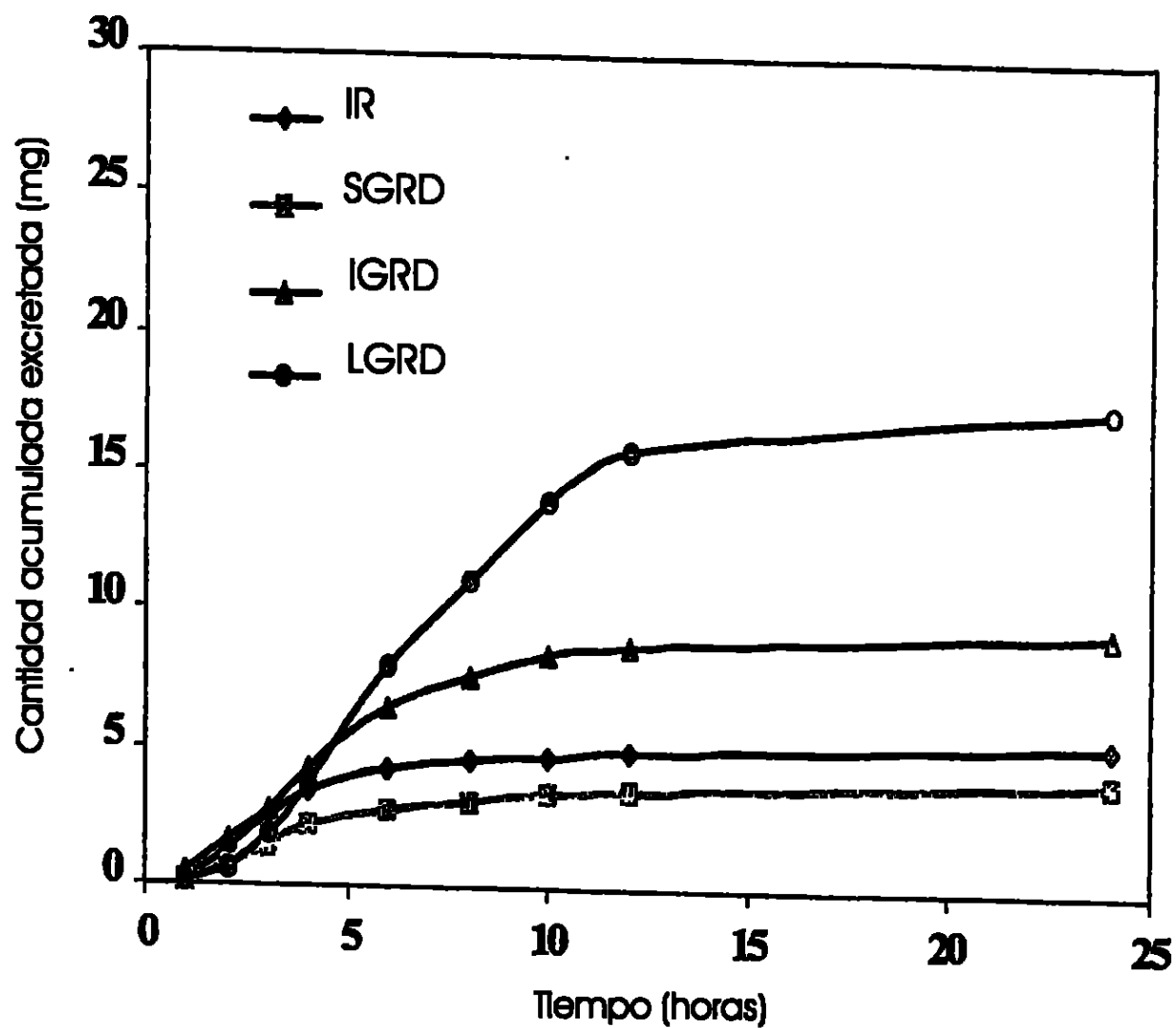
22 / 28

~~unjust~~

~~000292~~
292

23 / 28

FIG. 23

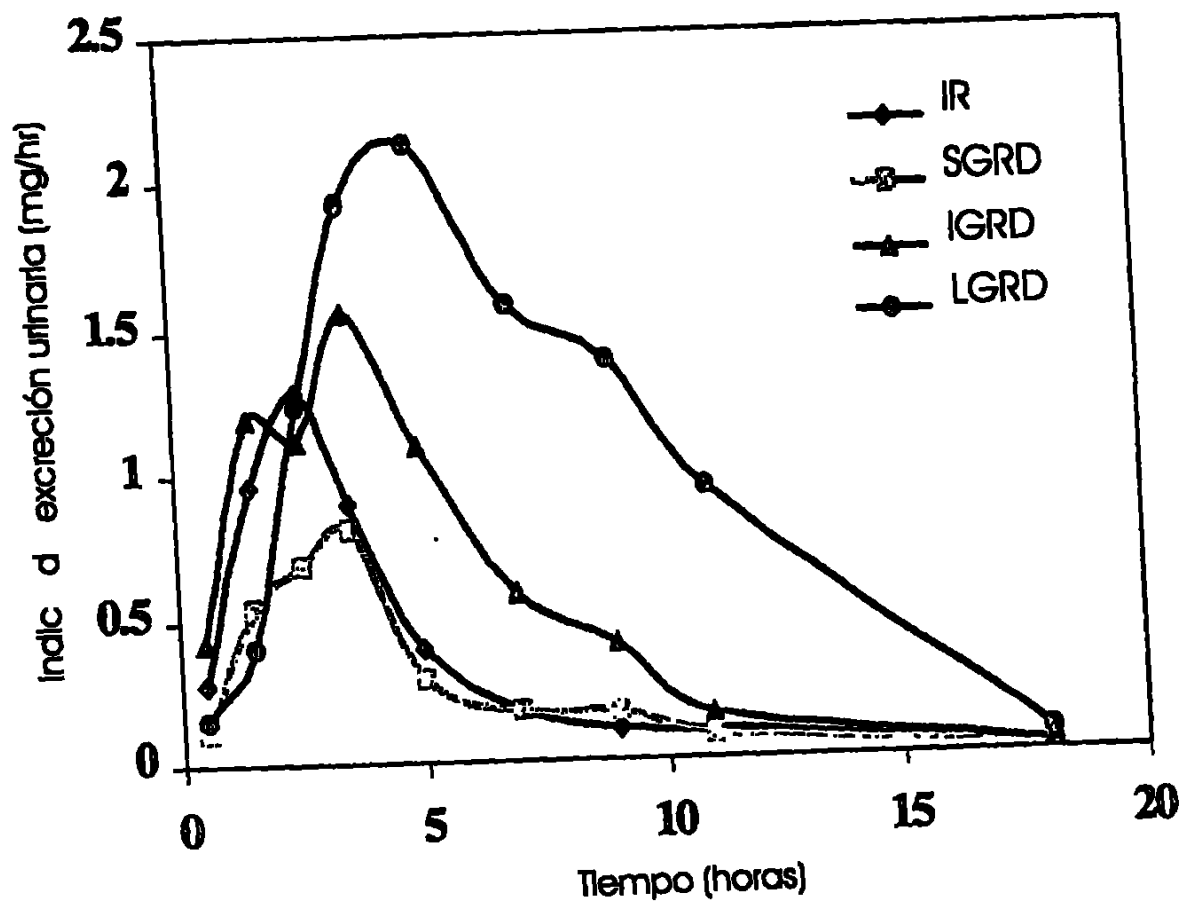


498293

293

24 / 28

FIG. 24



~~000294~~
294

25 / 28

FIG. 25

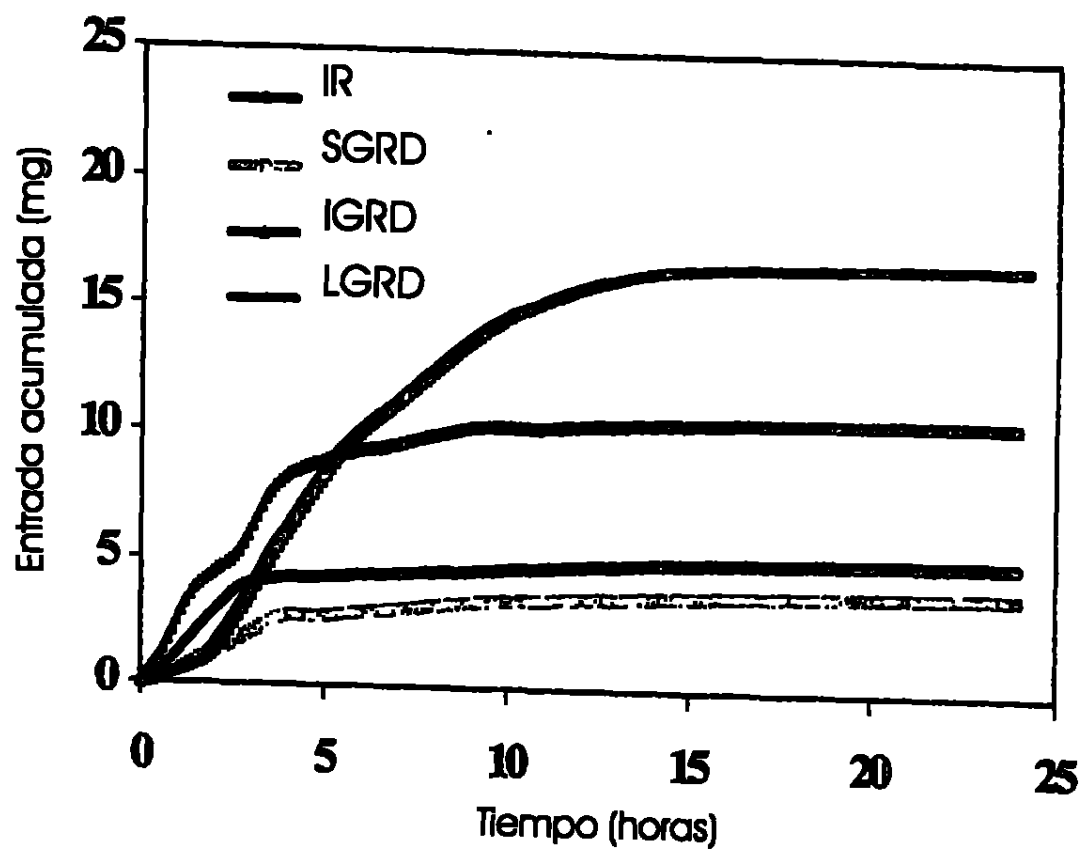
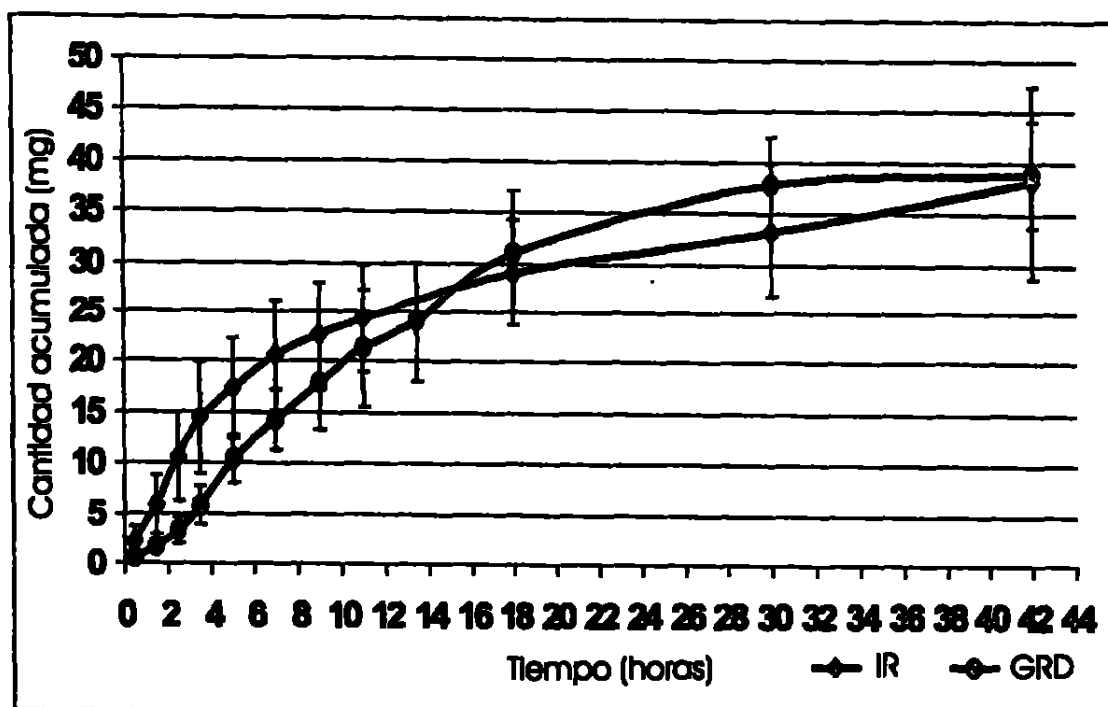


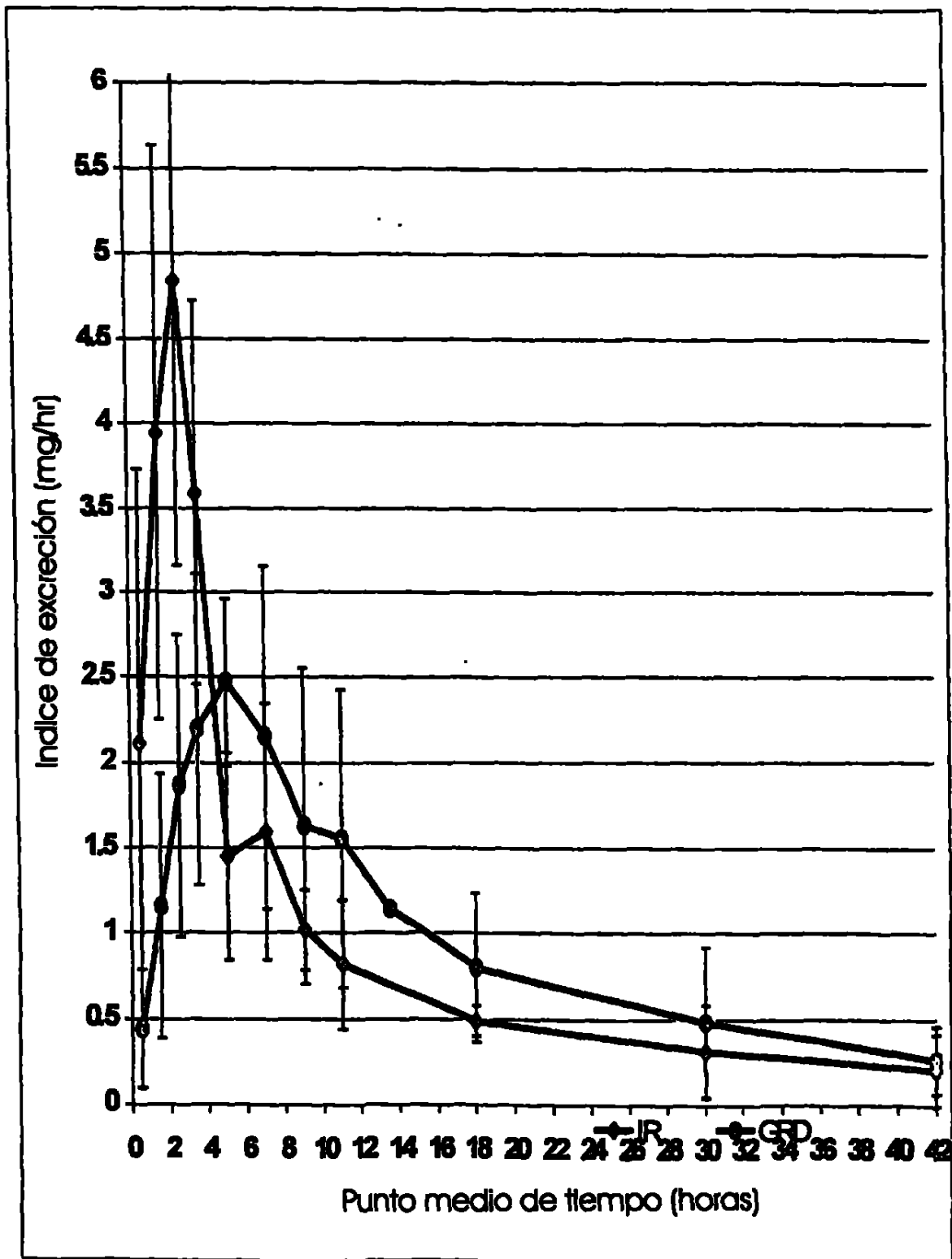
FIG. 26



A_{30} es 33,3 y 37 (mg) para IR y GRD, respectivamente.

A_{48} es 38,12 y 38,95 (mg) para IR y GRD.

FIG. 27



111285
297

28 / 28

FIG. 28



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 245-60855	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/46146	International filing date (day/month/year) 22 October 2001 (22.10.2001)	Priority date (day/month/year) 16 August 2001 (16.08.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 9/14, 9/48 and US Cl.: 424/484, 431, 463		
Applicant THE STATE OF OREGON		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>—</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14 March 2003 (14.03.2003)	Date of completion of this report 08 November 2003 (08.11.2003)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Blessing Fubara</i> BLESSING FUBARA Telephone No. 703-308-1234	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

000298
E S M
298

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/46146

299 000255

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
 pages 1-58 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 59-76 as originally filed
 pages NONE as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1-28 as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages NONE as originally filed
 pages NONE filed with the demand
 pages NONE filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/46146

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	YES
	Claims <u>Please See Continuation Sheet</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-5, 8-11, 13, 14, 29, 30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 100, 101 and 106 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Dong et al. (WO 99/07342).

Dong discloses tablet (page 45, line 1) formulation comprising active agent and swellable polymer or water soluble polymer and excipients (page 9, lines 8-31, page 16, lines 14-21, page 18, lines 1-9 and 28-29, page 20, lines 3-8, page 21, lines 1-8, page 25, lines 4-6, 11 and 12 and claims 1, 3-6, 8, 9, 12-19, 21, 22, 24, 25 and 29).

Claims 1, 6, 8-9, 13-25, 27, 28, 66, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 and 106 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Urquhart et al. (US 4,764,380).

Urquhart discloses a drug delivery device that delivers beneficial drug to a biological environment of use (abstract). The delivery device of Urquhart comprises reservoir formed of expandable material containing tiny pills; the reservoir comprises hydrogels that swell in water and retains a significant fraction of water. Claims 15-19 recites the property of the delivery device and the property of the delivery device is inherent to the delivery device of Urquhart. Claims 96-99 provides for the intended use of the delivery vehicle.

Claims 1-6, 8-11, 13-25, 27, 28, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 and 106 an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Dong et al. (WO 99/07342) and Urquhart et al. (US 4,764,380). The teachings of both prior art are discussed above.

Claims 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 and 107-109 meet the criteria set out in PCT Article 33(2) and (3) because the prior art does not teach or fairly suggest the claimed invention.

Claims 1-109 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Applicants' response to the written opinion states that the subject matter described in the PCT US0146146 differs from the subject matter of the prior art because none of the prior art teaches a gel. This argument is not found persuasive because the dependent claims are directed to capsules and tablets. Since the gel is formed from polysaccharide and the substance of the prior art teaches polysaccharide as tablets and capsules, the objection to the claims is proper.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

301
090311 72930
International application No.
PCT/US01/46146

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

V.I. Reasoned Statements:

The opinion as to Novelty was positive (Yes) with respect to claims 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 and 107-109

The opinion as to Novelty was negative (No) with respect to claims 1-6, 8-11, 13-30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 and 106

The opinion as to Inventive Step was positive (Yes) with respect to claims 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 and 107-109

The opinion as to Inventive Step was negative (NO) with respect to claims 1-6, 8-11, 13-30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 and 106

The opinion as to Industrial Applicability was positive (YES) with respect to claims 1-109

The opinion as to Industrial Applicability was negative (NO) with respect to claims NONE

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**PCT****REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL****(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

Archivo de referencia del agente o solicitante

245-60855

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIAVer Notificación de Reporte de Examen Preliminar
Internacional (del PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.

PCT/US01/46146

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

22 de octubre de 2001 (22.10.2001)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

16 de agosto de 2001 (16.08.2001)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o
clasificación nacional e IPC

IPC(7): A61K 9/14, 9/48 y Cl. US.: 424/484, 451, 463

Solicitante

EL ESTADO DE OREGÓN

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este **REPORTE** consiste de un total de 4 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

☐ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes a esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT).

Estos anexos consisten de un total de — hojas.

3. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Base del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Concepto de sin fundamento con respecto a
novedad, nivel inventivo y aplicabilidad
industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración motivada de acuerdo con el
Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel
inventivo o aplicabilidad industrial; las
citaciones y explicaciones ayudan a dicha
declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud
internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud
internacional

Fecha de presentación de la petición

14 de marzo de 2003 (14.03.2003)

Fecha de terminación de este reporte

8 de noviembre de 2003

~~000305~~
305

Nombre y dirección de correspondencia del IPEA/US

European Patent Office
MAIL Stop PCT, Attn: IPEA/US
Comisionado para Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22213-1450

Facs{imile No. (703)305-3230

Oficial Autorizado

BLESSING FUBARA

Teléfono No. 703-308-1234

Del PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US01/46146

I. Bases del Reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *

☒ la solicitud internacional como se presentó originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-58, como se presentó originalmente

páginas NINGUNA, presentadas con la petición

páginas NINGUNA, presentadas con la carta de

☒ las reivindicaciones:

páginas 59-76, como se presentó originalmente

000307
307

Páginas NINGUNA, como corregidas (junto con cualquier declaración) de acuerdo con el Artículo 19
páginas NINGUNA, presentadas con la petición
páginas NINGUNA, presentadas con la carta de _____

☒ los dibujos:

páginas 1-28, como se presentó originalmente
páginas NINGUNA, presentadas con la petición
páginas NINGUNA, presentadas con la carta de _____

☐ el listado de secuencias parte de la descripción:
páginas NINGUNA, como se presentó originalmente
páginas NINGUNA, presentadas con la petición
páginas NINGUNA, presentadas con la carta de _____

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el que la

1778/8
308

solicitud internacional se presentó, a menos que se indique lo contrario de acuerdo con este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma _____ que es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para propósitos de búsqueda internacional (de acuerdo con la regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrado para propósitos de examen preliminar internacional (de acuerdo con la regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia de ácido amino y/o nucleótido** descrito en la solicitud internacional, el concepto escrito se emitió sobre la base de la lista de secuencia:

- ☐ Contenida en la solicitud internacional en forma impresa

- ☐ Presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
 - ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
 - ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita forma legible por computador
 - ☐ La declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó ha sido suministrada.
 - ☐ La declaración de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha suministrado.
4. ☐ Las correcciones tienen como resultado la cancelación de:
- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
 - ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
 - ☐ Los dibujos, hojas/~~figuras~~ NINGUNA

5. ☐ Este concepto ha sido emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la casilla complementaria (regla 70.2(c)).**

** Las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a este concepto como "presentadas originalmente".*

*** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales correcciones debe ser referida de acuerdo con el ítem 1 y anexada a este reporte.*

Del PCT/IPEA/409(Casilla I) Julio 1998)

600311
311**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US01/46146

- V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2 (a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones apoyan dicha declaración**

1. DECLARACIÓN**Novedad (N)**

Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> <u>SI</u>
Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> <u>NO</u>

Nivel inventivo (IS)

Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> <u>SI</u>
Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> <u>NO</u>

Aplicabilidad Industrial (IA)

Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> SI
Reivindicaciones	<u>Por favor ver hoja de</u>
	<u>continuación</u> NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Reivindicaciones 1-5, 8-11, 13, 14, 29, 30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 100, 101 y 106 falta novedad de acuerdo con el Artículo 33(2) PCT como lo anticipó Dong et al. (WO 99/07342).

Dong describe formulación de tabletas (página 45, línea 1) que comprenden agente activo y polímero hinchable o polímero soluble en agua y excipientes (página 9, líneas 8-31, página 16, líneas 14-21, página 18, líneas 1-9, y 28-29, página 20, líneas 3-8, página 21, líneas 1-8, página 25, líneas 4-6, 11 y 12 y reivindicaciones 1, 3-6, 8, 9, 12-19, 21, 22, 24, 25 y 29).

Las reivindicaciones 1, 6, 8-9, 13-25, 27, 28, 66, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 y 106 falta novedad de

acuerdo con el Artículo 33(2) PCT como lo anticipó Urquhart et al. (US 4,764,380).

Urquhart describe un dispositivo de administración de droga que administra droga benéfica a un medio ambiente biológico de uso (resumen). El dispositivo de administración de Urquhart comprende un reservorio formado de un material expandible que contiene pildoritas; el reservorio comprende hidrogeles que se hinchan en agua y retienen una fracción importante de agua. Las reivindicaciones 15-19 que narran la propiedad del dispositivo de administración y la propiedad del dispositivo de administración es inherente al dispositivo de administración de Urquhart. Las reivindicaciones 96-99 suministran para el uso propuesto del vehículo de administración.

Las reivindicaciones 1-6, 8-11, 13-25, 27, 28, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 y 106 un nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT como es obvio sobre Dong et al. (WO 99/07342) y Urquhart et al. (US 4,764,380). Las enseñanzas de ambas técnicas anteriores se discuten adelante.

~~777814~~
314

Las reivindicaciones 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 y 107-109 presentan el criterio explicado en el Artículo 33(2) y (3) PCT ya que la técnica anterior no enseña o sugiere claramente la invención reivindicada.

Las reivindicaciones 1-109 presentan el criterio explicado en el Artículo 33(4) PCT y así tienen aplicabilidad industrial ya que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o puede ser usada en la industria.

La respuesta del solicitante al concepto escrito establece que la materia objeto descrita en el PCT US0146146 difiere de la materia objeto de la técnica anterior porque ninguna de las técnicas anteriores enseña un gel. Este argumento no se encuentra persuasivo ya que las reivindicaciones dependientes se dirigen a cápsulas y tabletas. Ya que el gel se forma de polisacárido y la sustancia de la técnica anterior enseña polisacárido como tabletas y cápsulas, la objeción a las reivindicaciones es apropiada.

~~111318~~
315

Del PCT/IPEA/409 (Casilla V) (Julio 1998)

~~179315~~
316**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US01/46146

Casilla suplementaria

(para ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no es suficiente)

V.1. Declaración motivada

El concepto como Novedad fue positivo (Si) con respecto a las reivindicaciones 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 y 107-109

El concepto como Novedad fue negativo (No) con respecto a las reivindicaciones 1-6, 8-11, 13-30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 y 106

El concepto como Nivel Inventivo fue positivo (Si) con respecto a las reivindicaciones 7, 12, 31, 33-65, 67, 68, 70, 73, 76-78, 81, 82, 86-88, 90, 102-105 y 107-109

~~317~~
317

El concepto como Nivel Inventivo fue negativo (No) con respecto a las reivindicaciones 1-6, 8-11, 13-30, 32, 66, 69, 71, 72, 74, 75, 79, 80, 83-85, 89, 91-101 y 106

El concepto como Aplicabilidad Industrial fue positivo (Si) con respecto a las reivindicaciones 1-109

El concepto como Aplicabilidad Industrial fue negativo (No) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

Del PCT/IPEA/409 (Hoja de Continuación) (Julio 1998)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X)	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		(X)	()
- Descripción de la invención.		(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		(X)	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		X	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.		()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:



319222

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Alvaro Correa Ordoñez
Apoderado

Oficio N°
05196

ASUNTO:	Radicación N°	04 023075
	Solicitud internacional	PCT/US01/46146
	Fecha inicio fase nacional	16/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

21 Mayo 2004.