

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-161975-00000-0000
Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
FORMA FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC

DOMICILIO _____
MIDLAND, MICHIGAND, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161975- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Michigan, Estados Unidos de America.

Dirección: 2040 Dow Center, Midland, Michigan 48674, Estados Unidos de América

Domicilio: Midland, Michigand, Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Dayu ZHAI
35-501, No. 2878 Gaoqing Road, Shanghai 200124, China

3. Robert L. SCHMITT
40 Regional Road, Annandale, New Jersey 08801, Estados Unidos de América

5. Alan Ka Chun CHAN
5413 Tyler Street, Midland, Michigan 48642, Estados Unidos de América

2. Yong GAN
10-1702, No. 88East Jin An Rd., Shanghai 201204 China

4. Chunliu ZHU
7-302, 2373 Long Hua Road, Shanghai 20030, China

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CN2009/072099
Publicación Internacional No. WO 2010/139111 A1

Fecha: 02 de junio de 2009
Fecha: 09 de diciembre de 2010

6

Título (54)

FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 009/032

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☐ NO ☒	_____	_____	_____

9

Comprobante de pago No.: 11-110793

Comprobante de pago No.: 11-110749

Comprobante de pago No.: 11-110750

Fecha: 11 de noviembre de 2011

Fecha: 11 de noviembre de 2011

Fecha: 11 de noviembre de 2011

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$54.000.oo.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐ Poder, si fuere el caso de .

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/139111 A1.

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12

☐ 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.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

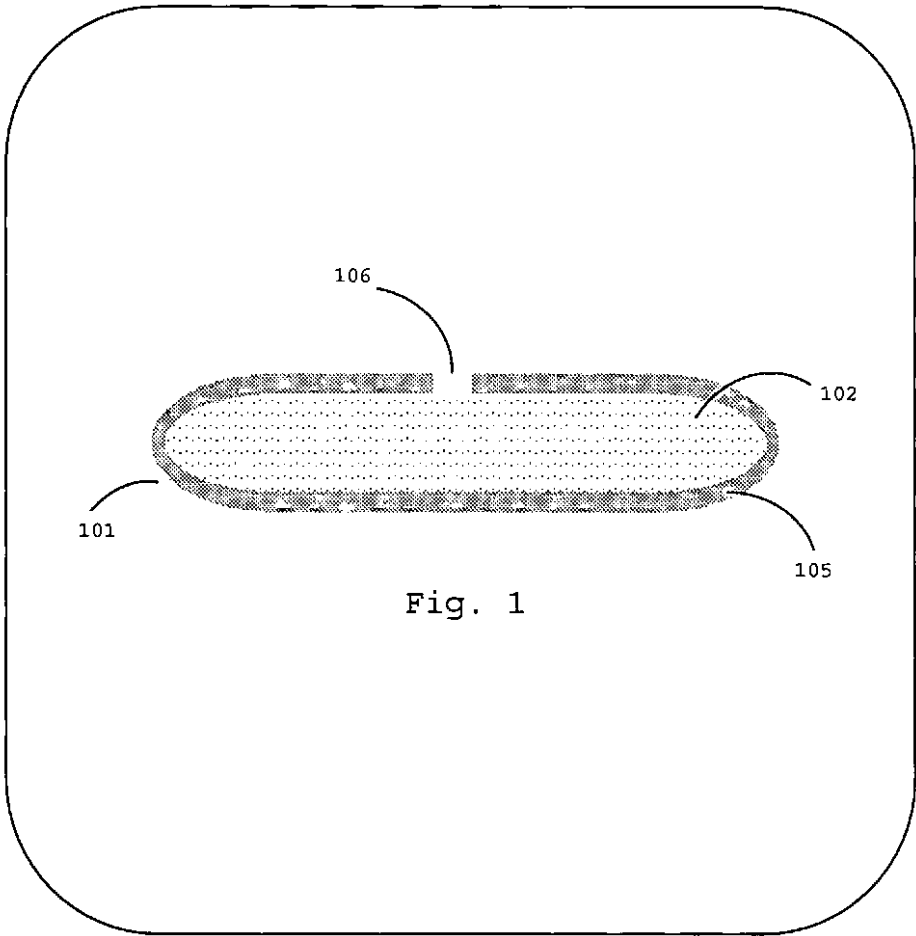


Fig. 1

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/139111 A1

Descripción:

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC. por DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/139111 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(74) Agent: LIU, SHEN & ASSOCIATES; A0601, Huibin Building, No.8 Beichen Dong Street, Chaoyang District, Beijing 100101 (CN).

(21) International Application Number:

PCT/CN2009/072099

(22) International Filing Date:

2 June 2009 (02.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC.** [US/US]; 2040 Dow Center, Midland, Michigan 48674 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZHAI, Dayu** [CN/CN]; 35-501, No.2878 Gaoqing Road, Shanghai 200124 (CN). **GAN, Yong** [CN/CN]; 10-1702, No.88 East Jin An Rd., Shanghai 201204 (CN). **SCHMITT, Robert, L.** [US/US]; 40 Regional Road, Annandale, New Jersey 08801 (US). **ZHU, Chunliu** [CN/CN]; 7-302, 2373 Long Hua Road, Shanghai 200030 (CN). **CHAN, Alan, Ka Chun** [US/US]; 5413 Tyler Street, Midland, Michigan 48642 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORM

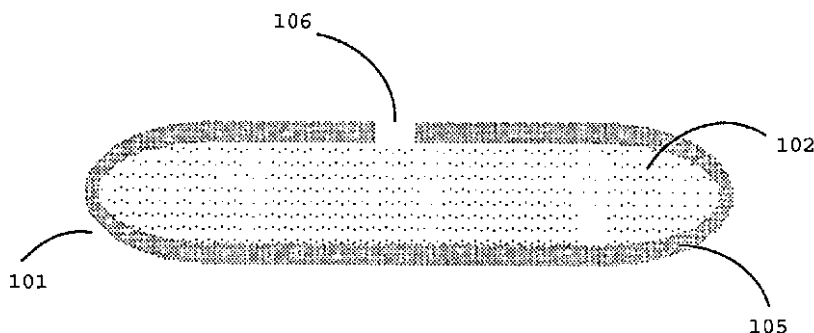


Fig. 1

(57) Abstract: An osmotic dosage form which comprising: (a) a core comprising a biologically active ingredient; (b) a semi-permeable membrane covering said core; and (c) at least one passageway through the semi-permeable membrane, wherein the semi-permeable membrane comprises ethyl cellulose, an acrylic or methacrylic polymer and a water-soluble plasticizer with the proviso that the semi-permeable membrane comprises no or not more than 15 weight percent of a water-soluble material excluding any water-soluble plasticizer, based on the total dry weight of the semi-permeable membrane.

FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas osmóticas que incluyen un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo, una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo; y por lo menos un conducto a través de la membrana semi-permeable.

Arte Previo de la Invención

Las formas farmacéuticas osmóticas se conocen de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,327,725; y 4,783,337. El desarrollo de formas farmacéuticas osmóticas fue iniciado por Alza con el desarrollo de OROS™, un sistema osmótico oral elemental. Las formas farmacéuticas osmóticas funcionan sobre el principio de ósmosis y liberan medicamentos en un perfil cercano a orden cero. Las formas farmacéuticas osmóticas incluyen un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo y una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo. La membrana semi-permeable, denominada también a menudo pared semi-permeable, es permeable al paso de fluido externo acuoso, tal como fluido gástrico o intestinal, y permite que el fluido externo permee la membrana y, opcionalmente, disuelva el ingrediente biológicamente activo. La membrana es sustancialmente impermeable al paso del ingrediente activo en solución o dispersión con el fluido externo. Se provee un conducto osmótico a través de la pared para liberar la solución o dispersión del ingrediente activo en el fluido externo al ambiente, en lugar de la liberación mediante la difusión a través de la membrana. Las formas farmacéuticas osmóticas permiten una liberación extendida de un ingrediente activo. Si la forma farmacéutica osmótica contiene un ingrediente activo que es insoluble en el fluido externo, la forma farmacéutica osmótica contiene a menudo un agente de esponjamiento polimérico que se expande al contacto con el fluido externo y empuja el ingrediente activo a través del conducto. WO 2006/046114 divulga formas farmacéuticas osmóticas que consisten esencialmente de un núcleo que contiene una capa de medicamento y un motor osmótico ("**a push layer**"), una membrana semi-permeable que rodea el núcleo y por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable.

Las publicaciones de patente ya mencionadas divulgan que materiales útiles en formar la membrana semi-permeable son ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato propionato de celulosa y acetato butirato de celulosa.

La publicación de Patente China CN1923184-A divulga formulaciones en comprimidos de liberación osmótica de venlafaxina clorhidrato, un medicamento soluble en agua. La apertura del grupo control-liberación acoplado con el comprimido de bomba osmótica se compone de un núcleo de hojuelas y una película de recubrimiento. El recubrimiento contiene uno o más polímeros formadores de película, seleccionados de acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y/o resina poliacrílica e incluye además 20 a 45% en peso de un agente formador de poros, tal como azúcar, cloruro de sodio, sorbitol, polietilenglicol o hidroxipropilcelulosa, basado en el peso del recubrimiento. El recubrimiento puede contener además un agente plastificante, tal como citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, éster ftalato, y/o polietilenglicol 4000. Desafortunadamente, este recubrimiento no tiene suficiente resistencia de película y puede romperse por agentes de esponjamiento poliméricos, los cuales se incluyen normalmente en comprimidos de liberación osmótica.

El material más preferido y bien conocido de la membrana semi-permeable es acetato de celulosa. Muchas formas farmacéuticas osmóticas empleadas en el comercio, tales como el sistema OROS® Push-Pull™ desarrollado en ALZA, contienen acetato de celulosa como material formador de película para la membrana semi-permeable. En el proceso para producir la forma farmacéutica osmótica, un núcleo moldeado, que contiene un ingrediente biológicamente activo, se recubre normalmente con un material de partida para la membrana semi-permeable, disuelto en un disolvente orgánico. Cuando la forma farmacéutica osmótica contiene acetato de celulosa como material formador de película para la membrana semi-permeable, existe un período de latencia significativo entre la ingestión de la forma farmacéutica osmótica por un individuo, tal como un ser humano, y la iniciación de la liberación del ingrediente biológicamente activo. Más aún, el acetato de celulosa tiene que disolverse en acetona para preparar la membrana semi-permeable, lo cual es

indeseable por razones de seguridad.

Se han hecho varios intentos por los especialistas en el arte para superar este período de latencia. El enfoque más común es recubrir la forma farmacéutica osmótica con una capa de recubrimiento de liberación inmediata externa, que contiene el ingrediente biológicamente activo. Desafortunadamente, tal capa de recubrimiento de liberación inmediata externa adicional contribuye a la complejidad y los costos de las formas farmacéuticas osmóticas. Más aún, con frecuencia una capa de recubrimiento externa que contiene el ingrediente biológicamente activo es indeseable por razones de seguridad del producto.

En consecuencia, sería deseable proveer una nueva forma farmacéutica osmótica que no contenga acetato de celulosa como el material formador de película para la membrana semi-permeable. Sería más deseable proveer una nueva forma farmacéutica osmótica que no tenga un período de latencia significativo entre la ingestión de la forma farmacéutica osmótica y la iniciación de la liberación del ingrediente biológicamente activo que se experimenta con las formas farmacéuticas osmóticas que contienen acetato de celulosa como el material formador de película para la membrana semi-permeable. Sería particularmente deseable proveer una nueva forma farmacéutica osmótica que proporcione un perfil de orden sustancialmente cero durante un período de tiempo de 2 a 12 horas después de que se ha iniciado el contacto con un líquido acuoso. Sería además particularmente deseable proveer una nueva forma farmacéutica osmótica que tenga suficiente resistencia de película, de manera que no se rompa por los agentes de esponjamiento poliméricos, los cuales se incluyen normalmente en las formas farmacéuticas osmóticas.

Sumario de la Invención

Un aspecto de la presente invención es una forma farmacéutica osmótica (101, 201, 301) que incluye:

- (a) un núcleo (102, 202, 302) que contiene un ingrediente biológicamente activo (204);
 - (b) una membrana semi-permeable (105, 205, 305) que cubre el citado núcleo;
- y

(c) por lo menos un conducto (106, 206, 306) a través de la membrana semi-permeable,

en donde la membrana semi-permeable contiene etilcelulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para preparar la forma farmacéutica osmótica mencionada anteriormente, el cual incluye los pasos de

- I) formar un núcleo del ingrediente biológicamente activo e ingredientes opcionales;
 - II) recubrir el núcleo con una composición de membrana que contiene etilcelulosa, un polímero acrílico o metacrílico, un plastificante soluble en agua e ingredientes opcionales para proporcionar una membrana semi-permeable;
 - III) crear por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable;
- y, opcionalmente,
- IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

Breve Descripción de los Dibujos

Figuras 1-3 ilustran tres diferentes incorporaciones de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

El principal aspecto de la presente invención se refiere a la membrana semi-permeable (b) de la forma farmacéutica osmótica. La membrana semi-permeable (b) es permeable a un fluido acuoso externo, tal como fluido gástrico o intestinal, siendo al mismo tiempo esencialmente impermeable a un producto seleccionado en el núcleo (a), tal como el ingrediente biológicamente activo. La membrana semi-permeable (b) generalmente mantiene su integridad física y química durante el tiempo que se libera el ingrediente biológicamente activo.

Sorpresivamente se ha descubierto que membranas semi-permeables que contienen etilcelulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua son sustitutos apropiados para membranas semi-permeables que contienen acetato de celulosa como el material formador de película en formas farmacéuticas osmóticas, siempre y cuando la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable. Las membranas semi-permeables de la presente invención no contienen más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, además del plastificante soluble en agua.

Por lo menos en las incorporaciones preferidas de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención, la liberación de medicamento acumulado en porcentaje entre 2 y 12 satisface la fórmula para liberación de orden cero:

$Y=100k(t-Tlag)$ después de la prueba de ajuste. **Tlag** significa el período de latencia, el cual es de 2 horas. **Y** es la liberación de medicamento acumulado en porcentaje y **k** es una constante. Luego del ajuste lineal, R^2 es > 0.9 , preferiblemente >0.95 .

El término "el peso seco total" usado en conexión con la forma farmacéutica osmótica, el núcleo, la membrana semi-permeable, la capa de medicamento y el motor osmótico significa el peso total de todos los ingredientes excepto agua o disolventes orgánicos líquidos, tales como alcoholes.

El término "soluble en agua", tal como se emplea en esta especificación, se aplica a plastificantes, polímeros y otros materiales y engloba los términos "muy soluble", "libremente soluble" y "soluble", como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos enumerada a continuación. Las solubilidades se miden a 25 °C.

Término Descriptivo	Partes en Volumen de Disolvente Requeridas para 1 Parte de Soluta ¹⁾
Muy soluble	menor que 1
Libremente soluble	de 1 a 10
Soluble	de 10 a 30
Escasamente soluble	de 30 a 100
Ligeramente soluble	de 100 a 1000
Muy ligeramente soluble	de 1000 a 10.000
Prácticamente insoluble, o insoluble	10.000 y más

¹⁾Para solutos que son líquidos a 25°C, 1 Parte de Soluta significa una Parte en Volumen; para solutos que son sólidos a 25°C, 1 Parte de Soluta significa una Parte en Peso

La membrana semi-permeable contiene etilcelulosa, preferiblemente en una cantidad tal que la etilcelulosa sea el polímero formador de película de la membrana semi-permeable. El uso de etilcelulosa es muy ventajoso puesto que puede disolverse para proporcionar una composición de recubrimiento en la ausencia de acetona. Más aún, se ha descubierto que la forma farmacéutica osmótica de la presente invención puede diseñarse de tal manera que no tenga un período de latencia significativo entre la ingestión de las formas farmacéuticas osmóticas y la iniciación de la liberación del ingrediente biológicamente activo. Más aún, se ha descubierto que por lo menos las incorporaciones preferidas de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención proporcionan un perfil de liberación de orden sustancialmente cero para ingredientes biológicamente activos durante un período de tiempo de 2 a 12 horas luego de iniciarse el contacto con un líquido acuoso.

La etilcelulosa tiene preferiblemente un contenido de etoxilo de desde 40 a 55 por ciento, más preferiblemente desde 43 a 53 por ciento, muy preferiblemente desde 45 a 52 por ciento. La sustitución de etoxilo porcentual se basa en el peso del producto sustituido y se determina de acuerdo con una técnica cromatográfica de gas de Zeisel como se describe en ASTM D4794-94(2003). Estos contenidos etoxilo corresponden a un grado de sustitución etilo (DS – *degree of substitution*) de desde 1.9 a 3.0, preferiblemente desde 2.1 a 2.9, más preferiblemente desde 2.3 a 2.8. El peso molecular de la etilcelulosa se expresa como la viscosidad de una solución al 5 por ciento en peso de la etilcelulosa medida a 25°C en una mezcla de 80 por ciento en volumen de

tolueno y 20 por ciento en volumen de etanol. La concentración de la etilcelulosa se basa en el peso total del tolueno, etanol y etilcelulosa. La viscosidad se mide utilizando tubos Ubbelohde como se especifica en ASTM D914-00 y como se describe además en ASTM D446-04, la cual se referencia en ASTM D914-00. La etilcelulosa tiene preferiblemente una viscosidad de desde 2 mPa·s, más preferiblemente desde 5 mPa·s; muy preferiblemente desde 10 mPa·s, a 400 mPa·s, preferiblemente a 100 mPa·s, más preferiblemente a 50 mPa·s. Preferiblemente la cantidad de etilcelulosa es desde alrededor de 10 a alrededor de 90 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 20 a alrededor de 80 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 30 a alrededor de 70 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

La membrana semi-permeable contiene además un polímero acrílico o metacrílico, tal como un homopolímero o copolímero que incluye unidades polimerizadas de ácido acrílico, ácido metacrílico, un éster de ácido acrílico, un éster de ácido metacrílico o una combinación de los anteriores, preferiblemente un homopolímero o copolímero que incluye unidades polimerizadas de ácido acrílico, ácido metacrílico, un C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico, un amino C₁₋₄-alquil éster de ácido acrílico o ácido metacrílico o una combinación de los anteriores, tales como unidades polimerizadas de ácido metacrílico, éster etílico de ácido acrílico (acrilato de etilo), éster metílico de ácido acrílico (acrilato de metilo), éster metílico de ácido metacrílico (metacrilato de metilo), éster butílico de ácido metacrílico (metacrilato de butilo), éster dimetilaminoetílico de ácido metacrílico (metacrilato de dimetilaminoetilo), éster dimetilaminoetílico de ácido acrílico (acrilato de dimetilaminoetilo), éster trimetilamonioetílico de ácido metacrílico, éster trimetilamonioetílico de ácido acrílico o una combinación de los anteriores, incluyendo la familia Eudragit de polímeros disponibles de Evonik Industries. El polímero acrílico o metacrílico es preferiblemente un homo- o copolímero de los monómeros ya mencionados. Los polímeros acrílicos o metacrílicos son normalmente polímeros insolubles en agua. Los polímeros acrílicos y metacrílicos de la familia Eudragit son bien conocidos en el arte e incluyen un número de diferentes polímeros, que varían desde Eudragit L100-55 (la forma secada por aspersion de Eudragit L30D), Eudragit L30D, Eudragit L100, Eudragit S 100, Eudragit 4135F, Eudragit E100, Eudragit EPO (forma en polvo de E100), Eudragit RL30D, Eudragit RL PO, Eudragit RL 100, Eudragit RS 30D,

Eudragit RS PO, Eudragit RS 100, Eudragit NE 30 D, y Eudragit NE 40 D. Preferiblemente la cantidad del polímero acrílico o metacrílico es desde alrededor de 2 a alrededor de 60 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 40 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 10 a alrededor de 30 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

La relación de peso entre la etilcelulosa y el polímero acrílico o metacrílico en la membrana semi-permeable es preferiblemente desde alrededor de 0.1 - 15 : 1, más preferiblemente desde alrededor de 0.5 - 10 : 1, muy preferiblemente desde alrededor de 1-5 : 1.

La membrana semi-permeable contiene además un plastificante soluble en agua. Plastificantes solubles en agua típicos son compuestos monoméricos o compuestos oligoméricos que tienen peso molecular medio de hasta 10.000, preferiblemente citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, particularmente polietilenglicol con un peso molecular medio de 2000 a 6000, tal como PEG 4000, un monooleato de polioxietilen sorbitán, disponible comercialmente bajo la marca comercial Tween, tal como Tween 20 o Tween 80 y, muy preferiblemente, glicerol. Preferiblemente la cantidad del plastificante soluble en agua es desde alrededor de 2 a alrededor de 70 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 50 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 10 a alrededor de 40 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

La relación de peso entre la etilcelulosa y el plastificante soluble en agua en la membrana semi-permeable es preferiblemente desde alrededor de 0.1 - 20 : 1, más preferiblemente desde alrededor de 5 - 10 : 1, muy preferiblemente desde alrededor de 0.9 - 3.4 : 1.

Generalmente la cantidad total de etilcelulosa, el polímero acrílico o metacrílico, y el plastificante soluble en agua es desde alrededor de 85 a 100 por ciento, preferiblemente desde alrededor de 90 a 100 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 95 a 100 por ciento, muy preferiblemente desde alrededor de 98 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

La membrana semi-permeable no contiene más de alrededor de 15 por ciento, preferiblemente no más de alrededor de 10 por ciento, más preferiblemente, no más de alrededor de 5 por ciento, muy preferiblemente, no más de alrededor de 2 por ciento de un material soluble en agua distinto del plastificante soluble en agua, basado el peso seco total de la membrana semi-permeable. Particularmente, excluyendo el plastificante soluble en agua, la membrana semi-permeable no contiene o contiene no más de alrededor de 15 por ciento, preferiblemente no más de alrededor de 10 por ciento, más preferiblemente no más de alrededor de 5 por ciento, muy preferiblemente no más de alrededor de 2 por ciento de un material soluble en agua que es conocido como un agente formador de poros. Ejemplos conocidos de agentes formadores de poros son cloruro de sodio, cloruro de potasio, sacarosa, sorbitol, manitol, o hidroxipropilcelulosa. Si la membrana semi-permeable contiene más de 15 por ciento de un agente formador de poros además del plastificante soluble en agua, una cantidad excesivamente alta del ingrediente biológicamente activo se liberará a través de la membrana, lo cual es indeseable para la forma farmacéutica osmótica de la presente invención.

La membrana semi-permeable puede contener otros aditivos opcionales, tales como plastificantes insolubles en agua. Ejemplos de plastificantes insolubles en agua incluyen adipatos, azelatos, enzoatos, citratos, estearatos, isoebucatos, sebacatos, tales como citrato de tri-n-butilo, citrato de acetil tri-n-butilo, y ésteres de ácido cítrico. Los plastificantes insolubles en agua preferidos son monoglicérido acetilado, aceite de semilla de uva, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietile, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo y tributirato de glicerol. Los plastificantes insolubles en agua más preferidos son citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo y sebacato de dibutilo.

Si la membrana semi-permeable contiene uno o más aditivos opcionales, su cantidad total es generalmente hasta alrededor de 15 por ciento, preferiblemente hasta alrededor de 10 por ciento, más preferiblemente hasta alrededor de 5 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

Preferiblemente, la membrana semi-permeable (b) alrededor del núcleo (a) es desde alrededor de 10 a alrededor de 45 por ciento, preferiblemente desde alrededor de 15 a 35 por ciento, muy preferiblemente alrededor de 20 a 30 por ciento, basado en el peso del núcleo (a).

El núcleo (a) de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención puede contener una amplia gama de ingredientes biológicamente activos, tales como vitaminas, suplementos herbarios y minerales y medicamentos. El ingrediente biológicamente activo incluye compuestos hidrófobos, hidrófilos y anfifílicos. Los medicamentos pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, enantiómeros, ésteres y mezclas de los anteriores. Ejemplos apropiados incluyen medicamentos pertenecientes a la clase de estimulantes del sistema nervioso central, opioides, antidiabéticos, agentes antineoplásicos, antihipertensores, hipnóticos, barbitúricos, psicoestimulantes, cannabinoides, catecolaminas, agentes cardiovasculares, inhibidores de agregación plaquetaria, analgésicos, antimicrobianos, diuréticos, y espasmolíticos, aunque pueden utilizarse otras clases, según se desee. Ejemplos específicos incluyen metilfenidato, anfetaminas, glipizida, doxazosina, isradipina, nifedipina, nisoldipina, bendroflumetazida, cloropropamida, hidrocortisona, ibuprofeno, diclofenac, oxicodona, isosorbida mononitrato, tamsulosina clorhidrato, metilfenidato clorhidrato, verapamilo clorhidrato, itoprida clorhidrato, salbutamol aerosol, diltiazem clorhidrato, pseudoefedrina clorhidrato, oxibutinina clorhidrato, fenilpropanolamina clorhidrato, felodipina, haloperidol, desvenlafaxina, carbamazepina, isradipina, doxazosina mesilato, metformina y carvedilol. Otros medicamentos útiles, que son muy solubles o deficientemente solubles, en agua se divulgan en la Patente de los Estados Unidos No. 5,021,053, columna 10, renglones 26-68 y columna 11, renglones 1-50. El medicamento constituye preferiblemente desde alrededor de 1 a alrededor de 80 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 4 a alrededor de 50 por ciento, del peso seco total del núcleo (a) (no incluyendo el peso del recubrimiento).

El núcleo puede constar de una capa que contiene el material biológicamente activo, tal como se ilustra en Figura 1. Un núcleo que consta de una capa se describe con más detalle a continuación.

Alternativamente el núcleo puede consistir de dos capas, tal como se ilustra en Figuras 2 y 3, o incluso más capas, normalmente tres capas (no ilustradas). En tal incorporación de la presente invención el núcleo (a) incluye (i) una primera capa que contiene el ingrediente biológicamente activo, llamada comúnmente "capa de medicamento", y (ii) una segunda capa que contiene un agente de esponjamiento polimérico. La segunda capa se denomina comúnmente "motor osmótico" puesto que el agente de esponjamiento polimérico se expande al contacto con el fluido externo y empuja el ingrediente activo a través del conducto. Preferiblemente la capa de medicamento constituye desde alrededor de 5 a alrededor de 95 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 50 a alrededor de 80 por ciento, del peso seco total del núcleo (a). El motor osmótico constituye preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 95 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 20 a alrededor de 50 por ciento del peso seco total del núcleo (a).

La capa de medicamento contiene preferiblemente alrededor de 1 a alrededor de 80 por ciento en peso, más preferiblemente desde alrededor de 4 a alrededor de 50 por ciento en peso de uno o más materiales biológicamente activos, como se describe anteriormente, basado en el peso seco de la capa de medicamento.

La capa de medicamento contiene preferiblemente un polímero hidrófilo no entrecruzado o ligeramente entrecruzado, que actúa como un agente suspensor polimérico para el material biológicamente activo luego que el fluido externo ha permeado la membrana. Agentes suspensores poliméricos preferidos incluyen poli(hidroxi alquil metacrilato) que tiene un peso molecular de desde 30.000 a 1.000.000; poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular de desde 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; poli(vinil alcohol) que tiene un residuo acetato bajo, entrecruzado opcionalmente con glioxal, formaldehído, o glutaraldehído y que tiene un grado de polimerización desde 200 a 30.000; metilcelulosa; carboximetilcelulosa; o polímeros esponjables en agua de N-vinil lactamas. Polímeros preferidos son aquellos que forman hidrogeles tales como Carbopol™, polímeros carboxi ácidos que tienen un peso molecular de 450.000 a 1.000.000; Cyanamer™, poliacrilamidas; polímeros de anhídrido maleico-indeno, esponjables en agua, entrecruzados, Goodrite™, poliácido acrílico que tiene un peso molecular de 80.000 a 200.000; Polyox™, polímeros de óxido de polietileno que tienen un peso molecular de

desde alrededor de 100.000 a menos de 1.000.000, más preferiblemente de desde alrededor de 100.000 a alrededor de 500.000, muy preferiblemente de desde alrededor de 100.000 a alrededor de 300.000; hidroxipropil metilcelulosa o copolímeros injertados de almidón. Polímeros representativos que forman hidrogeles son conocidos por el arte previo en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,865,108 expedida a Hartop; 4,002,173 expedida a Manning; 4,207,893 expedida a Michaels; y en Handbook of Common Polymers, por Scott and Roff, publicado por the Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio. Los agentes suspensores hidrófilos más preferidos son polímeros de óxido de etileno, más preferiblemente los disponibles en el comercio de The Dow Chemical company bajo la marca comercial Polyox™ WSR. Se encuentra disponible en varios grados dependiendo de su peso molecular MW. El peso molecular medio MW del óxido de polietileno puede variar generalmente desde alrededor de 100.000 a menos de 1.000.000, más preferiblemente de desde alrededor de 100.000 a alrededor de 500.000, muy preferiblemente de desde alrededor de 100.000 a alrededor de 300.000. Ejemplos de grados preferidos de óxido de polietileno incluyen POLYOX™ WSR N-10 (MW alrededor de 100.000), WSRN-80 (MW alrededor de 200.000), y WSRN-750 (MW alrededor de 300.000). El agente suspensor polimérico constituye preferiblemente desde 0 a alrededor de 97 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 15 a alrededor de 90 por ciento, muy preferiblemente desde alrededor de 50 a alrededor de 90 por ciento del peso seco total de la capa de medicamento en el núcleo (a).

La capa de medicamento puede contener además uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables. El término "excipientes inertes farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en esta especificación, incluye todos los excipientes utilizados en el arte de fabricar formas farmacéuticas controladas osmóticas, y descritos en la literatura. Ejemplos específicos incluyen agentes aglutinantes, agentes osmóticos, lubricantes/deslizantes, diluyentes, surfactantes, modificadores de pH, estabilizantes y pigmentos/agentes colorantes.

La capa de medicamento contiene preferiblemente un agente aglutinante que es diferente del polímero hidrófilo que actúa como un agente suspensor polimérico para el material biológicamente activo. Ejemplos preferidos de agentes aglutinantes incluyen metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil

celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, preferiblemente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, alcohol polivinílico, pululana, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginato de sodio o propilenglicol. El agente aglutinante es preferiblemente soluble en agua y fisiológicamente aceptable. El agente aglutinante constituye preferiblemente desde 0 a alrededor de 30 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 10 por ciento del peso seco total de la capa de medicamento en el núcleo (a).

Por lo demás, la capa de medicamento contiene preferiblemente un agente osmótico. El término "agente osmótico", tal como se emplea en esta especificación incluye todos los compuestos solubles en agua farmacéuticamente aceptables, inertes, apropiados para inducir ósmosis, referidos en las Farmacopeas, o en "Hager", así como en Remington's Pharmaceutical Sciences. Ejemplos de compuestos apropiados como agentes osmóticos incluyen sales solubles en agua de ácidos inorgánicos tales como cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato hidrogenado de litio, fosfato hidrogenado de sodio, fosfato hidrogenado de potasio, fosfato dihidrogenado de litio, fosfato dihidrogenado de sodio, y fosfato dihidrogenado de potasio; sales solubles en agua de ácidos orgánicos tales como acetato de sodio, acetato de potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, citrato de sodio, y ascorbato de sodio; compuestos orgánicos no iónicos con elevada solubilidad en agua, v.g., carbohidratos tales como manitol, sorbitol, arabinosa, ribosa, xilosa, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sacarosa, maltosa, lactosa, y rafinosa; aminoácidos solubles en agua tales como glicina, leucina, alanina, o metionina; urea y derivados de urea. El agente osmótico constituye preferiblemente desde 0 a alrededor de 30 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 20 por ciento, muy preferiblemente desde 0 a alrededor de 10 por ciento del peso seco total de la capa de medicamento en el núcleo (a).

Ventajosamente la capa de medicamento contiene adicionalmente un lubricante, también designado como "deslizante". Ejemplos específicos de lubricantes incluyen dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácido graso, cera microcristalina, cera de abejas amarilla o cera de abejas blanca. Su cantidad es preferiblemente desde 0 a alrededor de 2 por

ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 1 por ciento, basado en el peso total de la capa de medicamento en el núcleo (a).

La capa de medicamento puede incluir adicionalmente un modificador de pH. Los modificadores de pH son sustancias que ayudan a mantener el pH del ambiente local que rodea el medicamento en un valor favorable para disolución o suspensión del medicamento. Ejemplos específicos de modificadores de pH incluyen fosfato de sodio dibásico, ascorbato de sodio, meglumine, citrato de sodio, trimetanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, amoníaco, fosfato de sodio terciario, dietanolamina, etilendiamina o L-lisina.

Ejemplos específicos de diluyentes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina o en polvo, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, o azúcar.

Pigmentos preferidos o agentes colorantes incluyen cualesquiera colores aprobados por la FDA para uso oral, tales como óxido de hierro. Su cantidad es preferiblemente desde 0 a alrededor de 3 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 2 por ciento, basada en el peso total de la capa de medicamento en el núcleo (a).

Estabilizantes preferidos incluyen antioxidantes o amortiguadores de pH.

El motor osmótico contiene normalmente un agente de esponjamiento polimérico. El agente de esponjamiento polimérico constituye preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 70 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 15 a alrededor de 60 por ciento, muy preferiblemente desde alrededor de 25 a alrededor de 60 por ciento, basado en el peso seco total del motor osmótico. Por lo general, el agente de esponjamiento polimérico es un polímero hidrófilo que se diseña para esponjarse o expandirse en contacto con agua o un fluido biológico acuoso. El agente de esponjamiento exhibe la capacidad de retener una porción significativa del agua absorbida dentro de la estructura polimérica. Normalmente el agente de esponjamiento polimérico se esponja o expande a un grado muy alto, exhibiendo usualmente un aumento en

volumen de 2 a 50 veces. Los polímeros hidrófilos ya mencionados son útiles como agente de esponjamiento polimérico, siempre y cuando posean las propiedades deseadas de esponjamiento. Usualmente el agente de esponjamiento polimérico tiene un peso molecular más alto que el polímero hidrófilo que se utiliza en la capa de medicamento como un agente suspensor. Los agentes de esponjamiento poliméricos más preferidos son polímeros de óxido de etileno, más preferiblemente óxido de polietileno Polyox™ o hidroxipropilmetil celulosa. El peso molecular medio del óxido de polietileno puede variar generalmente desde alrededor de 1.000.000 a alrededor de 7.000.000 y, más particularmente, desde alrededor de 4.000.000 a alrededor de 7.000.000. Son particularmente preferidos POLYOX WSR-N750, POLYOX™ WSR Coagulante, POLYOX™ WSR-301, y/o WSR- 303.

El motor osmótico puede contener además uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente aglutinante, un agente osmótico, lubricante, modificador de pH, diluyente, pigmento o estabilizantes. Excipientes preferidos son los descritos anteriormente para la capa de medicamento. El motor osmótico contiene preferiblemente un pigmento diferente de la capa de medicamento.

El agente aglutinante constituye preferiblemente desde 0 a alrededor de 20 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 1 a alrededor de 10 por ciento del peso seco total del motor osmótico en el núcleo (a).

El agente osmótico constituye preferiblemente desde 0 a alrededor de 60 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 15 a alrededor de 50 por ciento del peso seco total del motor osmótico en el núcleo (a).

Alternativamente, el núcleo puede consistir de una capa que contiene el material biológicamente activo, tal como se ilustra en Figura 1. Esta capa contiene ventajosamente un material biológicamente activo, del tipo y cantidad descritos para la capa de medicamento, y un agente de esponjamiento polimérico, del tipo y cantidad descritos para el motor osmótico ya mencionado. El motor osmótico puede contener asimismo uno o más excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente aglutinante, un agente osmótico, lubricante, modificador de pH, diluyente, o estabilizante de los tipos y cantidades descritos para la capa de medicamento. Normalmente no se incluye

agente suspensor en un núcleo mono-capa.

Tal como se emplea en esta especificación, el término conducto incluye una abertura, orificio, perforación, hueco, área debilitada o un elemento erosionable, tal como un tapón de gelatina, que se erosiona para formar un conducto osmótico para la liberación del ingrediente biológicamente activo de la forma farmacéutica. Una descripción detallada del conducto puede encontrarse en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,034,758; 4,077,407; 4,783,337 y 5,071,607. Preferiblemente perforación, tal como perforación mecánica o, más preferiblemente, perforación con láser a través de la membrana semi-permeable se utiliza para formar el conducto.

Más preferidas son formas farmacéuticas osmóticas en donde el núcleo (a) está conformado por

(ai) una capa de medicamento que contiene un ingrediente biológicamente activo, uno o más polímeros de óxido de etileno, opcionalmente uno o más agentes aglutinantes, opcionalmente uno o más agentes osmóticos, opcionalmente un pigmento y, opcionalmente, un lubricante;

(aii) un motor osmótico que contiene uno o más polímeros de óxido de etileno, opcionalmente uno o más agentes aglutinantes, opcionalmente uno o más agentes osmóticos, opcionalmente un pigmento y, opcionalmente, un lubricante; y

la membrana semi-permeable (b) contiene etilcelulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua seleccionado del grupo conformado por citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, y glicerol, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 10 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

Muy preferidas son formas farmacéuticas osmóticas en donde el núcleo (a) está constituido por

(ai) una capa de medicamento que contiene, basado en el peso total de la capa de medicamento, desde alrededor de 1 a alrededor de 80 por ciento en peso, más preferiblemente desde alrededor de 4 a alrededor de 50 por ciento en

peso del ingrediente biológicamente activo, desde alrededor de 15 a alrededor de 90 por ciento en peso, muy preferiblemente desde alrededor de 50 a alrededor de 90 por ciento en peso de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 0 a alrededor de 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y polivinil pirrolidona, desde 0 a alrededor de 30 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 20 por ciento, muy preferiblemente desde 0 a alrededor de 10 por ciento en peso de un agente osmótico, desde 0 a alrededor de 3 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a alrededor de 2 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 1 por ciento en peso de un lubricante;

(a) un motor osmótico que contiene, basado en el peso total del motor osmótico, desde alrededor de 5 a alrededor de 70 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 15 a alrededor de 60 por ciento, muy preferiblemente desde alrededor de 25 a alrededor de 60 por ciento de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 0 a alrededor de 20 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 1 a alrededor de 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboxi metilcelulosa, y polivinil pirrolidona, desde 0 a alrededor de 60 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 15 a alrededor de 50 por ciento en peso de uno o más agentes osmóticos, desde 0 a alrededor de 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a alrededor de 2 por ciento, más preferiblemente desde 0 a alrededor de 1 por ciento en peso de un lubricante; y la membrana semi-permeable (b) contiene, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable (b), desde alrededor de 10 a alrededor de 90 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 20 a alrededor de 80 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 30 a alrededor de 70 por ciento de etil celulosa, desde alrededor de 2 a alrededor de 60 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 40 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 10 a alrededor de 30 por ciento de un polímero acrílico o metacrílico, y desde alrededor de 2 a alrededor de 70 por ciento, más preferiblemente desde alrededor de 5 a alrededor de 50 por ciento y, muy preferiblemente, desde alrededor de 10 a alrededor de 40 por ciento de un plastificante soluble en agua, seleccionado del grupo conformado por citrato

de trietilo, triacetina, y glicerol, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de alrededor de 10 por ciento, más preferiblemente no más de alrededor de 5 por ciento, muy preferiblemente no más de alrededor de 2 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua.

La forma farmacéutica osmótica de la presente invención puede contener adicionalmente una capa de acabado en la membrana semi-permeable. La capa de acabado es preferiblemente soluble en agua y puede ser coloreada o clara, tal como los recubrimientos conocidos bajo la marca comercial Opadry y Opadry Clear.

Por lo menos en las incorporaciones preferidas de la forma farmacéutica osmótica de la presente invención, la liberación de medicamento acumulado en porcentaje satisface la fórmula para liberación de orden cero cuando el tiempo t está entre 2 y 12 horas:

$Y=100k(t-Tlag)$ después de la prueba de ajuste. **Tlag** significa el período de latencia, el cual es de 2 horas. **Y** es la liberación de medicamento acumulado en porcentaje y **k** es una constante. Luego del ajuste lineal, R^2 es > 0.9 , preferiblemente >0.95

La forma farmacéutica osmótica de la presente invención puede fabricarse por técnicas estándar. El método de fabricación incluye los pasos de

- I) formar un núcleo del ingrediente biológicamente activo e ingredientes opcionales,
- II) recubrir el núcleo con una composición de membrana que contiene etilcelulosa, un polímero acrílico o metacrílico, un plastificante soluble en agua e ingredientes opcionales para proporcionar una membrana semi-permeable;
- III) crear por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable; y opcionalmente
- IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

En un aspecto preferido el método de fabricación incluye los pasos de

- la) mezclar el ingrediente biológicamente activo con un agente suspensor

polimérico y uno o más ingredientes opcionales y, opcionalmente, granular la mezcla;

lb) mezclar un agente de esponjamiento polimérico con uno o más ingredientes adicionales y, opcionalmente, granular la mezcla;

lc) combinar la mezcla o gránulos del paso la) con una primera capa y la mezcla o gránulos del paso lb) con una segunda capa y combinar las dos capas para producir un núcleo (a) que contiene (i) una primera capa que incluye el ingrediente biológicamente activo, el agente suspensor hidrófilo e ingredientes opcionales y (ii) una segunda capa que contiene el agente de esponjamiento polimérico e ingredientes adicionales;

II) recubrir el núcleo (a) con una composición de membrana que contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico, un plastificante soluble en agua e ingredientes opcionales para proporcionar una membrana semi-permeable;

III) crear por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable; y
opcionalmente

IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

En los pasos I), la) y lb) respectivamente el ingrediente biológicamente activo y demás ingredientes pueden mezclarse en una manera conocida. Opcionalmente las mezclas se granulan, preferiblemente mediante una técnica de granulación en húmedo conocida, por ejemplo utilizando agua o un alcohol, tal como etanol para granulación en húmedo, seguida por secamiento de los gránulos, donde sea apropiado, y un paso de tamizado adicional. Las mezclas opcionalmente granuladas pueden comprimirse en una forma preseleccionada por un proceso de fabricación de comprimidos. Si se han preparado por lo menos una capa de medicamento separada y por lo menos un motor osmótico separado, las capas pueden combinarse en la manera ilustrada por Figuras 2 y 3.

La membrana semi-permeable puede aplicarse a la forma comprimida mediante moldeo, aspersión o inmersión de la forma comprimida en un material de partida para la membrana semi-permeable o mediante un procedimiento de suspensión en aire como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 2,779,241; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, páginas 451 a 459, 1979; e ibid, Vol. 49, páginas 82 a 84, 1960. Otros procedimientos de fabricación estándar se describen en Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, páginas 62 a 70, 1969; y en Pharmaceutical Sciences, por Remington, Fourteenth Edition, páginas 1626

a 1678, 1970, publicado por Mack Publishing Company, Easton, Penna. El material de partida para la membrana semi-permeable contiene normalmente uno o más disolventes además de etil celulosa, polímero acrílico o metacrílico y uno o más aditivos adicionales. Los disolventes incluyen ampliamente miembros seleccionados del grupo conformado por disolventes acuosos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes halogenados, cicloalifáticos, aromáticos, disolventes heterocíclicos, y mezclas de los anteriores. Disolventes típicos incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, alcohol isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil cetona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, etilen glicol éter monoetílico, acetato de monoetilo y etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglyme, agua, y mezclas de los anteriores, (sírvese eliminar los disolventes enumerados que no sean útiles). Los disolventes más preferidos son alcoholes, tales como etanol. No se requiere el uso de acetona para disolver etil celulosa, el polímero acrílico o metacrílico y el plastificante soluble en agua.

Las incorporaciones preferidas de la invención se describen con referencia a los dibujos.

Figura 1 ilustra una forma farmacéutica osmótica **101** que contiene un núcleo **102**, una membrana semi-permeable **105** y uno o más conductos **106**.

Figura 2 ilustra una incorporación preferida de una forma farmacéutica osmótica **201** que contiene un núcleo **202**. El núcleo consta de un motor osmótico **203** y una capa de medicamento **207** que contiene un ingrediente biológicamente activo **204**. El núcleo está cubierto por una membrana semi-permeable **205**. El conducto **206** en la membrana semi-permeable **205** conecta los ingredientes del núcleo, que no pueden atravesar la membrana semi-permeable **205**, con el exterior de la forma farmacéutica osmótica **201**.

Figura 3 ilustra otra incorporación preferida de una forma farmacéutica osmótica **301** que contiene un núcleo **302**. El núcleo consta de un motor

osmótico **303** y una capa de medicamento **307**, que contiene un ingrediente biológicamente activo (no mostrado). El núcleo está cubierto por una membrana semi-permeable **305**. Un conducto **306** en la membrana semi-permeable **305** conecta los ingredientes del núcleo, que no pueden atravesar la membrana semi-permeable **305**, con el exterior de la forma farmacéutica osmótica **301**.

Cuando la forma farmacéutica osmótica **101**, **202** o **301** se pone en un fluido acuoso exterior, tal como agua, fluido gástrico o intestinal, el fluido acuoso, principalmente agua, penetra a través del conducto **106**, **206**, **306** y la membrana semi-permeable **105**, **205**, **305** en el núcleo **102**, **202**, **302** y el medicamento (**204** en Fig. 2, indicado por puntos) se disuelve o suspende parcial o completamente en el fluido acuoso (no mostrado), opcionalmente bajo el efecto de un agente osmótico (no mostrado). El núcleo **102**, preferiblemente el motor osmótico **203**, **303**, contiene un agente de esponjamiento polimérico (no mostrado), que se esponja con la absorción de agua y empuja el medicamento en el núcleo **102**, preferiblemente en la capa de medicamento **207**, **307**, a través del conducto **106**, **206**, **306** y proporciona así una liberación sostenida o controlada del medicamento.

Una incorporación particularmente preferida de la presente invención se indica en

Tabla 1

Forma Farmacéutica Osmótica	Ingrediente	Rango Preferido (%)	Rango muy Preferido (%)
Capa de medicamento, rangos de peso de los ingredientes se basan en el peso total de la capa de medicamento	Glipizida u otro ingrediente biológicamente activo	1 - 80	4 - 50
	Óxido de polietileno, que tiene preferiblemente un peso medio molecular ponderado de < 1.000.000, más preferiblemente POLYOX™ WSR N-10, WSR N-80 o WSR N-750	0 - 97	15 - 90
	Hidroxipropil metilcelulosa (aglutinante)	0 - 30	0 - 10
	Cloruro de sodio u otro agente osmótico	0 - 30	0 - 10
	Óxido de hierro u otro pigmento	0 - 3	0-2
	Estearato de magnesio u otro lubricante	0-2	0. - 1
Motor osmótico, peso	Óxido de polietileno con un peso molecular medio de 1.000.000 o más, preferiblemente POLYOX WSR Coagulante, WSR-301 o WSR-303	5 - 70	15-60

Forma Farmacéutica Osmótica	Ingrediente	Rango Preferido (%)	Rango muy Preferido (%)
Rangos de ingredientes se basan en el peso total del motor osmótico	Hidroxipropil metilcelulosa (aglutinante), preferiblemente con una viscosidad de 4-6 mPa·s como solución al 2% en peso	0-20	1 - 10
	Cloruro de sodio u otro agente osmótico	0 - 60	15-50
	Óxido de hierro u otro pigmento	0-3	0-2
	Estearato de magnesio u otro lubricante	0-2	0-1
Membrana semi-permeable, rangos de peso se basan en el peso total de la membrana	Étil celulosa, preferiblemente con una viscosidad de 3 - 50 mPa·s, más preferiblemente de 18 - 22 mPa·s	10 - 90	30 - 70
	Polímero Eudragit, preferiblemente Eudragit RL 100	2 - 60	5 - 40
	Glicerol	2 - 70	10 - 40

La capa de medicamento es preferiblemente 5 - 9.5 por ciento, más preferiblemente 50 - 80 por ciento del núcleo

El motor osmótico es preferiblemente 5 - 9.5 por ciento, más preferiblemente 20 - 50 por ciento del núcleo

La invención se ilustra además por los siguientes Ejemplos, los cuales no deben entenderse como limitando el ámbito de la protección. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes, partes y relaciones son en peso.

Ejemplos 1-4 y Ejemplo Comparativo B

Formas farmacéuticas osmóticas se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Los ingredientes y sus cantidades se enumeran en Tabla 2.

Capa de medicamento: Glipizida, Polyox™ WSR N-80 y Fe_2O_3 se mezclan y tamizan a través de un tamiz de tamaño de malla 60. La mezcla se granula en húmedo utilizando 95% etanol. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de tamaño de malla 20. Los gránulos se secan en un horno a 40°C durante 12 horas y luego se someten a molienda. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de tamaño de malla 18 y se combinan con estearato de magnesio.

Motor osmótico: Polyox™ WSR Coagulante, Polyox™ WSR N-750, éter de celulosa Methocel E5, NaCl y Fe_3O_4 se mezclan y tamizan a través de un tamaño de malla 60. Éter de celulosa Methocel E5 es una Hipromelosa 2910 en la Farmacopea de los Estados Unidos y tiene una sustitución metoxilo de alrededor de 29 por ciento, una sustitución hidroxipropoxilo de alrededor de 10 por ciento y una viscosidad de 4 - 6 mPa·s, medida como una solución acuosa de 2 por ciento en peso utilizando un viscosímetro Ubbelohde a 20°C. La mezcla se granula en húmedo usando 97.5% etanol. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de tamaño de malla 20. Los gránulos se secan en un horno a 40°C durante 12 horas y luego se someten a molienda. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de tamaño de malla 18 y se mezclan con estearato de magnesio.

Membrana Semi-permeable de Ejemplos 1 a 4: 30g de etil celulosa ETHOCEL Standard 20 se disuelven en 400mL de 95% etanol. La etil celulosa

ETHOCEL Standard 20 tiene una viscosidad en solución de 18-22 cP (mPa-s), medida como una solución de 5% en peso a 25°C en un viscosímetro Ubbelohde. El disolvente es 80% tolueno y 20% etanol. El contenido de etoxilo es 48.0-49.5 por ciento. Etil celulosa ETHOCEL Standard 20 se obtiene comercialmente de The Dow Chemical Company. 7.5g de EUDRAGIT™ RL 100 se disuelven en 100mL de 95% etanol. EUDRAGIT™ RL 100 es un copolímero de ésteres etílicos y metílicos de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario. Glicerina se disuelve en 100mL de 95% etanol. Estas soluciones se mezclan.

Membrana Semi-permeable de Ejemplo Comparativo B: La membrana semi-permeable de Ejemplo Comparativo B se prepara en la misma manera que la membrana semi-permeable de Ejemplos 1 a 4, excepto que no se utiliza EUDRAGIT™ RL 100.

Preparación de comprimidos: Los ingredientes de la capa de medicamento se prensan en una primera capa y luego los ingredientes del motor osmótico se comprimen y posteriormente se prensan en la capa de medicamento. 170mL de la formulación de recubrimiento se pulverizan a 2.15mL/min sobre los comprimidos en rotación en la cazoleta de recubrimiento. Las condiciones de recubrimiento se mantienen a 45-60% de humedad relativa. Una vez concluido el proceso de recubrimiento, se perfora un orificio mediante láser a través de la membrana semi-permeable. El diámetro del orificio debe ser menor que 2mm.

Ejemplo Comparativo A:

Ejemplo Comparativo A es una forma farmacéutica osmótica obtenible en el comercio, en donde la membrana semi-permeable consta de acetato de celulosa y polietilenglicol.

Tabla 2

Formulación para la forma farmacéutica osmótica	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo Comparativo B
Capa de Medicamento					
Glipizida	11 mg	11 mg	11 mg	11 mg	11 mg
POLYOX™ WSR N-80	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Fe ₂ O ₃	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05mg	0.05mg
Estearato de Magnesio	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
Motor Osmótico					
Coagulante POLYOX WSR	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
POLYOX WSR N750	13.5 mg	13.5 mg	13.5 mg	13.5 mg	13.5 mg
METHOCEL E5	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
NaCl	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Fe ₃ O ₄	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Estearato de Magnesio	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
Membrana Semi-permeable (para 1000 comprimidos)					
ETHOCEL Standard 20 Premium	30 g	30 g	30 g	30 g	30 g
Eudragit RL100	7-5 g	7-5 g	7-5 g	7-5 g	
Glicerina	13.125 g	13.125 g	12 g	12 g	13.5g
Peso de la membrana semi-permeable (aumento de peso por comprimido)	12.89 mg	11.3 mg	12 mg	9 mg	14 mg

La liberación del medicamento se ensaya poniendo 6 muestras de la forma farmacéutica osmótica en una solución amortiguadora de pH que se prepara disolviendo 54.4g KH₂PO₄ y 7.168 g NaOH en 8L de agua para producir una solución con un pH de 6.8. La temperatura de la solución amortiguadora de pH se mantiene a 37°C mediante un baño maría. La liberación del medicamento se mide a las 0 horas, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 16 horas mediante un método UV-espectrofotométrico a 276 nm y una amplitud de trayectoria (espesor de la cubeta) de 1 cm. La concentración del medicamento en el jugo intestinal artificial se determina comparando la absorción UV con la absorción UV de una serie de soluciones estándar de glipizida en metanol a concentraciones de 1, 2, 4, 8, 10, 12 y 20 microgramos/ml.

El ensayo de liberación del medicamento se repite tres veces para ensayar la reproducibilidad. Los resultados se relacionan en Tabla 3.

Tabla 3

Liberación Media de 6 comprimidos (%)	Ejemplo 1 Ensayo 1	Ejemplo 1 Ensayo 2	Ejemplo 1 Ensayo 3	Ejemplo Comparativo A
0	2%	0%	1 %	0
2	4%	3 %	3 %	0.4 %
4	22%	23 %	24%	21 %
8	55 %	54%	63 %	60%
12	90%	88%	91 %	93 %
16	103 %	96%	101 %	103 %

Los resultados de Tabla 3 ilustran que la forma farmacéutica osmótica de la presente invención puede hacerse a la medida para lograr esencialmente el mismo perfil de liberación de medicamento que el Ejemplo Comparativo A, que contiene acetato de celulosa como el polímero formador de película en la membrana semi-permeable. El perfil de liberación del medicamento de Ejemplo 1 satisface el requerimiento para liberación de orden cero de 2-12 horas. Luego del ajuste lineal, R^2 para Ejemplo 1, Ensayo 1 es 0.999; Ejemplo 1, Ensayo 2 es 0.9986 y Ejemplo 1, Ensayo 3 es 0.9924 y para Ejemplo Comparativo A es 0.9878.

Tabla 4

Liberación Media de 6 comprimidos (%)	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo Comparativo A	Ejemplo Comparativo B
0	2%	1 %	12%	0	0
2	14%	2%	12%	0.4 %	1.3%
4	36%	16%	25 %	21 %	14.4%
8	76%	40%	51 %	60%	45.6%
12	96%	63 %	76%	93 %	74.2%
16	97%	84%	94%	103 %	89.2%

La forma farmacéutica osmótica de Ejemplo 4 consigue un perfil de liberación de medicamento como el Ejemplo Comparativo A a 4 - 16 horas, e incluso no tiene un período de latencia significativo entre la ingestión de la forma farmacéutica osmótica y la iniciación de la liberación del ingrediente biológicamente activo como la forma farmacéutica osmótica de Ejemplo Comparativo A.

Los perfiles de liberación de medicamento de Ejemplos 2-4 satisfacen el requerimiento de liberación de orden cero de 2-12 horas. Luego del ajuste

lineal, R^2 para Ejemplo 2 es 0.9736; Ejemplo 3 es 0.9988, Ejemplo 4 es 0.9999 y para Ejemplo Comparativo A es 0.9878. Luego del ajuste lineal, R^2 para Ejemplo Comparativo B es 0.98.

En Ejemplo Comparativo B se halló que todos los comprimidos se descomponían cuando la forma farmacéutica osmótica se contactaba con la solución amortiguadora de pH. Esto es inaceptable para una forma farmacéutica osmótica.

Listado de Numerales de Referencia

- 101 Forma farmacéutica osmótica
- 102 Núcleo
- 105 Membrana semi-permeable
- 106 Conducto
- 201 Forma farmacéutica osmótica
- 202 Núcleo
- 203 Motor osmótico
- 204 Ingrediente biológicamente activo
- 205 Membrana semi-permeable
- 206 Conducto
- 207 Capa de medicamento
- 301 Forma farmacéutica osmótica
- 302 Núcleo
- 303 Motor Osmótico
- 305 Membrana semi-permeable
- 306 Conducto
- 307 Capa de medicamento

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica osmótica conformada por:
 - a) un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo;
 - b) una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo; y
 - c) por lo menos un conducto a través de la membrana semi-permeable, en donde la membrana semi-permeable contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.
2. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 en donde la membrana semi-permeable contiene desde 10 a 90 por ciento en peso de etil celulosa y desde 2 a 60 por ciento en peso de un polímero acrílico o metacrílico, basado en el peso total de la membrana semi-permeable.
3. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 1 o 2 en donde la relación de peso entre la etil celulosa y el polímero acrílico o metacrílico en la membrana semi-permeable es desde 0.1 a 15 : 1.
4. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la membrana semi-permeable contiene desde 2 a 70 por ciento en peso del plastificante soluble en agua.
5. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el peso total de la etil celulosa, el polímero acrílico o metacrílico y el plastificante soluble en agua es desde 85 a 100 por ciento, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.
6. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el núcleo (a) incluye (i) una primera capa que contiene el ingrediente biológicamente activo y (ii) una segunda capa que contiene un agente de esponjamiento polimérico.
7. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el núcleo (a) incluye

(ai) una capa de medicamento que contiene un ingrediente biológicamente activo, opcionalmente uno o más polímeros de óxido de etileno, opcionalmente uno o más agentes aglutinantes, uno o más agentes osmóticos, opcionalmente un pigmento y opcionalmente un lubricante;

(a ii) un motor osmótico que contiene uno o más polímeros de óxido de etileno, opcionalmente uno o más agentes aglutinantes, opcionalmente uno o más agentes osmóticos, opcionalmente un pigmento y opcionalmente un lubricante; y la membrana semi-permeable (b) contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico, y un plastificante soluble en agua seleccionados del grupo conformado por citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicol, y glicerol, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 10 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso seco total de la membrana semi-permeable.

8. La forma farmacéutica osmótica de la reivindicación 7 en donde el núcleo (a) incluye

(ai) una capa de medicamento que contiene, basado en el peso total de la capa de medicamento, desde 4 a 50 por ciento en peso del ingrediente biológicamente activo, desde 15 a 90 por ciento en peso de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 0 a 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y polivinil pirrolidona, desde 0 a 10 por ciento en peso de un agente osmótico, desde 0 a 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a 1 por ciento en peso de un lubricante;

(a ii) un motor osmótico que contiene, basado en el peso total del motor osmótico, desde 15 a 60 por ciento en peso de uno o más polímeros de óxido de etileno, desde 1 a 10 por ciento en peso de uno o más agentes aglutinantes seleccionados del grupo conformado por metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil celulosa, y polivinil pirrolidona, desde 15 a 50 por ciento en peso de uno o más agentes osmóticos, desde 0 a 2 por ciento en peso de un pigmento y desde 0 a 1 por ciento en peso de un lubricante; y

la membrana semi-permeable (b) contiene, basado en el peso total de la membrana semi-permeable (b), desde 30 a 70 por ciento en peso de etil celulosa,

desde 5 a 40 por ciento en peso de un polímero acrílico o metacrílico y desde 10 a 40 por ciento en peso de un plastificante soluble en agua, seleccionados del grupo conformado por citrato de trietilo, triacetina y glicerol, con la condición que la membrana semi-permeable no contiene o no contiene más de 5 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua.

9. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde la liberación de medicamento acumulado en porcentaje satisface la fórmula para liberación de orden cero, cuando el tiempo t está entre 2 y 12 horas:

$Y=100k(t-Tlag)$ después de la prueba de ajuste, en donde **Tlag** significa un período de latencia de 2 horas, **Y** es la liberación de medicamento acumulado en porcentaje y **k** es una constante, y después del ajuste lineal el coeficiente de correlación R^2 es > 0.9 .

10. La forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizada por no tener un período de latencia entre la ingestión de la forma farmacéutica osmótica y la iniciación de la liberación del ingrediente biológicamente activo.

11. Un proceso para preparar la forma farmacéutica osmótica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, proceso que incluye los pasos de

I) formar un núcleo a partir del ingrediente biológicamente activo e ingredientes opcionales;

II) recubrir el núcleo con una composición de membrana que contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico, un plastificante soluble en agua e ingredientes opcionales para proporcionar una membrana semi-permeable;

III) crear por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable; y opcionalmente

IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

12. El proceso de la reivindicación 11 que incluye los pasos de

la) mezclar el ingrediente biológicamente activo con un agente suspensor polimérico y uno o más ingredientes opcionales y, opcionalmente, granular la mezcla;

lb) mezclar un agente de esponjamiento polimérico con uno o más ingredientes adicionales y, opcionalmente, granular la mezcla;

lc) combinar la mezcla o gránulos del paso la) con una primera capa y la mezcla o gránulos del paso lb) con una segunda capa y combinar las dos capas para producir un núcleo (a) conformado por (i) una primera capa que contiene el ingrediente biológicamente activo, el agente suspensor hidrófilo e ingredientes opcionales y (ii) una segunda capa que contiene el agente de esponjamiento polimérico e ingredientes adicionales;

II) recubrir el núcleo (a) con una composición de membrana que contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico, un plastificante soluble en agua e ingredientes opcionales para proporcionar una membrana semi-permeable;

III) crear por lo menos un conducto en la membrana semi-permeable; y opcionalmente

IV) aplicar una capa de acabado a la forma farmacéutica osmótica.

RESUMEN

Una forma farmacéutica osmótica que consta de: (a) un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo; (b) una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo; y (c) por lo menos un conducto a través de la membrana semi-permeable, en donde la membrana semi-permeable contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso total seco de la membrana semi-permeable.

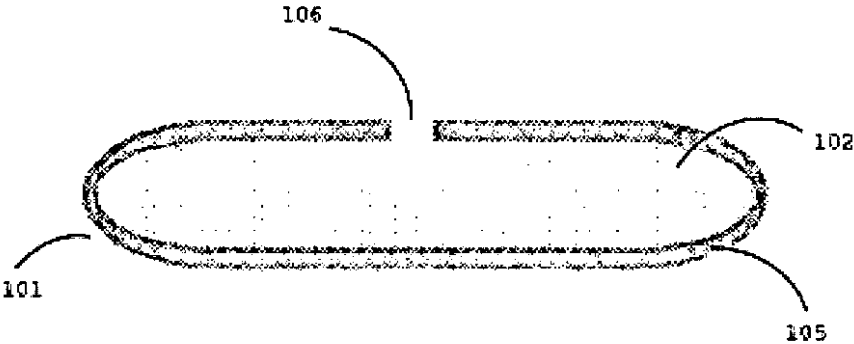


Fig. 1

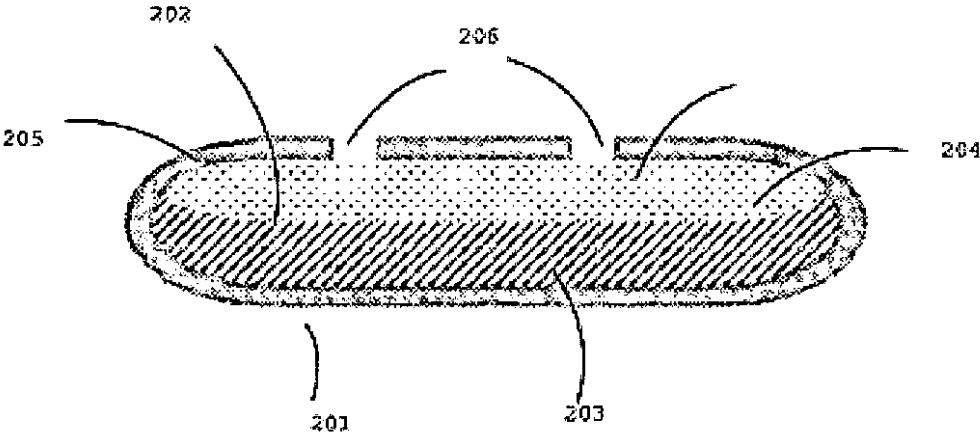


Fig. 2

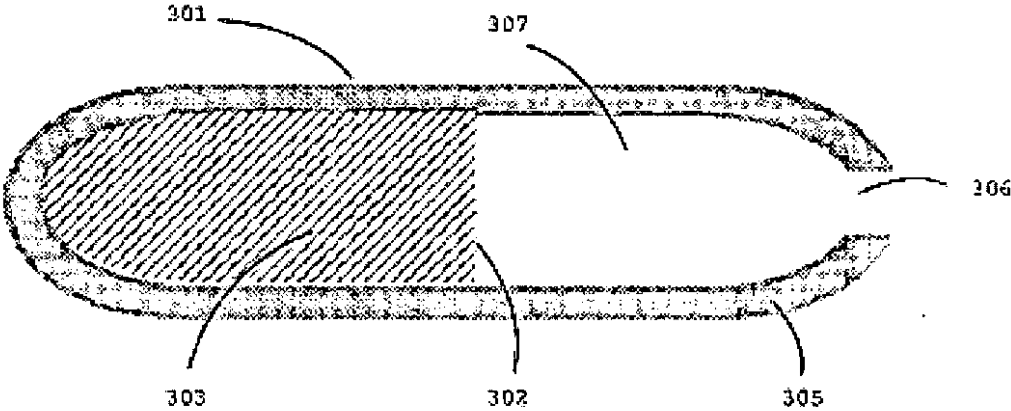


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K9/-; A61K47/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, CNPAT, CNKI, ISI Web of knowledge

release, sustain??, control??, osmotic, core, semi-permeable, membrane, wall, ethyl cellulose, acrylic, methacrylic, plasticizer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101146521 A (SUN PHARM IND LTD.), 19 Mar. 2008 (19.03.2008), description, page 4, lines 20-31, page 5, lines 6-29, page 9, lines 5-21, page 13, lines 7-21, page 14, lines 12-25, page 16, lines 21-25, page 17, lines 12-29, example 1, abstract	1-12
X	CN 1074603 A (BAYER AG), 28 Jul. 1993 (28.07.1993), description, page 4, lines 22-26, pages 5-9, page 12, lines 4-23, page 13, lines 17-25, claims 1-2, 11	1-7, 9-12
A	CN 1923184 A (BEIJING KEXIN BICHENG SCI & TECH DEV CO.), 7 Mar. 2007 (07.03.2007), claims 1, 3, 5-6, 8-9, 11, 15, abstract	1-12
A	US 6485748 B1 (ANDRX PHARMACEUTICALS, INC.), 26 Nov. 2002 (26.11.2002), the whole document	1-12
A	WO 02062299 A2 (ANDRX PHARMACEUTICALS, INC.), 15 Aug. 2002 (15.08.2002), claims 1-30, abstract	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 Feb. 2010 (24.02.2010)Date of mailing of the international search report
11 Mar. 2010 (11.03.2010)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
HE, Yu
Telephone No. (86-10)62413942

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2009/072099

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101146521 A	19.03.2008	WO 2006123364 A2	23.11.2006
		CA 2601800 A	23.11.2006
		EP 1858493 A2	28.11.2007
		JP 2008533129 T	21.08.2008
		US 2008213381 A1	04.09.2008
		INMUM200500277 A	26.06.2009
CN 1074603 A	28.07.1993	EP 0551820 A1	21.07.1993
		DE 4200821 A1	22.07.1993
		AU 3113893 A	22.07.1993
		CA 2087146 A	16.07.1993
		CZ 9203720 A3	11.08.1993
		JP 5255072 A	05.10.1993
		ZA 9300234 A	27.10.1993
		HU 64693 A	28.02.1994
		NZ 245658 A	24.02.1995
		SK 372092 A3	10.05.1995
		AU 670763 B	01.08.1996
		IL104362 A	15.04.1997
		US 5695784 A	09.12.1997
		CZ 283787 B6	17.06.1998
		MX 185281 B	14.07.1997
		RU 2110255 C1	10.05.1998
		EP 0551820 B1	03.11.1999
		DE 59309858 G	09.12.1999
		ES 2141117 T3	16.03.2000
		TW 366286 A	11.08.1999
		US 6136347 A	24.10.2000
		SK 280999 B6	09.10.2000
		HU 219592 B	28.05.2001
		KR 100288523 B	17.09.2001

41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/072099

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1923184 A	07.03.2007	CA 2087146 C	18.03.2003
		CN 1052399 C	17.05.2000
		JP 3734279 B2	11.01.2006
		WO 2008052417 A1	08.05.2008
US 6485748 B1	26.11.2002	EP 2085078 A1	05.08.2009
		None	
WO 02062299 A2	15.08.2002	EP 1357898 A2	05.11.2003
		AU 2002253907 A1	19.08.2002
		JP 2005510449 T	21.04.2005
		CA 2685214 A	15.08.2002
		CA 2433915 A	15.08.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2009/072099

Continuation of: **CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 9/32 (2006.01) i
A61K 9/22 (2006.01) i
A61K 9/50 (2006.01) i
A61K 47/38 (2006.01) i
A61K 47/34 (2006.01) i

43

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

19:

LIU, SHEN & ASSOCIATES
A0601, Huibin Building
No.8 Beichen Dong Street, Chaoyang District
Beijing 100101
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 02 March 2011 (02.03.2011)			
Applicant's or agent's file reference F09W0678N		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/CN2009/072099		International filing date (day/month/year) 02 June 2009 (02.06.2009)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC. 2040 Dow Center Midland, Michigan 48674 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC 2040 Dow Center Midland, Michigan 48674 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Tang Xiaofan e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02	
Facsimile No. +41 22 338 89 65			

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int Cl: A61K 009/032 (71) Solicitante(s) DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (72) Inventor(es) DAYU ZHAI Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/01/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/06/2009 No. de solicitud PCT/CN2009/072099		(87) Publicación internacional Fecha: 09/12/2010 N° publicación: WO 2010/139111 A1	
(54) Título: FORMA FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA			

Resumen:

Una forma farmacéutica osmótica que consta de: (a) un núcleo que contiene un ingrediente biológicamente activo; (b) una membrana semi-permeable que cubre el citado núcleo; y (c) por lo menos un conducto a través de la membrana semi-permeable, en donde la membrana semi-permeable contiene etil celulosa, un polímero acrílico o metacrílico y un plastificante soluble en agua, con la condición que la membrana semi-permeable no contenga o contenga no más de 15 por ciento en peso de un material soluble en agua, excluyendo cualquier plastificante soluble en agua, basado en el peso total seco de la membrana semi-permeable.

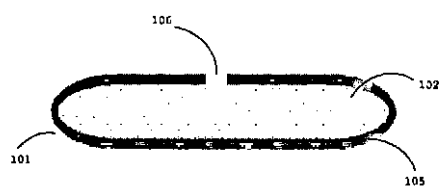


Fig. 1

Sobra CON ARTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

46

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 110793
		Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2011 - 17:14:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629914	11/11/2011	33.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-161975- -00000-0000
Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

0010: 18862-841-001-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

47

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 110749
		Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2011 - 17:14:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629914	11/11/2011	33.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: ****VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE****

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-161975- -00000-0000
Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

0020: J8862 - 841-001-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

48

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 110750
		Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2011 - 17:14:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629914	11/11/2011	33.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00
=====			

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-161975- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COLO: 18862-841-001-4,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 11 de 2011 - 17:14:44



No. 11-161975- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 11:45:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decision 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐