



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0107646-9 B1

(22) Data do Depósito: 08/01/2001

(45) Data de Concessão: 30/08/2016



(54) Título: DISPOSITIVO OSMÓTICO DUPLO

(51) Int.Cl.: A61K 9/22

(30) Prioridade Unionista: 14/01/2000 US 60/176,081

(73) Titular(es): OSMOTICA KERESKEDELMI ÉS SZOLGÁLGATO KFT

(72) Inventor(es): JOAQUINA FAOUR, MARCELO A. COPPARI

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISPOSITIVO OSMÓTICO DUPLO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um dispositivo de envio para a liberação controlada de agentes ativos para um ambiente de uso. Mais particularmente, a invenção refere-se a um dispositivo osmótico duplo para o envio de agentes ativos por um período de tempo prolongado e estendido. O dispositivo osmótico duplo compreende um primeiro dispositivo osmótico envolvido em um segundo dispositivo osmótico.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os dispositivos osmóticos demonstraram utilidade no envio de agentes ativos benéficos, tais como remédios, nutrientes, alimentos, pesticidas, herbicidas, germicidas, algicidas, reagentes químicos, e outros, para um ambiente de uso de uma maneira controlada, por períodos de tempo prolongados. Os dispositivos conhecidos incluem comprimidos, pílulas e cápsulas.

Os avanços na técnica anterior se concentraram no desenvolvimento de dispositivos osmóticos com membranas semipermeáveis ou porosas melhoradas, vários revestimentos circundando o núcleo e/ou a membrana semipermeável, agentes efetivos em termos osmóticos depositados em camadas no núcleo do dispositivo, perfis de liberação específicos para substâncias ativas específicas, e composições específicas de membrana ou de núcleo.

Embora a técnica anterior mostre uma ampla variedade de dispositivos osmóticos, nenhuma das técnicas anteriores mostra um dispositivo osmótico duplo compreendendo um primeiro dispositivo osmótico envolvido em um segundo dispositivo osmótico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê um dispositivo osmótico duplo, o qual provê um dispositivo de liberação controlada de um ou mais agentes ativos, compreendendo um primeiro dispositivo osmótico envolvido em um segundo dispositivo osmótico. O primeiro dispositivo osmótico provê uma liberação controlada de um primeiro agente ativo através de uma passagem em uma

primeira membrana semipermeável. O segundo dispositivo osmótico prove uma liberação controlada de um segundo agente ativo através de uma segunda passagem em uma segunda membrana semipermeável. Ambos os dispositivos enviam seus respectivos agentes ativos através de bombeamento osmótico. Em algumas modalidades, a primeira e a segunda passagens podem estar localizadas em qualquer lugar em suas respectivas membranas semipermeáveis.

De acordo com algumas das modalidades preferidas da invenção, a) uma ou ambas a primeira e a segunda membranas semipermeáveis perdem sua integridade química e física, durante o uso; b) o primeiro e o segundo agentes ativos são os mesmos; c) o primeiro e o segundo agentes ativos são diferentes; d) a segunda membrana semipermeável perde sua integridade química após cerca de 3 a 20 horas após a administração; e) o segundo dispositivo osmótico envia a maioria do segundo agente ativo em cerca de 3 a 30 horas após a administração; f) o referido envia a maioria do primeiro agente ativo após cerca de 20 minutos após a exposição a uma solução aquosa; g) o segundo agente ativo é enviado para o trato GI superior a médio e o primeiro agente ativo é enviado para o trato gastrointestinal médio a inferior de um mamífero, ao qual o dispositivo osmótico duplo é enviado; h) o referido provê um envio controlado do primeiro agente ativo, e o segundo dispositivo osmótico provê um envio controlado do segundo agente ativo; e/ou i) o primeiro e o segundo agentes ativos são enviados em uma dentre uma maneira concorrente, seqüencial ou sobreposta.

A invenção também provê um dispositivo terapêutico para o envio de agentes ativos em termos farmacêuticos, variando de solubilidade de drogas ligeiramente solúveis a muito solúveis, em uma taxa controlada, contínua e aproximadamente permanente, preferencialmente de ordem zero por um período de tempo prolongado. Dependendo dos excipientes usados, dentre outras coisas, o dispositivo osmótico também pode enviar drogas de acordo com perfis de liberação de primeira ordem, de pseudoprima ordem, de segunda ordem ou de pseudo-segunda ordem. Além disso, o dispositivo osmótico pode prover um envio direcionado de uma droga.

O dispositivo da presente invenção, opcionalmente, é provido com um revestimento externo disposto no exterior do segundo dispositivo osmótico e compreendendo um ou mais agentes ativos para envio imediato para o ambiente de uso.

5 Os agentes ativos úteis no dispositivo de envio incluem, por exemplo, compostos tais como agentes ativos em termos biológicos e farmacológicos, medicamentos, nutrientes, produtos alimentícios, inseticidas, pesticidas, herbicidas, germicidas, algicidas, fungicidas, reagentes químicos, substâncias de regulação de crescimento, parasiticidas, esterilizantes sexuais,
10 ais, promotores de fertilidade, biocidas, rodenticidas, desinfetantes, antioxidantes, promotores do crescimento de plantas, conservantes, agentes de fermentação, inibidores da fertilidade, desodorantes, atenuadores de microorganismos, catalisadores, suplementos alimentares, cosméticos, vitaminas, e outros agentes que se beneficiam do ambiente de uso.

15 Algumas modalidades específicas da invenção incluem aquelas onde a substância ativa é ativa em termos farmacológicos ou biológicos, e onde o ambiente de uso é o trato gastrointestinal de um mamífero.

Outras modalidades específicas do dispositivo da invenção são usadas em ambientes biológicos incluindo os ambientes oral, ocular, nasal,
20 vaginal, glandular, do trato gastrointestinal, retal, cervical, intrauterino, arterial, venoso, ótico, oftalmológico, sublingual, dérmico, epidérmico, subdérmico, de implante, bucal, bioadesivo, de mucosa e outros ambientes similares. Da mesma forma, ele pode ser usado em aquários, depósitos industriais, instalações de laboratório, hospitais, reações químicas e outras instalações.

25 Outros aspectos, vantagens e modalidades da invenção se tornarão evidentes para aqueles versado na técnica, por meio da descrição a seguir, dos exemplos em anexo e das reivindicações em apenso.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Os desenhos a seguir são dados a título de ilustração apenas e,
30 assim, não têm por finalidade limitar o escopo da presente invenção. Os desenhos não estão em escala.

A Figura 1 descreve uma vista lateral em corte de um dispositivo

de envio, de acordo com a presente invenção.

A Figura 2 descreve uma vista lateral em corte de um dispositivo de envio alternativo, de acordo com a presente invenção.

A Figura 3 descreve uma vista lateral em corte de um segundo
5 dispositivo de envio alternativo.

A Figura 4 descreve uma vista lateral em corte de um terceiro dispositivo de envio alternativo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O técnico versado na técnica de dispositivos osmóticos compreenderá as definições dos termos “membrana semipermeável” e “membrana porosa”. Membrana semipermeável quer dizer uma membrana que permite o
10 influxo de um líquido do exterior do dispositivo de envio para o interior do dispositivo de envio, enquanto ao mesmo tempo, permite a liberação do agente ativo no núcleo pelo bombeamento osmótico através da passagem
15 pré-formada na membrana semipermeável. Membrana porosa ou microporosa quer dizer uma membrana que permite a liberação do agente ativo no núcleo, por difusão, através de microporos ou poros em uma membrana circundante.

A FIG. 1 descreve um dispositivo de envio osmótico duplo (1),
20 que compreende um primeiro dispositivo osmótico (5) e um segundo dispositivo osmótico (2). O primeiro dispositivo osmótico (5) compreende uma primeira membrana semipermeável (6), que circunda um núcleo contendo um primeiro agente ativo (7). O segundo dispositivo osmótico (2) compreende uma primeira membrana semipermeável (3), que circunda uma composição
25 contendo um segundo agente ativo (4), a qual circunda o primeiro dispositivo osmótico (5). O dispositivo osmótico duplo (1) tem uma passagem que se estende a partir do núcleo (7) até o exterior do dispositivo. Um dispositivo feito de acordo com esta modalidade enviará o primeiro e o segundo agentes ativos simultaneamente, por um período de tempo; entretanto, o agente
30 ativo pode ser liberado à mesma taxa ou em taxas diferentes. O agente ativo na composição (4) pode ser liberado a uma taxa que é mais rápida ou mais lenta do que a taxa de liberação de agente ativo do núcleo. Geralmente, a

maior parte ou todo o agente ativo na composição (4) será liberado antes de toda a droga no núcleo ser liberada.

O dispositivo de envio (1) pode ser feito por um processo que compreende as etapas de: a) formação de um núcleo comprimido, que compreende um primeiro agente ativo; b) revestimento do núcleo comprimido com uma primeira membrana semipermeável; c) circundar a primeira membrana semipermeável com uma composição contendo agente ativo, compreendendo um segundo agente ativo; d) circundar a composição contendo agente ativo com uma segunda membrana semipermeável; e e) perfurar uma abertura através de ambas a segunda e a primeira membranas semipermeáveis e a composição contendo agente ativo. O técnico versado compreenderá que a composição contendo agente ativo compreendendo a segunda droga pode ser aplicada como um revestimento aspergido ou de compressão.

Durante o uso, o dispositivo de envio (1) é exposto a um ambiente aquoso de uso, compreendendo um fluido que pode passar através da membrana semipermeável (3) e para o revestimento (4), desse modo aumentando a pressão osmótica do segundo dispositivo osmótico, para forçar o envio do segundo agente ativo através da passagem (8). Após um primeiro período de tempo, isto é, durante os estágios médios de uso, uma quantidade suficiente de fluido passou através do segundo dispositivo osmótico e entrou no primeiro dispositivo osmótico, para efetuar um aumento de pressão osmótica no núcleo do primeiro dispositivo osmótico e forçar o envio do primeiro agente ativo através da passagem (8).

As passagens pré-formadas na primeira e na segunda membranas semipermeáveis não precisam estar localizadas adjacentes uma à outra. A FIG. 2 descreve uma modalidade alternativa de um dispositivo osmótico duplo feito de acordo com a invenção. O dispositivo osmótico duplo (10) compreende duas passagens distais ou opostas, onde a primeira passagem (11) se estende através da primeira membrana semipermeável (interna), e a segunda passagem (12) se estende através da segunda membrana semipermeável (externa). Um dispositivo osmótico duplo feito de acordo com esta

modalidade, geralmente, enviará a maioria de seu segundo agente ativo a partir do revestimento, antes do começo do envio de seu primeiro agente ativo a partir do núcleo.

O dispositivo de envio (10) pode ser feito por um processo que compreende as etapas de: a) formação de um núcleo comprimido compreendendo uma primeira droga; b) revestimento do núcleo comprimido com uma primeira membrana semipermeável; c) formação de pelo menos uma primeira passagem na primeira membrana semipermeável; d) circundar a primeira membrana semipermeável com uma composição contendo droga, compreendendo uma segunda droga; e) circundar a composição contendo droga com uma segunda membrana semipermeável; e f) formação de pelo menos uma passagem (abertura) através da segunda membrana semipermeável. O técnico versado compreenderá que a composição contendo droga compreendendo a segunda droga pode ser aplicada como um revestimento aspergido ou de compressão. Uma vez que a composição contendo droga compreendendo uma segunda droga é aplicada após a(s) primeira(s) passagem(ns) ser(em) formada(s) na primeira membrana semipermeável, a composição contendo droga compreendendo uma segunda droga formará um plugue na(s) passagem(ns). Portanto, quando o dispositivo osmótico duplo é colocado em um ambiente aquoso de uso, a primeira droga não será liberada a partir do núcleo, até a composição contendo droga compreendendo uma segunda droga ter sido removida (por dissolução ou erosão, por exemplo) a partir da(s) passagem(ns).

As passagens na primeira e na segunda membranas semipermeáveis podem ser adjacentes uma à outra, mas elas não precisam se comunicar uma com a outra, como descrito na FIG. 1. A FIG. 3 descreve uma outra modalidade alternativa do dispositivo de envio duplo. O dispositivo (15) compreende uma primeira passagem (16) na primeira membrana semipermeável e uma segunda passagem adjacente, mas não se comunicando (17) na segunda membrana semipermeável. Este dispositivo é feito de acordo com um processo muito similar àquele usado para se fazer o dispositivo da FIG. 2, exceto pelo fato de as passagens estarem localizadas na mesma

face (metade) do dispositivo osmótico duplo (15).

Cada uma das membranas semipermeáveis do dispositivo osmótico duplo pode ter uma ou mais passagens. Além disso, o dispositivo osmótico duplo pode ser projetado para prover uma dose de carregamento de uma droga. O dispositivo osmótico duplo (20) descrito na FIG. 4 compreende um núcleo comprimido (25), compreendendo uma primeira composição de droga compreendendo uma primeira droga, pelo menos um excipiente farmacêutico, e pelo menos um osmagente; uma primeira membrana semipermeável (24) circundando o núcleo; várias primeiras passagens (27) na primeira membrana semipermeável; uma segunda composição de droga (23) circundando a primeira membrana semipermeável, formando um plugue nas primeiras passagens e compreendendo uma segunda droga, pelo menos um excipiente farmacêutico e pelo menos um osmagente; uma segunda membrana semipermeável (22) circundando a segunda composição de droga (23); pelo menos uma segunda passagem (26) na segunda membrana semipermeável; e uma terceira composição de droga de liberação rápida (imediate) circundando a segunda membrana semipermeável, formando um plugue na segunda passagem e compreendendo uma terceira droga e pelo menos um excipiente farmacêutico. A primeira, a segunda e a terceira drogas podem ser, independentemente, as mesmas ou diferentes. O osmagente pode ser independentemente o mesmo ou diferente em cada ocorrência. O excipiente pode ser independentemente o mesmo ou diferente em cada ocorrência. Deve ser notado que a segunda passagem (26) é maior do que qualquer uma das primeiras passagens descritas. Da mesma forma, a primeira passagem pode ser maior do que as segundas passagens. Alternativamente, pode haver várias segundas passagens e uma primeira passagem única.

O dispositivo osmótico duplo da FIG. 4 pode ser feito de acordo com um processo compreendendo as etapas de: a) formação de um núcleo comprimido compreendendo uma primeira composição de droga compreendendo uma primeira droga, pelo menos um excipiente farmacêutico e pelo menos um osmagente; b) revestimento do núcleo comprimido com uma pri-

meira membrana semipermeável; c) formação de pelo menos uma primeira passagem na primeira membrana semipermeável; d) circundar a primeira membrana semipermeável com a segunda composição de droga compreendendo uma segunda droga, pelo menos um excipiente farmacêutico e pelo menos um osmagente; e) circundar a segunda composição de droga com uma segunda membrana semipermeável; f) formação de pelo menos uma passagem (abertura) através da segunda membrana semipermeável; e g) circundar a segunda membrana semipermeável com uma terceira composição de droga de rápida dissolução ou erosão compreendendo uma terceira droga e pelo menos um excipiente farmacêutico. O técnico versado compreenderá que a segunda e a terceira composições de droga podem ser aplicadas como revestimentos aspergidos ou de compressão. Uma vez que a segunda composição de droga é aplicada após a(s) primeira(s) passagem(ns) ser(em) formada(s) na segunda membrana semipermeável, a segunda composição de droga formará um plugue na(s) primeira(s) passagem(ns). Da mesma forma, a terceira composição de droga formará um plugue na(s) passagem(ns) na segunda membrana semipermeável.

As taxas de liberação controlada de agente ativo provido pelos dispositivos osmóticos individuais dependerão, dentre outras coisas: a) das composições dos dispositivos osmóticos; b) da solubilidade dos agentes ativos; c) da disposição das passagens nas membranas semipermeáveis; d) da presença ou da ausência de membranas ou revestimentos adicionais circundando o segundo dispositivo osmótico; e) da presença ou da ausência de membranas ou revestimentos adicionais circundando o primeiro dispositivo osmótico; f) da difusividade dos agentes ativos através das membranas semipermeáveis; g) da presença ou da ausência de membranas ou revestimentos adicionais circundando o primeiro dispositivo osmótico; h) da presença ou da ausência de um osmopolímero hidrofílico expansível no núcleo do primeiro dispositivo osmótico e/ou no revestimento do segundo dispositivo osmótico; e i) do tamanho e do número de passagens nas membranas semipermeáveis.

Em uma modalidade preferida, a segunda e, opcionalmente, a

primeira membrana semipermeável se torna almente porosa e/ou perde sua integridade física até o final do uso. Por exemplo, pode ser preferido prover uma segunda membrana semipermeável que perde sua integridade física, após pelo menos uma maioria da segunda composição de droga ter sido liberada. As membranas semipermeáveis, preferencialmente, são fisiologicamente inertes.

O dispositivo osmótico duplo da invenção pode enviar, independentemente, os agentes ativos nos dispositivos osmóticos de acordo com perfis de liberação de ordem zero, de primeira ordem, de pseudoprimeira ordem, de segunda ordem, de pseudo-segunda ordem, de terceira ordem e de pseudoterceira ordem. Os mecanismos de envio de agente ativo a partir do núcleo podem incluir uma liberação atrasada, dependente do pH, independente do pH, sustentada, controlada e/ou direcionada. Assim sendo, os perfis de liberação dos agentes ativos incluídos nos dispositivos osmóticos, geralmente, são independentes um do outro. Se um dispositivo osmótico cominado também compreender um revestimento externo contendo uma terceira droga, a liberação da terceira droga será independente da liberação da primeira e da segunda drogas, e a liberação da terceira droga, geralmente, será rápida. Em cada ocorrência, a primeira, a segunda e a terceira drogas são independentemente as mesmas ou diferentes, significando que todas as três drogas são as mesmas ou diferentes, ou pelo menos duas das drogas são as mesmas.

Quando o agente ativo é pouco solúvel em água e tem uma baixa difusividade, a suspensão aquosa do agente ativo é principalmente liberada para o ambiente de uso através de pelo menos uma passagem da membrana semipermeável, de uma maneira controlada, por um primeiro período de tempo prolongado.

Como usados aqui, os termos “muito solúvel”, “livremente solúvel”, “solúvel”, “moderadamente solúvel”, “ligeiramente solúvel”, “muito ligeiramente solúvel”, e “praticamente insolúvel” ou “insolúvel” são definidas como o são no U.S.P. 23^o Ed., como se segue:

Termo	Solubilidade do componente em água (partes de solvente por parte de componente)
Muito solúvel	< 1
Livremente solúvel	1 – 10
Solúvel	10 – 30
Moderadamente solúvel	30 – 100
Ligeiramente solúvel	100 – 1.000
Muito ligeiramente solúvel	1.000 – 10.000
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10.000

A formulação do presente dispositivo de envio pode ser mudada, para permitir um envio ótimo de agentes ativos ligeiramente, moderadamente e muito solúveis para um ambiente aquoso de uso.

- 5 O dispositivo de envio da invenção pode incluir um ou mais revestimentos solúveis em água. Aqueles revestimentos são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de um revestimento inerte, um revestimento entérico, um revestimento de controle de liberação de droga, e um revestimento microporoso.
- 10 Se uma membrana microporosa for incorporada no dispositivo osmótico duplo, os microporos na parede não são formados por meios mecânicos. Os microporos são formados durante a preparação da parede ou durante a exposição a fluidos em um ambiente pretendido de uso. Os métodos de preparação de paredes, onde os microporos se formam no ambiente
- 15 de uso, são bem conhecidos e descritos, dentre outros, nas Patentes U.S. Nº 3.845.770, Nº 3.916.899, Nº 4.063.064, Nº 4.088.864, Nº 4.816.263, Nº 4.200.098, Nº 4.285.987 e Nº 5.912.268, cujas exposições relevantes são incorporadas como referência. Geralmente, uma membrana microporosa é formada incluindo-se materiais solúveis (em pó, cristalinos ou em partículas)
- 20 na composição usada para formar a membrana na superfície de um substrato sólido, de modo que quando a membrana formada é exposta a um fluido apropriado em um ambiente de uso, o material solúvel se dissolve dei-

xando para trás poros na membrana formada, tomando a porosa ou microporosa.

Quando o dispositivo de envio inclui um revestimento solúvel em água entre o primeiro e o segundo dispositivos osmóticos, o revestimento solúvel em água causará um atraso na liberação do agente ativo para o primeiro dispositivo osmótico interno, se comparado com a liberação do agente ativo a partir do segundo dispositivo osmótico externo.

Um revestimento de controle de liberação controlará a taxa ou o tempo relativo de liberação de um agente ativo envolvido no revestimento de controle de liberação. Por exemplo, se um revestimento de controle de liberação circundar a membrana semipermeável do dispositivo osmótico interno, o revestimento de controle de liberação controlará a liberação do agente ativo a partir daquele dispositivo osmótico.

Os revestimentos adicionais descritos aqui podem estar localizados entre o núcleo e a membrana semipermeável do dispositivo osmótico interno, entre o primeiro e o segundo dispositivos osmóticos, entre a composição de agente ativo e a membrana semipermeável do dispositivo osmótico externo ou o exterior para a membrana semipermeável do dispositivo osmótico externo.

Os polímeros hidrofílicos que podem inchar adequados para o dispositivo osmótico duplo incluem polímeros hidrofílicos que interagem com a água e/ou com fluidos biológicos aquosos, e incham e retêm água na sua estrutura. O núcleo, e/ou um revestimento contendo agente ativo, preferencialmente, se expandem até cerca de 2 a 50 vezes seu volume inicial. Os polímeros, preferencialmente, são ligeiramente de ligação cruzada. Os polímeros não de ligação cruzada, preferencialmente, não se dissolverão em água, mantendo sua integridade física. Os polímeros são de origem animal, vegetal ou sintética. Os polímeros hidrofílicos adequados para a fabricação do núcleo da invenção, preferencialmente, incluem metilceluloses de hidroxipropila (viscosidade de 0,3 a 10.000 N-s/m², medida em uma solução a 2% w/v); etilceluloses (viscosidade de 0,3 a 11 N-s/m², medida em uma solução a 3% w/v); metilceluloses (viscosidade de 1 a 1.000 N-s/m², medida em uma

solução a 2% w/v); hidroxipropilceluloses (peso molecular médio geral de cerca de 80.000 a 1.150.000); hidroxietilceluloses (viscosidade de 0,2 a 2.100 N-s/m², medida em uma solução a 2% w/v); carboximetilceluloses (viscosidade de 0,5 a 400 N-s/m², medida em uma solução a 1% w/v); óxido de poli(alquilenos) que poderia incluir um homopolímero de óxido de etileno, 5 óxido de propileno e óxido de butileno e copolímeros deles.

Os poli(óxidos de alquilenos) usados aqui, preferencialmente, têm um peso molecular médio de cerca de 1.000.000 a 2.000.000 (viscosidade em torno de 40 a 80 e 200 a 400 N-s/m², medida em uma solução a 2% w/v), 10 ou um peso molecular médio em torno de 4.000.000 a 8.000.000 (viscosidade em torno de 165 a 550 e 1.000 a 1.500 N-s/m², medida em uma solução a 1% w/v).

A composição da membrana semipermeável é variada como desejado, para se prepararem dispositivos osmóticos tendo perfis de liberação 15 particulares de agente ativo. Geralmente, ésteres de celulose (CE) e/ou um copolímero de sais de metacrilato (CM) e, opcionalmente, um plastificante (P) são usados.

Os ésteres de celulose representativos úteis na membrana da invenção incluem acilato de celulose, alcanilatos de mono, di e tricelulose; 20 aroilatos de di e tricelulose; propionato de celulose; acetato-butirato de celulose, triacilatos de celulose, tais como trivalerato de celulose, trilaurato de celulose, tripalmitato de celulose, trissuccinato de celulose; diacilatos de celulose, tais como dissuccinato de celulose, dipalmitato de celulose, combinações dos mesmos e outros ésteres de celulose usados por aqueles versado 25 na técnica na preparação de dispositivos de envio controlado e membranas.

Os sais de copolímero de poli(metacrilato) usados na fabricação da membrana, preferencialmente, incluem: copolímero de poli(metacrilato de amônio) RL (Eudragit™ RL), copolímero de poli(metacrilato de amônio) (tipo A-USP-NF), copolímero de poli(metacrilato de aminoalquila) RL-JSP I, e 30 copolímero de (acrilato de etila)-(metacrilato de metila)-[(trimetilamônio)-etilmetacrilato] (1:2:0,2), PM 150.000. Os polímeros mais preferidos incluem (Röhm Pharma, Weiterstadt): Eudragit™ RS 100: polímero sólido, Eudragit™

RL 12.5: 12,5% de solução em solvente, Eudragit™.RL 30D 30% de dispersão aquosa, e outros produtos equivalentes.

Os copolímeros de poli(metacrilato de amônio) a seguir também podem ser usados: copolímero de metacrilato de amônio RS (Eudragit™ RS), copolímero de poli(metacrilato de amônio) (tipo B-USP/NF), copolímero de poli(metacrilato de aminoalquila) (RSL-JSP I), copolímero de (acrilato de etila)-(metacrilato de metila)-[metacrilato de (trimetilamônio)-etila] (1:2:-.1), PM 150.000. Os polímeros mais preferidos incluem (Röhm Pharma, Weisterstadt): Eudragit™ RS 100: polímero sólido, Eudragit™ RL 12.5: 12,5% de solução em solvente, Eudragit™ RS 30 D: 30% de dispersão aquosa, e outros produtos equivalentes. O Eudragit™ RL é prontamente permeável à água, enquanto o Eudragit™ RS é dificilmente permeável à água. Pelo emprego de misturas de Eudragit™ RL e de Eudragit™ RS, membranas tendo o grau de permeabilidade desejado são preparadas.

Os plastificantes que podem ser usados na membrana da invenção incluem todos aqueles que são geralmente incorporados em revestimentos poliméricos de dispositivos de envio. Os plastificantes, geralmente, melhoram as propriedades mecânicas e aumentam a flexibilidade da película polimérica. Os plastificantes, geralmente reduzem as forças intermoleculares coesivas e aumentam a mobilidade de cadeias de polímero, desse modo reduzindo as interações polímero-polímero. Esta ação é responsável pelas mudanças nas propriedades dos polímeros e películas das mesmas, tal como a redução de Tg (temperatura de transição de vidro) ou a temperatura de amolecimento e o módulo elástico, aumentando a flexibilidade do polímero, desse modo facilitando o processo de formação da membrana ou da película. Um plastificante farmacêutico preferido é não tóxico e não irritante; tem uma tendência reduzida a migrar, extrudar ou volatilizar; e tem boa miscibilidade com os polímeros na película. Os plastificantes que são usados na parede da presente invenção incluem, por exemplo, citrato de acetila trietila, citrato de acetila tributila, citrato de trietila, monoglicerídeos acetilados, glicérol, polietileno glicol, triacetina, propileno glicol, ftalato de dibutila, ftalato de dietila, ftalato de isopropila, ftalato de dimetila, ftalato de dactila, sebacato de

dibutila, sebacato de dimetila, óleo de rícino, monoestearato de glicerol, óleo de coco fracionado, e outros. Preferencialmente, polietileno glicol é usado, por exemplo, PEG 400, o qual está disponível a partir de fornecedores tais como a Aldrich, a Sigma Chemical Co. e outras.

- 5 Os plastificantes adequados também incluem, a título de exemplo e sem limitação, polímeros de baixo peso molecular, oligômeros, copolímeros, óleos, pequenas moléculas orgânicas, polióis de baixo peso molecular tendo hidroxilas alifáticas, plastificantes tipo de éster, ésteres de glicol, poli(propileno glicol), polímeros de multibloco, polímeros de bloco único, 10 poli(etileno glicol) de baixo peso molecular, plastificantes tipo de éster de citrato, triacetina, propileno glicol e glicerina. Esses plastificantes também podem incluir etileno glicol, 1,2-butileno glicol, 2,3-butileno glicol, estireno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, tetraetileno glicol e outros compostos de poli(etileno glicol), éter de monoisopropila de monopropileno glicol, 15 éter de monoetila de propileno glicol, éter de monoetila de etileno glicol, éter de monoetila de dietileno glicol, lactato de sorbitol, lactato de etila, lactato de butila, glicolato de etila, dibutilsebacato, acetiltributílcitrato, citrato de trietila, citrato de acetila trietila, citrato de tributila e glicolato de alila. Todos esses plastificantes estão comercialmente disponíveis a partir de fontes tais como 20 Aldrich ou Sigma Chemical Co. Uma combinação de plastificantes também pode ser usada na presente formulação. Os plastificantes à base de PEG estão comercialmente disponíveis, ou podem ser feitos por uma variedade de métodos, tal como mostrado em *Poly (ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), 25 cuja exposição é incorporada, desse modo, como referência.

- As passagens de exemplo incluem um orifício, uma brecha, um furo, uma abertura ou similar, através do qual o agente ativo é liberado. Uma perfuração mecânica, tal como uma perfuração com broca ou a laser, um 30 punção de um orifício através da membrana semipermeável, empregando um punção de comprimido, tendo um pino para puncionar um orifício através da lâmina semipermeável, ou qualquer outro método conhecido pelo técnico versado na técnica é usado para a formação das passagens. Embora cada

um dos dispositivos osmóticos no dispositivo osmótico duplo seja descrito com uma passagem única, cada dispositivo osmótico de acordo com a presente invenção pode, independentemente, compreender uma ou mais passagens, incluindo, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez ou
5 mais passagens. Uma ou mais passagens são formadas em qualquer lugar dos dispositivos osmóticos ou como provido aqui. As dimensões máximas e mínimas da passagem são, preferencialmente, como mostrado na Patente U.S. Nº 3.845.770 (AR 199.301). Como descrito aqui, uma passagem é uma
10 passagem pré-formada, significando uma que é formada por meios mecânicos ou por outros desses meios. Durante a fabricação de um dispositivo osmótico duplo de acordo com a invenção, uma passagem pode ser plugada com uma composição solúvel ou erodível (com ou sem um agente ativo), após a formação da passagem. Entretanto, quando o dispositivo osmótico duplo é colocado em um ambiente de uso, a composição solúvel se dissolve-
15 rá ou erodirá, para revelar a passagem pré-formada. Uma passagem pré-formada é considerada diferente de um microporo ou de uma outra abertura como essa formada como descrito acima, pela inclusão de um material solúvel de formação de poro em quantidades suficientes na composição usada para se fazer uma membrana semipermeável, de modo que o material de
20 formação de poro se dissolva em um ambiente de uso, deixando para trás a membrana microporosa ou porosa.

O dispositivo osmótico duplo da presente invenção, opcionalmente, pode incluir um revestimento externo compreendendo um agente ativo, para envio imediato para o ambiente de uso. Os materiais úteis para o
25 revestimento externo incluem poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(etileno glicol) (PEG), etilcelulose de hidroxipropila, metilcelulose de hidroxipropila, etilcelulose, hidroxietilcelulose, celulose de carboximetila de sódio, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetila - éster de ácido de metacrilato, gomas de polissacarídeo solúvel, tais como carragenina, tragacanto, pectina, guar,
30 combinações dos mesmos e outros materiais como esses conhecidos por aqueles versado na técnica. A camada externa é dissolvida, erodida ou completamente removida no ambiente de uso, e provê um envio imediato do

agente ativo para o ambiente de uso. O agente ativo compreende cerca de 0,1 a 99,9% em peso do revestimento externo.

A quantidade de agente ativo presente nos dispositivos osmóticos individuais pode variar, independentemente, entre 0,10 e 99,9% em peso de cada um dos seus pesos individuais.

Os compostos efetivos em termos osmóticos, tais como agentes osmóticos ou osmagentes, que são capazes de ser total ou parcialmente solubilizados no fluido, podem ser adicionados. Os osmagentes ou compostos efetivos em termos osmóticos, geralmente, são solúveis no fluido que entra no dispositivo através das membranas semipermeáveis, criando um gradiente de pressão osmótica através da parede. O fluido, os agentes ativos e outros componentes, geralmente, formarão uma solução ou uma suspensão compreendendo o agente ativo a ser enviado. Os osmagentes de exemplo incluem compostos de alto ou baixo peso molecular, compostos orgânicos e inorgânicos, tais como sais, ácidos, bases, agentes de quelação, cloreto de sódio, cloreto de lítio, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, sulfito de sódio, bicarbonato de cálcio, sulfato de sódio, sulfato de cálcio, lactato de cálcio, d-manitol, uréia, ácido tartárico, rafinose, sacarose, monohidrato de alfa-d-lactose, glicose, combinações dos mesmos e outros materiais similares ou equivalentes conhecidos por aqueles versado na técnica. Os osmagentes preferidos incluem cloreto de potássio, tartarato de sódio, glicose, manitol, acetato de sódio, cloreto de sódio, sulfato de sódio, citrato de sódio, tartarato de potássio, sorbitol, sacarose e combinações dos mesmos. Um osmopolímero também pode ser usado no dispositivo, como um agente efetivo em termos osmóticos.

O dispositivo de envio da invenção, vantajosamente, requer quantidades menores de osmagente, osmopolímero ou agente efetivo em termos osmóticos, para o envio de uma substância ativa, do que é requerido pelos dispositivos osmóticos relacionados contendo a mesma quantidade de substância ativa. Assim sendo, o presente dispositivo de envio contém um carregamento relativamente mais alto de substância ativa do que outros dispositivos osmóticos comparáveis, contendo a mesma quantidade absoluta

de substância ativa, e, geralmente, é menor e mais leve do que esses outros dispositivos. Nas modalidades preferidas, a percentagem de substância ativa presente em todo o dispositivo varia de cerca de 0,1% a cerca de 99% em relação ao peso total do dispositivo.

- 5 Os comprimidos da invenção também podem compreender um agente de acidificação, um agente de alcalização, adsorvente, antioxidante, um agente de formação de tampão, corante, flavorizante, um agente de adoçamento, antiaderente de comprimido, aglutinante de comprimido, diluente de comprimido e cápsula, excipiente de compressão direta de comprimido, 10 desintegrador de comprimido, deslizante de comprimido, lubrificante de comprimido, opacificador de comprimido ou de cápsula e/ou agentes de polimento de comprimido.

Como usado aqui, o termo “adsorvente” tem por finalidade significar um agente capaz de manter outras moléculas sobre sua superfície, por 15 meios físicos ou químicos (quimissorção). Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, carvão em pó e ativado e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “antioxidante” tem por finalidade significar um agente que inibe a oxidação e, assim, é usado para impedir a 20 deterioração de preparações pelo processo oxidante. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido ascórbico, palmitato ascórbico, Vitamina E, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosfórico, monotioglicerol, galato de propila, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio sulfoxilato de formaldeído de sódio, metalbissulfito de sódio, e outros 25 desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “agente de alcalização” tem por finalidade significar um composto usado para a provisão de um meio alcalino para estabilidade do produto. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, solução de amônia, carbonato de amônio, dietanolamina, 30 monoetanolamina, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina, e trolamina e outros conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “agente de acidificação” é pretendido para significar um composto usado para se prover um meio ácido para estabilidade do produto. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico e outros alfa hidróxi ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido ascórbico e ácido nítrico, e outros conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “agente de formação de tampão” tem por finalidade significar um composto usado para resistir a uma mudança de pH, mediante uma diluição ou uma adição de ácido ou álcali. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio monobásico e citrato de sódio anidro e desidrato e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “agente de adoçamento” tem por finalidade significar um composto usado para se imprimir doçura a uma preparação. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, aspartame, dextrose, glicerina, manitol, sódio de sacarina, sorbitol, sacarose, frutose e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “antiaderente” tem por finalidade significar um agente que impede a aderência de ingredientes da formulação do comprimido aos punções e às matrizes em uma máquina de confecção de comprimidos, durante a produção. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, behenato de glicerila, poli(etileno glicol), óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, ácido esteárico, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “aglutinante” tem por finalidade significar uma substância usada para causar a adesão de partículas em pó nas granulações de comprimido. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, acácia, ácido algínico, tragacanto, sódio de carboximetilcelulose, poli (vinilpirrolidona), açúcar compressível (por exemplo, NuTab),

etilcelulose, gelatina, glicose líquida, metilcelulose, povidona e amido pré-gelatinizado, e combinações dos mesmos e outros materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Quando necessário, outros aglutinantes também podem ser incluídos no presente dispositivo osmótico. Os aglutinantes de exemplo incluem amido, poli(etileno glicol), goma guar, polissacarídeo, bentonitas, açúcares, açúcares invertidos, poloxâmeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albumina, celulosas em solventes não aquosos, combinações dos mesmos e similares. Outros aglutinantes incluem, por exemplo, poli(propileno glicol), copolímero de polioxietileno – polipropileno, éster de polietileno, éster de sorbitan de polietileno, poli(óxido de etileno), celulose microcristalina, poli(vinilpirrolidona), combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “diluyente” ou “enchimento” tem por finalidade significar substâncias inertes usadas como enchimentos, para a criação do volume desejado, de propriedades de fluxo e de características de compressão na preparação de comprimidos e cápsulas. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, fosfato de cálcio dibásico, caulim, sacarose, manitol, celulose microcristalina, celulose em pó, carbonato de cálcio precipitado, sorbitol, amido, combinações dos mesmos e outros materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “excipiente de compressão direta de comprimido” tem por finalidade significar um composto usado em formulações de comprimido de compressão direta. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, fosfato de cálcio dibásico (por exemplo, Datab™), celulose microcristalina, lactose de compressão direta (por exemplo, Tablettose™, Lactose DT), combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “deslizante” tem por finalidade significar agentes usados em formulações de comprimido e cápsula, para melhorar as propriedades de fluxo durante a compressão do comprimido e para produzir um efeito antiformentação de bolo. Esses compostos incluem, a título

de exemplo e sem limitação, sílica coloidal, silicato de cálcio, silicato de magnésio, hidrogel de silício, amido de milho, talco, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “lubrificante” tem por finalidade significar substâncias usadas em formulações de comprimido, para redução do atrito, durante a compressão do comprimido. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, ácido esteárico, estearato de zinco, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “opacificador de comprimido” tem por finalidade significar um composto usado em revestimentos de comprimido ou cápsulas, provendo uma opacidade útil, a qual pode ajudar na estabilidade à luz, no caso de agentes sensíveis. Ele pode ser usado sozinho ou em combinação com um corante. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, dióxido de titânio e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “agente de polimento de comprimido” tem por finalidade significar um composto usado para imprimir brilho à superfície dos comprimidos revestidos. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, cera de carnaúba, cera branca, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “desintegrador de comprimido” tem por finalidade significar um composto usado em formas de dosagem sólida, para ruptura da massa sólida em partículas menores, as quais são mais prontamente dispersas ou dissolvidas. Os desintegradores de exemplo incluem, a título de exemplo e sem limitação, amidos tais como amido de milho, amido de batata, amidos pré-gelatinizados e modificados dos mesmos, adoçantes, argilas, tal como bentonita, celulose microcristalina (por exemplo, Avicel™), cálcio de carboximetilcelulose, potássio de poliacrilina de celulose (por exemplo, Amberlite™), alginatos, glicolato de amido de sódio, gomas,

tais como agar, guar, feijão lacustre, karaya, pectina, tragacanto, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “corante” tem por finalidade significar um composto usado para imprimir cor a preparações farmacêuticas. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, Vermelho FD&C Nº 5 3, Vermelho FD&C Nº 20, Amarelo FD&C Nº 6, Azul FD&C Nº 2, Verde D&C Nº 5, Laranja D&C Nº 5, Vermelho D&C Nº 8, caramelo, e óxido de ferro (preto, vermelho, amarelo), outros corantes F.D. & C. e agentes de coloração naturais, tais como extrato de casca de uva, pó vermelho de beterraba, 10 beta-caroteno, urucum, carmim, açafrão da Índia, páprica, combinações dos mesmos e outros desses materiais conhecidos por aqueles versado na técnica.

Como usado aqui, o termo “flavorizante” tem por finalidade significar um composto usado para imprimir um sabor agradável e, freqüentemente, odor, a uma preparação farmacêutica. Os agentes flavorizantes ou flavorizantes de exemplo incluem óleos de sabor sintético e óleos aromáticos e/ou naturais flavorizantes, extratos de plantas, folhas, flores, frutos e assim por diante, e combinações dos mesmos. Estes também podem incluir óleo 15 de canela, gualtéria, óleos de pimenta, óleo de cravo da Índia, óleo de louro, óleo de anis, eucalipto, óleo de tomilho, óleo de folha de cedro, óleo de noz-moscada, óleo de sálvia, óleo de amêndoas amargas e óleo de cássia. Outros sabores úteis incluem baunilha, óleo cítrico, incluindo limão, laranja, uva, lima e toranja, e essências de fruta, incluindo maçã, pêra, pêssego, morango, 25 framboesa, cereja, ameixa, abacaxi, damasco e assim por diante. Sabores, os quais foram encontrados como sendo particularmente úteis, incluem sabores comercialmente disponíveis de laranja, unidade de controle de acesso, cereja e goma de mascar, e misturas dos mesmos. A quantidade de flavorizante pode depender de vários fatores, incluindo o efeito organoléptico 30 desejado. Os sabores estarão presentes em qualquer quantidade, como desejado, pelo técnico versado na técnica. Os sabores particularmente preferidos são os sabores de uva e de cereja e sabores cítricos, tal como laranja.

O dispositivo de envio da invenção também pode incluir óleos tais como óleos fixos, óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de semente de algodão, óleo de milho e azeite; ácidos graxos, tais como ácido oléico, ácido esteárico e ácido isoesteárico; e ésteres de ácido graxo, tais como oleato de etila, miristato de isopropila, glicerídeos de ácido graxo e glicerídeos de ácido graxo acetilado. O dispositivo também pode incluir álcool, tais como etanol, isopropanol, álcool de hexadecila, glicerol e propilenoglicol; cetais de glicerol, tais como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; éteres tais como poli(etileno glicol) 450; hidrocarbonetos de petróleo, tais como óleo mineral e petrolato; água; misturas dos mesmos; ou um tensoativo adequado em termos farmacêuticos, um agente de suspensão ou um agente emulsificante.

Sabões e detergentes sintéticos podem ser empregados como tensoativos e como veículos para composições detergentes. Os sabões adequados incluem metal alcalino de ácido graxo, amônio e sais de trietanolamina. Os detergentes adequados incluem detergentes catiônicos, tais como haletos de dimetil dialquil amônio, haletos de alquil piridínio e acetatos de alquilamina; detergentes aniônicos, tais como sulfonatos de alquila, arila e olefina, sulfatos de alquila, olefina, éter e monoglicerídeo, e sulfossuccinatos; detergentes não-iônicos, tais como óxidos de amina graxa, alcanolamidas de ácido graxo, e copolímeros de poli(oxietileno)-*bloco*-poli(oxipropileno); detergentes anfotéricos, tais como β -aminopropionatos de alquila e sais de amônio quaternário de 2-alquilimidazolina; e misturas dos mesmos.

Vários outros componentes, não listados de outra forma acima, podem ser adicionados à presente formulação, para a provisão de um dispositivo com um perfil de liberação desejado. Esses componentes incluem, a título de exemplo e sem limitação, glicerilmonoestearato, náilon, butirato de acetato de celulose, d,l-poli(ácido láctico), 1,6-hexanodiamina, dietilenotriamina, amidos, amidos derivados, monoglicerídeos acetilados, coacervatos de gelatina, poli(ácido de estireno-maléico), copolímero, glicocera, cera de carnaúba, álcool de estearila, palmitoestearato de glicerol, polietileno,

poli(acetato de vinila), poli(cloreto de vinila), 1,3-butileno-glicoldimetacrilato, etilenoglicol-dimetacrilato e hidrogéis de metacrilato.

Deve ser compreendido que os compostos usados na técnica de formulação farmacêutica, geralmente, servem a uma variedade de funções ou finalidades. Assim, se um composto denominado aqui for mencionado apenas uma vez ou for usado para a definição de mais de um termo aqui, sua finalidade ou função não deve ser construída como limitada unicamente à(s) finalidade(s) denominada(s) ou à(s) função(ões).

Os agentes ativos, geralmente, incluem substâncias ativas em termos fisiológicos ou farmacológicos, que produzem um efeito ou efeitos sistêmicos ou localizados em animais e seres humanos. Os agentes ativos também incluem pesticidas, herbicidas, inseticidas, antioxidantes, instigadores de crescimento de planta, agentes de esterilização, catalisadores, reagentes químicos, produtos alimentícios, nutrientes, cosméticos, vitaminas, inibidores de esterilidade, instigadores de fertilidade, microorganismos, agentes flavorizantes, adoçantes, agentes de limpeza e outros desses compostos para aplicações farmacêuticas, veterinárias, de horticultura, domésticas, de alimentos, culinárias, agrícolas, cosméticas, industriais, de limpeza, de confecção e flavorizantes. O agente ativo pode estar presente em sua forma neutra, iônica, de sal, básica, acídica, natural, sintética, diastereométrica, isomérica, pura em termos enantioméricos, racêmica, de hidrato, de quelato, derivada, análoga ou outra forma comum.

Quando o agente ativo é um composto terapêutico, os compostos terapêuticos de exemplo incluem antibióticos, anti-histaminas e descongestionantes, agentes antiinflamatórios, antiparasitários, antivirais, anestésicos locais, agentes antifúngicos, agentes amebicidas, agentes tricomonocidas, analgésicos, agentes antiartrite, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepressivos, antidiabéticos, antineoplásicos, antipsicóticos, neurolépticos, anti-hipertensivos, antidepressivos, hipnóticos, sedativos, energizantes ansiolíticos, anticonvulsivos, agentes antiparkinsonianos, agentes relaxantes musculares, antimaláricos, agentes hormonais, contraceptivos, simpatomiméticos, diuréticos, hipoglicêmicos, oftálmicos, eletrólitos,

agentes de diagnóstico e drogas cardiovasculares.

As substâncias antibacterianas representativas incluem, por exemplo, penicilinas: penicilina G e V, penicilina resistente a penicilinase (meticilina, hafticilina, oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina), e aminopenilicinas: ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, carbóxi e ureidopenicilinas, tais como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina; cefalosporinas, tais como cefalosporinas de primeira geração, tais como cefalotina, cefalexina, cefazolina, cefalosporinas de segunda geração, tais como cefoxitina, cefaclor, cefuroxima, e cefalosporinas de terceira geração, tais como cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima; antibióticos de beta-lactamo, tais como imipenem, aztreonam; sulfonamidas tais como sulfisoxazol, sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfasalazina e trimetropim-sulfametoxazol; tetraciclina tais como oxitetraciclina, metaciclina, clorotetraciclina e doxiciclina; cloranfenicol, eritromicina, lincomicina, clindamicina, vancomicina, bacitracina; antibióticos de amino glicosídeo, tais como estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, canamicina e neomicina; e quinolonas, tais como ácido nalidíxico, norfloxacin, ciprofloxacina, cinoxacin, ofloxacina, enoxacin, lomefloxacina, amifloxacina e pefloxacina.

Os compostos antiparasitários representativos incluem antelmínticos, tais como ivermectina, mebendazol, albendazol, piperazina, praziquantel, tiabendazol, e dapsona. Os compostos antimaláricos representativos incluem cloroquina e seus congêneres, diaminopirimidinas, mefloquina, primaquina e pirimetamina. Os agentes antiparasitários mistos incluem 8-hidroxiquinolinas, metronidazol, quinacrina e paromomicina.

Os compostos antivirais representativos incluem aciclovir, ganciclovir, penciclovir, fosfonoformiato trissódico, idoxuridina, trifluridina e vidarabina; compostos anti-retrovirais, tais como zidovudina, didanosina, estavudina; e outros tais como interferon, amantadina e rivavirina.

Os antineoplásicos representativos incluem mostarda de nitrogênio, tais como clorambucil de mecloretamina, ciclofosfamida; etileniminas e metilmelaminas, tais como trietilenomelamina, tiotepa, hexametil-melamina; sulfonatos de alquila, tal como busulfan; nitrosuréias; tais como

carmustina (BCNU), lomustina, dacarbazina, ácido fólico análogo tal como mitotrexato, análogos de pirimidina, tais como fluorouracila, citisina de arabinosídeo; análogos de purina, tais como mercaptopurina, azatiprina; alcalóides de vinca, tais como vincristina, vinblastina, taxol; etoposídeo; antibióticos tais como actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; cisplatina; hidroxiuréia, procarbazina; aminoglutetimida; cisplatina e tamoxifen.

As drogas antiinflamatórias e analgésicas representativas incluem cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, betametasona, dexametasona e fluorocortisona; salicilatos tais como ácido salicílico, aspirina e diflunisal; derivados de pirazolona, tais como fenilbutazona e oxifenbutazona; aminopiridinas tal como dipirona, derivados de paraaminofenol, tais como acetaminofen e fenacetina, indometacina e sulindac; fenamatos tais como ácido mefenâmico; tolmetina; derivados de ácido propiônico, tais como ibuprofen, naproxen, fenoprofen, cetoprofen, flurbiprofen e indoprofen; piroxicam e diclofenaco. Os analgésicos opiáceos representativos incluem morfina, codeína, meperidina e nalorfina.

As drogas representativas usadas no tratamento de gota incluem colchicina, alopurinol, probenecida e sulfinpirazona.

Os anti-histamínicos e os descongestionantes representativos incluem os compostos de primeira geração tais como difenhidramina, pirilamina, clorfeniramina, bromfeniramina, prometazina; e os compostos de segunda geração, tais como astemizol, loratadina e terfenadina.

As drogas simpatomiméticas representativas incluem epinefrina, anfetamina, efedrina e norepinefrina.

As drogas antiasmáticas representativas incluem metilxantinas, tal como teofilina; a partir de corticóides, tais como dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisonida, prednisona; broncodilatadores, tais como albuterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina; agentes antimuscarínicos, tais como brometo de ipratrópio; e sódio de cromolina.

Os anestésicos locais representativos incluem benzocaína, procaína, lidocaína, cocaína, tetracaína, bupivacaína e dibucaína.

Os relaxantes musculares e os agentes antiespasmódicos representativos incluem baclofen, succinilcolina, dantroleno, carisoprodol, metaxolona, ciclobenzaprina, diazepam, mefensin, triexilfenidila e biperiden. Os compostos antimal de Parkinson representativos incluem levodopa, carbido-
5 pa, benceradida, amantadina, bromocriptina e pergolida.

Os antidepressivos representativos incluem agentes tricíclicos, tais como amitriptilina, imipramina, clomipramina, doxepina; inibidores de oxidase de monoamina, tais como isocoboxazida, fenelzina e tranilcipromina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, bupropiona e tra-
10 zodona.

Os anticonvulsivos representativos incluem hidantoínas, tais como fenitoína, barbituratos e derivados de deóxi, tais como fenobarbital e primidona; carbamazepina, etosuximida, ácido valpróico; e benzodíacepinas, tais como diazepam e clonazepam.

15 Os antipsicóticos representativos incluem clorpromazina, trifluoperazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, haloperidol, loxapina, molindona, clozapina, pimozida, risperidona e lítio.

Os hipnóticos e sedativos representativos incluem barbituratos, tais como sódio pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental; benzodí-
20 zepinas, tais como diazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, lorazepam, oxazepam; buspirona, meproamato, zolpidem e zopiclona.

Os agentes hipoglicêmicos representativos incluem insulina, zinco de insulina, insulina de isofana, insulina de zinco de protamina e suspensão de zinco de insulina estendida; sulfonilurêias, tais como tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, gliburida, glipizida, glicazida; biguanidas, tais
25 como fenformina, metformina; ciglitazona, troglitazona e acarbose.

As drogas antidiuréticas representativas incluem inibidores de anidrase carbônica, tais como acetazolamida, cortalidona, indapamina; benzotiadiazidas, tais como clorotiazida, hidroclorotiazida; ácido etacrínico, furo-
30 semida, bumetanida; antagonistas de aldosterona, tal como espironolactona; triamtireno e amilorida.

Os anti-hipertensivos e as drogas cardiovasculares representati-

vas incluem inibidores do sistema renina-angiotensina, tais como enalapril, lisinopril, ramipril, captopril, perindopril, trandolapril; antagonistas de receptores de angiotensina II, tal como losartan; bloqueadores de canal de cálcio: nifedipina, amlodipina, nitrendipina, nimodipina, diltiazem, verapamil;

5 agentes simpatocólicos; antagonistas adrenérgicos; atenolol, propranolol, nadolol, sotalol, timolol, metoprolol, acebutolol, carvedilol; agonistas adrenérgicos, prazosin, fentolamina; agentes de atuação central, tais como metildopa, clonidina, guanfacina, reserpina; vasodilatadores arteriais e venosos diretos, tais como nitroprusseto de sódio, nitroglicerina, 5-mononitrato de

10 isossorbeto, dinitrato de isossorbeto; agentes antiarrítmicos, tais como quinidina, procainamida, feniltóina, lidocaína, mexiletina, propafenona, fleclainida, encainida, propranolol, acebutolol, amiodarona, sotalol, verapamil e diltiazem; digitális; e glicosídeos cardíacos, tais como digoxina, digitozina, amrinona e milrinona.

15 Os anticoagulantes representativos incluem heparina, dicoumarol; agentes trombolíticos, tais como estreptocinase, drogas de urocinase e antiplaqueta de ativador de plasminogênio de tecido (t-PA), tais como dipiridamol, ticlopidina e sulfpirazona.

As drogas gastrointestinais procinéticas representativas incluem

20 cisaprida, domperidona e metoclopramida.

Os antiespasmódicos e os contratores musculares representativos incluem atropina, escopolamina, metoscopolamina e oxifenônio.

As drogas esteróides representativas incluem prednisolona, cortisona, cortisol e triamcinolona; esteróides androgênicos, tais como metiltestosterona, e fluoxmesterona; esteróides estrogênicos, tais como 17 β -estradiol, α -estradiol, estriol, α -estradiol 3 benzoato, e éter de 17-etinilestradiol-3-metila; e esteróides progestacionais, tais como progesterona, 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, 17-hidróxi-19-nor-17- α -pregn-5(10)-eno-2-in-3-ona, 17 α -etinil-17-hidróxi-5(10)-estren-3-ona, e 9 β , 10 α -pregna-4,6-

25

30 dieno-3,20-diona.

Os agentes oftálmicos representativos incluem pilocarpina, sais de pilocarbina, tais como nitrato de pilocarpina, cloridrato de pilocarpina, di-

clofenamida, atropina, sulfato de atropina, escopolamina e salicilato de eserina.

Os agentes nutricionais representativos incluem ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, biotina, colina, ácido pantotênico, e vitamina B12, aminoácidos essenciais e gorduras essenciais.

Os eletrólitos representativos incluem gluconato de cálcio, lactato de cálcio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, cloreto de sódio, fluoreto de sódio, lactato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, fumurato ferroso e lactato de sódio.

A lista mencionada acima não deve ser considerada exaustiva e é meramente a título de exemplo de muitas modalidades consideradas no escopo da invenção. Muitos outros compostos ativos podem ser administrados com o dispositivo da presente invenção.

O(s) composto(s) terapêutico(s) contido(s) no presente dispositivo pode(m) ser formulado(s) como seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos. Como usado aqui, "sais aceitáveis em termos farmacêuticos" se refere a derivados dos compostos descritos, onde o composto terapêutico é modificado reagindo-o com um ácido ou uma base, como necessário, para a formação de um par ligado ionicamente. Os exemplos de sais aceitáveis em termos farmacêuticos incluem sais não tóxicos convencionais ou sais de amônio quaternário do composto de origem formato, por exemplo, a partir de sais inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais não tóxicos adequados para agentes ativos básicos incluem aqueles derivados a partir de ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfônico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros conhecidos por aqueles versados na técnica. Os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como aminoácidos, acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pâmico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e outros conhecidos por aqueles versados na técnica. Os sais não tóxicos adequados para agentes ativos ácidos incluem aqueles derivados a partir de uma amina orgânica.

ca, um hidróxido de metal alcalino, um alcóxido de metal alcalino, uma amina primária, uma amina secundária, uma amina terciária, uma amina quaternária, uma amina aromática, uma amina heterocíclica ou uma base inorgânica. Os sais aceitáveis em termos farmacêuticos da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto terapêutico de origem, o qual contém uma porção básica ou acídica, por métodos químicos convencionais. As listas de outros sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuja descrição relevante é incorporada, dessa forma, como referência.

A frase "aceitável em termos farmacêuticos" é empregada aqui para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem as quais são, no escopo do bom julgamento médico, adequadas para uso em contato com tecidos de seres humanos e animais, e sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou qualquer outro problema ou complicação, comensurado com uma relação razoável de benefício/risco.

Como usado nesta descrição, o termo vitamina se refere a substâncias orgânicas de traço que são requeridas na dieta. Para as finalidades da presente invenção, o termo vitamina(s) inclui, sem limitação, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantotênico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipóico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E e vitamina K. Também são incluídas no termo vitamina as co-enzimas das mesmas. As co-enzimas são formas químicas específicas de vitaminas, e podem incluir pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleotídeo de flavina (FMN) e dinucleotídeo de adenina flavina (FAD). O dinucleotídeo de adenina nicotinamida (NAD), fosfato de dinucleotídeo de adenina nicotinamida (NADP), co-enzima A (CoA), fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetrahydrofólico, coenzima B12, lipolisina, 11-cis-retinal e 1,25-di-hidroxicolecalciferol. O termo vitamina(s) também inclui colina, carnitina e alfa, beta e gama caroteno.

Como usado nesta exposição, o termo "mineral" se refere a substâncias inorgânicas, metais e similares requeridos na dieta humana. Assim,

o termo “mineral”, como usado aqui, inclui, sem limitação, cálcio, ferro, zinco, selênio, cobre, iodo, magnésio, fósforo, cromo, misturas dos mesmos e outros conhecidos por aqueles versados na técnica.

O termo “suplemento de dieta”, como usado aqui, significa uma substância, a qual tem um efeito nutricional apreciável, quando administrada em pequenas quantidades. Os suplementos de dieta incluem, sem limitação, ingredientes tais como pólen de abelha, farelo, gérmen de trigo, algas, óleo de fígado de bacalhau, ginseng, e óleos de peixe, aminoácidos, proteínas, extratos de planta, pó de planta, ervas, extratos de ervas e pós, vitaminas, minerais, combinações dos mesmos e outros conhecidos por aqueles versados na técnica. Como será apreciado, essencialmente, qualquer suplemento de dieta pode ser incorporado no presente dispositivo osmótico.

A quantidade de composto terapêutico em cada dispositivo da invenção será selecionada de acordo com os princípios conhecidos de farmácia. Uma quantidade efetiva do composto terapêutico é especificamente contemplada. Pelo termo “quantidade efetiva” é compreendido que, em relação, por exemplo, a produtos farmacêuticos, uma quantidade efetiva em termos farmacêuticos é contemplada. Uma quantidade efetiva em termos farmacêuticos é a quantidade ou quantidade de uma droga ou substância ativa em termos farmacêuticos, a qual é suficiente para a resposta terapêutica requerida ou desejada ou, em outras palavras, a quantidade, a qual é suficiente para eliciar uma resposta biológica apreciável, quando administrada a um paciente. A resposta biológica apreciável que pode ocorrer como resultado da administração de doses unitárias únicas ou múltiplas de uma substância ativa. Dependendo da substância ativa usada e da quantidade de substância ativa em um dispositivo em particular de acordo com a invenção, uma dose unitária pode compreender um ou mais desses dispositivos. Como usado com referência a uma vitamina ou um mineral, o termo “quantidade efetiva” significa uma quantidade de pelo menos cerca de 10% da Admissão Diária Recomendada (“RDA”) nos Estados Unidos daquele ingrediente em particular para um paciente. Por exemplo, se um ingrediente pretendido fosse a vitamina C, então, uma quantidade efetiva de vitamina C incluiria uma

quantidade de vitamina C suficiente para prover 10% ou mais da RDA. Tipicamente, quando o comprimido incluir um mineral ou uma vitamina, ele incorporará quantidades mais altas, preferencialmente, cerca de 100% ou mais da RDA aplicável.

- 5 Para administração oral, bucal e sublingual, o dispositivo de envio pode ser na forma de uma cápsula ou um comprimido. Para administração retal, o dispositivo osmótico pode ser incluído em um supositório ou comprimido, para liberação de um composto terapêutico nos intestinos, na flexão sigmóide e/ou no reto. Para aplicações cutâneas, subcutâneas, óticas,
- 10 intraperitoneais, oftálmicas e de implante, o dispositivo é uma forma de dosagem sólida adaptada para cada aplicação e é, preferencialmente, um comprimido. Melhoradores de biodisponibilidade, tais como álcoois ou outros componentes que melhoram a penetração do composto terapêutico do dispositivo de envio para a mucosa, podem ser adicionais, para a preparação
- 15 de formulações adequadas.

- O dispositivo da invenção pode ser preparado de acordo com os métodos descritos aqui ou com aqueles bem conhecidos na técnica. Por exemplo, de acordo com um processo preferido, o polímero hidrofílico ou uma mistura do mesmo, é misturado com excipientes adequados em forma
- 20 sólida e um agente ativo e, então, comprimido para a formação do núcleo do primeiro dispositivo osmótico. O núcleo tem, preferencialmente, de 6 a 12 mm de diâmetro. Os núcleos, então, são cobertos, preferencialmente, com uma mistura de polímeros selecionados, que constituem a primeira membrana semipermeável. Subseqüentemente, a primeira membrana semipermeável
- 25 vel é perfurada em qualquer local com um laser, uma broca ou um outro meio mecânico conhecido por aqueles versado na técnica. Opcionalmente, a primeira membrana semipermeável é perfurada aproximadamente ao mesmo tempo em que a segunda membrana semipermeável é permeada. O referido, então, é revestido por compressão ou aspersão com um revestimento
- 30 contendo um agente ativo, o qual, então, é revestido com uma composição usada, que forma a segunda membrana semipermeável. A segunda membrana semipermeável, é então, perfurada com um laser, opcionalmente en-

quanto simultaneamente perfura a primeira membrana semipermeável.

Se desejado, o dispositivo da invenção pode ser revestido com um revestimento de acabamento, como é comumente feito na técnica, para a provisão do brilho, da cor, do gosto desejados ou de outras características estéticas. Os materiais adequados para a preparação do revestimento de

Os exemplos a seguir não devem ser considerados exaustivos, mas meramente ilustrativos apenas de umas poucas das muitas modalidades contempladas pela presente invenção. Os métodos descritos aqui podem ser seguidos para a preparação de dispositivos osmóticos de acordo com a invenção.

EXEMPLO 1

Um lote em larga escala de comprimidos de montelukast (10 mg de resistência) e loratadina (10 mg de resistência) é preparado pela mistura de 10,4 g de montelukast de sódio, 70,6 g de manitol, e 12,0 g de povidona, para a formação de uma mistura. A mistura é umedecida com uma combinação de 36,00 ml de álcool 96°, 2,3 g de PEG 400 e 10,0 g, se PEG 6000, para a formação de uma combinação. A combinação é granulada e seca a de 40 a 50°C, por 3 horas; então, é peneirada e misturada com 2,0 g de dióxido de silício coloidal. A combinação é misturada até a homogeneidade e 2,70 g de estearato de magnésio são adicionados como um lubrificante. A combinação final é formada em comprimidos usando-se punções bicôncavos de 6,50 mm de diâmetro. Peso do núcleo 110,0 mg. Dureza de 6 a 10 P.

Uma primeira composição para cobrir os núcleos é preparada, como se segue: 24,7 g de acetato de celulose e 1,3 g de polietileno glicol 400 em uma mistura de 710 ml de acetona e 290 ml de álcool de metila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre os comprimidos, em um revestimento de caldeira convencional, para a obtenção de comprimidos revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 26,0 mg. Um orifício de 0,50 mm é perfurado através do revestimento em uma face do comprimido.

Uma segunda composição é preparada pela mistura de 1,95 g

de copolividona, 1,75 g de dióxido de titânio, 6,25 g de talco e 50,0 mg de Vermelho Lake Pouceau Alumínio em álcool de isopropila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre os comprimidos, em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção de comprimidos revestidos com uma película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 10 mg.

Uma terceira composição é preparada pela mistura de 10,0 g de loratadina, 90,91 g de celulose microcristalina, 89,55 g de monohidrato de lactose, 17,27 g de amido de milho, e 15,9 g de povidona, para a formação de uma mistura. A mistura é umedecida com uma combinação de 73,0 ml de água purificada, 4,55 g de PEG 400 e 18,18 g de PEG 6000, para a formação de uma combinação. A combinação é granulada e seca a de 40 a 50°C, por 2 horas. Então, é misturada com 0,91 g de dióxido de silício coloidal. A mistura é misturada proporcionalmente, até a homogeneidade. Então, 2,73 g de estearato de magnésio são adicionados como um lubrificante. Esta combinação é comprimida sobre os comprimidos revestidos com película, usando-se punções bicôncavos de 10,0 mm de diâmetro. Peso do revestimento: 250 mg. Dureza de 7 a 12 kP.

Uma quarta composição, para cobrir a terceira composição, é preparada como se segue: 14,25 g de acetato de celulose e 0,75 g de polietileno glicol 400 em uma mistura de 250 ml de acetona e 150 ml de álcool de metila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre os comprimidos em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção de comprimidos revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 15,0 mg. Um orifício de 0,50 mm é perfurado através do revestimento na mesma face do comprimido que o primeiro orifício.

O revestimento final é preparado misturando-se 12,1 g de metilcelulose de hidroxipropila 2910, 3,42 g de polietileno glicol 6000 e 4,48 g de dióxido de titânio, em uma mistura de cloreto de metileno – álcool 96º a 70:30 v/v (volume/volume). Esta mistura de polímero é aspergida sobre a segunda membrana semipermeável (a quarta composição) dos comprimidos em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção

de comprimidos revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesava aproximadamente 20 mg.

Um dispositivo osmótico preparado de acordo com este exemplo proverá uma liberação controlada de "montelukast" (até 100% de liberação),
5 por um período de cerca de 18 a 24 horas (ou por todo o período de 2 a 24 horas após a administração) e uma liberação controlada de loratadina (até 100% de liberação) pelo período de 0 a 8 horas após a administração. A liberação de montelukast começa cerca de duas horas após a administração, e termina cerca de 18 a 24 horas após a administração. A liberação de loratadina começa brevemente após a administração e termina cerca de 7 a 9
10 horas após a administração.

EXEMPLO 2

Um lote em larga escala de comprimidos de "tramadol" (400 mg de resistência) e "rofecoxib" (25 mg de resistência) é preparado pela mistura
15 de 400,0 g de tramadol, 26,67 g de manitol, 69,0 g de celulose microcristalina e 12,67 g de povidona, para a formação de uma mistura. A mistura é umedecida com uma combinação de 110,00 ml de álcool 96°, 7,33 g de PEG 6000, para a formação de uma combinação. A combinação é granulada e seca a de 40 a 50°C, por 3 horas; então, é peneirada e misturada com 4,80
20 g de dióxido de silício coloidal. A combinação é misturada até a homogeneidade e 2,70 g de estearato de magnésio são adicionados como um lubrificante. A combinação final é formada em comprimidos usando-se punções bicôncavos de 10,0 mm de diâmetro. Peso do núcleo 525,0 mg. Dureza de 8 a 14 kP.

25 Uma primeira composição para cobrir os núcleos é preparada, como se segue: 38,0 g de acetato de celulose e 2,0 g de polietileno glicol 400 em uma mistura de 710 ml de acetona e 290 ml de álcool de metila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre os comprimidos, em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção de comprimidos
30 revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 40,0 mg. Um orifício de 0,50 mm é perfurado através do revestimento em uma face do comprimido.

Uma segunda composição é preparada pela mistura de 3,9 g de copolividona, 3,5 g de dióxido de titânio, 12,5 g de talco e 100,0 mg de Vermelho Lake Ponceau Alumínio em álcool de isopropila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre a primeira membrana semipermeável (primeira
5 composição) dos comprimidos, em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção de comprimidos revestidos com uma película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 20 mg.

Uma terceira composição é preparada pela mistura de 25,00 g de rofecoxib, 289,0 g de celulose microcristalina, 86,0 g de cloreto de sódio,
10 65,0 g de PEO, 5,30 g de HPMC 2208 e 20 g de povidona, para a formação de uma mistura. A mistura é umedecida com uma combinação de 80,0 ml de álcool 96°, 1,40 g de polissorbato 20, para a formação de uma combinação. A combinação é granulada e seca a de 40 a 50°C, por 3 horas. Então, é pe-
neirada e misturada com 3,8 g de dióxido de silício coloidal. A mistura é
15 misturada proporcionalmente, até a homogeneidade. Então, 4,5 g de estea-
rato de magnésio são adicionados como um lubrificante. Esta combinação é comprimida sobre os comprimidos revestidos com película, usando-se pun-
ções bicôncavos de 14,0 mm de diâmetro. Peso do revestimento: 500 mg. Dureza de 6 a 10 kP.

20 Uma quarta composição, para cobrir a terceira composição, é preparada como se segue: 19,0 g de acetato de celulose e 1,00 g de polietileno glicol 400 são colocados em uma mistura de 350 ml de acetona e 150 ml de álcool de metila. Esta mistura de polímero é aspergida sobre os com-
primidos em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a
25 obtenção de comprimidos revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesa aproximadamente 20,0 mg. Um orifício de 0,50 mm é perfu-
rado através do revestimento na mesma face do comprimido que o primeiro orifício.

O revestimento final é preparado misturando-se 12,1 g de me-
30 tilcelulose de hidroxipropila 2910, 4,48 g de polietileno glicol 6000 e 4,48 g de dióxido de titânio, em uma mistura de cloreto de metileno – álcool 96° a 70:30 v/v (volume/volume). Esta mistura de polímero é aspergida sobre a

segunda membrana semipermeável (a quarta composição) dos comprimidos em um aparelho de revestimento de panela convencional, para a obtenção de comprimidos revestidos com película, cujo revestimento de membrana pesava aproximadamente 20 mg.

- 5 Um dispositivo osmótico preparado de acordo com este exemplo proverá uma liberação controlada de tramadol (até 100% de liberação), por um período de cerca de 18 a 24 horas (ou por todo o período de 3 a 24 horas após a administração) e uma liberação controlada de rofecoxib (até 100% de liberação) pelo período de 0 a 16 horas após a administração. A liberação de tramadol começa cerca de 3 horas após a administração, e termina cerca de 18 a 24 horas após a administração. A liberação de rofecoxib começa brevemente após a administração e termina cerca de 14 a 18 horas após a administração.

- 15 Acima, há uma descrição detalhada de modalidades em particular da invenção. É reconhecido que desvios das modalidades descritas podem ser feitos no escopo da invenção, e que modificações óbvias ocorrerão a uma pessoa versada na técnica. Aqueles de conhecimento na técnica devem, à luz da presente exposição, apreciar que muitas mudanças podem ser feitas nas modalidades específicas, as quais são descritas aqui, e ainda se obter um resultado igual ou similar, sem se desviar do espírito e do escopo da invenção. Todas as modalidades descritas e reivindicadas aqui podem ser feitas e executadas, sem uma experimentação indevida, à luz da presente exposição.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo osmótico duplo para liberação controlada de agentes ativos em um ambiente de uso, que compreende um primeiro dispositivo osmótico interno completamente confinado em um segundo dispositivo osmótico externo, **caracterizado pelo fato de que:**

- o primeiro dispositivo osmótico interno compreende uma primeira membrana semipermeável que circunda um núcleo contendo um primeiro agente ativo que compreende um primeiro agente ativo, pelo menos um excipiente farmacêutico e um primeiro osmagente, em que a primeira membrana semipermeável compreende pelo menos uma passagem reformada; e

- o segundo dispositivo osmótico externo compreende uma composição contendo um segundo agente ativo que compreende um segundo agente ativo, pelo menos um excipiente farmacêutico e um segundo osmagente e circundando completamente a primeira membrana farmacêutica do primeiro dispositivo osmótico, e uma segunda membrana semipermeável que circunda a segunda composição contendo o segundo agente, em que a segunda membrana semipermeável compreende pelo menos uma passagem preformada.

2. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a segunda membrana semipermeável perde sua integridade física, durante o uso.

3. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são diferentes.

4. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são os mesmos.

5. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a segunda membrana semipermeável perde sua integridade física em cerca de 3 a 30 horas após a administração.

6. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 5,

caracterizado pelo fato de que a primeira membrana semipermeável perde sua integridade física após cerca de 24 a 31 horas após a administração.

7. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo dispositivo osmótico libera a maioria do segundo agente ativo em cerca de 3 a 20 horas após a exposição a um ambiente de uso.

8. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro dispositivo osmótico libera uma maioria do primeiro agente ativo após cerca de 3 a 24 horas após a exposição a um ambiente de uso.

9. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é liberado para o trato gastrointestinal superior a médio e um primeiro agente ativo é liberado para o trato gastrointestinal médio a inferior de um mamífero, ao qual o dispositivo osmótico duplo é liberado.

10. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro dispositivo osmótico provê uma liberação controlada do primeiro agente ativo, e o segundo dispositivo osmótico provê uma liberação controlada do segundo agente ativo.

11. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são liberados sequencialmente.

12. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro e o segundo agentes ativos são liberados de uma maneira sobreposta.

13. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um revestimento solúvel em água entre a primeira membrana semipermeável e o revestimento de agente ativo.

14. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o revestimento solúvel em água é selecionado a partir do grupo que consiste em um revestimento interte, um re-

vestimento entérico, um revestimento de controle de liberação de droga, e um revestimento microporoso.

15. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um revestimento solúvel em água entre o primeiro dispositivo osmótico e o segundo dispositivo osmótico.

16. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que ainda compreende um revestimento de agente ativo de liberação rápida externo ao segundo dispositivo osmótico e compreendendo um terceiro agente ativo que é liberado rapidamente, quando o dispositivo duplo é colocado em um ambiente de uso.

17. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois dentre o primeiro, o segundo e o terceiro agentes ativos são diferentes.

18. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1, 2, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que os agentes ativos são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir do grupo que consiste em um agente ativo em termos biológicos ou farmacológicos, um medicamento, um nutriente, um produto alimentício, inseticida, pesticida, herbicida, germicida, algicida, fungicida, reagente químico, substância de regulação de crescimento, parasiticida, esterilizante sexual, promotor de fertilidade, biocida, rodenticida, desinfetante, antioxidante, promotor do crescimento de planta, preservativo, agente de fermentação, inibidor de fertilidade, desodorante, atenuador de microorganismo, catalisador, suplemento alimentício, cosmético e vitamina.

19. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira membrana semipermeável compreende um éster de celulose (CE) e/ou um copolímero de sais de metacrilato e, opcionalmente, um plastificante,

a segunda membrana semipermeável compreende um éster de celulose (CE) e/ou um copolímero de sais de metacrilato e, opcionalmente, um plastificante,

o primeiro osmagente consiste em sal, ácido, base, agente de quelação, cloreto de sódio, cloreto de lítio, cloreto de magnésio, sulfato de magnésio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, sulfito de sódio, bicarbonato de cálcio, sulfato de sódio, sulfato de cálcio, lactato de cálcio, d-manitol, u-
 5 réia, ácido tartárico, rafinose, sucrose, monohidrato de alfa-d-lactose, glicose, tartarato de sódio, manitol, acetato de sódio, citrato de sódio, tartarato de potássio, sorbitol, ou combinações dos mesmos;

o segundo osmagente consiste em sal, ácido, base, agente de quelação, cloreto de sódio, cloreto de lítio, cloreto de magnésio, sulfato de
 10 magnésio, sulfato de lítio, cloreto de potássio, sulfito de sódio, bicarbonato de cálcio, sulfato de sódio, sulfato de cálcio, lactato de cálcio, d-manitol, u-
 réia, ácido tartárico, rafinose, sucrose, monohidrato de alfa-d-lactose, glicose, tartarato de sódio, manitol, acetato de sódio, citrato de sódio, tartarato de potássio, sorbitol, ou combinações dos mesmos; e

15 o percentual de agente ativo total presente em todo o dispositivo varia de cerca de 0,1% a cerca de 99% com relação ao peso total do dispositivo.

20. Dispositivo osmótico duplo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a droga é independentemente selecionada
 20 em cada ocorrência a partir do grupo que consiste em um antibiótico, uma anti-histamina, um descongestionante, um agente antiinflamatório, um agente antiparasítico, um agente antiviral, anestésico local, um agente antifúngico, um agente amebicida, agente tricomonocida, um agente analgésico, um agente antiartrite, antiasmático, anticoagulante, um agente anticonvulsivo,
 25 um agente antidepressivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, um agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente anti-hipertensivo, agente antidepressivo, agente hipnótico, sedativo, energizante ansiolítico, agente anticonvulsivo, agente anti-parkinson, relaxante muscular, agente antimalárico, agente hormonal, contraceptivo, agente simpatomimético, diurético, a-
 30 gente hipoglicêmico, agente oftálmico, eletrólito, agente diagnóstico e agente cardiovascular.

FIG. 1

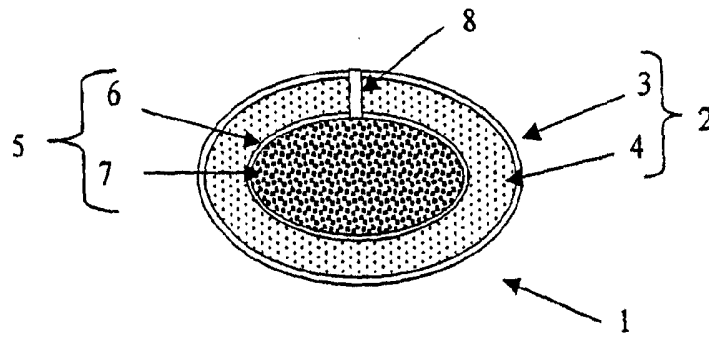


FIG. 2

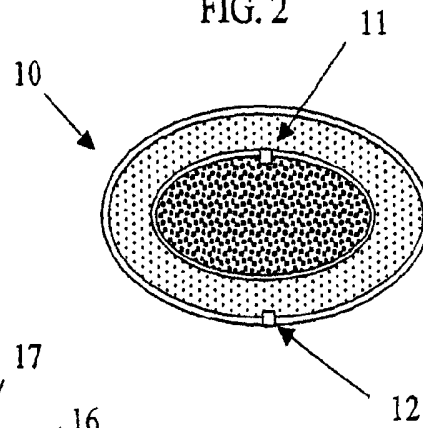


FIG. 3

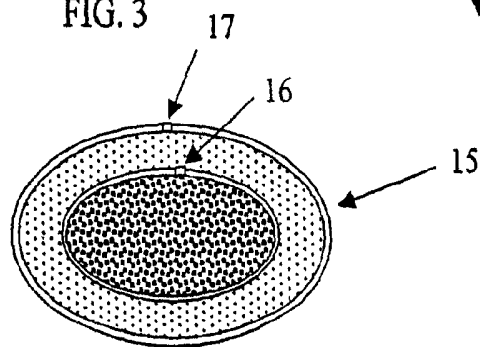
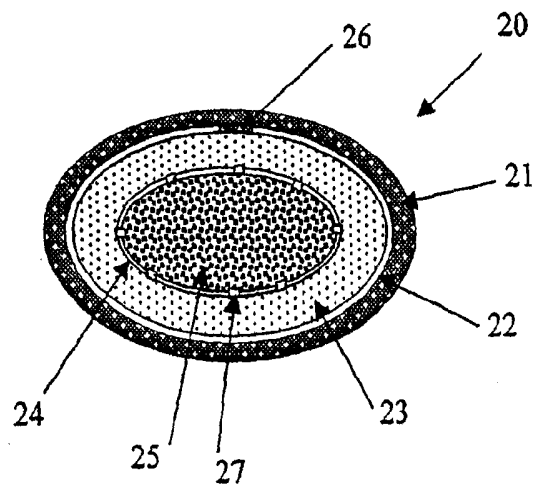


FIG. 4



RESUMO

Patente de Invenção: **"DISPOSITIVO OSMÓTICO DUPLO"**.

Os dispositivos de liberação (20) descritos aqui são capazes de liberação de uma ou mais substâncias ativas por meio de um bombeamento osmótico através de passagens pré-formadas (26, 27). Dispositivo osmótico de acordo com a invenção inclui um primeiro dispositivo osmótico envolvido em um segundo dispositivo osmótico. O primeiro dispositivo osmótico inclui um núcleo contendo droga (25) circundado por uma primeira membrana semipermeável (24). O segundo dispositivo osmótico inclui uma composição contendo droga (23), que circunda a primeira membrana semipermeável, e uma segunda membrana semipermeável (22), que circunda a composição contendo droga. O dispositivo também pode incluir uma composição contendo droga externa (21). Em algumas modalidades, a membrana semipermeável de um ou de ambos os dispositivos osmóticos se dissolve ou se degrada completamente, durante o uso. Este dispositivo de liberação pode incluir um revestimento externo de liberação imediata.