



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 584**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/44 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01900942 .2**

96 Fecha de presentación : **08.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1246612**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

54

Título: **Dispositivo osmótico que contiene pseudoefedrina y fexofenadina.**

30

Prioridad: **13.01.2000 US 175878 P**
29.11.2000 US 725655

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73

Titular/es: **Osmotica Corp.**
P.O. Box 915, R.G. Hodge Plaza
Second Floor, Upper Main Street
Road Town, Tortola, VG

72

Inventor/es: **Faour, Joaquina y**
Ricci, Marcelo, A.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 307 584 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo osmótico que contiene pseudoefedrina y fexofenadina.

5 Campo de la invención

Esta invención trata de un dispositivo osmótico que contiene pseudoefedrina y fexofenadina. Más particularmente, trata de un comprimido de dispositivo osmótico que proporciona una liberación controlada de pseudoefedrina y una liberación rápida o inmediata de fexofenadina.

10 Antecedentes de la invención

Las antihistaminas, tales como los antagonistas H1, se usan para tratar la rinitis alérgica estacional (SAR, por sus siglas en inglés); sin embargo, las antihistaminas no tratan eficazmente la congestión nasal, por ejemplo, los pasajes nasales atascados o bloqueados. La pseudoefedrina (Ps, un descongestionante nasal) se usa ampliamente para el tratamiento de la congestión nasal y otras enfermedades o trastornos relacionados; sin embargo, no trata eficazmente la SAR. Por lo tanto, se usan frecuentemente combinaciones de antihistamina/descongestionante nasal para tratar más eficazmente la SAR.

La antihistamina y el descongestionante nasal pueden administrarse en formas de dosificación simples o múltiples. Se conocen formas de dosificación de combinación unitarias de una sola dosificación que contienen una combinación de Ps con un antagonista H1, tal como loratadina, cetirizina, fexofenadina, terfenadina, acrivastina o astemizol. Estas formas de dosificación de comprimido de combinación proporcionan generalmente una liberación rápida de la antihistamina y una liberación controlada de Ps. Por ejemplo, formas de dosificación (en cápsulas) de Allegra-D™, Claritin-D™, Claritin-D™ 24-Hour, Seldane-D™ y Semprex-D™ son productos disponibles comercialmente que proporcionan una liberación rápida de un antagonista H1 y una liberación controlada o sostenida de Ps. Estos comprimidos se elaboran generalmente para la administración una o dos veces al día. La Patente de EE.UU. N° 6.051.585 de Weinstein y otros describe una formulación de combinación que contiene pseudoefedrina, con duración de acción limitada, y una antihistamina para tratar la SAR.

Los solicitantes han apreciado que Hoechst Marion Roussel ha intentado insatisfactoriamente desarrollar un producto de dispositivo osmótico de liberación sostenida que proporcione niveles en plasma sanguíneo terapéuticos de Ps y FEX durante un período de 24 horas.

Sussman y otros (*J. Allergy Clin. Immunol.* (julio de 1999), 104(1), pp. 100-106) han presentado la evaluación de la administración combinada dos veces al día de fexofenadina y pseudoefedrina usando dos formas de dosificación separadas: una forma de liberación inmediata que contiene 60 mg de FEX y una forma de liberación sostenida que contiene 120 mg de Ps.

Se conocen la fexofenadina (carboxilato de terfenadina) y los derivados para el tratamiento de la SAR. Las Patentes de EE.UU. N° 4.254.129 de Carr y otros, N° 5.375.693 de Woosley y otros, N° 5.578.610 de D'Ambra y N° 6.037.353 describen el uso de fexofenadina y compuestos relacionados para tratar SAR.

Los dispositivos osmóticos y otras formulaciones en forma de comprimido se conocen por su capacidad para proporcionar una liberación controlada de una amplia gama de fármacos. Tales dispositivos osmóticos y otras formulaciones en forma de comprimido se describen en la Patente de EE.UU. N° 4.014.334 de Theeuwes y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.576.604 de Guittard y otros, la Patente Argentina N° 234.493, la Patente de EE.UU. N° 4.673.405 de Guittard y otros, la Patente de EE.UU. N° 5.558.879 de Chen y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.810.502 de Ayer y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.801.461 de Hamel y otros, la Patente de EE.UU. N° 5.681.584 de Savastano y otros, la Patente de EE.UU. N° 3.845.770, la Patente de EE.UU. N° 4.008.719 de Theeuwes y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.058.122 de Theeuwes y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.116.241 de Theeuwes y otros, la Patente de EE.UU. N° 4.160.452 de Theeuwes, la Patente de EE.UU. N° 4.256.108 de Theeuwes, y la Patente Argentina N° 199.301. En particular, formulaciones en forma de comprimido para proporcionar antihistaminas se describen en la Patente de EE.UU. N° 4.650.807 de Findlay y otros y la Patente de EE.UU. N° 4.501.893 de Findlay y otros.

Aunque las formas de dosificación de liberación sostenida convencionales, tales como las descritas anteriormente, son eficaces, dispositivos osmóticos tales como los descritos por Faour y otros (documento U.S. 6.004.582) son particularmente ventajosos para aportar dos formas de dosificación diferentes desde un solo comprimido de dispositivo osmótico. Aunque Faour y otros describen formulaciones de dispositivo osmótico que comprenden pseudoefedrina de liberación lenta con loratadina de liberación rápida y pseudoefedrina de liberación lenta con astemizol de liberación rápida, no describen dispositivos osmóticos que proporcionen las formulaciones, los perfiles plasmáticos o los perfiles de liberación específicos para las diversas combinaciones diferentes reivindicadas en la presente memoria, ni dispositivos osmóticos que tengan un revestimiento externo que contiene fármaco que se ha revestido por pulverización en vez de revestido por compresión sobre el dispositivo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo osmótico que comprende: (a) un núcleo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pseudoefedrina presente en una cantidad de 60 a 240 mg que se aporta a una velocidad controlada durante un período de aproximadamente 18-24 horas, en donde el núcleo comprende además un osmoagente, un diluyente y un aglutinante; (b) una membrana semipermeable que rodea el núcleo y un pasaje a través de la membrana semipermeable, en donde la membrana semipermeable comprende un éster de celulosa y un plastificante; (c) un revestimiento inerte soluble o erosionable en agua que rodea la membrana semipermeable y obtura el pasaje, en donde el revestimiento inerte soluble o erosionable en agua comprende un polímero soluble en agua, un opacificante y una carga; y (d) un revestimiento soluble o erosionable en agua, que contiene fexofenadina, que rodea el revestimiento inerte soluble en agua para aportar toda la fexofenadina a una velocidad rápida durante un período de menos de aproximadamente 90 min, en donde la fexofenadina está presente en una cantidad de 60 a 180 mg y el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina comprende además un polímero pelliculígeno y un desintegrante, en donde: 1) 10-25% de la pseudoefedrina se libera en menos de 3 horas; 2) 25-50% de la pseudoefedrina se libera en menos de 7 horas; 3) 50-66% de la pseudoefedrina se libera en menos de 11 horas; 4) 66-79% de la pseudoefedrina se libera en menos de 15 horas; y 5) 79-100% de la pseudoefedrina se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

Realizaciones preferidas de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.

En algunas realizaciones, el revestimiento externo que contiene fexofenadina se aplica mediante revestimiento por pulverización en vez de mediante revestimiento por compresión. Al revestir por pulverización en vez de revestir por compresión, el revestimiento externo es más delgado y por lo tanto se forma un dispositivo osmótico más pequeño.

Otras realizaciones incluyen aquellas en las que: 1) al menos 75% de la fexofenadina se libera en menos de 30 min después de la administración; 2) al menos 75% de la fexofenadina se libera en menos de 20 min después de la administración; 3) al menos 75% de la fexofenadina se libera en menos de 10 min después de la administración; 4) al menos 75% de la fexofenadina se libera en menos de 5 min después de la administración; 5) toda la fexofenadina se libera en menos de 45 min después de la administración; 6) toda la fexofenadina se libera en menos de 30 min después de la administración; 7) toda la fexofenadina se libera en menos de 20 min después de la administración; 8) toda la fexofenadina se libera en menos de 10 min después de la administración; 9) toda la fexofenadina se libera en menos de 5 min después de la administración; 10) el revestimiento inerte soluble o erosionable en agua comprende copolímero de poli(vinilpirrolidona)-(acetato de vinilo).

Otra realización incluye una en la que: 1) 5-23% de la PS se libera en menos de 3 horas después de la administración; 2) 20-52% de la PS se libera en menos de 7 horas después de la administración; 3) 36-72% de la PS se libera en menos de 11 horas después de la administración; 4) 53-82% de la PS se libera en menos de 15 horas después de la administración; y 5) 67-100% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la administración.

Más realizaciones incluyen aquellas en las que: 1) 8-12% de la PS se libera en menos de 3 horas después de la administración; 2) 25-32% de la PS se libera en menos de 7 horas después de la administración; 3) 42-52% de la PS se libera en menos de 11 horas después de la administración; 4) 55-70% de la PS se libera en menos de 15 horas después de la administración; y 5) al menos 75% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la administración o 75-100% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la administración.

Además, otras realizaciones de la invención incluyen aquellas en la que: 1) 9-11% de la PS se libera en menos de 3 horas; 2) 19-22% de la PS se libera en menos de 5 horas; 3) 28-31% de la PS se libera en menos de 7 horas; 4) 35-40% de la PS se libera en menos de 9 horas; 5) 45-50% de la PS se libera en menos de 11 horas; 6) 50-55% de la PS se libera en menos de 13 horas; 7) 60-65% de la PS se libera en menos de 15 horas; y 8) al menos 67% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

Otra realización más de la invención incluye una en la que: 1) 5-23% de la PS se libera en menos de 3 horas; 2) 12-38% de la PS se libera en menos de 5 horas; 3) 20-52% de la PS se libera en menos de 7 horas; 4) 28-62% de la PS se libera en menos de 9 horas; 5) 36-72% de la PS se libera en menos de 11 horas; 6) 44-77% de la PS se libera en menos de 13 horas; 7) 53-82% de la PS se libera en menos de 15 horas; y 8) al menos 67% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

Otra realización adicional más de la invención incluye un dispositivo osmótico en el que: 1) 5-23% de la PS se libera en menos de 3 horas; 2) 20-52% de la PS se libera en menos de 7 horas; 3) 36-72% de la PS se libera en menos de 11 horas; 4) 53-82% de la PS se libera en menos de 15 horas; y 5) al menos 67% de la PS se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

Una realización adicional de la invención incluye un dispositivo osmótico en el que: 1) 9-11% de la pseudoefedrina se libera en menos de 3 horas; 2) 19-22% de la pseudoefedrina se libera en menos de 5 horas; 3) 28-31% de la pseudoefedrina se libera en menos de 7 horas; 4) 35-40% de la pseudoefedrina se libera en menos de 9 horas; 5) 45-50% de la pseudoefedrina se libera en menos de 11 horas; 6) 50-55% de la pseudoefedrina se libera en menos de 13 horas; 7) 60-65% de la pseudoefedrina se libera en menos de 15 horas; y 8) al menos 75% de la pseudoefedrina se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.

Otras realizaciones adicionales incluyen aquellas en las que la PS se libera a una velocidad de orden cero o pseudoorden cero durante un período de al menos 18 horas y al menos 20 horas.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso del dispositivo osmótico de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la congestión respiratoria en un mamífero, en particular para el tratamiento de un trastorno relacionado con la congestión respiratoria, tal como congestión nasal, o un trastorno relacionado con la alergia, tal como rinitis alérgica, en un mamífero. El tratamiento comprende la etapa de administrar un dispositivo osmótico, que proporciona una liberación controlada de pseudoefedrina desde su núcleo y una liberación rápida de fexofenadina desde un revestimiento externo, en donde al menos 75% de la fexofenadina se libera en menos de aproximadamente 40 minutos y al menos aproximadamente 67% de la pseudoefedrina se libera en menos de aproximadamente 23 horas.

En otras realizaciones, el dispositivo osmótico tiene un perfil de liberación de pseudoefedrina similar al mostrado en las Figuras 1 ó 2.

Los niveles terapéuticos buscados para la fexofenadina están en el intervalo de aproximadamente 2 ng a aproximadamente 700 ng por ml de plasma.

Los niveles terapéuticos buscados para la pseudoefedrina están generalmente en el intervalo de aproximadamente 3 ng a aproximadamente 1000 ng por ml de plasma.

El dispositivo osmótico aporta generalmente la fexofenadina al tracto GI superior y la pseudoefedrina al tracto GI medio a inferior.

Algunas realizaciones específicas de la invención incluyen también aquellas en las que el revestimiento soluble en agua que contiene FEX está presente en una cantidad de aproximadamente 1-90% en peso, 9-40% en peso, al menos aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 25-40% en peso o aproximadamente 30-40% en peso, basada en el peso total del dispositivo osmótico.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes para los expertos en la técnica mediante la siguiente descripción y los ejemplos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

Los siguientes dibujos son parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la invención. La invención puede entenderse mejor mediante referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en esta memoria.

La Fig. 1 representa un perfil de disolución *in vitro* de pseudoefedrina liberada de la formulación ejemplar del Ejemplo 1.

La Fig. 2 representa un perfil de disolución *in vitro* de pseudoefedrina liberada de la formulación ejemplar del Ejemplo 4. Los datos son un promedio de seis muestras diferentes.

La Fig. 3 representa un perfil de liberación *in vitro* de fexofenadina (FEX) liberada de la formulación ejemplar del Ejemplo 4.

Descripción detallada de la invención

La pseudoefedrina y la fexofenadina están disponibles de un gran número de fuentes comerciales. La invención proporciona la administración de pseudoefedrina y fexofenadina en sus formas de base libre, ácido libre, racémica, ópticamente pura, diastereoisómera y/o de sal farmacéuticamente aceptable.

Según se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto terapéutico se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de la Ps o la fexofenadina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales, por ejemplo, procedentes de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos. Por ejemplo, tales sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y otros conocidos por los expertos normales en las ciencias farmacéuticas. Listas de sales adecuadas se encuentran en textos tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990); *Remington: the Science and Practice of Pharmacy* 19ª Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); *Handbook of Pharmaceu-*

ES 2 307 584 T3

5 *tical Excipients*, 3ª Ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); the *Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics* 12ª Ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, Londres, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention) y *Goodman and Gilman's. the Pharmacological Basis of Therapeutics* (Louis S. Goodman y Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992).

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico lógico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, correspondiente a una relación beneficio/riesgo razonable.

15 La Figura 1 representa un perfil de disolución *in vitro* de pseudoefedrina para los comprimidos de dispositivo osmótico descritos en el Ejemplo 1. El perfil de liberación de cada dispositivo osmótico se asemeja generalmente a un perfil de liberación de pseudo-primer orden o primer orden, según se observa en la Figura 1. El perfil de liberación del dispositivo osmótico de la invención variará con respecto al mostrado en la Figura 1 de acuerdo con los materiales usados para formar el núcleo y la membrana semipermeable que cubre el núcleo. Por ejemplo, el perfil de liberación puede estar influenciado por el material usado para formar la membrana semipermeable que cubre el núcleo, por el material usado para formar cualquier revestimiento sobre la membrana semipermeable, por los excipientes presentes en el núcleo o por la presencia de un osmoagente en el núcleo. El dispositivo osmótico de la invención puede tener un perfil de liberación que se asemeja generalmente a un perfil de liberación de pseudo-segundo orden, segundo orden, pseudo-tercer orden o tercer orden.

20 Dependiendo de la combinación particular de ingredientes usada para preparar el dispositivo osmótico, el dispositivo osmótico proporcionará generalmente un perfil de liberación de pseudoefedrina global esperado que se asemeja a un perfil de liberación de pseudo-primer orden o primer orden. El perfil de liberación para la formulación del Ejemplo 1 se describe generalmente como sigue, en donde los números entre paréntesis representan valores promedio:

30

Tiempo (h)	Porcentaje Máximo Liberado	Porcentaje Mínimo Liberado
1	2-3 (2,5)	0,1-0,5 (0,4)
3	11-12 (11,9)	8-9 (8,6)
5	22-23 (22,1)	18-20 (18,4)
7	30-32 (31,5)	25-27 (26,5)
9	40-42 (40,4)	33-35 (34,4)
11	50-52 (51,6)	42-45 (44,2)
13	55-60 (57,5)	45-51 (49,9)
15	65-70 (66,5)	55-60 (57,0)
23	75-100 (84,4)	60-75 (72,8)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 307 584 T3

El perfil de liberación de pseudoefedrina también puede describirse como sigue:

Tiempo (h)	Liberado (%) (Promedio)
1	1-2 (1,6)
3	9-11 (10,5)
5	19-22 (20,6)
7	28-31 (29,2)
9	35-40 (37,7)
11	45-50 (47,8)
13	50-55 (53,7)
15	60-65 (61,7)
23	75-80 (78,0)

Todas las formulaciones para comprimidos de la invención proporcionarán niveles terapéuticamente eficaces de pseudoefedrina y fexofenadina durante al menos un período de tiempo predeterminado. Los comprimidos de la invención proporcionarán generalmente cantidades terapéuticamente eficaces de pseudoefedrina durante un periodo de no menos de 18 horas y no más de 24 horas, no menos de 20 horas y no más de 24 horas, o no menos de 22 horas y no más de 24 horas.

La formulación del Ejemplo 4 proporciona un perfil de liberación de fexofenadina (FEX) como el representado en la Fig. 3 y un perfil de disolución de PS como el representado en la Fig. 2. El perfil de liberación de PS representado en la Fig. 2 incluye datos de seis análisis diferentes de la formulación del Ejemplo 4. El perfil de liberación de PS de la Fig. 2 se describe generalmente como sigue:

Tiempo (h)	Porcentaje Máximo Liberado	Porcentaje Mínimo Liberado
3	18-25 (21,6)	8-12 (11,8)
7	40-50 (46,6)	30-36 (33,2)
11	60-70 (66,4)	48-55 (51,5)
15	70-80 (78,3)	60-70 (66,5)
23	80-100 (85,3)	70-80 (79,8)

El perfil de liberación de pseudoefedrina también puede describirse como sigue:

Tiempo (h)	Liberado (%) (Promedio)
3	11-25 (16,3)
7	25-50 (39,2)
11	50-66 (58,7)
15	66-79 (73,1)
23	79-86 (83,1)

ES 2 307 584 T3

El revestimiento externo puede ser un revestimiento de disolución inmediata que se disuelve en la cavidad bucal o un revestimiento de disolución rápida que se disuelve en el estómago, el yeyuno o el duodeno. El núcleo de liberación controlada generalmente empieza a liberar pseudoefedrina en menos de aproximadamente 0,5-3 horas o 0,5-2 horas después de la administración o en menos de aproximadamente 1 hora después de la administración.

El revestimiento de liberación rápida liberará toda la fexofenadina en menos de tres horas después de la administración y al menos 75% de su antagonista H1 en menos de aproximadamente los 40 minutos después de la administración. Aproximadamente toda la FEX se libera de la formulación del Ejemplo 4 en menos de 20 min o en aproximadamente 15 min, según se representa en la Fig. 3.

En las diversas formulaciones ejemplificadas en la presente memoria, la relación en peso del núcleo y el revestimiento que contiene FEX con respecto al peso total del dispositivo varía como sigue.

Ejemplo (Nº)	Núcleo (% en peso)	Revestimiento de Fármaco (% en peso)	Peso Total del Comprimido (mg)
1	74,5	9,9	563,1
4	54,1	35,8	775
5	61,9	25,8	677,5
6	74,8	10,7	560,5
7	55,6	34,1	775
8	61,5	26,4	682,5

De acuerdo con esto, el dispositivo osmótico de la presente invención comprende un revestimiento soluble en agua que contiene FEX presente en una cantidad de aproximadamente 9-40% en peso, al menos aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 25-40% en peso y aproximadamente 30-40% en peso, basada en el peso total del dispositivo osmótico. Los intervalos de peso superiores son notables, ya que no se conoce ningún dispositivo osmótico de la técnica anterior que incluya un revestimiento soluble en agua que contiene FEX pulverizado presente en cantidades tan altas. Además, el núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente 50-80% en peso, aproximadamente 50-75% en peso, aproximadamente 50-65% en peso o aproximadamente 54-63% en peso, basada en el peso total del dispositivo.

El dispositivo osmótico del Ejemplo 4 (240 mg de liberación prolongada de PS y 180 mg de liberación inmediata de FEX) se administró a 13 seres humanos sanos para determinar la biodisponibilidad de FEX en el dispositivo osmótico en comparación con la del Allegra® (Hoechst Marion Roussel Inc.), que es una formulación de liberación inmediata de FEX (180 mg). La biodisponibilidad se determinó midiendo niveles plasmáticos en sangre de FEX. Los resultados indican que la biodisponibilidad de FEX para el producto reivindicado era ligeramente superior en la primera hora e inferior dentro de las 29 horas siguientes después de la administración. Globalmente, el área bajo la curva era similar para ambas muestras probadas.

Los expertos normales en la técnica apreciarán que las cantidades particulares de pseudoefedrina y fexofenadina usadas en el dispositivo osmótico variarán de acuerdo con, entre otras cosas, el comportamiento farmacocinético deseado en un mamífero.

Un revestimiento soluble en agua, inerte o que contiene FEX, comprenderá generalmente un material inerte y atóxico que es al menos parcialmente, y opcionalmente de forma sustancialmente completa, soluble o erosionable en un ambiente de uso. La selección de materiales adecuados para los revestimientos solubles en agua inertes o que contienen FEX dependerá de la velocidad de liberación deseada de fexofenadina desde el revestimiento que contiene FEX y de la separación deseada de aporte de fexofenadina desde el núcleo frente al revestimiento que contiene FEX. Un revestimiento que se disuelve rápidamente será soluble en la cavidad bucal y/o el tracto GI superior, tal como el estómago, el duodeno, el yeyuno o el intestino delgado superior. Materiales ejemplares se describen en las Patentes de EE.UU. N° 4.576.604 de Guittard y otros y N° 4.673.405 de Guittard y otros y N° 6.004.582 de Faour y otros y el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2ª Edición*, (A, Lieberman, ed, 1989, Marcel Dekker, Inc.). En algunas realizaciones, el revestimiento que se disuelve rápidamente será soluble en saliva, jugos gástricos o fluidos ácidos.

Materiales que son adecuados para elaborar los revestimientos solubles en agua de la invención incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, gomas de polisacárido solubles en agua, tales como carragenina, fucoidano, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina y xantano; sales solubles en agua de gomas de polisacárido tales como alginato sódico, tragacantina sódica y gomoghattato sódico; hidroxialquilcelulosa soluble en agua en la que el miembro

ES 2 307 584 T3

alquílico es lineal o ramificado de 1 a 7 carbonos, tal como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; formadores de láminas basados en celulosa solubles en agua y sintéticos, tales como metilcelulosa y sus derivados de hidroxialquilmetilcelulosa, tales como un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxibutilmetilcelulosa; croscarmelosa sódica; otros polímeros celulósicos tales como carboximetilcelulosa sódica; y otros materiales conocidos por los expertos normales en la técnica. Otros materiales formadores de láminas que pueden usarse para este propósito incluyen poli(vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), una combinación de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero de poli(vinilpirrolidona)-poli(acetato de vinilo). El revestimiento soluble en agua puede comprender otros excipientes farmacéuticos que no alteran el modo en el que se comporta el revestimiento soluble en agua. El experto normal en la técnica apreciará que los materiales apuntados anteriormente incluyen polímeros pelculígenos.

Otros materiales que pueden usarse en los revestimientos solubles en agua incluyen hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, AvicelTM de FMC Corp.), copolímero de poli(etileno-acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacrililoioxietiloxicarbonilamino)-azobenceno, azopolímeros, un sistema de liberación temporizado revestido entéricamente (Time Clock[®] de Pharmaceutical Profiles, Ltd., Reino Unido) y pectinato cálcico, que pueden incluirse en el revestimiento soluble en agua.

El revestimiento inerte soluble en agua que cubre la pared semipermeable y que bloquea el pasaje está hecho de material sintético o natural que, a través de disolución o erosión selectiva permitirá que el pasaje se desbloquee permitiendo así que comience el proceso de aporte osmótico. Este revestimiento soluble en agua que se disuelve lentamente o rápidamente puede ser impermeable a un primer fluido externo, mientras que es soluble en un segundo fluido externo. Esta propiedad puede ayudar a alcanzar una liberación controlada y selectiva del compuesto activo en el núcleo.

En algunas realizaciones, el revestimiento inerte soluble en agua será insoluble en el fluido de un primer ambiente de uso, tal como jugos gástricos, fluidos ácidos o líquidos polares, y soluble o erosionable en el fluido de un segundo ambiente de uso, tal como jugos intestinales, fluidos de pH sustancialmente neutro o básico o fluidos apolares. Se sabe que una amplia variedad de otros materiales polímeros posee estas diversas propiedades de solubilidad y puede incluirse en el revestimiento soluble en agua. Tales otros materiales polímeros incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), poli(ftalato-acetato de vinilo) (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP), copolímero de poli(metacrilato-acrilato de etilo) (1:1) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato-metacrilato de metilo) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato-metacrilato de metilo) (1:2), EudragitTM L-30-D (MA-EA, 1:1); EudragitTM L-100-55 (MA-EA, 1:1), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), CoatericTM (PVAP), AquatericTM (CAP), AQOATTM (HPMCAS) y sus combinaciones. El revestimiento soluble en agua también puede comprender adyuvantes de disolución, modificadores de la estabilidad y mejoradores de la bioabsorción.

Un material polímero opcional para el uso en el revestimiento inerte soluble en agua incluye materiales entéricos que resisten la acción del fluido gástrico evitando la penetración a través de la pared semipermeable mientras uno o más de los materiales del núcleo se solubilizan en el tracto intestinal permitiendo de ese modo que comience el aporte de fexofenadina en el núcleo mediante bombeo osmótico. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requisito es un copolímero de poli(vinilpirrolidona)-acetato de vinilo, tal como el material suministrado por BASF bajo su marca comercial Kollidon VA64, mezclado con estearato magnésico y otros excipientes similares. El revestimiento soluble en agua también puede comprender povidona, que es suministrada por BASF bajo su marca comercial Kollidon K 30, e hidroxipropilmetilcelulosa, que es suministrada por Dow bajo su marca comercial Methocel E-15. Los materiales pueden prepararse en soluciones que tienen diferentes concentraciones de polímero de acuerdo con la viscosidad de la solución deseada. Por ejemplo, una solución acuosa al 10% P/V de KollidonTM K 30 tiene una viscosidad de aproximadamente 5,5-8,5 mPa·s a 20°C, y una solución acuosa al 2% p/V de MethocelTM E-15 tiene una viscosidad de aproximadamente 13-18 mPa·s a 20°C.

El revestimiento inerte soluble en agua también puede comprender otros materiales adecuados que son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y que promoverán la liberación bien entérica o bien colónica. Para este propósito, el revestimiento inerte soluble en agua puede comprender uno o más materiales que no se disuelven, desintegran o cambian su estructura en el estómago y durante el período de tiempo en el que el dispositivo osmótico reside en el estómago. Materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo que consiste en (a) queratina, queratina/sandáracas-bálsamo de Tolú, salol (salicilato de fenilo), salol/benzoato de beta-naftilo y acetotanina, salol con bálsamo de Perú, salol con bálsamo de Tolú, salol con zulaque, salol y ácido esteárico y salol y goma laca; (b) un miembro seleccionado del grupo que consiste en proteína formalizada, gelatina formalizada y gelatina reticulada formalizada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido mirístico-aceite de ricino hidrogenadocolesterol, ácido esteárico-sebo de cordero, ácido esteárico-bálsamo de Tolú y ácido esteárico-aceite de ricino; (d) un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma laca, goma laca amoniaca, goma laca amoniaca-salol, goma laca-grasa de lana, goma laca-alcohol acetílico, goma laca-ácido esteárico-bálsamo de Tolú y goma laca/acetato de n-butilo; (e) un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido abiético, abietato de etilo, benzoína, bálsamo de Tolú, sandáracas, zulaque con bálsamo de Tolú y zulaque con alcohol acetílico; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados a partir de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico, resinas acrílicas copolímeras de ácido metacrílico

ES 2 307 584 T3

y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y ésteres alquílicos de ácido alcacrílico, resinas tales como copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato de butilo-metacrilato de metilo de un peso molecular de 150.000, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 50:50 de peso molecular 135.000, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 30:70 de 135.000 de peso molecular, ácido metacrílico-metacrilato de dimetilaminoetilo-acrilato de etilo de 750.000 de peso molecular, ácido metacrílico-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 1.000.000 de peso molecular y acrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 550.000 de peso molecular; y (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetilftalato de celulosa, diacetilftalato de celulosa, triacetilftalato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato sódico de celulosa, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de éster-éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, sales alcalinas de acetato-ftalato de celulosa, sales alcalinotérreas de acetato-ftalato de celulosa, sal cálcica de acetato-ftalato de celulosa, sal amónica de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-hexahidroftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo/ftalato de dietilo), ftalato de dibutilo, ftalato de dialquilo en el que el alquilo comprende de 1 a 7 grupos alquilo lineales o ramificados, ftalatos de arilo y otros materiales conocidos para un experto normal en la técnica.

La membrana semipermeable del dispositivo osmótico está formada por un material que es sustancialmente permeable al paso de fluido desde el ambiente de uso hacia el núcleo y sustancialmente impermeable al paso de agente activo desde el núcleo. Muchos materiales comunes que forman una pared semipermeable que son conocidos por los expertos normales en la técnica de las ciencias farmacéuticas son adecuados para este propósito. Materiales ejemplares son ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Sin embargo, se ha encontrado que una membrana semipermeable que comprende acetato de celulosa (CA) y poli(etilenglicol) (PEG), en particular PEG 400, se comporta bien cuando se usa en combinación con los otros materiales requeridos en el presente dispositivo osmótico. Esta combinación particular de CA y PEG proporciona una membrana semipermeable que da al dispositivo osmótico un perfil de liberación bien controlado para el agente activo en el núcleo y que retiene su integridad química y física en el ambiente de uso. La reacción de CA-PEG varía generalmente de aproximadamente 50-99% en peso de CA:aproximadamente 50-1% en peso de PEG, y de aproximadamente 95% en peso de CA:aproximadamente 5% en peso de PEG. La relación puede variarse para alterar la permeabilidad y finalmente el perfil de liberación del dispositivo osmótico. Otros materiales adecuados pueden incluir un miembro seleccionado del grupo de acrilato de celulosa tales como acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y sus combinaciones. Muchos polímeros adecuados incluyen los descritos en la Patente Argentina N° 199.301, la Patente de EE.UU. N° 6.004.582 y las referencias citadas en la presente memoria.

Materiales representativos incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-, di- y tri-alcánilatos de celulosa, mono-, di- y tri-aróilatos de celulosa, y similares. Polímeros ejemplares incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. (grado de sustitución, por sus siglas en inglés) de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta 21%; acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 32 a 39,8%; diacetato de celulosa que tiene un D.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35%; triacetato de celulosa que tiene un D.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8%; y similares. Polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8 y un contenido de propionilo de 39,2 a 45% y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%; acetato-butilato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de acetilo de 13 a 15% y un contenido de butirilo de 34 a 39%; acetato-butilato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2 a 29%; un contenido de butirilo de 17 a 53% y un contenido de hidroxilo de 0,5 a 4,7%; triacilatos de celulosa que tienen un D.S. de 2,9 a 3, tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa que tienen un D.S. de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, diocetanoato de celulosa, dipental de celulosa y similares. Polímeros semipermeables adicionales incluyen dimetilacetato de acetaldehído, acetato-etilcarbamato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa para uso en ambientes que tienen un pH bajo, acetato-metilcarbamato de celulosa, acetato-dimetilaminoacetato de celulosa, poliamidas semipermeables, poliuretanos semipermeables, poliesterienos sulfonados semipermeables, polímeros selectivamente semipermeables reticulados formados mediante la coprecipitación de un polianión y un polication según se describe en las Patentes de EE.UU. N° 3.173.876, N° 3.276.586, N° 3.541.005, N° 3.541.006 y N° 3.546.142; polímeros semipermeables como los descritos por Loeb y Sourirajan en la Patente de EE.UU. N° 3.133.132; derivados de poliestireno ligeramente reticulados; poli(estirenosulfonato sódico) reticulado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio) reticulado, polímeros semipermeables que exhiben una permeabilidad a fluidos de 10^{-5} a 10^{-1} ($\text{mm}^3/\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Estos y otros polímeros se describen en las Patentes de EE.UU. N° 3.845.770, N° 3.916.899, N° 4.765.989 y N° 4.160.020; y en *Handbook of Common Polymers* (Scott, J. R. y Roff, W. J., eds.; 1971; CRC Press, Cleveland, Ohio).

El dispositivo osmótico de la invención comprende al menos un pasaje (poro, orificio o abertura) que comunica el exterior de la pared semipermeable con el núcleo del dispositivo. El pasaje puede formarse de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos para formar pasajes en una membrana semipermeable. Tales métodos incluyen, por ejemplo, 1) perforar un orificio a través de la membrana semipermeable con una broca o láser; 2) incluir un material soluble en agua dentro de la composición que forma la membrana semipermeable de modo que se forme un poro cuando el dispositivo osmótico esté en un ambiente acuoso de uso; 3) troquelar un orificio a través de la membrana semipermeable; o 4) emplear un troquel para comprimidos que tiene un vástago para troquelar un orificio a través de la lámina semipermeable. El pasaje puede pasar a través de la pared semipermeable y una o más de cualquier otra lámina revestida sobre la membrana semipermeable o entre la membrana semipermeable y el núcleo. El pasaje o los pasajes

ES 2 307 584 T3

pueden estar conformados según se desee. En algunas realizaciones, el pasaje se perfora con láser y está conformado como un óvalo, una elipse, una ranura, una rendija, una cruz o un círculo.

5 Métodos para formar pasajes en membranas semipermeables de dispositivos osmóticos se describen en las Patentes de EE.UU. N° 4.088.864 de Theeuwes y otros, N° 4.016.880 de Theeuwes y otros, N° 3.916.899 de Theeuwes y otros, N° 4.285.987 de Ayer y otros, N° 4.783.337 de Wong y otros, N° 5.558.879 de Chen y otros, N° 4.801.461 de Hamel y otros y N° 3.845.770 de Theeuwes y otros.

10 El núcleo del comprimido del dispositivo osmótico de la presente invención comprenderá pseudoefedrina, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de otros materiales. Generalmente, las formulaciones para comprimidos comprenderán aproximadamente 0,1-99,9% en peso de pseudoefedrina en el núcleo de comprimido no revestido. Intervalos aceptables pueden variar de acuerdo con la respuesta terapéutica deseada, el tamaño del comprimido, la cantidad y el tipo de excipientes usados en el núcleo del dispositivo, el antagonista H1 usado y el uso pretendido del dispositivo osmótico.

15 Cuando el comprimido de liberación controlada es un dispositivo osmótico, se añaden solutos osmóticamente eficaces, agentes osmóticos u osmoagentes. Estos osmoagentes pueden ayudar bien a la suspensión o bien a la disolución de la PS en el núcleo. Osmoagentes ejemplares incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro sódico, cloruro de litio, cloruro magnésico, sulfato magnésico, sulfato de litio, cloruro potásico, sulfato sódico, bicarbonato cálcico, sulfato sódico, lactato cálcico, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de alfa-D-lactosa, glucosa, sus combinaciones y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en la técnica. Los osmoagentes también pueden incorporarse al núcleo del dispositivo osmótico para controlar la liberación de Ps del mismo. La Patente de EE.UU. N° 4.077.407 de Theeuwes y otros describe osmoagentes adecuados.

20 Los comprimidos de la invención también pueden comprender adsorbentes, antioxidantes, agentes tamponadores, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, antiadherentes para comprimidos, aglutinantes para comprimidos, diluyentes para comprimidos y cápsulas, excipientes para la compresión directa de comprimidos, desintegrantes de comprimidos, deslizantes para comprimidos, lubricantes para comprimidos, opacificantes para comprimidos o cápsulas y/o agentes de pulimento para comprimidos.

25 Según se usa en la presente memoria, el término “agente alcalinizante” pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina y otros conocidos por los expertos normales en la técnica.

30 Según se usa en la presente memoria, el término “agente acidificante” pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, un aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros hidroxiacidos alfa, tales como ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido nítrico y otros conocidos por los expertos normales en la técnica.

35 Según se usa en la presente memoria, el término “adsorbente” pretende significar un agente capaz de mantener otras moléculas sobre su superficie por medios físicos o químicos (quimisorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, carbón vegetal en polvo y activado y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

40 Según se usa en la presente memoria, el término “antioxidante” pretende significar un agente que inhibe la oxidación y se usa así para evitar el deterioro de preparaciones por el proceso oxidativo. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído-sulfoxilato sódico y metabisulfito sódico y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

45 Según se usa en la presente memoria, el término “agente tamponador” pretende significar un compuesto usado para resistir el cambio en el pH durante la dilución o adición de ácido o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico y citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

50 Según se usa en la presente memoria, el término “agente edulcorante” pretende significar un compuesto usado para impartir dulzor a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

55 Según se usa en la presente memoria, el término “antiadherentes para comprimidos” pretende significar agentes que evitan el pegado de los ingredientes de la formulación para comprimidos a los troqueles y los moldes en una máquina de formación de comprimidos durante la producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato magnésico, talco, estearato cálcico, behenato de glicerilo, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

ES 2 307 584 T3

Según se usa en la presente memoria, el término “aglutinantes para comprimidos” pretende significar sustancias usadas para provocar la adhesión de partículas de polvo en granulaciones de comprimidos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, poli(vinilpirrolidona), azúcar compresible (por ejemplo, NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Cuando es necesario, también pueden incluirse aglutinantes en los comprimidos. Aglutinantes ejemplares incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón, materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, ácidos algínicos y sus sales, polietilenglicol, goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, materiales celulósicos en disolventes no acuosos, sus combinaciones y similares. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímeros de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilensorbitán, poli(óxido de etileno), sus combinaciones y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “diluyente para comprimidos y cápsulas” o “cargas” pretende significar sustancias inertes usadas como cargas para crear el volumen, las propiedades de flujo y las características de compresión deseados en la preparación de comprimidos y cápsulas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato cálcico dibásico, kaolin, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, sorbitol y almidón y otros materiales conocidos para el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “excipiente de compresión directa de comprimidos” pretende significar un compuesto usado en formulaciones de comprimidos de compresión directa. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato cálcico dibásico (por ejemplo, Ditab) y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “deslizante para comprimidos” pretende significar agentes usados en formulaciones de comprimidos y cápsulas para promover la fluidez de la granulación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato cálcico, silicato magnésico, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “lubricante para comprimidos” pretende significar sustancias usadas en formulaciones para comprimidos para reducir la fricción durante la compresión del comprimido. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “opacificante para comprimidos/cápsulas” pretende significar un compuesto usado para convertir en opaca una cápsula o un revestimiento de comprimido. Puede usarse solo o en combinación con un colorante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dióxido de titanio, talco y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “agente de pulimento para comprimidos” pretende significar un compuesto usado para impartir un brillo atractivo a los comprimidos revestidos. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cera de carnauba, cera blanca y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “desintegrante de comprimidos” pretende significar un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas más pequeñas que se dispersan o disuelven más fácilmente. Desintegrantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, sus almidones pregelatinizados y modificados, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel), carboximetilcelulosa cálcica, celulosa-poliacrilina potásica (por ejemplo, Amberlite), alginatos, glicolato sódico de almidón, gomas tales como agar, guar, algarrobilla, karaya, pectina, tragacanto; crosopovidona y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, el término “colorante” pretende significar un compuesto usado para impartir color a preparaciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, FD&C Red N° 3, FD&C Red N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Blue N° 2, D&C Green N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Red N° 8, caramelo y óxido férrico, rojo, otros colorantes F.D. & C. y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo de remolacha roja, beta-caroteno, onoto, carmín, cúrcuma, pimienta y otros materiales conocidos por el experto normal en la técnica. La cantidad de agente colorante usada variará según se desee.

Según se usa en la presente memoria, el término “saborizante” pretende significar un compuesto usado para impartir un sabor y a menudo olor agradable a una preparación farmacéutica. Agentes saporíferos o saborizantes ejemplares incluyen aceites de sabor y compuestos aromáticos saporíferos sintéticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etc., y sus combinaciones. Estos también pueden incluir aceite de canelo, aceite gaulteria, aceites de hierbabuena, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manza-

ES 2 307 584 T3

na, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Sabores que se ha encontrado que son particularmente útiles incluyen sabores de naranja, uva, cereza y goma de mascar disponibles comercialmente y sus mezclas. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en cualquier cantidad que sea deseada por los expertos normales en la técnica.

5 Sabores particulares son los sabores de uva y cereza y sabores cítricos tales como naranja.

Los presentes comprimidos también pueden emplear uno o más agentes tensioactivos o codisolventes comúnmente conocidos que mejoran la humectación o la desintegración del núcleo o las capas del comprimido.

10 También pueden incluirse plastificantes en los comprimidos para modificar las propiedades y las características de los polímeros usados en los revestimientos o el núcleo de los comprimidos. Según se usa en la presente memoria, el término “plastificante” incluye todos los compuestos capaces de plastificar o reblandecer un polímero o aglutinante usado en la invención. El plastificante debe ser capaz de disminuir la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura del punto de reblandecimiento) del polímero o el aglutinante. Los plastificantes, tales como

15 PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular medio de un polímero en el que se incluyen disminuyendo de ese modo su temperatura de transición vítrea o punto de reblandecimiento. Los plastificantes también reducen generalmente la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas particularmente ventajosas al dispositivo osmótico de la invención.

20 Plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres glicólicos, poli(propilenglicol), polímeros de varios bloques, polímeros de un solo bloque, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol,

25 estirenoglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están disponibles comercialmente de fuentes tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla

30 y está dentro de la invención que pueda usarse una combinación de plastificantes en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden elaborarse mediante una variedad de métodos, tales como los descritos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

35 Los comprimidos de la invención también pueden incluir aceites, por ejemplo aceites fijos, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácido graso, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilados. También pueden mezclarse con alcoholes, tales como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol, tales como 2,2-

40 dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; con éteres, tales como poli(etilenglicol) 450, con hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y vaselina; con agua, o con sus mezclas; con o sin la adición de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Pueden emplearse jabones y detergentes sintéticos como tensioactivos y como vehículos para composiciones detergentes. Jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino, amonio y trietanolamina de ácidos grasos. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquil-piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo alquil-, aril- y olefin-sulfonatos, alquil-, olefin-, éter- y monoglicérido-sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de poli(oxietileno)-bloque-poli(oxipropileno); y detergentes anfóteros, por ejemplo β -aminopropionatos de alquilo y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina; y sus mezclas.

Diversos otros componentes, no listados de otro modo anteriormente, pueden añadirse a la presente formulación para la optimización del perfil de liberación de agente activo deseado, incluyendo, a modo de ejemplo y sin limitación,

55 monoestearato de glicerilo, nailon, acetato-butilato de celulosa, d,l-poli(ácido láctico), 1,6-hexanodiamina, dietilentriammina, almidones, almidones derivados, monoglicéridos acetilados, coacervados de gelatina, copolímero de poli(estireno-ácido maleico), glicocera, cera de ricino, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, poli(etileno), poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), dimetacrilato de 1,3-butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilato.

60 Debe entenderse que los compuestos usados en la técnica de la formulación farmacéutica sirven generalmente a una variedad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto nombrado en la presente memoria se menciona solo una vez o se usa para definir más de un término en la presente memoria, no debe considerarse que su propósito o función se limite solamente al propósito o los propósitos o las funciones nombrados.

65 Por el término “cantidad eficaz” se entiende que, con respecto a, por ejemplo, los productos farmacéuticos, se contempla una cantidad terapéuticamente eficaz. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad de pseudoefedrina o fexofenadina que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente.

ES 2 307 584 T3

Los comprimidos de la invención pueden asumir cualquier conformación o forma conocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. El dispositivo de la invención puede ser una píldora, una esfera, un comprimido, una barra, una placa, un paraboloide de revolución, un elipsoide de revolución o similares. Los comprimidos también pueden incluir marcas, cortes, hendiduras, letras y/o números superficiales con el propósito de decoración, identificación y/u otros propósitos.

Los comprimidos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria o los bien conocidos en la técnica, más específicamente de acuerdo con los métodos descritos en la descripción incorporada en la presente memoria mediante referencia. Por ejemplo, de acuerdo con una técnica de fabricación, la pseudoefedrina y los excipientes que comprenden el núcleo se mezclan en forma sólida, semisólida o gelatinosa, a continuación se humedecen y se criban a través de un tamiz especificado para obtener gránulos. Los gránulos se secan a continuación en un secador y se comprimen, por ejemplo, troquelando para formar núcleos no revestidos. Los núcleos comprimidos y no revestidos se cubren a continuación con una membrana semipermeable. Subsiguientemente, la membrana semipermeable que rodea el núcleo debe perforarse con, por ejemplo, equipo laser. Finalmente, el revestimiento externo que tiene la fexofenadina se aplica a la membrana semipermeable.

El revestimiento externo puede aplicarse como un revestimiento de compresión, pero se aplica generalmente como un revestimiento pulverizado. El revestimiento pulverizado es más delgado y más ligero que el revestimiento de compresión y, por lo tanto, un dispositivo osmótico que incluye el revestimiento pulverizado o externo es menor que un dispositivo osmótico similar que tenga un revestimiento de compresión. Por otra parte, el uso de un revestimiento soluble en agua que contiene FEX pulverizado permite la carga de cantidades superiores de fexofenadina que el uso de un revestimiento soluble en agua que contiene FEX revestido por compresión. Un dispositivo osmótico de tamaño menor da como resultado generalmente una aceptación incrementada del paciente al tomar el dispositivo osmótico y por lo tanto es ventajoso.

Los comprimidos de la invención pueden revestirse con un revestimiento de acabado como se realiza comúnmente en la técnica para proporcionar el brillo, color, sabor u otras características estéticas deseados. Materiales adecuados para preparar el revestimiento de acabado son bien conocidos en la técnica y se encuentran en las descripciones de muchas de las referencias citadas.

Las ventajas del presente sistema sobre sistemas conocidos para administrar pseudoefedrina en combinación con una fexofenadina son un beneficio terapéutico mejorado, una fabricación simplificada y una aceptación incrementada del paciente.

Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo unas pocas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención. Los métodos descritos en la presente memoria pueden seguirse para preparar dispositivos osmóticos de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1

(No de acuerdo con la invención)

El siguiente método general se usó para preparar dispositivos osmóticos de acuerdo con la invención. Una partida a gran escala de comprimidos de dispositivo osmótico de pseudoefedrina HC1 (240 mg) y loratadina (10 mg) se preparó mezclando 240,00 g de pseudoefedrina HC1, 81,00 g de osmoagente, 36,00 g de diluyente y 50,00 g de aglutinante. La mezcla se humedeció con una combinación de 90,00 ml de alcohol de 96° y 3,00 g de plastificante. La combinación se granuló y se secó a 40-50°C durante 3 horas; a continuación, se cribó y se mezcló con 2,50 g de deslizante. La combinación se mezcló hasta homogeneidad y se añadieron 7,50 g de lubricante. La combinación final se formó como comprimidos usando troqueles de 9,25 mm de diámetro bicóncavos para formar núcleos no revestidos. Peso del núcleo: 420,0 mg; dureza de 8 a 12 kp.

Una primera composición para cubrir los núcleos se preparó como sigue: 40,85 g de éster de celulosa y 2,15 g de plastificante se añadieron a 495,0 ml de una combinación de disolventes orgánicos. Esta mezcla de polímeros se pulverizó sobre los comprimidos en una revestidora de cuba convencional para obtener comprimidos revestidos con película cuyo revestimiento de membrana pesaba aproximadamente 43,0 mg. Un orificio de 0,50 mm se taladró con láser a través del revestimiento en una cara del comprimido.

El segundo revestimiento se preparó mezclando 3,90 g de polímero soluble en agua, 3,50 g de opacificante, 12,58 g de talco y 18,00 mg de colorante en alcohol isopropílico. Esta mezcla de polímeros se pulverizó sobre los comprimidos en una revestidora de cuba convencional para obtener comprimidos revestidos con película cuyo revestimiento de membrana pesaba aproximadamente 20 mg.

El tercer revestimiento se preparó mezclando 10,90 g de loratadina, 30,00 g de polímero peliculígeno, 5,40 g de plastificante, 9,60 g de polímero soluble en agua (desintegrante) y 0,60 g de deslizante en agua purificada. Esta mezcla de polímeros se pulverizó sobre los comprimidos en una revestidora de cuba convencional para obtener comprimidos revestidos con película cuyo revestimiento de membrana pesaba 55,6 mg aproximadamente.

ES 2 307 584 T3

El revestimiento final se preparó mezclando 23,46 g de polímero pelicolígeno, 1,56 g de plastificante, 4,95 g de opacificante y 7,53 g de talco en una combinación de disolventes orgánicos. Esta composición se pulverizó sobre el revestimiento que contiene fármaco en una revestidora de cuba convencional.

5 El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el desintegrante, el lubricante, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua, el opacificante y el polímero pelicolígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

10 El método anterior se usó para preparar comprimidos que tienen la siguiente formulación:

NÚCLEO (420 mg)

15	Hidrocloruro de Pseudoefedrina	240.000 mg
	Osmoagente	80-85 mg
20	Diluyente	30-40 mg
	Aglutinante	45-55 mg
	Plastificante	0,5-5 mg
25	Deslizante	0,5-5 mg
	Lubricante	0,5-10 mg

REVESTIMIENTO A (43 mg) (membrana semipermeable)

30	Éster de Celulosa	35-45 mg
	Plastificante	0,5-5 mg

REVESTIMIENTO B (20 mg) (lamina inerte soluble en agua)

35	Polímero soluble en agua	1-5 mg
40	Opacificante	1-5 mg
	Talco	5-15 mg
	Colorante	0,01-0,5 mg

REVESTIMIENTO C (55,6 mg) (lámina soluble que contiene fármaco)

45	Loratadina	10.000 mg
50	Polímero pelicolígeno	20-40 mg
	Plastificante	1-10 mg
	Desintegrante o polímero soluble en agua	5-15 mg
55	Deslizante	0,1-5 mg

REVESTIMIENTO D (revestimiento de pulimento)

60	Polímero pelicolígeno	10-20 mg
	Plastificante	0,1-5 mg
65	Opacificante	1-5 mg
	Talco	1-10 mg

ES 2 307 584 T3

Ejemplo 2

(No de acuerdo con la invención)

5 El siguiente método general se usó para preparar otros dispositivos osmóticos de acuerdo con la invención. Hidrocloruro de D-pseudoefedrina (2.400 g), osmoagente (810 g), diluyente (360,0 g) y aglutinante (500 g) se mezclan en un mezclador de laboratorio. La mezcla se criba a continuación a través de un tamiz de malla 40 y se amasa mientras se añade solución que contiene plastificante (10,7%) en alcohol etílico. El producto húmedo se criba a través de un tamiz de malla 8 y se seca en un horno calentado durante 12 horas a 45°C. Una mezcla de deslizante (25,0 g)
10 y lubricante (75,0 g), previamente cribada a través de un tamiz de malla 50, se añade al granulado seco. La mezcla de granulado resultante se comprime en un compresor con troqueles de 10 mm de diámetro para formar núcleos no revestidos.

15 Los núcleos no revestidos resultantes se revisten a continuación con una solución que contiene éster de celulosa (95%) y plastificante (5%) en una combinación de disolventes orgánicos para formar núcleos revestidos con membrana semipermeable.

20 El revestimiento de membrana semipermeable de cada núcleo se perfora a continuación con un equipo láser para formar al menos un pasaje a través del revestimiento semipermeable.

Los núcleos perforados se cubren a continuación con una suspensión que comprende polímero soluble en agua (desintegrante) (19,56%), opacificante (16,59%), deslizante (62,2%) y colorante (1,66%) en disolvente orgánico para formar núcleos revestidos con un revestimiento de polímero soluble en agua inerte y erosionable.

25 Los núcleos revestidos que tienen pasajes sellados se someten a un procedimiento de revestimiento a través de compresión con un granulado como sigue. En una mezcladora-amasadora de laboratorio, se mezclan loratadina (80 g), la primera carga (1516,0 g), el diluyente (1600 g) y la segunda carga (400 g). Esta mezcla húmeda se criba a través de un tamiz de malla 40 y más tarde se amasa con una solución que contiene aglutinante (41,18%), el primer plastificante (47,06%) y el segundo plastificante (11,16%) en agua desionizada. La mezcla húmeda se criba a continuación a través
30 de un tamiz de malla 100 y se seca en un horno calentado a 45°C durante 12 horas. El granulado secado se criba a través de un tamiz de malla 20 y a continuación se mezcla con una mezcla previamente preparada de deslizante (16,0 g) y lubricante (48,0 g) y la mezcla final se criba a través de un tamiz de malla 50 para formar un granulado. Este granulado resultante se aplica sobre el núcleo revestido a través de compresión, según se describe previamente. Estos dispositivos particulares tienen un diámetro externo de 14 mm y que contiene un núcleo osmótico de 10 mm de
35 diámetro externo.

Finalmente, un revestimiento de acabado se aplica a los dispositivos aplicando una suspensión que comprende polímero peliculígeno (60,27%), plastificante (17,18%) y opacificante (22,5%) en una combinación de disolventes orgánicos que contiene opcionalmente agua.

40 El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua (desintegrante), el opacificante y el polímero peliculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados
45 típicamente en las ciencias farmacéuticas.

Ejemplo 3

(No de acuerdo con la invención)

50 D-pseudoefedrina (2.400,0 g), osmoagente (810,02 g), diluyente (1335,0 g) y polímero soluble en agua (400,0 g) se mezclan en un mezclador de laboratorio. La mezcla se criba a continuación a través de un tamiz de malla 100 y se amasa mientras se añade solución que contiene polímero soluble en agua (30%) en alcohol etílico (96% en agua). El producto húmedo se criba a través de un tamiz de malla 100 y se seca en un horno calentado durante 5 horas a 45°C. Una mezcla de deslizante (29,97 g) y lubricante (75,0 g), previamente cribada a través de un tamiz de malla 100, se
55 añade a un granulado seco. La mezcla de granulado resultante se comprime en un compresor con troqueles de 10 mm de diámetro para formar núcleos no revestidos.

60 Los núcleos no revestidos resultantes se revisten a continuación con una solución que contiene éster de celulosa (95%) y plastificante (5%) en una mezcla de disolventes orgánicos para formar núcleos revestidos con membrana semipermeable.

65 El revestimiento de membrana semipermeable de cada núcleo se perfora a continuación con equipo láser para formar al menos un pasaje a través del revestimiento semipermeable.

Los núcleos perforados se cubren a continuación con una suspensión que comprende copolímero soluble en agua (desintegrante) (19,56%), opacificante (16,59%), carga (62,2%) y colorante (1,66%) en disolvente orgánico (25%) para formar núcleos revestidos que tienen pasajes sellados con el revestimiento de polímero de la invención.

ES 2 307 584 T3

Los núcleos revestidos que tienen pasajes bloqueados se revisten a continuación con una suspensión que comprende astemizol (52,00%); agente de suspensión (2,65%); desintegrante (15,63%); primer plastificante (1,63%); polímero soluble en agua (25,95%); polisorbato 20 (1,06%) y segundo plastificante (1,06%) en disolvente orgánico (4%).

5 Un primer revestimiento se aplica a continuación pulverizando la siguiente suspensión sobre los núcleos: polímero peliculígeno (60,27%); plastificante (17,18%); opacificante (21,50%); colorante (1,05%) en una mezcla de disolventes orgánicos de 50% de primer disolvente/50% de segundo disolvente; seguido por secado del revestimiento de acabado.

10 El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua (desintegrante), el opacificante y el polímero peliculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

15

Ejemplo 4

20 El procedimiento del Ejemplo 1 se usó para preparar los siguientes dispositivos osmóticos, excepto que los comprimidos contenían los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

NÚCLEO

25	Hidrocloruro de Pseudoefedrina	240,00 mg
	Osmoagente	70-90 mg
	Diluyente	30-40 mg
30	Aglutinante	40-60 mg
	Plastificante	0,5-5 mg
	Deslizante	0,5-5 mg
35	Lubricante	5-10 mg

REVESTIMIENTO A

40	Éster de Celulosa	35-45 mg
	Plastificante	0,5-5 mg

45

REVESTIMIENTO B

	Polímero soluble en agua	1-5 mg
50	Opacificante	0,5-5 mg
	Carga	5-15 mg
	Colorante	0,01-0,05 mg

55

REVESTIMIENTO C

	Hidrocloruro de Fexofenadina	180,00 mg
60	Polímero peliculígeno	20-25 mg
	Desintegrante	50-70 mg
	Plastificante	5-15 mg
65	Carga	0,5-10 mg

REVESTIMIENTO D

	Polímero pelculígeno	1-7,5 mg
5	Plastificante	0,5-5 mg
	Opacificante	1-10 mg
	Carga	0,1-5 mg
10	Polímero soluble en agua	1-5 mg

15 El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua, el desintegrante, el opacificante y el polímero pelculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

Ejemplo 5

20 El procedimiento del Ejemplo 1 se usó para preparar los siguientes dispositivos osmóticos, excepto que los comprimidos contenían los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

NÚCLEO

25	Hidrocloruro de Pseudoefedrina	240,00 mg
	Osmoagente	70-90 mg
30	Diluyente	30-40 mg
	Aglutinante	40-60 mg
	Plastificante	0,5-5 mg
35	Deslizante	0,5-5 mg
	Lubricante	5-10 mg

REVESTIMIENTO A

40	Éster de Celulosa	40-50 mg
	Plastificante	1-3 mg

45

REVESTIMIENTO B

50	Polímero soluble en agua	1-5 mg
	Opacificante	0,5-5 mg
	Carga	5-15 mg
55	Colorante	0,01-0,05 mg

REVESTIMIENTO C

60	Hidrocloruro de Fexofenadina	120,00 mg
	Polímero pelculígeno	10-20 mg
	Polímero soluble en agua	20-30 mg
	Plastificante	2,5-7,5 mg
65	Desintegrante	5-10 mg

REVESTIMIENTO D

	Polímero peliculígeno	10-15 mg
5	Plastificante	2-5 mg
	Opacificante	5-10 mg
	Carga	0,5-5 mg
10	Desintegrante	1-5 mg

El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el desintegrante, la carga, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua, el copolímero soluble en agua, el opacificante y el polímero peliculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados aquí pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

Un comprimido elaborado de acuerdo con este procedimiento proporciona un perfil de liberación de PS similar a los representados en las Figs. 1 y 2 y un perfil de liberación de FEX similar al representado en la Fig. 3.

Ejemplo 6

(No de acuerdo con la invención)

El procedimiento del Ejemplo 1 se usó para preparar los siguientes dispositivos osmóticos, excepto que los comprimidos contenían los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas. Por otra parte, el núcleo, el Revestimiento A y el Revestimiento B se elaboraron como se describe en el Ejemplo 5.

REVESTIMIENTO C

	Hidrocloruro de Epinastina	20,00 mg
	Polímero peliculígeno	20-30 mg
35	Dispersante	0,1-2 mg
	Plastificante	2-8 mg
	Desintegrante	5-10 mg

REVESTIMIENTO D

	Polímero peliculígeno	10-15 mg
45	Plastificante	0,1-1 mg
	Opacificante	0,1-5 mg
	Carga	1-5 mg
50	Desintegrante	1-5 mg

El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el desintegrante, la carga, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua, el copolímero soluble en agua, el opacificante y el polímero peliculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados aquí pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

Un comprimido elaborado de acuerdo con este procedimiento proporciona un perfil de liberación de PS similar a los representados en las Figs. 1 y 2 y un perfil de liberación de epinastina similar al representado en la Fig. 3.

Ejemplo 7

El procedimiento del Ejemplo 1 se usó para preparar los siguientes dispositivos osmóticos, excepto que los comprimidos contenían los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas. Además, el núcleo, el Revestimiento A y el Revestimiento B se elaboraron de acuerdo con el Ejemplo 5.

REVESTIMIENTO C

	Hidrocloruro de Fexofenadina	120,00 mg
5	Polímero peliculígeno	20-40 mg
	Plastificante	1-7,5 mg
	Desintegrante	20-30 mg

10

REVESTIMIENTO D

	Polímero peliculígeno	5-10 mg
15	Plastificante	1-5 mg
	Opacificante	5-10 mg
	Carga	0,1-5 mg
20	Desintegrante	1-5 mg

25

El osmoagente, el diluyente, el aglutinante, el plastificante, el deslizante, el lubricante, el desintegrante, la carga, el éster de celulosa, el polímero soluble en agua, el copolímero soluble en agua, el opacificante y el polímero peliculígeno usados en la presente formulación se seleccionaron de los grupos respectivos de ingredientes indicados anteriormente. Los disolventes orgánicos usados aquí pueden incluir, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, cloruro de metileno y otros usados típicamente en las ciencias farmacéuticas.

30

Un comprimido elaborado de acuerdo con este procedimiento proporciona un perfil de liberación de PS similar a los representados en las Figs. 1 y 2 y un perfil de liberación de FEX similar al representado en la Fig. 3.

35

Los dispositivos de la invención pueden contener 60-240 mg, 120-240 mg o 180-240 mg de pseudoefedrina bien como su base libre, bien en forma de sal o bien como sus combinaciones.

40

Lo anterior es un descripción detalla de realizaciones particulares de la invención. Se aprecia que pueden realizarse variaciones de las realizaciones descritas dentro del alcance de la invención y que modificaciones obvias se le ocurrirán a un experto en la técnica. Los expertos en la técnica deben, a la luz de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen en la presente memoria y sin embargo obtener un resultado igual o similar. Todas las realizaciones descritas y reivindicadas en la presente memoria pueden llevarse a cabo y ejecutarse sin experimentación excesiva a la luz de la presente descripción.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo osmótico que comprende: (a) un núcleo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pseudoefedrina presente en una cantidad de 60 a 240 mg que se aporta a una velocidad controlada durante un período de aproximadamente 18-24 horas, en donde el núcleo comprende además un osmoagente, un diluyente y un aglutinante; (b) una membrana semipermeable que rodea el núcleo y un pasaje a través de la membrana semipermeable, en donde la membrana semipermeable comprende un éster de celulosa y un plastificante; (c) un revestimiento inerte soluble o erosionable en agua que rodea la membrana semipermeable y obtura el pasaje, en donde el revestimiento inerte soluble o erosionable en agua comprende un polímero soluble en agua, un opacificante y una carga; y (d) un revestimiento soluble o erosionable en agua, que contiene fexofenadina, que rodea el revestimiento inerte soluble en agua para aportar toda la fexofenadina a una velocidad rápida durante un período de menos de aproximadamente 90 min, en donde la fexofenadina está presente en una cantidad de 60 a 180 mg y el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina comprende además un polímero peliculígeno y un desintegrante, en donde: 1) 10-25% de la pseudoefedrina se libera en menos de 3 horas; 2) 25-50% de la pseudoefedrina se libera en menos de 7 horas; 3) 50-66% de la pseudoefedrina se libera en menos de 11 horas; 4) 66-79% de la pseudoefedrina se libera en menos de 15 horas; y 5) 79-100% de la pseudoefedrina se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.
- 20 2. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 1) 9-11% de la pseudoefedrina se libera en menos de 3 horas; 2) 19-22% de la pseudoefedrina se libera en menos de 5 horas; 3) 28-31% de la pseudoefedrina se libera en menos de 7 horas; 4) 35-40% de la pseudoefedrina se libera en menos de 9 horas; 5) 45-50% de la pseudoefedrina se libera en menos de 11 horas; 6) 50-55% de la pseudoefedrina se libera en menos de 13 horas; 7) 60-65% de la pseudoefedrina se libera en menos de 15 horas; y 8) al menos 75% de la pseudoefedrina se libera en menos de 23 horas después de la exposición a un ambiente acuoso.
- 25 3. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fármaco está presente en una cantidad de al menos 25% en peso basada en el peso total del dispositivo osmótico.
- 30 4. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fármaco está presente en una cantidad de 25-40% en peso basada en el peso total del dispositivo osmótico.
- 35 5. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fármaco está presente en una cantidad de 30-40% en peso basada en el peso total del dispositivo osmótico.
- 40 6. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que la pseudoefedrina se libera a una velocidad de orden cero u pseudo-orden cero.
- 45 7. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que toda la fexofenadina se libera durante un periodo de, con preferencia creciente en el orden dado, menos de 60 min, menos de 45 min, menos de 30 min, menos de 20 min, menos 10 min.
- 50 8. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que: el osmoagente se selecciona del grupo que consiste en cloruro sódico, sal, manitol, ácido, azúcar, base, sal cálcica, sal sódica y lactosa; el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, manitol, celulosa, almidón, sorbitol, fosfato cálcico dibásico y carbonato cálcico; el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en poli(vinilpirrolidona), povidona, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, poli(etilenglicol), goma guar, polisacárido, arcilla bentonítica, azúcar, poloxámero, colágeno, albúmina, gelatina, poli(propilenglicol) y poli(óxido de etileno); el éster de celulosa se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, acrilato de celulosa, éster de ácido graso de celulosa y acetato-ftalato de celulosa; el plastificante se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en poli(etilenglicol), polímero de bajo peso molecular, éster de citrato, triacetina, propilenglicol, glicerina, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo y sebacato de dibutilo; el polímero soluble en agua se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de poli(vinilpirrolidona)-(acetato de vinilo), poli(vinilpirrolidona), metacrilato de metilo, pectinato cálcico, poli(etilenoacetato de vinilo), hidroxialquilalquilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), una combinación de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacárido, povidona, copovidona y goma de polisacárido; el polímero peliculígeno se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y poli(vinilpirrolidona); el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, arcilla bentonítica, celulosa microcristalina, almidón, carboximetilcelulosa, alginato, glicolato sódico de almidón y goma.
- 55 60 65 9. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que: el opacificante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de titanio y talco; y la carga se selecciona del grupo que consiste en talco y almidón.
10. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que: el osmoagente está presente en una cantidad que varía de 70-90 mg; el diluyente está presente en una cantidad que varía de 30-40 mg; el aglutinante está

ES 2 307 584 T3

presente en una cantidad que varía de 40-60 mg; el éster de celulosa está presente en una cantidad que varía de 35-45 mg; el polímero peliculígeno en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 20-25 mg y el desintegrante en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 50-70 mg.

5

11. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que: el osmoagente está presente en una cantidad que varía de 70-90 mg; el diluyente está presente en una cantidad que varía de 30-40 mg; el aglutinante está presente en una cantidad que varía de 40-60 mg; el éster de celulosa está presente en una cantidad que varía de 40-50 mg; el polímero peliculígeno en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 10-20 mg; el desintegrante en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 5-10 mg y el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina comprende además un copolímero soluble en agua presente en una cantidad que varía de 20-30 mg.

10

15

12. El dispositivo osmótico de acuerdo con la reivindicación 10, en el que: el osmoagente está presente en una cantidad que varía de 70-90 mg; el diluyente está presente en una cantidad que varía de 30-40 mg; el aglutinante está presente en una cantidad que varía de 40-60 mg; el éster de celulosa está presente en una cantidad que varía de 35-45 mg; el polímero peliculígeno en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 20-40 mg y el desintegrante en el revestimiento soluble o erosionable en agua que contiene fexofenadina está presente en una cantidad que varía de 20-30 mg.

20

13. Uso del dispositivo osmótico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la congestión respiratoria en un mamífero.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

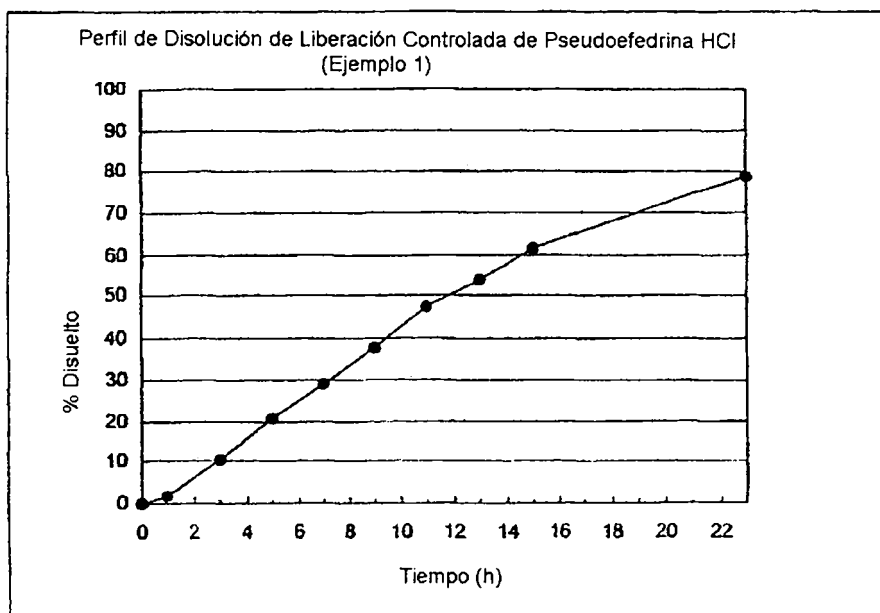


FIG. 2

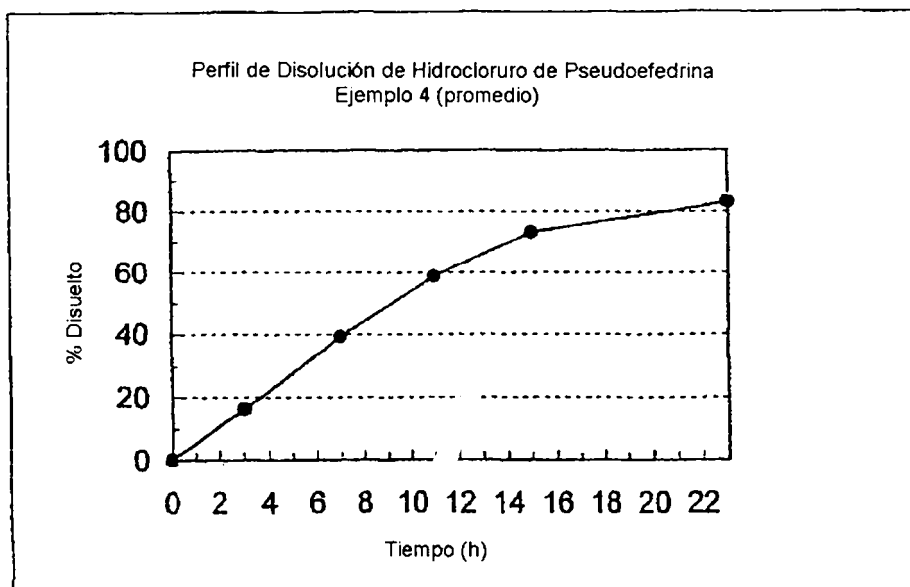


FIG. 3

