

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(19) ES (11) NUMERO (21) 295.960/7 (22) FECHA DE PRESENTACION 9 Agosto 1985/7	(10) Y
--	--------



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

1 ENE. 1988

PROCEDE DE LA PATENTE DE INVENCION 546.058

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
556.985	1-12-1983	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(50) CLASIFICACION INTERNACIONAL
	Int Cl ⁴ A61K 9/52

(54) TITULO DE LA INVENCION

"DISPOSITIVO OSMOTICO PARA LA DESCARGA CONTROLADA DE UN AGENTE UTIL".

(71) SOLICITANTE (S)

ALZA CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

950 Page Mill Road, Palo Alto, CALIFORNIA 94304-0802, U.S.A.

(72) INVENTOR (ES)

PAUL R. MAGRUDER, BRIAN BARCLAY, PATRICK S.L. WONG, FELIX THEEUWES.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

Handwritten signature

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un dispositivo osmótico de descarga para descargar salbutamol a una velocidad controlada y constante, modulada por una descarga pulsada de dicho producto al medio de uso.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un dispositivo osmótico de descarga. Especialmente, la invención se refiere a un dispositivo osmótico que descarga salbutamol (1) a una velocidad pulsada modulada seguido de un estado sustancialmente constante (2) a una velocidad sustancialmente constante interrumpida por una descarga pulsada en función del tiempo de una cantidad mayor del salbutamol (3) a una velocidad sustancialmente constante seguida de una descarga pulsada final de una mayor cantidad de salbutamol o/y un impulso final seguido de un período de descarga de orden esencialmente cero desde el dispositivo osmótico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los sistemas osmóticos de descarga, fabricados como dispositivos osmóticos de descarga, para descargar agentes útiles están adquiriendo cada vez más importancia desde el punto de vista comercial y de su manufactura. Estos dispositivos osmóticos tienen numerosas aplicaciones en farmacia, veterinaria, ganadería y agricultura. Los dispositivos osmóticos utilizados por estas industrias presentan una

1 velocidad de liberación de un agente beneficioso que es
esencialmente constante, una vez que el dispositivo os-
mótico ha establecido condiciones estacionarias termodi-
námicas. Si la actividad termodinámica del agente bene-
ficioso se mantiene prácticamente constante en el dispo-
sitivo, entonces se establece un estado estacionario con
una velocidad de descarga del agente del dispositivo que
es constante durante un período prolongado de tiempo. Este
te hecho se denomina corrientemente liberación de orden
10 cero, término sugerido por la cinética fisico-química.

Los sistemas osmóticos descritos representan
un progreso notable en el campo de la descarga de orden
cero para dispensar un agente beneficioso continuamente
y a una velocidad constantemente controlada. Ahora se ha
15 descubierto inesperadamente que puede conseguirse un re-
sultado terapéutico mediante una dosis pulsada del agente
descargado. Por ejemplo, el estradiol administrado a una
dosis pulsada baja inhibe la secreción de gonadatropina -
mientras que a dosis pulsadas elevadas el estradiol esti-
mula el aumento de la secreción de gonadotropina de efec-
20 tos ovulantes, como se describe en Drugs, Vol. 23, págs.
207-226, 1982. Otros agentes terapéuticos que producen un
efecto médico beneficioso de esta manera son el tratamien-
to pulsado con metilprednisolona de la glomerulonefritis
25 colagénica y progresiva; la administración pulsada de ci-

1 clofosfamida-vincristina-adriamicina a pacientes de neu-
roblastoma; la terapia pulsada con rifampicina en la le-
pra; la administración pulsada de oxitocina en la induc-
ción del parto; y la administración pulsada de insulina
5 para el control de la hiperglicemia; como se describe en
Fertil. and Steril., Vol. 39, págs. 695-699, 1983, Nutr.
Boles, Vol. 21, págs. 65-74, 1982; Br. J. Cancer, Vol.
45 págs . 86-94, 1982; Fert. and Steril., Vol. 36, págs.
553-559, 1981; Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., Vol.
10 págs. 915-919, 1982; J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol.
págs. 184-91, 1981 y Diabetes, Vol. 26, págs. 571-581, 1977.

Antes de ahora, se carecía de un sistema de des-
carga para administrar un agente útil como el salbutamol a
una velocidad pulsada, especialmente a una velocidad pulsa-
15 da combinada con una velocidad de descarga de orden cero.
Así, a la luz de la presentación anterior, los expertos en
el campo de la dispensación advertirán fácilmente que exis-
te una necesidad crítica de un sistema de descarga que pue-
da descargar un agente útil tal como el salbutamol a una ve-
20 locidad de orden esencialmente cero que: (a) va precedida de
una descarga pulsada del agente útil, (b) es interrumpida
por una descarga pulsada del agente, (c) es terminada por una
descarga pulsada del agente o (d) es un impulso terminal se-
guido de una descarga sustancialmente constante desde el sis-
25 tema osmótico. Se advertirá además que se trata de un dispo-

1 óptimos de este último.

Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo osmótico de descarga de salbutamol que administra una concentración de salbutamol dentro de los límites terapéuticos efectivos durante el periodo mínimo necesario para el tratamiento, seguido de la liberación del salbutamol en una dosis pulsada necesaria para el tratamiento terapéutico final.

10 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo osmótico de descarga que administra salbutamol a una velocidad pulsada seguida de una velocidad de orden esencialmente cero de descarga del mismo durante un periodo prolongado de tiempo.

15 Todavía otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo osmótico de descarga que presenta formas de administración que comprenden la descarga constante del salbutamol con una frecuencia pulsada de descarga de droga, cuyo dispositivo puede ser utilizado en un método para dispensar el salbutamol como un régimen farmacéutico completo para un ser humano, cuyo uso requiere solamente la intervención para iniciar el régimen y opcionalmente para terminarlo.

20 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo osmótico de descarga que dispensa salbutamol con un impulso final seguido de un periodo de descarga de orden esencialmente cero de agente útil desde el dispo-

25

1 sitivo osmótico.

5 Todavía otro objeto de la invención es proporcionar un dispositivo osmótico de descarga caracterizado por la liberación del salbutamol de orden cero con una carga posterior del salbutamol en una cantidad superior a la cantidad dispensada durante la liberación de orden cero desde el dispositivo, para suministrar una cantidad mayor de salbutamol a un paciente que requiere más producto en un momento determinado del día o de la noche para mantener la eficacia terapéutica apropiada.

10 Otro objeto es proporcionar la descarga de orden cero de salbutamol seguida de un impulso del mismo al final del régimen con objeto de aumentar el grado de absorción desde la composición.

15 Otros objetos, características y ventajas de esta invención resultarán más evidentes a los expertos en este campo mediante la lectura de la descripción detallada de la memoria tomada en combinación con las reivindicaciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Esta invención se basa en el descubrimiento inesperado de que puede construirse un dispositivo osmótico de descarga con un perfil cinético de liberación modulada. Esta invención proporciona un dispositivo osmótico que dispensa salbutamol a una velocidad de liberación de orden esencialmente
25 cero durante un periodo dado de tiempo, modulada por una des-

1 carga pulsada que depende del tiempo de una cantidad mayor
de la de orden cero de salbutamol, descargada del disposi-
tivo osmótico. El perfil de orden cero puede ser modulad^o
por un impulso que precede al perfil de orden cero o por un
5 perfil de orden cero modulado por una descarga pulsada que
interrumpe el orden cero o puede producirse un impulso modu-
lado al final de la descarga de orden cero o por un impulso
terminal seguido de la descarga de orden cero. Las caracte-
rísticas cinéticas únicas de liberación se consiguen cargando
10 el dispositivo osmótico con el salbutamol y un agente modu-
lante. El agente modulante se encuentra a una concentrac^{ión}
tal que es el primero de los dos agentes que descienden por
debajo de la saturación del dispositivo osmótico. Cuando esto
ocurre, aumenta la solubilidad del salbutamol y simultáneamente
15 aumenta la cantidad del mismo liberada, produciendo la libera-
ción pulsada al dispositivo.

El salbutamol y el agente modulante son descarga-
dos por el dispositivo osmótico. El dispositivo osmótico com-
prende una pared que circunda y define un compartimiento. El
20 compartimiento contiene una dosis unidad de salbutamol y una
cantidad efectiva de un agente modulante. El compartimiento
contiene opcionalmente ingredientes dispensadores utilizados
para facilitar la manufactura y descargar de forma controlada.
Un conducto en la pared conecta el compartimiento con el ex-
25 terior del dispositivo osmótico para descargar el salbutamol

1 del dispositivo osmótico.

La pared del dispositivo osmótico de descarga está formada por una composición semipermeable que no afecta adversamente al salbutamol, al agente modulante al medio de uso. La pared está formada por una composición semipermeable que es permeable al paso de un fluido externo, tal como agua y humores biológicos, y es impermeable al paso del salbutamol del agente modulante y de otros ingredientes presentes en el compartimiento. Los polímeros selectivamente permeables útiles para la manufactura del dispositivo osmótico son miembros seleccionados entre el grupo formado esencialmente por ésteres celulósicos, diésteres celulósicos, triésteres celulósicos, éteres celulósicos, éster-éteres celulósicos, acilatos celulósicos, diacilatos celulósicos, triacilatos celulósicos, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa y acetato-butirato de celulosa. Polímeros semipermeables adecuados, útiles para la manufactura de dispositivos osmóticos, están descritos en las patentes estadounidenses 3.845.770, 3.916.899, 4.008.719, 4.036.228 y 4.111.210. Estas patentes han sido asignadas a la ALZA Corporation de Palo Alto, California, que es el propietario de esta solicitud de patente.

25

1 La expresión "conducto" en el sentido utilizado aquí
para un dispositivo osmótico incluye una apertura, orificio,
taladro, agujero y similar que abarca las dimensiones osmóti-
cas a través de la pared. Esta expresión también incluye un
5 elemento erosionable en la pared, tal como un tapón de gela-
tina que se erosiona y forma un conducto osmótico en el medio
de uso. Una descripción detallada de los conductos osmóticos
y de las dimensiones máximas y mínimas de los mismos se en-
cuentra en las patentes estadounidenses 3.845.770 y
10 3.916.899. Estas patentes han sido asignadas a la ALZA Cor-
poration.

 El compartimiento del dispositivo osmótico contiene
el salbutamol y el agente modulante presentes en proporción
de no equilibrio. Antes de esta invención, el compartimiento
15 contenía, por ejemplo, un agente útil y un agente osmótico
presente en una relación que representaba la relación de so-
lubilidad mutua entre los dos componentes en el comparti-
miento. En esta invención, el salbutamol y el agente modu-
lante se encuentran en una relación de no equilibrio. El agen-
20 te modulante, que actúa como supresor opcionalmente deno-
minado desolubilizante del agente útil, se utiliza inicial-
mente en cantidad suficiente para que sea el primero de los
dos agentes cuya concentración desciende por debajo de la sa-
25 turación. Simultáneamente con este resultado termodinámico,
aumenta la solubilidad del salbutamol, aumentando con ello la

1 cantidad de salbutamol liberada en el momento pulsado.

La solubilidad del salbutamol desciende cuando se co-disuelve con un agente modulante. Más específicamente, el proceso tiene lugar en presencia del fluido embebido; a través de la pared semipermeable en el compartimiento, con lo que en presencia del fluido embebido el agente modulante disminuye la solubilidad del salbutamol. En la cosolubilización convencional, el salbutamol y el agente osmótico se encuentran en una relación de equilibrio.

10 La cronometración de la descarga pulsada de salbutamol es función de la cantidad de agente modulante y de las propiedades del dispositivo osmótico. La cronometración de la liberación pulsada para empezar está representada por la siguiente fórmula:

15

$$T = \frac{M_o \cdot h \cdot (1 - S_t/p)}{S_o \cdot \Delta \pi_t \cdot KA}$$

20 donde T es el tiempo de iniciación de la descarga pulsada; Mo es el peso de agente modulante presente inicialmente en el dispositivo osmótico; h es el espesor de la pared semipermeable; S_t es la solubilidad total del agente modulante y del salbutamol en el dispositivo osmótico; P es la densidad de la masa total en el dispositivo osmótico; S_o es la solubilidad mutua del agente modulante en medios acuosos; Δπ_t es la pre-

25

1 sión osmótica total generada por el agente modulante y el sal-
butamol en el dispositivo osmótico; K es la permeabilidad de
la pared semipermeable y A es la superficie total de la masa
compactada presente en el compartimiento del dispositivo os-
5 mótico.

Los agentes modulantes útiles para esta invención
son solubles en los fluidos acuosos y biológicos, tales como
compuestos ionizantes, compuestos inherentemente polares,
ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, bases y sales y sales
10 que contienen un ion común con la droga. En una realización
preferida, los compuestos son sólidos y se disuelven y forman
una solución con los fluidos embebidos en el dispositivo os-
mótico. Son sales inorgánicas representativas las selecciona-
das entre el grupo formado esencialmente por cloruro de litio,
15 sulfato de litio, cloruro magnésico, sulfato magnésico, cloru-
ro potásico, sulfato potásico, fosfato ácido potásico, cloruro
sódico, sulfato sódico, sulfito sódico, nitrato sódico, nitri-
to sódico y similares. Las sales de ácidos orgánicos estan re-
presentadas por un miembro seleccionado entre el grupo formado
20 esencialmente por nitrato sódico, tartrato ácido potásico, bi-
tartrato potásico, bitartrato sódico y similares. Son represen-
tativas de una sal terapéuticamente aceptable con un efecto
iónico común con un agente o droga útil el cloruro sódico y
la indometacina sódica; el hidrocloreuro de triflupromazina y
25 cloruro sódico o el sulfato de fenelzina y sulfato sódico. Los

1 ácidos sólidos ionizables útiles como agentes modulantes es-
tán representados por un miembro seleccionado entre el grupo
formado esencialmente por ácido tartárico, cítrico, maléico,
málico, fumárico, tartrónico, itacónico, adípico, succíni-
5 co, mesacónico y similares. Los compuestos básicos están
representados por un miembro seleccionado entre el grupo
formado esencialmente por carbonato potásico, carbonato só-
dico, carbonato amónico y similares.

10 La concentración del agente modulante en el interior
del dispositivo osmótico durante su periodo de liberación de
orden no cero de un dispositivo osmótico está dada por la
ecuación 1.

$$15 \quad C_o = \frac{V_t \cdot S_o}{V_t + \frac{Z_o}{S_o} (t - t_z)} \quad (1)$$

20 donde C_o es la concentración de agente modulante en el
dispositivo osmótico durante su periodo de orden no cero,
 V_t es el volumen interno total del dispositivo osmótico,
 Z_o es la velocidad de liberación de orden cero del agente
modulante, S_o es la solubilidad del agente modulante, t
es el tiempo al empezar la descarga y t_z es el tiempo de
descarga de orden cero del agente modulante. El perfil de
la velocidad de liberación del agente modulante de la ecua-
25 ción 1 está descrito en la Figura 1a.

1 Inversamente, la solubilidad del salbutamol aumen-
ta al disminuir la concentración del agente modulante de ma-
nera que cuando la concentración del agente modulante C_o se
aproximada a 0, $C_o \rightarrow 0$, la concentración del salbutamol C_d
5 C_d en el interior del sistema osmótico es igual a la solubi-
lidad del salbutamol S_d en agua, $C_d = S_d$. Asimismo, cuando
la concentración del agente modulante C_o es igual a la solubi-
lidad de saturación S_o del agente modulante, la concentración
del salbutamol C_d es igual a la concentración de la solubi-
10 lidad mutua del salbutamol y el agente modulante, $C_d = S_{od}$,
y es un valor pequeño, como describe la Figura 1b.

La concentración de salbutamol disminuye monotónica-
mente entre estos dos límites a medida que la concentración -
del agente modulante disminuye con el tiempo. La velocidad de
15 liberación del salbutamol desde el dispositivo osmótico está
representada por la ecuación 2.

$$\left(\frac{dm}{dt}\right)_d = \frac{A}{h} k \pi_t \cdot C_d \quad (2)$$

20 donde $(dm/dt)_d$ es la velocidad de liberación del salbutamol
 k es la permeabilidad del agua en la membrana semipermeable,
 A es la superficie del dispositivo osmótico, h es el espesor
de la membrana semipermeable, C_d es la concentración de sal-
25 butamol en el dispositivo osmótico y π_t es la presión osmó-

1 tica generada por la formulación constituida por salbutamol
y agente modulante.

5 Así, a medida que C_o disminuye continuamente de acuerdo
do con la ecuación 1, C_d aumenta desde un pequeño valor S_{od}
hasta un valor elevado S_d , dando lugar así a un gran aumen-
to de $\left(\frac{dm}{dt}\right)_d$ de acuerdo con la ecuación 2, acompañado de un
impulso en el perfil de liberación como se observa en la
Figura 1c, donde $(dm/dt)_o$ es la velocidad de liberación del
agente modulante. En el dispositivo osmótico, la fuerza impul-
10 sora total para la descarga del salbutamol es el producto
de $\pi_t C_d$. El producto $\pi_t C_d$ es máximo a determinada concentra-
ción del agente modulante. Por consiguiente, la relación de
agente modulante a salbutamol, R , puede ser cualquier valor
comprendido entre $0 < R < (S_o/S_d)$, donde S_o/S_d
15 es la solubilidad mutua del salbutamol y el agente modulante.

El salbutamol y el agente modulante pueden encontrar-
se en el compartimiento mezclados con un aglomerante, colo-
rante, lubricante, dispersante e ingredientes de formulación
farmacéutica similares. Los ingredientes de formulación farma-
20 céutica incluyen aglomerantes como polietilenglicol, gelati-
na, agar, carboxicelulosa, alcohol polivinílico y polivinil-
pirrolidona. Los lubricantes típicos son ácido esteárico,
estearato magnésico, estearato de cinc, estearato de alumi-
nio, aceite vegetal halogenado y talco. El compartimiento
25 también puede contener un desintegrante para efectuar la di-

1 solución y formar la solución del salbutamol y el agente
modulante, para favorecer la descarga controlada desde el
dispositivo osmótico. Los desintegrantes típicos incluyen
la polivinilpirrolidona ligeramente entrecruzada, almidón de
5 maíz, almidón de patata, Veegum, bentonita y pulpa cítrica.
Los agentes colorantes incluyen los colorantes no tóxicos
aprobados por la comisión de Alimentos, Drogas y Cosméticos
de Estados Unidos, tales como el azul n° 1 en lactosa. Opcio-
nalmente, el colorante en el compartimiento y el colorante
10 en la pared pueden ser iguales o diferentes. La cantidad de
aglomerante, lubricante o desintegrante habitualmente es al-
rededor del 0,01 al 20 %, calculada sobre el peso total pre-
sente en el compartimiento.

15 Los dispositivos osmóticos proporcionados por esta inven-
ción que contienen el salbutamol, el agente modulante y
otros ingredientes se fabrican por técnicas de manufactu-
ra normales. Por ejemplo, en una realización, el salbuta-
mol se mezcla en una relación de no equilibrio con el agen-
te modulante y con los otros ingredientes del núcleo del
20 compartimiento por molienda a bolas, calandrado, agitación
y compresión de los ingredientes en una forma previamente
seleccionada, correspondiente a la forma del dispositivo
osmótico final. El material que forma la pared del dispo-
sitivo puede ser aplicado por inmersión, moldeo o atomiza-
25 ción sobre la mezcla comprimida. Un procedimiento de apli-

1 cación de la pared semipermeable o de la pared laminada es
la técnica de suspensión en aire. Esta técnica puede ser uti-
lizada para manufactura de una pared formada por una sola ca-
pa o para formar una pared laminada constituida por dos capas.
5 El método de suspensión en aire está descrito en la patente
estadounidense 2.799.241, en J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48,
págs. 451 a 459, 1959 y en ibid., Vol. 49, págs. 82 a 84,
1960. Se forma un conducto osmótico por perforación mecánica,
perforación con laser, punzonado o troquelado. En las patentes
10 estadounidenses 3.916.899 y 4.088.864, ambas asignadas a la
ALZA Corporation, se describe un procedimiento para formar el
conducto utilizando un laser. El dispositivo osmótico de des-
carga diseñado para la administración oral puede comprender
diversas formas y tamaños convencionales tales como redondo
15 con un diámetro de 3/16 a 9/16" (4,76 a 14,3 mm) o puede
configurarse como una cápsula sólida con una gama de tamaños
desde triple cero a cero y de 1 a 8. En estas formas, el dis-
positivo osmótico es calibrado, configurado, estructurado
y adaptado para administrar el agente útil a los animales de
20 sangre caliente, incluidos los humanos. Otros procedimientos
de manufactura habituales están descritos en Modern Plastic
Encyclopedia, Vol. 46, págs. 62 a 70, 1969; en Remington's
Pharmaceutical Sciences, 14 edición, págs. 1649 a 1698 y
25 en The Therapy and Practice of K. Industrial Pharmacy, por
Lackmann y col., págs. 197 a 225, 1970.

1 DESCRIPCION DE LOS EJEMPLOS DE LA INVENCION

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de esta invención y no deben considerarse limitativos del ámbito de la misma en modo alguno ya que estos ejemplos y otros equivalentes de los mismos resultarán evidentes a los versados en el campo de la dispensación a la vista de la descripción presente y de las reivindicaciones que la acompañan.

EJEMPLO 1

.....

10 Se prepara un dispositivo osmótico terapéutico para la descarga controlada del estimulante β -adrenérgico y broncodilatador salbutamol, o hemisulfato de α -[(t-butilamino)metil]-4-hidroxi-m-xilen- α, α' -diol, dispensado a una velocidad constante modulada por una velocidad pulsada, de la siguiente forma: en primer lugar, se midieron en agua destilada a
15 37°C la solubilidad del hemisulfato de salbutamol (en adelante denominado salbutamol) y la del agente modulante cloruro sódico y las medidas indicaron las siguientes solubilidades: la solubilidad del salbutamol en agua es 275 mg/ml, la solubilidad del salbutamol en solución saturada de cloruro sódico es 16 mg/ml, la solubilidad del cloruro sódico en agua es 321 mg/ml, la solubilidad del cloruro sódico en solución saturada de salbutamol es 320 mg/ml y la solubilidad total de salbutamol en cloruro sódico saturado y cloruro sódico en agua es 16 más 320 = 336 mg/ml.
20
25

1 A continuación se prepara una composición que contiene salbutamol y cloruro sódico en una relación 1:5, como sigue: primero se pasan por un tamiz de malla 60 14,45 mg de salbutamol, 72,30 mg de cloruro sódico, 1,8 mg de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada y 1,8 mg de polivinilpirrolidona y se mezclan en una mezcladora durante 1 hora. Después los ingredientes mezclados se transfieren a una mezcladora mayor y se agregan 8 ml de un fluido granulante constituido por etanol/agua 90:10 y todos los ingredientes se mezclan durante unos 20 minutos. Los ingredientes homogéneamente mezclados se pasan a continuación por un tamiz de malla 20 y se secan en una estufa de circulación forzada de aire a 50°C durante 12 horas. Después de secos, los gránulos se mezclan con 0,9 mg de estearato magnésico y se agitan durante 10 minutos. Los gránulos se pasan a una prensa de tabletas convencional Manesty y se comprimen con un troquel redondo standard de 5/32" (4,0 mm) a una dureza de 1,5 a 2 Kp. El área del núcleo comprimido de droga mide 0,41 cm² y pesa 91,3 mg.

20 El núcleo comprimido se transfiere a un aplicador en suspensión en aire Aeromatic^(R) y se aplica alrededor del núcleo una pared constituida por acetato de celulosa. La pared semipermeable se forma a partir de una composición que contiene 42,5 % (12,75 g) de acetato de celulosa con un contenido en acetilo de 39,8 %, 42,5 % (12,75 g) de acetato de celulosa con un contenido en acetilo de 32,0 %, 25

1 15 % (4,5 g) de hidroxipropilmetilcelulosa en un co-disol-
vente constituido por cloruro de metileno/metanol, 80 %/20 %
(588 ml/256 ml). Después de formar la pared alrededor del re-
servorio, se pasa a una estufa de corriente forzada de aire
5 y se seca al aire durante 48 horas a 50°C. A continuación
se taladra con un laser un conducto osmótico con un diámetro
de 0,25 mm a través de la pared semipermeable. El peso de la
pared semipermeable es 5,9 mg.

10 El dispositivo osmótico de descarga de agente útil
preparado mediante este ejemplo está ilustrado en las Figuras
2 y 3. En la Figura 2, se observa el dispositivo osmótico
10 constituido por un cuerpo 11 con un conducto 12 que
conecta el exterior con el interior del dispositivo osmótico
10. En la Figura 3, se observa en dispositivo osmótico 10
15 en sección abierta en 13 y está constituido por la pared se-
mipermeable 14 que rodea y define al compartimiento inter-
no 15. El compartimiento 15 contiene la droga útil salbu-
tamol 16, el agente modulante cloruro sódico 17 y otros in-
20 gredientes de dispensación. En la Figura 4, se observa el
perfil de la velocidad de liberación del dispositivo, cons-
tituido por una velocidad de liberación de orden esencial-
mente cero durante 7 horas, modulado por una liberación pul-
sada de salbutamol desde las 7 a las 9 horas. La Figura 5
25 describe la cantidad acumulativa del agente útil salbutamol
descargada durante un periodo de descarga de 12 horas. En las

1 Figuras 4 y 5, las barras representan la velocidad de liberación máxima y mínima en el momento de la medida.

EJEMPLO 2

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 para formar un dispositivo osmótico donde la relación de salbutamol a cloruro sódico es 1:7 y el compartimiento del dispositivo osmótico contiene una formulación de droga constituida esencialmente por 9,6 mg de hemisulfato de salbutamol, 56 mg de cloruro sódico, 1,4 mg de polivinilpirrolidona, 1,4 mg de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada y 0,6 mg de estearato magnésico. El dispositivo descarga salbutamol durante 12 horas y produce una liberación pulsada terminal de salbutamol como se observa en la Figura 6. El dispositivo osmótico lleva una pared semipermeable de 4,9 mils (0,13 mm) de espesor, constituida por la composición de pared semipermeable del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

20 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 para formar un dispositivo osmótico donde la relación de salbutamol al agente modulante cloruro sódico es 1:9. El compartimiento del dispositivo osmótico contiene una formulación de droga constituida esencialmente por 28,9 mg de hemisulfato de salbutamol, 216 mg de cloruro sódico, 5,2 mg de polivinilpirrolidona, 5,2 mg de carboximetilcelulosa sódica entrecruzada y 2,6 mg de estearato magnésico. El dispositivo osmótico lle-

1 va una pared semipermeable que pesa 20,1 mg, constituida por
la composición del Ejemplo 1. El dispositivo presenta una
velocidad de liberación de orden cero del salbutamol duran-
te 16 horas, seguida de una velocidad pulsada aumentada de
5 liberación de salbutamol durante 8 horas. El perfil de libe-
ración durante 24 horas para el dispositivo osmótico de este
ejemplo está ilustrado en la Figura 7.

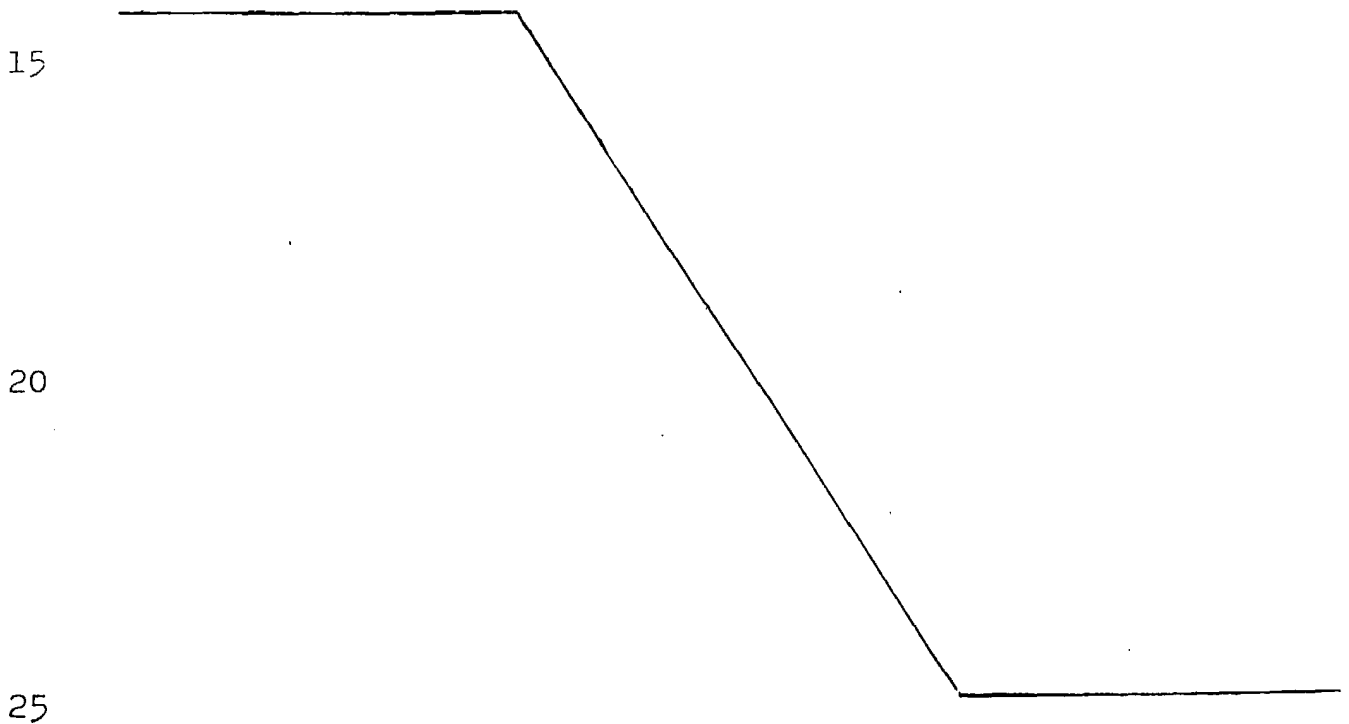
EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 para
10 manufacturar un dispositivo osmótico donde la relación del
agente útil salbutamol al agente modulante es de 1:9, para -
producir un dispositivo donde la descarga pulsada se produ-
ce alrededor de la mitad del perfil de liberación. En este
Ejemplo, el dispositivo osmótico está constituido por 9,3%
15 en peso de salbutamol, 1,9% en peso como hemisulfato, 83,8%
en peso de cloruro sódico, 2% en peso de carboximetilcelulo-
sa sódica entrecruzada, 2% en peso de polivinilpirrolidona y
1% en peso de estearato magnésico. El dispositivo tiene una
pared semipermeable constituida por 42,5% en peso de acetato
20 de celulosa con un contenido en acetilo del 39,8 %, 42,5% en
peso de acetato de celulosa con un contenido en acetato del
32% y 15% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa. El diámetro
del conducto es 0,25 mm, la pared semipermeable pesa 4,8 mg
y el espesor de la pared es 0,06 mm. El perfil de la veloci-
25 dad de liberación medido para el dispositivo osmótico está -

1 descrito en la Figura 8 y la cantidad acumulativa liberada
está ilustrada en la Figura 9.

5 Esta invención proporciona un sistema terapéu-
tico osmótico manufacturado en forma de dispositivo osmóti-
co para producir un programa de descarga de droga mejorado.
Aunque ha sido descrito y se han señalado las nuevas caracte-
rísticas de la invención aplicadas a la realización actual-
mente preferida, los expertos en este campo advertirán que
10 pueden realizarse diversas modificaciones, cambios y omisio-
nes en la invención ilustrada y descrita sin apartarse del
espíritu de la misma.

En resumen el Modelo de Utilidad que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1
5
10
15
20

1. Dispositivo osmótico para la descarga controlada de un agente útil, que estando previsto para dispensar un agente útil, concretamente salbutamol, en un medio de uso, a una velocidad controlada y constante, cuyo agente útil se encuentra junto con un agente modulante en el que la concentración de éste es inferior a la concentración necesaria para mantener la saturación, permitiendo con ello que la concentración del agente útil en solución aumente y se produzca la liberación periódica de éste, caracterizado porque comprende una pared formada por un material no tóxico permeable al paso de un fluido exterior y sustancialmente impermeable al paso del agente útil y del agente modulante, con la particularidad de que dicha pared circunda y define un compartimiento contenedor de los comentados agentes útil y modulante, habiéndose previsto además en la referida pared un conducto a través del cual se comunica el compartimiento con el exterior para permitir la descarga controlada del agente útil.

25

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer el Modelo de Utilidad que se solicita: "DISPOSITIVO OSMOTICO PARA LA DESCARGA CONTROLADA DE UN AGENTE UTIL".

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veinticinco
páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

5 Madrid, 9 Agosto 1985

BERNARDO UNGRIA

D.

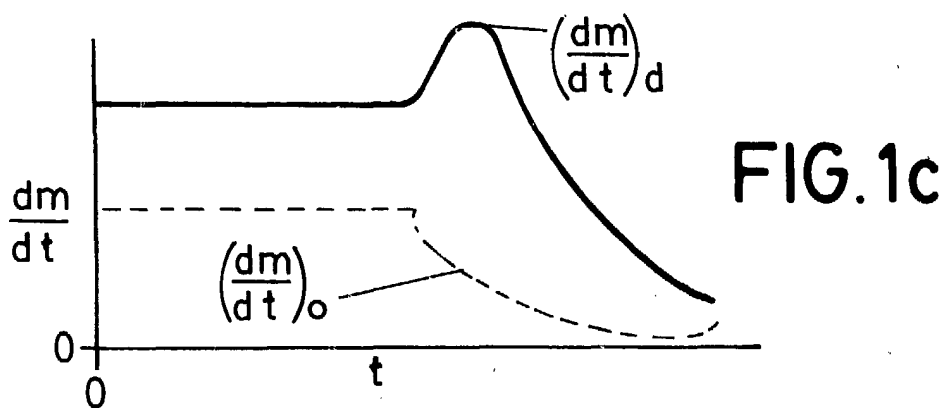
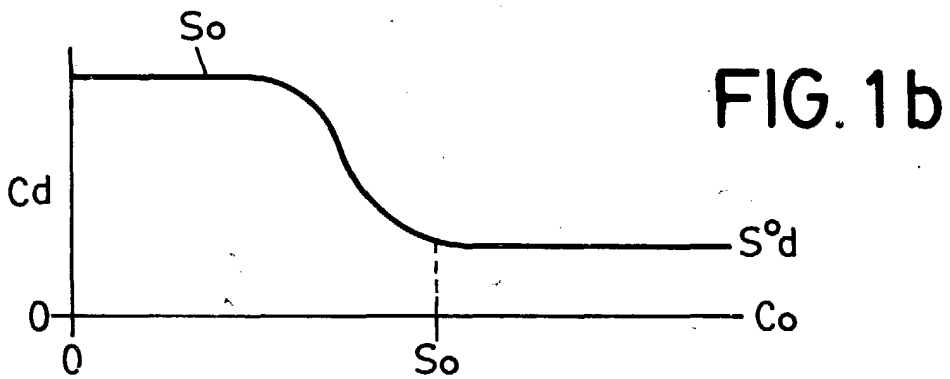
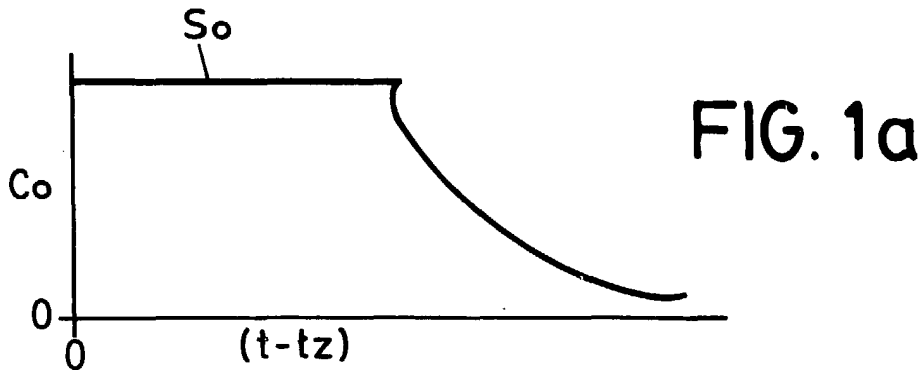


10

15

20

25



ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 de Agosto de 1985

BERNARDO UNGRIA

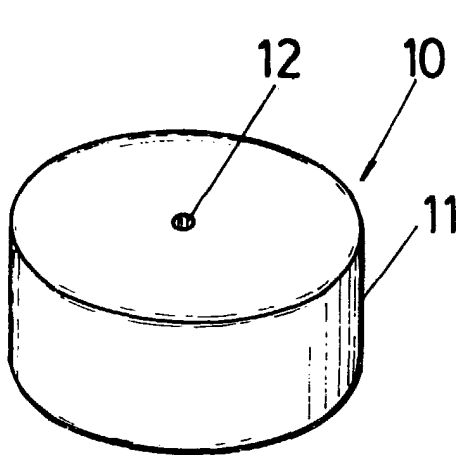


FIG. 2

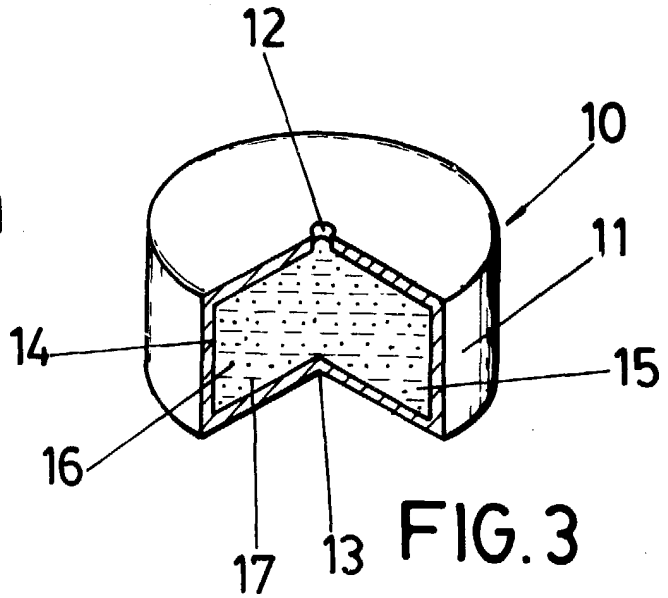


FIG. 3

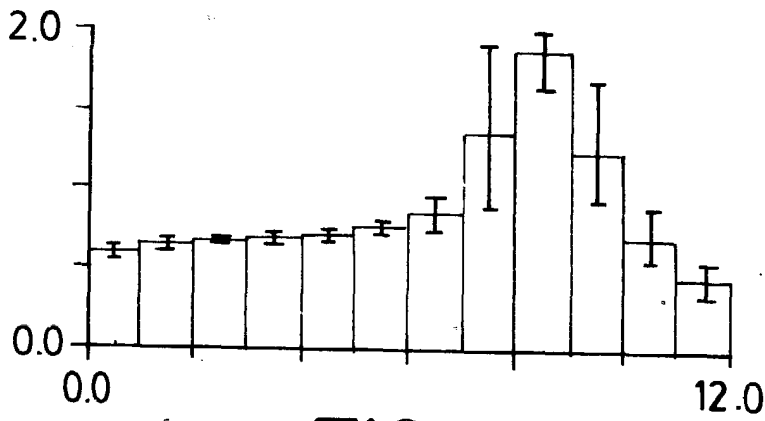


FIG. 4

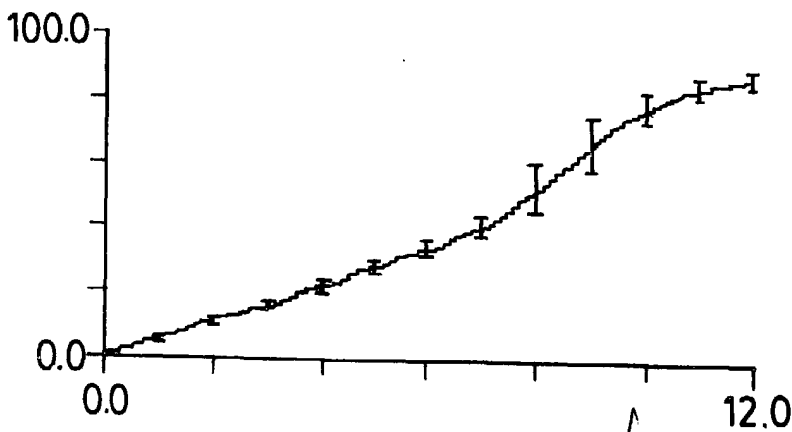


FIG. 5

ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 de Agosto de 19 85

BERNARDO UNGRIA

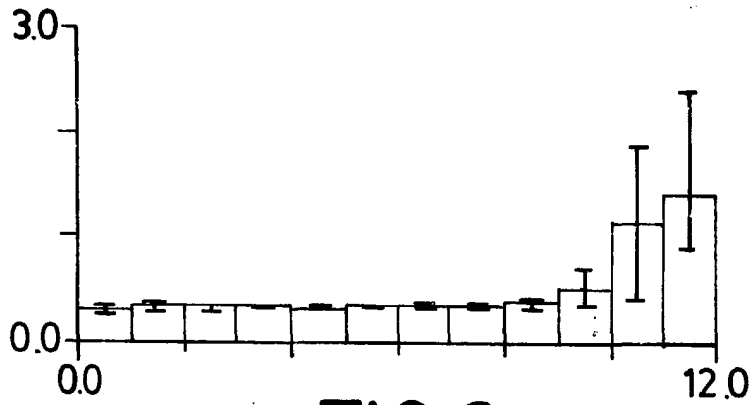


FIG.6

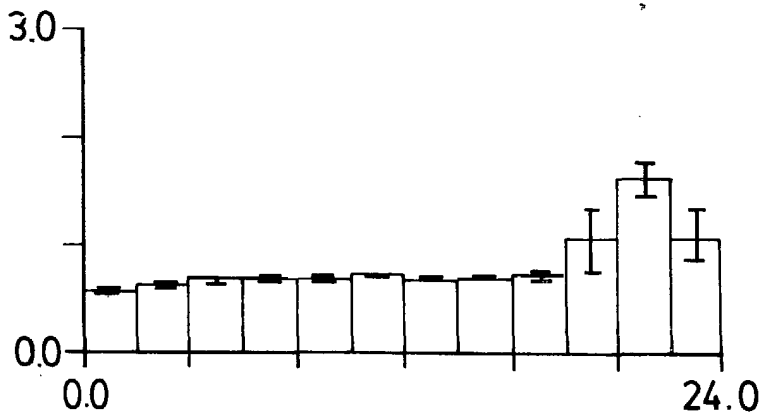


FIG.7

ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 de Agosto de 1985

BERNARDO UNGRIA

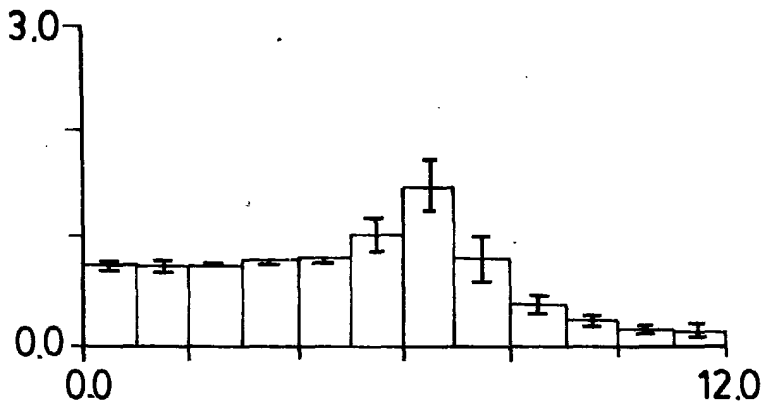


FIG.8

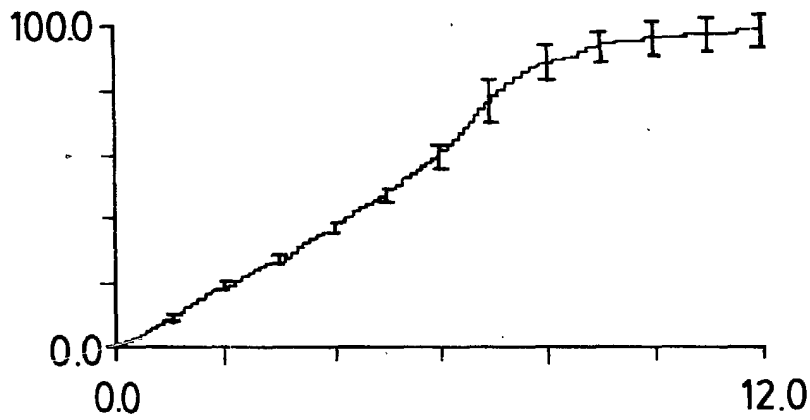


FIG.9

ESCAIA VARIABLE
Madrid, 9 de Agosto de 19 85
BERNARDO UNGRIA