



Int. No: BOID/A61M

NUMERO 415.568

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALZA CORPORATION

RESIDENCIA: 950 PAGE MILL ROAD/ PALO ALTO/ CALI-
FORNIA 94304 - ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN DISPOSITIVO OSMOTICO PARA DISPEN-
SAR UN AGENTE UTIL A UNA VELOCIDAD
CONTROLADA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 259.469 del 5-6-72



1 Esta invención se refiere a un dispositivo osmótico para dispensar un agente útil a una velocidad controlada.

5 Muchos agentes útiles como drogas y productos químicos agrícolas actúan con mayor eficacia cuando son dispensados a velocidades controladas durante periodos de tiempo prolongados. En el pasado, se han conseguido unas velocidades controladas de liberación del agente fundamentalmente confinando el agente dentro de un revestimiento o membrana que se desgasta lentamente y libera el agente o encerrando el agente en una membrana a través de la cual puede difundirse lentamente.

10 La ósmosis y la presión osmótica también han sido utilizadas para dispensar agentes en el pasado, pero han requerido el uso de complicados aparatos de barrera móvil y cámaras múltiples, como el descrito en Austral. J. Exp. Biol. Vol. 30, págs. 415-420 (1955). El dispositivo de esta referencia tiene tres compartimientos. Uno está lleno de agua y está separado del segundo por una membrana semipermeable. El segundo compartimiento contiene una solución de rojo congo. La solución de rojo congo extrae osmóticamente el agua de la primera cámara a través de la membrana. A medida que aumenta el volumen de la segunda cámara, aplica una presión a la tercera cámara que contiene el agente y hace que éste sea descargado.

25 Otro intento de la técnica anterior para conseguir un dispositivo dispensador de agentes activos es el descrito en la patente estadounidense nº 3.604.417. El dispositivo descrito en esta patente requiere una membrana semipermeable y un soluto osmóticamente efectivo separado de una solución del agente mediante un pistón móvil. El pis-

30



1 tón móvil es impulsado por la presión osmótica y obliga al
agente a salir del dispositivo. La necesidad de un pistón
móvil restringe gravemente la forma del dispositivo y plan-
tea problemas de construcción que han limitado el uso del
5 mismo. La técnica anterior no ha conseguido un dispositivo
de dispensación osmótica de construcción sencilla, que no
presente partes móviles y que permita la liberación contro-
lada y sostenida de una amplia gama de agentes activos du-
rante periodos de tiempo prolongados.

10 Un objeto fundamental de esta invención es propor-
cionar un dispositivo osmótico de dispensación.

15 Por lo tanto, esta invención proporciona un sencillo
dispositivo osmótico de dispensación. Este dispositivo es-
tá constituido por una pared que circunda y contiene un so-
luto osmóticamente efectivo constituido por un agente acti-
vo, teniendo la pared un pequeño conducto que comunica con
el soluto que comprende el agente activo y el exterior del
dispositivo. La pared del dispositivo está constituida por
lo menos en parte por un material que es semipermeable al
20 fluido externo común al ambiente de uso y esencialmente im-
permeable al agente activo. En uso, el fluido externo (ha-
bitualmente agua) atraviesa las partes somipermeables de
la pared y disuelve una parte del soluto osmóticamente efec-
tivo que contiene agente activo, encerrado dentro de la
25 pared. A medida que la cantidad de fluido que atraviesa la
la pared es mayor, se desarrolla una presión osmótica que
produce la descarga del agente a través del pequeño conduc-
to. Opcionalmente, se coloca sobre la membrana semipermea-
ble un recubrimiento de material que se desgasta en cier-
30 tos ambientes para moderar la velocidad de liberación, per-



415568

1 mitiéndolo el recubrimiento modificar el área del material
semipermeable expuesto. Siempre que quede soluto osmótico
sin disolver en el interior del dispositivo, la solución
de soluto osmóticamente efectivo dentro del dispositivo se
5 mantenga saturada y el área de la membrana semipermeable
sea constante, la velocidad a la cual el agente disuelto es
liberado del dispositivo permanecerá constante, es decir,
la velocidad de liberación dependerá del tiempo según una
función de orden cero.

10 En los casos en los que el agente activo es libera-
do en forma de partículas (por ejemplo micronizadas), la
velocidad de liberación de agente activo puede no ser per-
fectamente paralela a la liberación del soluto osmótico.
Ajustando la relación de agente activo a soluto osmótico,
15 puede obtenerse una velocidad constante de liberación del
agente.

Las características y ventajas de esta invención se
pondrán en evidencia mediante la siguiente descripción de-
tallada de la misma y mediante los siguientes dibujos donde
20 los números de referencia iguales se refieren a partes aná-
logas.

La Figura 1 es un corte de un dispositivo dispensador
de la invención.

25 La Figura 2 es una vista superior de un dispositivo
de la invención realizado en forma de dispositivo de dis-
pensación de una droga ocular.

La Figura 3 es una sección ampliada en 3-3 del dis-
positivo de la Figura 2.

30 La Figura 4 es una perspectiva abierta del dispositi-
vo de la Figura 2.

415568



1 La Figura 5 es una sección alzada esquemática de un ojo humano con el dispositivo de la Figura 2 en posición operativa.

5 La Figura 6 es una sección frontal de una cavidad uterina mostrando un dispositivo de dispensación de la invención colocado en ella.

La Figura 7 es una sección parcial de un dispositivo osmótico de dispensación de una droga anal.

10 La Figura 8 es una sección de un dispositivo de la invención realizado en forma de dosis oral osmótica.

La Figura 9 es una sección de una realización de la invención con recubrimientos desgastables temporales sobre las membranas semipermeables para modificar la velocidad de liberación de agente desde el dispositivo.

15 La Figura 10 es una sección de un dispositivo de la invención realizado en forma de dosis de droga oral osmótica con un recubrimiento externo desgastable.

20 Las Figuras 10 a 14 son gráficos que ilustran los diagramas de liberación del agente que se obtienen con los dispositivos de la invención.

25 Esta invención proporciona un dispositivo osmótico para la dispensación controlada y continua de un agente activo a un ambiente de uso durante un periodo de dispensación prolongado. Este dispositivo comprende una pared formada por un material semipermeable, estando caracterizado este material por mantener su integridad durante el periodo de dispensación, siendo permeable al paso del fluido externo en el ambiente de uso y siendo sustancialmente impermeable al paso del agente activo, con la pared rodeando y definiendo un compartimiento; un soluto osmóticamente

30

4 15 568

- 6 -



1 efectivo que contiene un agente activo presente dentro de
dicho compartimiento; por lo menos un pequeño conducto pre-
definido que comunica con el compartimiento y el exterior
5 del dispositivo para liberar agente activo desde el dispo-
sitivo; y donde, cuando el dispositivo está colocado en el
ambiente de uso, el fluido externo del ambiente de uso
atraviesa el material semipermeable de la pared hasta lle-
gar al compartimiento, a una velocidad determinada por el
10 gradiente de presión osmótica a través de la membrana semi-
permeable y se genera una presión dentro del compartimien-
to que obliga al agente activo a salir a través del conduc-
to hasta el ambiente de uso, a una velocidad controlada y
continua durante un periodo de tiempo prolongado.

15 El nuevo dispositivo osmótico de dispensación de
este invento está indicado en la Figura 1 mediante el núme-
ro 10. El dispositivo de dispensación 10 comprende una ca-
ja 11. La caja 11 tiene una pared 14 que rodea a un compar-
timiento 15 como se indica en la sección abierta 13. El
compartimiento 15 es un medio para contener un agente ac-
20 tivo o una mezcla que contiene agente activo (no mostrado).
El cuello 12 está fijado a la caja 11 y puede formar parte
integrante de la caja 11 o puede ser fabricado independien-
tamente y después unido a aquélla.

25 La pared 14 del dispositivo de dispensación 10 está
constituída por lo menos en una de sus partes por un mate-
rial semipermeable. El material semipermeable de la pared
14 presenta propiedades uniformes en todas sus dimensiones.
es decir, carece prácticamente de perforaciones y es sus-
tancialmente homogénea. En funcionamiento, cuando el dispo-
30 sitivo 10 se coloca en un ambiente fluido externo, las mo-



1 léculas del fluido externo se disuelven y se difunden a tra-
vés del material semipermeable de la pared 14. Entonces el
fluido externo se pone en contacto con el agente activo o
5 con la mezcla que lo contiene. El agente o un componente de
la mezcla debe ser un soluto osmóticamente efectivo y disol-
verse en el fluido externo creando un gradiente de activi-
dad del fluido a través del material semipermeable de la
pared 14. Este gradiente de actividad provoca una nueva di-
fusión de las moléculas de disolvente al compartimiento 15,
10 de manera que se desarrolla una presión osmótica y el disol-
vente conteniendo moléculas de soluto osmótico (y agente
activo) es descargado del dispositivo 10 al ambiente 17 por
el conducto 16. La velocidad de descarga del agente del dis-
positivo 10 permanecerá constante siempre que quede dentro
15 del compartimiento 15 soluto osmótico sin disolver.

En las Figuras 2, 3, 4 y 5 se muestran diversas
vistas de otro dispositivo típico de la invención, el dispo-
sitivo 10. La descripción de esta realización del invento
y su funcionamiento también es aplicable a otras realiza-
20 ciones. Este dispositivo 10 es un dispositivo dispensador
de droga ocular, en forma de judía. Como muestra claramente
la Figura 4, el dispositivo 10 dispone de un compartimiento
hueco circundado y definido por la combinación estratifica-
da de paredes externas 14 y 18 y pared interna 19. La pa-
red 19 también define un pequeño conducto 16 desde el com-
partimiento interno del dispositivo hueco 10 hasta el am-
25 biente ocular externo de uso 17. El compartimiento inter-
no (15 en la Figura 3) contiene una composición que por lo
menos en parte es soluble en el fluido del ambiente ocular
externo y contiene la droga (20 en la Figura 3). Por lo
30

415568

- 8 -

5



1 menos una parte de la pared del dispositivo 10 que circun-
da al compartimento interno 15, es decir las paredes 14, 18
y 19, es semipermeable, permitiendo que el fluido del am-
biente ocular (en este caso agua) la atravesase selectivamen-
5 te por difusión y pase al compartimiento interno 15.

Cualquiera de las paredes 14, 18 y 19 o todas ellas
pueden ser semipermeables, como se ha descrito. Las partes
de las paredes que rodean al compartimiento 15 que no son
semipermeables deben ser esencialmente impermeables a los
10 fluidos del ambiente ocular externo y al contenido del com-
partimiento 15.

Los materiales de las paredes 14, 18 y 19 deben ser
sustancialmente insolubles en los fluidos oculares durante
el período de liberación de la droga, no alergénicos y bio-
15 lógicamente inertes. Cuando las paredes del dispositivo 10
son de un material insoluble, es necesario retirar el dis-
positivo después de que se ha agotado su provisión de dro-
ga. Es posible eliminar esta retirada utilizando paredes
que permanecen intactas durante el periodo de liberación
20 de la droga y solamente después se biodesgastan dando pro-
ductos finales inofensivos.

Dentro del compartimiento 15 del dispositivo 10 se
encuentra una composición osmóticamente efectiva que com-
prende una droga ocular. Para ser osmóticamente efectiva,
25 algún componente de la composición debe ser soluble en el
fluido del ambiente externo que atraviesa las paredes del
dispositivo 10 (mostrado como 21 en la Figura 3). En el
dispositivo ocular de las Figuras 2 a 5, el fluido permea-
ble es el agua de las lágrimas, de forma que algún compo-
30 nente de la composición debe ser soluble en agua. Esta so-



1 lubilidad es necesaria para permitir que la composición
funcione como soluto osmóticamente efectivo, es decir, pa-
2 ra crear un gradiente de actividad del agua a través de las
paredes semipermeables y generar una presión osmótica en
5 el interior del dispositivo 10. La composición del compar-
timiento 15 puede estar constituida solamente por las dro-
gas solubles en el fluido permeable. Pueden utilizarse dro-
gas insolubles en mezcla con un soluto osmóticamente efec-
tivo adicional.

10 En uso, el dispositivo ocular 10 de las Figuras 2 a
5 se coloca debajo del párpado inferior como muestra la
Figura 5. En esta figura, el dispositivo 10 está situado en
contacto inmediato con el globo del ojo 33 para administrar
osmóticamente la droga al ojo 29. Este último está consti-
15 tuído por los párpados 30 y 31, las pestañas 32 y 36 y el
globo del ojo 33 que está cubierto en la mayor parte de su
área posterior por la esclerótica 34 y en su área central por
una córnea 35. Los párpados 30 y 31 están recubiertos de
una membrana epitelial o conjuntiva palpebral, no mostrada.
20 La esclerótica 34 está cubierta con la conjuntiva bulbar. La
porción de la conjuntiva palpebral que recubre el párpado
superior 30 y la porción subyacente de la conjuntiva bulbar
definen un fondo de saco superior, no mostrado en la Figu-
ra 5, mientras que la porción de la conjuntiva palpebral
25 que recubre el párpado inferior 31 y la porción subyacente
de la conjuntiva bulbar definen el fondo de saco inferior,
mostrado mediante la línea de puntos 38. El dispositivo 10
de las Figuras 2 a 4 puede ser insertado en cualquiera de
estos fondos de saco y en la Figura 5 está señalado median-
30 te una línea de puntos en su posición operativa.

415568

- 10 -



1 El dispositivo osmótico de esta invención puede ser
utilizado para liberar una amplia variedad de agentes acti-
vos. El término "agentes activos" en el sentido utilizado
en esta memoria y en las reivindicaciones que la acompañan,
5 comprende los compuestos o composiciones de materia que,
cuando son dispensados, producen un resultado beneficioso
y útil, previamente determinado, en los ambientes de uso
que contienen flúidos. Los agentes activos son, por ejemplo,
10 pesticidas, herbicidas, germicidas, biocidas, algicidas,
rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, pro-
motores e inhibidores del crecimiento de las plantas, pre-
servativos, agentes tensoactivos, desinfectantes, catali-
zadores, agentes de fermentación, nutrientes, drogas, mi-
nerales de las plantas, esterilizantes sexuales, hormonas
15 vegetales, purificadores del aire, atenuadores de micro-
organismos y similares. El dispositivo dispensador de esta
invención puede adoptar formas y tamaños apropiados para
liberar estos agentes en los ambientes deseados que contie-
nen flúidos tales como cavidades corporales, ríos, acuarios,
20 campos y depósitos.

En la gran mayoría de estos ambientes, por ejemplo
en ambientes agrícolas o fisiológicos, se encuentra presen-
te el agua y es el flúido de elección para atravesar las
paredes semipermeables del dispositivo. Así, los materiales
25 para la preparación de las porciones semipermeables de las
paredes de los dispositivos de la invención son materiales
que son permeables al agua pero prácticamente impermeables
a los solutos. Son materiales típicos para formar la pa-
red las membranas de ósmosis y de ósmosis inversa, como el
30 acetato de celulosa sin plastificar, triacetato de celulo-

415568

75



1 sa plastificado, acetato de agar, triacetato de amilosa,
 acetato de β -glucano, triacetato de β -glucano, dimetil-
 acetato de acetaldehido, acetato-etilcarbamato de celulosa,
 acetato-ftalato de celulosa, acetato-metilcarbamato de ce-
 5 lulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-dimetamino-
 acetato de celulosa, acetato-etilcarbonato de celulosa,
 acetato-cloroacetato de celulosa, acetato-etiloxalato de
 celulosa, acetato-metilsulfonato de celulosa, acetato-bu-
 tilsulfonato de celulosa, éteres celulósicos, acetato-pro-
 10 pionato de celulosa, copolímeros de poli(vinilmetil)éter,
 acetato-dietilaminoacetato de celulosa, acetato-octoato de
 celulosa, acetato-laurato de celulosa, metilcelulosa, ace-
 tato-p-toluensulfonato de celulosa, triacetato de goma de
 semilla de algarroba, acetato de celulosa con hidroxietil-
 15 celulosa acetilada, acetato de etilenvinilo hidroxilado,
 membranas poliméricas nitrogenadas aromáticas que presen-
 tan permeabilidad al agua y prácticamente no permiten el
 paso de soluto, membranas osmóticas preparadas a partir de
 epóxidos poliméricos y membranas osmóticas preparadas a
 20 partir de copolímeros de un óxido de alquileo y un éter
 alquilglicidílico.

Generalmente, para la manufactura de las paredes
 semipermeables de los dispositivos de la invención son úti-
 les los materiales con una permeabilidad a los fluidos de
 25 0,01 a 10 cc/cm²/hora o día o mayor, a la presión atmosfé-
 rica, frente a una solución saturada del contenido del com-
 partimiento, a la temperatura de uso, mientras al mismo
 tiempo poseen un alto grado de impermeabilidad al soluto.
 Los materiales preferidos presentan unas sorciones del
 30 agua superiores al 5 % e inferiores al 30 % en peso, a las

4 5568

- 12 -

415568



1 temperaturas ambientes. Las composiciones contenidas dentro
de los dispositivos de esta invención y osmóticamente libe-
radas de los mismos contienen una amplia gama de "agentes
5 activos" como ya se ha indicado. Una clase de agentes acti-
vos dispensables mediante estos dispositivos son las dro-
gas. El término "droga" abarca ampliamente las sustancias
fisiológica o farmacológicamente activas para producir un
efecto localizado o sistémico en el punto de administración
o en un punto alejado del de aplicación.

10 Las drogas que pueden ser administradas son los com-
puestos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo drogas que
actúan sobre el sistema nervioso central tales como hipnó-
ticos y sedantes, por ejemplo pentobarbital sódico y feno-
barbital; energizantes psíquicos como isocarboxazida y
15 nialamida; tranquilizantes como clorpromazina y promazina;
anticonvulsivos; relajantes musculares y agentes anti-par-
kinson; agentes antipiréticos y anti-inflamatorios como
aspirina; anestésicos locales como procaína; antiespasmó-
dicos y agentes antiulcerantes como escopolamina; prosta-
20 glandinas como PGE₁, PGE₂, PGF_{1α}, PGF_{2α}, y PGA; antimicro-
bianos como penicilina; agentes hormonales como prednisolo-
na; esteroides estrogénicos, por ejemplo 17β-estradiol y
tinilestradiol; esteroides progestativos, por ejemplo para
fines anticonceptivos, tales como acetato de 17α-hidroxi-
25 progesterona, 19-nor-progesterona, nor-etindrona y simila-
res; drogas simpatomiméticas; drogas cardiovasculares;
diuréticos; agentes antiparasitarios; drogas hipoglicémi-
cas y drogas oculares como pilocarpina base, hidrocioruro
de pilocarpina y nitrato de pilocarpina.

30 Diversos aditivos solutos osmóticamente efectivos,



1 que comprenden compuestos orgánicos e inorgánicos, son ven-
tajosamente agregados a los agentes activos cuando se de-
sea liberar un agente activo con una solubilidad limitada
5 en el fluido permeante, es decir agua. El término "solu-
bilidad limitada" en el sentido utilizado aquí significa
que el agente tiene una solubilidad aproximadamente infe-
rior al 1 % en peso en el fluido. Los solutos útiles osmó-
ticamente efectivos añadidos incluyen sales tales como sul-
feto magnésico, cloruro magnésico, cloruro sódico, cloruro
10 de litio, sulfato potásico, carbonato sódico, sulfito só-
dico, sulfato de litio, cloruro potásico, bicarbonato cálcico,
sulfato sódico, sulfato cálcico, fosfato ácido potá-
sico y lactato cálcico; compuestos como d-manitol, urea,
inositol, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, glucosa y
15 monohidrato de α -d-lactosa.

Agregando cantidades variables de estos aditivos so-
lutos a los agentes activos de solubilidad limitada, se
produce un mayor gradiente de actividad del agua a través
de la pared semipermeable con el consiguiente aumento de
20 flujo unidireccional del fluido a través de la pared y de
la velocidad de descarga del agente.

Estos solutos agregados también pueden ser añadidos
a agentes más solubles para ajustar su velocidad de des-
carga osmótica. Los solutos son utilizados convenientemente
25 mezclándolos con el agente activo, ya sea antes de cargar-
los en el compartimiento o por mezcla después de haberlos
cargado .

Cuando el agente es soluble, habitualmente será li-
berado en forma de solución saturada en el fluido que atra-
30 viesa osmóticamente las paredes.

415 568

- 14 -

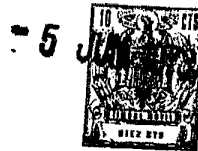


1 Cuando el agente es de solubilidad limitada, puede
ser conveniente descargarlo en forma de suspensión en el
fluído fluyente. En este último caso, es necesario que el
agente se encuentre en partículas suficientemente pequeñas
5 para atravesar la apertura de descarga. Preferiblemente,
estas partículas no deben ser mayores de tres cuartos a
una décima del tamaño del conducto de descarga. Con fre-
cuencia es conveniente provocar la suspensión en el fluído
mediante la adición de un coloide protector o dispersante
10 al soluto que contiene el agente. Los coloides o dispersan-
tes ilustrativos son las gomas solubles en agua, carboxime-
tilcelulosa, alcohol polivinílico, gelatina y agentes tenso-
activos no tóxicos como monoestearato de glicerilo, leciti-
na y monooleato de sorbitano.

15 La cantidad de agente activo inicialmente presente
en el dispositivo en general no es limitada y es una can-
tidad igual o mayor que la suma de la cantidad de agente
que es necesaria para accionar osmóticamente el dispositivo
más la cantidad de agente que, por liberación del disposi-
20 tivo, es efectiva para producir el efecto deseado del agen-
te. Como la invención considera diversos dispositivos de
diferentes tamaños y formas para distintos usos, no existe
un límite superior crítico sobre la cantidad de agente in-
corporada al dispositivo. El límite inferior dependerá de
25 la actividad osmótica, del periodo de liberación del pro-
ducto y de la actividad del agente. Generalmente, el dis-
positivo contendrá de 0,01 a 90 % en peso o más de un agen-
te o de una mezcla de agente y soluto. Típicamente, el dis-
positivo puede ser de un tamaño y de una forma tales que
30 libere de 0,01 cc a 5 cc del producto contenido en el fluí-

415568

- 15 -



1 do por hora, durante varias horas, días, meses o más.

Las expresiones "conducto" y "conducto que comunica con" definen los medios para liberar el producto desde el dispositivo bajo la acción de bombeo osmótico del mismo.

5 La expresión comprende las aperturas, orificios y elementos porosos a través de los cuales puede migrar el producto. La expresión también incluye los materiales biodesgastables que se desgastan en el ambiente de uso produciendo un conducto.

10 El tamaño del conducto debe ser tal que la velocidad de liberación del agente, Q_D/t , atribuible a la difusión en el fluido presente en el conducto, sea siempre menor que la velocidad atribuible a la acción de bombeo, Q_P/t a través del conducto. Preferiblemente Q_D/t es considerablemente menor que Q_P/t , por ejemplo 0,1 veces Q_P/t . En los dispositivos de la invención donde Q_P/t es mayor que Q_D/t , el dispositivo es accionado esencialmente por la energía osmótica. La velocidad de bombeo desde un dispositivo de la invención viene dada por la siguiente ecuación:

20

$$\frac{Q_P}{t} = k \frac{A_m}{t_m} \times \text{presión osmótica} \times \frac{\text{solubilidad de la droga}}{1 + \frac{\text{solubilidad de la droga}}{\text{densidad de la droga}}}$$

donde A_m = área de la membrana, t_m = espesor de la membrana y k es un coeficiente de permeabilidad definido por

25

$$\frac{\text{cc de fluido}}{\text{h.cm}^2} \times \frac{\text{espesor de la membrana}}{\text{presión osmótica}}$$

Para garantizar el mecanismo osmótico deseado, el tamaño máximo del conducto debe estar controlado por la expresión

30

$$\frac{A_S}{h} = \frac{1}{F} \frac{Q_P}{t} \times \frac{1}{DS}$$



1 donde A_s es el área transversal del conducto, h es la lon-
 gitud del mismo (para un dispositivo con un conducto a tra-
 vés de una membrana, corresponde al espesor de la membrana),
 D es el coeficiente de difusión del agente activo en la so-
 5 lución osmóticamente atraído al dispositivo, S es la solubi-
 lidad en g/cc y $F = \frac{Q_p/t}{Q_d/t}$ (F debe tener siempre un valor de
 2 como mínimo y preferiblemente mayor de 10, por ejemplo
 entre 10 y 1000).

10 El tamaño mínimo del conducto se establece de mane-
 ra que se impida una acumulación excesiva de presión hidros-
 tática, ΔP , en el dispositivo. Este tamaño mínimo puede ser
 determinado por la ecuación general:

$$A_s = \left[\frac{LV}{t} \times 8\pi \times \frac{\eta}{\Delta P} \right]^{\frac{1}{2}}$$

15 donde A_s es el área transversal del conducto, η es la vis-
 cosidad de la solución en el conducto, ΔP es la diferencia
 de presión hidrostática entre el interior y el exterior del
 dispositivo (preferiblemente inferior a 20 atmósferas) L
 es la longitud del conducto y V/t es el caudal del fluido
 20 que sale del dispositivo.

Los dispositivos de la invención se fabrican con un
 conducto como mínimo. El número de conductos puede ser mo-
 dificado siempre que las dimensiones acumuladas cumplan
 los límites antes citados.

25 Aunque en la Figura 1 se muestra un dispositivo os-
 mótico genérico y en la Figura 2 se muestra un dispositivo
 de dispensación de drogas oculares, se sobreentiende que
 los dispositivos dispensadores de la invención pueden adop-
 tar una amplia variedad de formas, tamaños y configuracio-
 30 nes para la administración de una amplia gama de agentes

415568

- 17 -

- 5 JUL



1 activos a velocidades controladas a diferentes áreas y ambientes como, por ejemplo, la invención puede adoptar la forma de perlas, píldoras, tabletas, varillas, láminas y granos en el caso de los agentes administrados, tales como
5 bioagentes, a ambientes como el campo; o, en situaciones de dispensación de drogas, pueden adoptar la forma de dispositivos de dispensación orales de la droga, como tabletas y píldoras, dispositivos vaginales, implantaciones, dispositivos bucales, prótesis, anillos cervicales, dispositivos
10 intrauterinos y cualquier forma geométrica que se preste fácilmente a la colocación intrauterina y dispositivos de dispensación de drogas oculares de cualquier forma geométrica conveniente para una retención cómoda en el fondo de saco del ojo.

15 En la Figura 6, el dispositivo 10 ha sido configurado en forma de dispositivo intrauterino para la administración osmótica de un agente antifertilizante. El dispositivo 10 tiene la configuración de una H. Está adaptado para su colocación dentro de una cavidad uterina estableciendo contacto con las paredes 23 y el fondo 24 del útero 25. Al extremo posterior 27 del dispositivo 10 va unido un hilo 26 de extracción. El dispositivo 10 está constituido por una pared 14 formada por una membrana semipermeable que rodea a un compartimiento de producto 15. El conducto 16
20 comunica con el compartimiento 15 en el útero 23. El compartimiento 15 contiene un agente antifertilizante 20 que puede ser soluble en el fluido uterino y presenta un gradiente de presión osmótica contra este fluido que entra en el compartimiento a través de la pared semipermeable 14.
25 El agente también puede presentar una solubilidad limitada
30

415568

- 18 -



1 en el fluido permeable, en cuyo caso se mezcla con él un
soluto osmóticamente efectivo que es soluble en el fluido
uterino y presenta un gradiente de presión osmótica contra
5 el fluido uterino externo. La pared 14 deja que el fluido
uterino o el agua del mismo pase a la cámara 15 a una ve-
locidad controlada por su permeabilidad. El fluido que en-
tra en la cámara 15 disuelve o recoge las partículas dis-
persas de agente 20. A medida que entra más fluido en la
10 cámara 15, esta solución saturada o dispersión de agente
es descargada al útero a través del conducto 16, a una
velocidad que corresponde al grado de permeabilidad del
fluido a través de la membrana, que es controlado por la
atracción osmótica hacia el fluido, expresada por el gra-
diente de presión osmótica a través de la pared.

15 La Figura 7 ilustra otro dispositivo dispensador 10
de esta invención. El dispositivo 10 está diseñado para
la administración de una droga 20 dentro de un canal anal,
no mostrado. El dispositivo 10 está constituido por una
pared de película semipermeable 14 en forma de obelisco,
20 con un extremo anterior 8 y un extremo posterior 9. La
pared 14 rodea a un compartimiento de producto 15 que de-
fine el depósito 16. Este último contiene la droga sólida
20. La droga 20 es liberada del dispositivo 10 a una velo-
cidad controlada durante un periodo de tiempo prolongado
25 a través del conducto 16 que termina en la salida 17. La
pared 14 puede ser isotrópica o anisotrópica. En este su-
positorio osmótico, la droga es liberada por el mecanismo
ya descrito.

30 En la Figura 8 se muestra un dispositivo 10 de la
invención. El dispositivo 10 es una forma de dosificación



1 para la administración oral de medicamentos. Dispone de una
pared 14 formada por lo menos en parte por un material semi-
permeable. El conducto 16 comunica con el exterior del dis-
positivo y en respuesta a la acción osmótica libera la medi-
5 cación 20 al exterior del mismo. El dispositivo 10 puede
contener más de un conducto.

La cantidad de agente activo presente en los dispo-
sitivos que acabamos de describir es inicialmente superior
a la cantidad que puede ser disuelta en el fluido presente
10 en el interior del dispositivo. Bajo este estado físico,
(cuando la droga está en exceso), el dispositivo funciona-
rá osmóticamente para dar una velocidad de liberación de
orden esencialmente cero. La velocidad de liberación del
agente puede modificarse si se desea cubriendo por lo menos
15 una parte del material semipermeable con un material de
control del perfil de la velocidad.

El material de control del perfil de la velocidad
se desgasta en el ambiente y expone cantidades variables
de material semipermeable. Esto produce una variación en la
20 velocidad de entrada del fluido en el dispositivo y por lo
tanto de la velocidad de descarga del agente activo. El uso
de estos revestimientos de control del perfil de la veloci-
dad está descrito en la Figura 9, donde se muestra una sec-
ción transversal de un dispositivo 10. El dispositivo de la
25 Figura 9 es similar al de la Figura 3, con la adición de
los revestimientos modificadores del perfil de la velocidad.
El dispositivo 10 de la Figura 9 presenta las paredes 14,
18 y 19 que definen un compartimiento interno 15. Dentro
del compartimiento 15 está situado el agente activo 20 del
30 líquido 21. Las paredes 14 y 18 son semipermeables y si no

415568

- 20 -

- 5



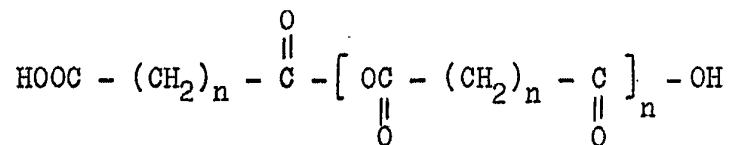
1 se recubren permitirían que el líquido externo procedente
del ambiente de uso las atravesara y pasara al compartimen-
to 15, liberando osmóticamente el agente 20.a través de un
pequeño conducto no mostrado. Las paredes 14 y 18 están cu-
5 biertas con los revestimientos 9 de control del perfil de
la velocidad. El revestimiento 9 está formado por materia-
les naturales o sintéticos que poseen propiedades de des-
gaste o erosión rápida o lenta y son impermeables al paso
de los fluidos externos. El revestimiento 9 sufre erosio-
10 nes en el ambiente por procedimientos tales como solubili-
zación, hidrólisis o similares. Diferentes zonas del mate-
rial semipermeable pueden ser cubiertas con diferentes re-
vestimientos de control del perfil de la velocidad, de ma-
nera que queden expuestas zonas variables de material semi-
15 permeable con la correspondiente variación en las velocida-
des de descarga de la droga.

Para que sean eficaces, los revestimientos modifi-
cadores del perfil de velocidad son impermeables al fluido
que atraviesa las paredes semipermeables. Una clase de mate-
20 riales adecuados como materiales de control del perfil de
la velocidad, de la máxima utilidad para las formas de do-
sificación oral de las drogas, son los revestimientos enté-
ricos que dan un perfil de velocidad de liberación prede-
terminado resistiendo a la acción de los fluidos del estóma-
25 go para impedir que el agua atravesase la pared, mientras
que se desintegran en el intestino permitiendo que el flui-
do entre en el dispositivo. Los revestimientos entéricos
adecuados para esta invención comprenden los materiales
30 digeribles por los enzimas del tracto intestinal y los ma-
teriales que contienen un poliácido ionizable, frecuente-



1 mente un polímero de cadena larga con grupos carboxilo io-
nizables y similares. Los materiales típicos para formar
revestimientos entéricos son la queratina, queratina sobre
sandéraca-tolú, copolímeros ternarios de estireno, ácido
5 metacrílico con el semiéster butílico del ácido maleico y
similares. Los revestimientos entéricos típicos están des-
critos en la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, de-
cimotercera edición, págs. 604-605, 1965, Mach Publishing
Co., Eaton, Penna (Estados Unidos).

10 El revestimiento 9 colocado sobre la pared semiper-
meable 14 también puede estar formado por un material de
perfil de liberación cronológico que se desgasta gradual-
mente a una velocidad predeterminada en fluidos ambientales,
exponiendo así la pared semipermeable al fluido circundan-
te. Ajustando el espesor del revestimiento, puede progra-
15 marse cualquier perfil de liberación deseado. Son materia-
les ilustrativos los que se disuelven lentamente en los
fluidos y los materiales de revestimiento que se hidroliz-
zan en los humores corporales, por ejemplo los anhídridos
de ácidos dibásicos poliméricos, esencialmente lineales, de
20 fórmula:



25 Otros revestimientos son los polímeros polianhídri-
dos de los ácidos sebácico y azelaico y los ácidos poli-
hidroxiacéticos.

30 El revestimiento 9 también puede estar constituído
por un poli(ácido carboxílico)hidrófobo con un promedio de
un hidrógeno ionizable por cada 8 a 22 átomos de carbono.

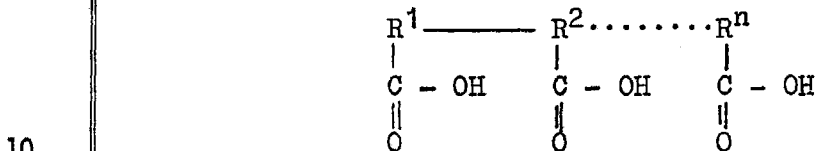
415568

- 22 -

15



1 Estos revestimientos poliácidos se desgastan mediante un
 proceso de ionización del hidrógeno carboxílico. Esta ero-
 sión o desgaste se extiende a lo largo de un prolongado pe-
 5 el prolongado periodo correspondiente. Los poli(ácidos car-
 boxílicos) ilustrativos útiles como revestimientos, son los
 poliácidos hidrófobos representados por la fórmula general:



donde los grupos R son radicales orgánicos seleccionados in-
 dependientemente para proporcionar, por término medio, de
 8 a 22 átomos de carbono totales por cada hidrógeno carbo-
 xílico. Las variaciones de esta relación dentro de este
 15 intervalo pueden producir modificaciones en las velocida-
 des de erosión de los revestimientos preparados a partir
 de estos ácidos poliméricos. Los radicales orgánicos repre-
 sentados por R^1 , R^2 , ... R^n pueden estar seleccionados entre
 los radicales hidrocarbonados y los radicales orgánicos que
 20 contienen heteroátomos. Los heteroátomos adecuados en los
 grupos R^1 , R^2 , ... R^n son oxígeno, nitrógeno, azufre y fós-
 foro así como otros heteroátomos.

Un grupo de materiales de revestimiento utilizado
 para recubrir el dispositivo dispensador osmótico de esta
 25 invención comprende los polímeros hidrófobos de un ácido
 seleccionado entre el ácido acrílico, los ácidos alquil-
 acrílicos inferiores de 4 a 6 átomos de carbono por uni-
 dad monomérica y el ácido maleico, ya sean solos o copoli-
 merizados con hasta unos 2 moles por mol de ácido de un
 30 grupo copolimerizable, olefínicamente insaturado, tal como



1 etileno o éteres alquil(inferior)vinílicos, de 1 a 4 átomos
de carbono, donde alrededor del 20 al 90 % de los grupos
ácido han sido esterificados con un alcohol de 1 a unos 10
5 átomos de carbono y donde la relación de átomos de carbono
totales a hidrógenos carboxílicos ácidos está comprendida
aproximadamente entre 9:1 y 20:1. Asimismo, también son re-
vestimientos adecuados los copolímeros hidrófobos parcial-
mente esterificados del ácido acrílico, ácido metacrílico
o ácido maleico con 0,2 a 1,5 moles por mol de ácido de
10 etileno o un éter alquil(inferior)vinílico (de 1 a 4 átomos
de carbono), en los que alrededor del 35 al 70 % de sus
grupos carboxílicos totales están esterificados con alcoho-
les inferiores de unos 3 a unos 10 átomos de carbono, pre-
sentando dichos copolímeros una relación de carbono a hi-
15 drógeno carboxílico ácido comprendida aproximadamente entre
10:1 y 15:1. Los revestimientos pueden ser además copolí-
meros hidrófobos de ácido maleico con alrededor de 1 mol
por mol de ácido maleico de etileno o éter metilvinílico,
teniendo dicho copolímero alrededor de la mitad de sus gru-
20 pos carboxílicos totales esterificados con un monoalcohol
inferior de 4 a 8 átomos de carbono, donde la relación de
carbono a hidrógeno carboxílico ácido tiene un valor com-
prendido entre 10:1 y 14:1 aproximadamente y similares.
Otros materiales retardantes son los ácidos grasos de 10
25 a 22 átomos de carbono, los alcoholes grasos de 14 a 30
átomos de carbono, los ésteres monoglicéricos, diglicerí-
licos o triglicéricos de los ácidos grasos de 10 a 22
átomos de carbono, silicona y derivados sustituidos de la
silicona y similares.
30 Estos revestimientos de control del perfil de la

415568

25



1 velocidad son especialmente eficaces con las formas de do-
sificación osmótica oral para drogas, como es el dispositi-
vo 10 de la Figura 10:

5 Como dispositivo para liberar la medicación a una
velocidad de orden cero a un ambiente previamente seleccio-
nado, el dispositivo 10 está adecuadamente adaptado a la
administración oral de una medicación. El dispositivo 10
10 está constituido por una pared 14, formada totalmente o por
lo menos en parte por una membrana formadora de una pelí-
cula semipermeable que rodea a la medicación. Un revesti-
miento 9 de espesor constante o variable, que se desgasta
o se disuelve en el tracto gastrointestinal, está apli-
cado sobre la pared semipermeable 14. El revestimiento 9
15 puede ser una capa entérica que no es desintegrada en el
estómago y queda disponible para su disolución en el tracto
intestinal superior. También puede ser un material que gra-
dual y continuamente se desgasta o se disuelve a medida que
el dispositivo atraviesa el tracto gastrointestinal. Un
20 conducto 16 libera la medicación al exterior del dispositi-
vo. El dispositivo 10 contiene por lo menos un conducto y
puede disponer de conductos adicionales para liberar la
misma cantidad de droga o más droga a diversos grados de
bombeo osmótico al huésped o al ambiente. En la Figura 11,
25 se observa un dispositivo 10 en sección abierta que ilus-
tra una pared biológicamente inerte 14, no tóxica, no di-
gerible y semipermeable, que rodea a la droga 20 y el con-
ducto 16. Sobre la pared 14 se encuentra un revestimiento 9
de control del perfil de liberación. La cantidad de droga
30 20 en el dispositivo osmótico, naturalmente, variará con
el huésped y con el periodo de tiempo que deba permanecer



- 415568

1 en el interior del huésped antes de ser descargada del organismo.

La invención será descrita además mediante los siguientes ejemplos.

5

EJEMPLO 1

10 Se manufactura un dispositivo osmótico de dispensación de droga prácticamente de acuerdo con las Figuras 2, 3 y 4. Su forma es elíptica y está constituido por dos paredes semipermeables externas (14 y 18 en las Figuras), fusionadas ambas a una pared central interna (19) con un área central que define un compartimiento para contener la droga. Un conducto de liberación de la droga (16) pasa desde el compartimiento interno al exterior del dispositivo.

15 En primer lugar se forma un material para las dos paredes semipermeables mezclando íntimamente una parte de éter de poliuretano (Estane^R 5714 de B.F. Goodrich Co.) con 3 partes de tetrahidrofurano y extendiendo una película de 0,25 mm de la mezcla sobre un papel de silicona desprendible. La película se seca al aire a la temperatura ambiente para dar un material con un espesor de 0,06 mm aproximadamente. De esta película se cortan dos paredes elípticas semipermeables para el dispositivo, cada una de ellas de unos 16 mm x 6,75 mm. A continuación se prepara un material para la pared central mezclando 20 partes de etileno/aceta-
20 to de vinilo, 80 partes de cloruro de metileno y 9,1 partes de laca azul y colando una película que al secarse tiene un espesor de 0,10 mm. Esta película se corta en un orificio de 0,5 mm de anchura en forma de elipse de 16 mm x
25 6,75 mm. La pared central se estratifica sobre una de las paredes semipermeables con un estratificador a vacío.
30



415568

1 Se dispersa una droga osmóticamente efectiva, solu-
ble en agua (0,25 g/cc), v.g. nitrato de pilocarpina, en
etileno/acetato de vinilo y se introduce en el compartimien-
to de la pared central. Sobre el anillo central se coloca
5 una sutura de seda porosa y la tercera pared se lamina so-
bre la sutura y el anillo central.

 Cuando este dispositivo se introduce en el ojo huma-
no, el agua del fluído de las lágrimas es inmediatamente
arrastrada por acción osmótica a través de la membrana semi-
10 permeable hasta el compartimiento central del dispositivo,
donde disuelve a la droga. A medida que entra más agua se
desarrolla rápidamente una presión osmótica que dispensa
la droga al exterior a lo largo de la sutura de seda porosa,
que define eficazmente un conducto desde el compartimien-
15 to central hasta el exterior del dispositivo. La velocidad
de liberación del nitrato de pilocarpina desde este dispo-
sitivo es una velocidad constante controlada de 30 µg/hora.

EJEMPLO 2

20 Se prepara un dispositivo osmótico de dispensación
para liberar osmóticamente el agente activo que en este
caso es cloruro potásico. (El cloruro potásico es útil como
droga pero también encuentra aplicación como agente para
limpiar el hielo y la nieve y como agente para ajustar la
fuerza iónica). Los cristales de cloruro potásico y un li-
25 gante son moldeados por compresión en forma de tabletas de
9,5 mm de diámetro y 500 mg. Las tabletas se recubren con
acetato de celulosa (Eastman Kodak E-320), utilizando un
aparato Wurster de suspensión en aire y una solución al 5 %
de polímero en dioxano. El espesor del revestimiento es al-
30 rededor de 0,25 mm. Se corta un conducto hasta el núcleo de

415568



1 cloruro potásico de cada tableta revestida, taladrando me-
cánicamente o mediante laser los revestimientos externos.
Los diámetros de los conductos oscilan entre 0,10 y 0,27 mm.

5 Cuando los dispositivos se introducen en un ambiente
de ensayo acuoso, embeben el agua a través de sus revesti-
mientos externos semipermeables. Este agua disuelve al agen-
te activo. La solución de agente activo es descargada bajo
la presión osmótica a una velocidad de 26 mg \pm 5 % de KCl
descargado por hora. Esta velocidad permanece constante du-
10 rante un periodo de tiempo prolongado, como muestra la Fi-
gura 11. La velocidad no depende del tamaño del conducto
dentro de la gama ensayada. Cuando en otros ensayos el tama-
ño del conducto se reduce a 0,0025 mm o menos o se aumenta
hasta 0,50 mm o más, se produce una liberación osmótica pe-
15 ro con frecuencia a velocidades que varían proporcionalmen-
te con el tamaño del conducto.

EJEMPLO 3

20 Se preparan unos dispositivos de acuerdo con el Ejem-
plo 2. Estos se pesan y se codifican por colores. Una se-
rie de ocho dispositivos codificados se administra a dos
perros a intervalos regulares de tiempo. Doce horas después
de haber administrado los primeros dispositivos, los perros
son sacrificados y los dispositivos son recuperados, enjua-
gados, secados y pesados. El peso de KCl liberado de cada
25 dispositivo está representado en la Figura 12. La velocidad
media de liberación de KCl es de 24,3 mg/hora, un valor que
concuera con el valor determinado en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4

30 Se comprimen porciones de 700 mg de fenobarbital
sódico en núcleos en forma de cápsula. Los núcleos se in-

415568



1 sertan en alambres de 0,4 mm de diámetro y después se recu-
bren por inmersión en una solución de acetato de celulosa
(Eastman Kodak E-376) en dioxano y se seca. El revestimien-
to seco de acetato de celulosa tiene un espesor de unos
5 0,28 mm. Se sacan los alambres para formar conductos con un
diámetro de 0,4 mm. Estos dispositivos liberan fenobarbital
por un mecanismo osmótico a velocidad constante. Cuando es-
tos dispositivos se introducen en un jugo gástrico simula-
do durante 2 horas y después en un jugo intestinal simulado
10 (como se describe en la obra The United States Pharmaco-
poeia, decimooctava revisión, págs. 1026 y 1027, 1970), se
observan unas velocidades de liberación independientes del
pH, como indica la Figura 13.

EJEMPLO 5

15 Se repite la preparación del dispositivo del Ejem-
plo 1. Después los dispositivos son sometidos a una trans-
formación adicional. Las paredes semipermeables se recubren
con un revestimiento de control del perfil de la velocidad
de liberación, impermeable al agua, de polímero hidrofóbico.

20 El revestimiento es el semiéster n-pentanólico de
un copolímero de etileno-anhídrido maleico.

25 El copolímero se prepara como sigue: se agitan 12,6 g
(0,10 equivalentes) de copolímero de etileno-anhídrido ma-
leico (Monsanto EMA, Grado 31) con 50 ml (0,6 moles) de al-
cohol n-pentílico, a 120-125°C, durante 7 horas. Se enfría
la solución y se añade cloruro de metileno para precipitar
el producto (volumen total: 3 litros). Se separa el precipi-
tado y se disuelve en 75 ml de acetona. La acetona se separa
para dar el producto polimérico que, por análisis, resulta
30 ser un semiéster pentílico de la forma ácida del anhídrido

-415568

- 29 -



1 copolimérico original.

Este polímero se disuelve en una cantidad mínima de acetona y se extiende sobre las paredes semipermeables de los dispositivos mediante una cuchilla, dejándolo secar.

5 Cuando el producto revestido se introduce en un ojo humano, inicialmente no se produce liberación de la droga desde el compartimiento interior ya que el revestimiento de control del perfil de la velocidad de liberación, que es impermeable al agua, impide el paso del agua a través de las paredes
10 semipermeables y por lo tanto no se establece ninguna presión osmótica ni bombeo osmótico de la droga. Sin embargo, el revestimiento de control del perfil es desgastable de manera que, después de un periodo inicial, las paredes semipermeables quedan expuestas al agua y comienza la dispensación osmótica controlada y prolongada de la droga.
15

EJEMPLO 6

Diversos dispositivos recubiertos de acetato de celulosa, preparados en el Ejemplo 2, reciben un revestimiento externo adicional. Este revestimiento es del tipo entérico que resiste a la acidez del estómago e impide la entrada de cualquier fluido al compartimiento y la liberación de la droga desde el dispositivo pero se desintegra en la alcalinidad del intestino y permite la liberación osmótica de la droga. Los revestimientos entéricos útiles que pueden
20 ser aplicados incluyen la queratina, alginato cálcico, goma laca y similares. El perfil de liberación para este dispositivo es primero el de un estado de no liberación en el estómago con un estado de liberación en el intestino después de la desintegración del revestimiento, como ilustra
25 la Figura 14.
30

415568



1976

1.

EJEMPLO 7

5

10

Un dispositivo osmótico de dispensación, por ejemplo como el del Ejemplo 1, con dos membranas semipermeables, se recubre solamente sobre una de las membranas con un revestimiento entérico de control del perfil de la velocidad de liberación de la droga (mezcla de goma laca y estearato de n-butilo). Cuando este dispositivo se administra por vía oral y pasa al estómago, la droga es osmóticamente liberada a una velocidad constante. Cuando el dispositivo pasa al intestino, el revestimiento entérico se desintegra exponiendo membrana semipermeable adicional y la velocidad de liberación osmótica aumenta proporcionalmente hasta un nuevo valor constante.

15

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

1. Un dispositivo osmótico para dispensar un agente útil a una velocidad controlada, durante un periodo de dispensación prolongado, cuyo dispositivo comprende:

25

una pared formada por un material semipermeable, estando caracterizado dicho material por mantener su integridad durante el periodo de dispensación, siendo permeable al paso del fluido externo contenido en el ambiente de uso y siendo sustancialmente impermeable al paso de agente activo, rodeando y definiendo esta pared un compartimiento;

un soluto osmóticamente efectivo que comprende un agente activo, presente dentro de dicho compartimiento;

por lo menos un pequeño conducto previamente definido, que comunica con el compartimiento y el exterior del

30

415568

-31 -



1 dispositivo para liberar el agente activo desde el dispositivo y

5 donde, cuando el dispositivo está situado en el ambiente de uso, el fluido externo procedente del ambiente de uso atraviesa el material semipermeable de la pared pasando al compartimiento, a una velocidad determinada por el gradiente de presión osmótica establecido a través de la membrana semipermeable y se genera una presión dentro del compartimiento que obliga al agente activo a atravesar el conducto y salir al ambiente de uso a una velocidad controlada y continua, durante un periodo de tiempo prolongado.

10 2. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, donde el agente es soluble en el fluido externo.

15 3. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, donde el agente contenido en el compartimiento está mezclado con un soluto orgánico o inorgánico que presenta un gradiente de presión osmótica frente al fluido ambiental externo.

20 4. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, donde el fluido externo es agua.

5. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, que contiene solamente un conducto único.

25 6. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, donde el agente se encuentra en el compartimiento en una cantidad superior a su solubilidad en el fluido externo del ambiente de uso.

7. El dispositivo osmótico según la Reivindicación 1, donde la composición liberada desde el dispositivo al ambiente de uso es un nutriente vegetal, un herbicida, un pesticida, un insecticida, un germicida, un fungicida o

[Handwritten signature]
30

415568

- 32 -



1 un algicida.

8. El dispositivo osmótico según la Reivindicación 1, donde el agente es una droga que produce un efecto fisiológico o farmacéutico cuando es liberado del dispositivo.

5 9. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 8, que está adaptado y estructurado como forma de dosificación oral para la administración de una droga al tracto gastrointestinal.

10 10. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 8, que es un dispositivo intrauterino adaptado para la liberación de la droga al útero.

11. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 8, que es un dispositivo ocular adaptado para su inserción en el fondo de saco del ojo.

15 12. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente un revestimiento de control del perfil de la velocidad de liberación, cubriendo por lo menos una parte del material semipermeable.

20 13. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 8, que comprende adicionalmente un revestimiento de control del perfil de la velocidad de liberación, cubriendo al menos una parte del material semipermeable.

25 14. El dispositivo osmótico de dosificación oral según la Reivindicación 9, que comprende adicionalmente un revestimiento entérico de control del perfil de la velocidad de liberación, cubriendo al menos una parte del material semipermeable.

15 15. El dispositivo osmótico de la Reivindicación 1, donde el material semipermeable está constituido por acetato de celulosa.

415568

13 OCT 1973



1

16. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN DISPOSITIVO OSMOTICO PARA DISPENSAR UN AGENTE UTIL A UNA VELOCIDAD CONTROLADA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y tres páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

10

Madrid, 5 de Junio de 1.973

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

415568



FIG.1

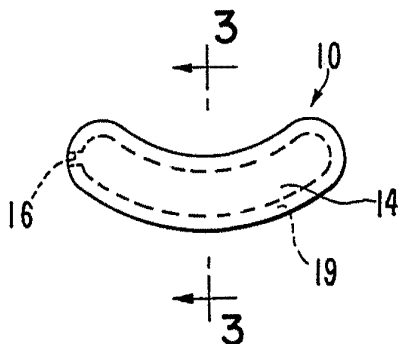
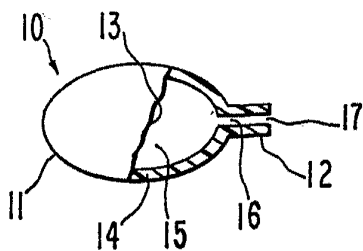


FIG.2

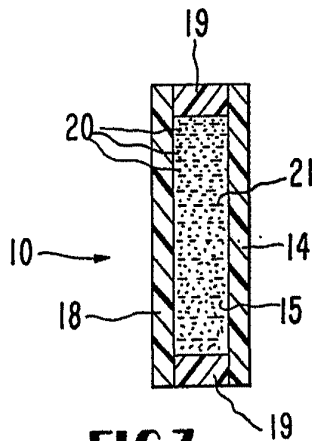
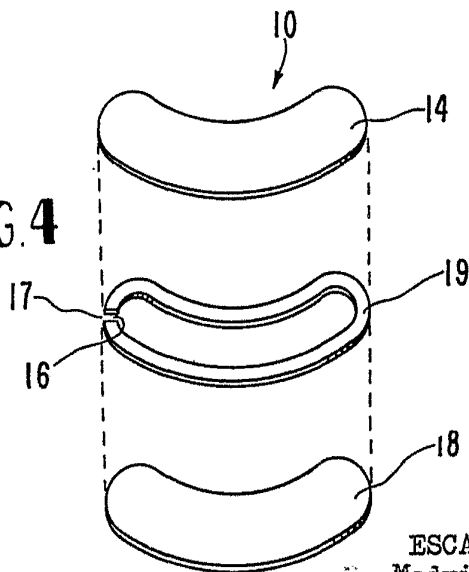


FIG.3

FIG.4



ESCALA VARIABLE
Madrid, 5 de junio 1973
BERNARDO UNGRIA

D. P.



415568



FIG.5

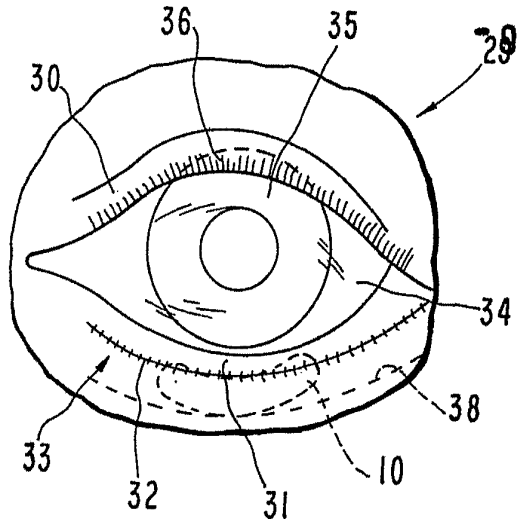
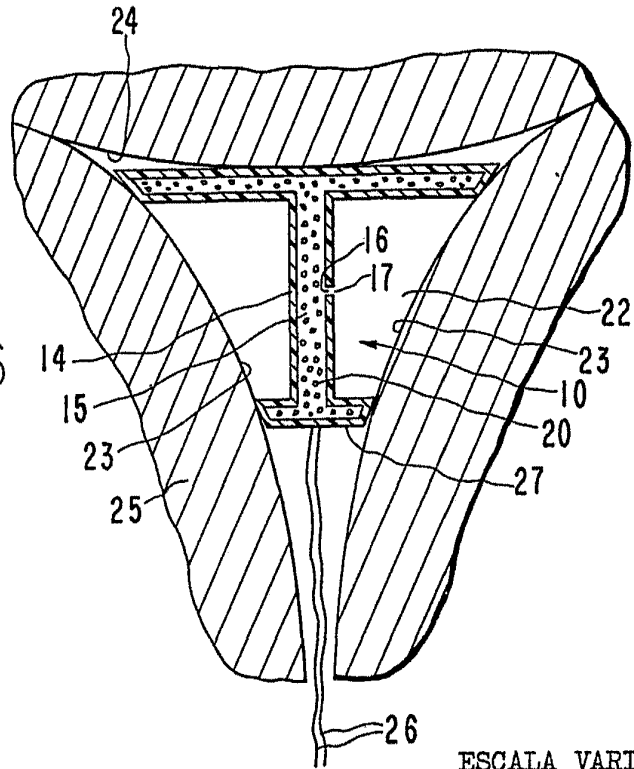


FIG.6



ESCALA VARIABLE
Madrid 5 de junio 1973
BERNARDO UNGRIA

P.P.

415 568

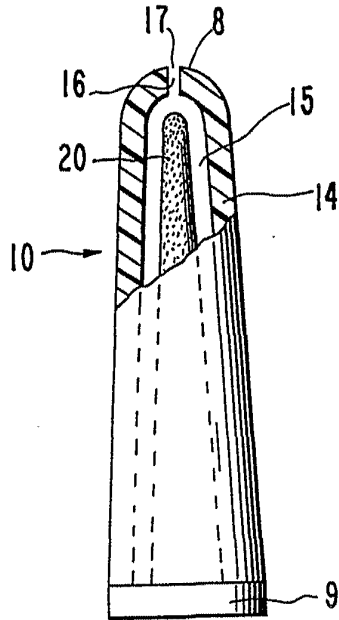


FIG. 7

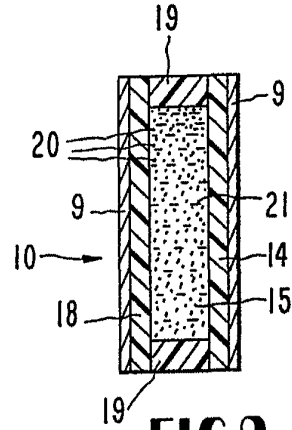


FIG. 9

FIG. 8

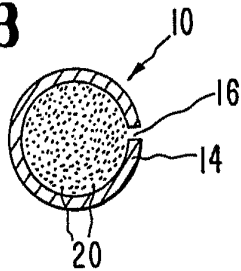
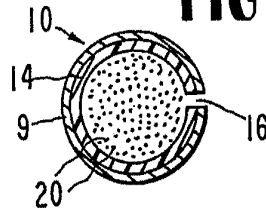


FIG. 10



ESCALA VARIABLE
Madrid 5 de junio 1973
BERNARDO UNGRIA

P.P.

415 568



FIG. II

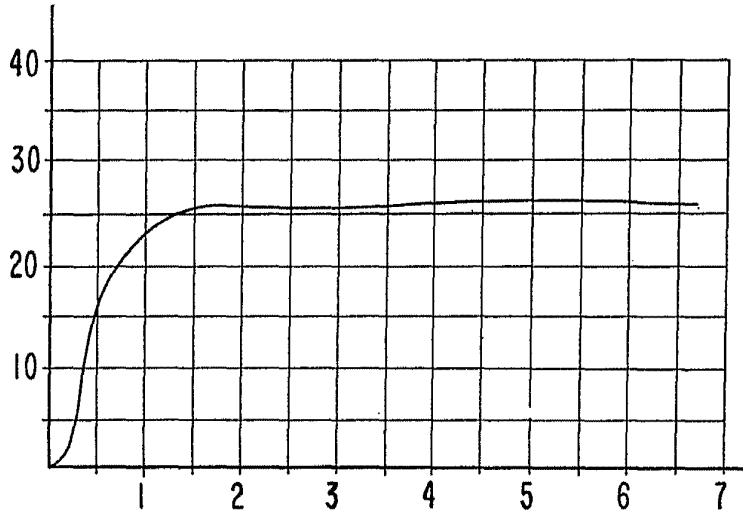
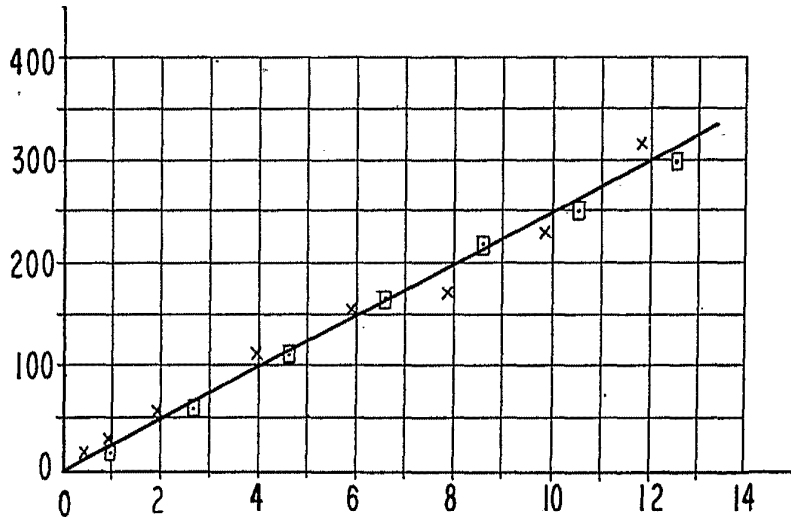


FIG. I2



ESCALA VARIABLE
Madrid, 5 de junio 1973
BERNARDO UNGRIA

D.P.

415563



FIG. 13

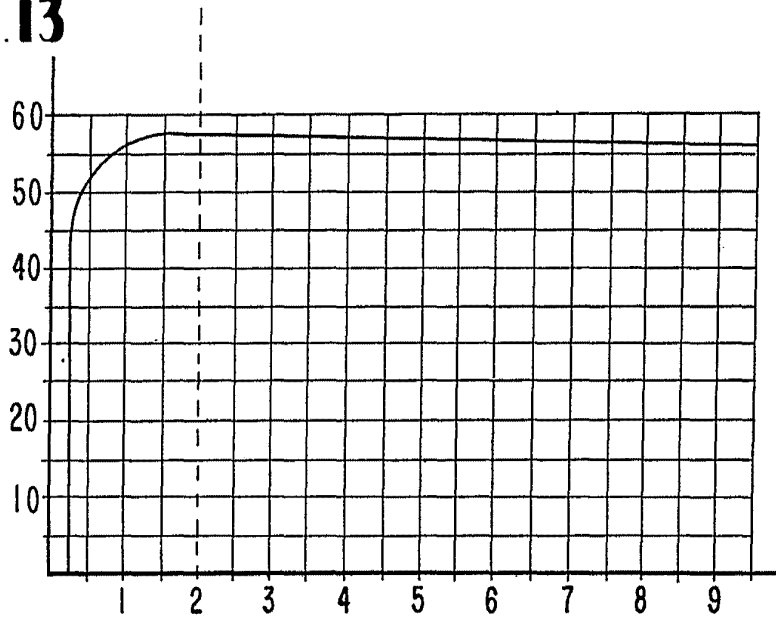
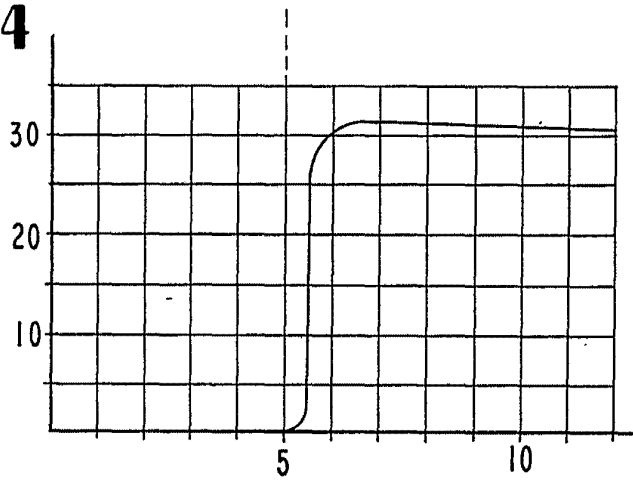


FIG. 14



ESCALA VARIABLE
Madrid, 5 de junio 1973
BERNARDO UNGRIA

P.P.