

Nº 425.644

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALZA CORPORATION

RESIDENCIA: 950 Page Mill Road, PALO ALTO,

California 94304, USA

ENUNCIADO: UN DISPOSITIVO PARA LIBERAR AGENTE AC
TIVO A UN MEDIO ACUOSO, CONTINUA Y SOS
TENIDAMENTE.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 354.359 del 25-4-1973

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Se describe un dispositivo para dispensar caudales controlados de agentes activos a ambientes acuosos. El dispositivo está constituido de una parte por pequeños depósitos de agente activo soluto, osmóticos y discretos, circundados y constituidos en un cuerpo unitario mediante 0,1 a 5 partes de un polímero semipermeable distensible-estallable. En uso, el agua procedente del ambiente acuoso entra primero en los depósitos más externos de agente activo, debido a una presión osmótica, y finalmente produce el estallido del polímero que circunda a dichos depósitos más externos, liberando con él el agente activo que contienen. Después el agua entra consecutivamente y hace estallar a los depósitos más internos para proporcionar una liberación sostenida de agente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

15 Esta invención se refiere a un dispositivo para liberar agentes activos, como drogas, continuamente y durante un período de tiempo prolongado a un ambiente acuoso, como los humores corporales, que actúa mediante un mecanismo de estallido osmótico, a un procedimiento para producir estos dispositivos y a un método para utilizar estos dispositivos para liberar agentes activos a los ambientes acuosos.

LA TECNICA ANTERIOR

25 Las formas de dosificación de agente activo de liberación continua o programada han empleado fundamentalmente uno de dos mecanismos de liberación: liberación por difusión o liberación por erosión. Con el mecanismo de liberación por difusión, el agente es dispersado en el seno de una matriz o circundado por una membrana a través de cuya matriz o mem-

30

1 brana el agente se difunde a una velocidad controlada. Esto
permite una liberación prolongada. Con el mecanismo de libe-
ración por erosión, el agente o bien está recubierto o bien
está ocluido dentro de una sustancia que es lenta y conti-
5 nuamente erosionada durante un prolongado periodo de tiempo.
A medida que la sustancia recubriente u ocluyente se erosio-
na, el agente es liberado.

Las formas de dosificación de liberación sostenida
que emplean un mecanismo de liberación por difusión tienen
10 el inconveniente de que con frecuencia son difíciles de fabri-
car y frecuentemente requieren una experimentación considera-
ble para seleccionar los materiales de construcción correc-
tos. Las formas de dosificación para liberación por erosión
presentan los problemas de no dar la velocidad de liberación
15 uniforme frecuentemente deseada y generalmente dan una dosis
inicial grande de agente al ser introducidas en el ambiente
acuoso.

Los dispositivos de dispensación de este invento
emplean un mecanismo de liberación diferente: un mecanismo
20 de estallido osmótico. La presión osmótica se ha empleado en
dispositivos de dispensación de la técnica anterior. Por ejem-
plo, en la patente estadounidense 3.732.865, concedida el 15
de Mayo de 1973 a Higuchi y Leeper, se describe un dispositi-
tivo en el que se emplea la presión osmótica para impulsar
25 un tabique móvil que continuamente obliga a un agente activo
a salir de un depósito. Las formas de liberación prolongadas
de esta invención emplean la presión osmótica de forma dife-
rente y no contienen ninguna parte móvil.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30 Esta invención proporciona un dispositivo para li-

1 berar agente activo a un ambiente acuoso continua y sostenida-
mente, caracterizado porque el dispositivo está constituido
por:

5 (a) una parte en peso de depósitos discretos de
agente activo, soluto y osmótico, con diámetros de 0,1 a
100 micras, dispersados en un cuerpo unitario, circundados por
el mismo y formando dicho cuerpo unitario mediante

10 (b) de 0,1 a 5 partes en peso de polímero que es
esencialmente impermeable al paso del agente activo, insolu-
ble en el medio acuoso por lo menos mientras el agente activo
está siendo liberado y permeable al paso del agua y tiene una
resistencia cohesiva que es superada por la capacidad de gene-
rar una presión osmótica de los depósitos individuales de agen-
te activo, soluto y osmótico,

15 con lo que cuando el dispositivo se coloca en un medio acuoso
el agua es embebida osmóticamente en los depósitos muy cerca
de la superficie exterior del dispositivo, generando con ello
una presión en su interior suficiente para hacer que el polí-
mero circundante se rompa y permita de esta forma la libera-
20 ción del agente activo que contiene y el acceso por el medio
acuoso a los depósitos más próximos siguientes y así sucesiva-
mente.

25 Esta invención también proporciona un procedimiento
para construir el dispositivo antes descrito, caracterizado
por:

30 (a) dispersar y circundar una parte en peso de de-
pósitos discretos de agente activo soluto osmótico, con diá-
metros de 0,1 a 100 micras, en 0,1 a 5 partes en peso de polí-
mero que es prácticamente impermeable al paso del agente acti-
vo, insoluble en el medio acuoso por lo menos mientras el agen-

1 te activo está siendo liberado y permeable al paso del agua
y tiene una resistencia cohesiva que es superada por la capa-
cidad de generación de presión osmótica de los depósitos in-
dividuales de agente activo solute osmótico y

5 (b) configurar la dispersión de (a) en un cuerpo
unitario con un tamaño y una forma adecuados para la introduc-
ción en dicho medio acuoso.

Esta invención proporciona además un método para
liberar un agente activo a un medio acuoso, caracterizado por
10 introducir el dispositivo antes descrito en dicho medio.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

En los dibujos que acompañan a esta memoria:

La Figura 1 es una sección ampliada de un dispo-
sitivo de dispensación de este invento;

15 Las Figuras 2 y 3 son secciones ampliadas del dis-
positivo de la Figura 1 después de dos periodos diferentes
de uso;

20 Los Gráficos A y B son fotomicrografías electróni-
cas de exploración de la estructura interna de un dispositi-
vo de dispensación de drogas de esta invención, tomadas res-
pectivamente antes y después de haber efectuado la dispensa-
ción de la droga;

25 La Figura 4 es una perspectiva ampliada, parcial-
mente abierta, de una realización elíptica de la invención
para liberar drogas al ojo;

La Figura 5 es una vista alzada de un ojo que ilus-
tra el uso de los dispositivos de la Figura 4;

30 La Figura 6 es una perspectiva parcialmente abier-
ta de una realización tubular celular del dispositivo de es-
ta invención;

1 Las Figuras 7 y 8 son vistas alzadas ampliadas de dos dispositivos de la invención para liberar drogas intrauterinamente;

5 La Figura 8 es una vista terminal del extremo expuesto de los dispositivos de las Figuras 7 y 9;

Las Figuras 10 y 11 son vistas alzadas y transversales de una realización sustancialmente ocluida de la invención;

10 Las Figuras 12 y 13 son vistas alzadas y transversales de otra realización de dispensación ocular de esta invención.

Siempre que sea posible, se utilizan números iguales para designar partes iguales en estas figuras.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

15 Refiriéndonos a la Figura 1, esta invención en una de sus realizaciones más fundamentales comprende una dosis o dispositivo de liberación controlado 10 que está constituido por una multiplicidad de depósitos discretos de agente activo 11 dispersados en una matriz 12. El material de la
20 matriz 12 rodea y circunda a los depósitos de agente activo y liga la multiplicidad de depósitos en el dispositivo unitario 10. El material de la matriz 12 es un material polimérico que es insoluble en el medio acuoso de uso, por lo menos durante el periodo de liberación del agente. Preferiblemente, y necesariamente en los dispositivos de dispensación
25 de drogas a pacientes, el material de la matriz 12 es atóxico. Inicialmente, la matriz 12 está prácticamente sin perforar de manera que no se pierde nada de agente por simple disolución (lixiviación). El material de la matriz 12 es semipermeable, es decir, es permeable al agua pero prácticamente
30

1 impermeable al contenido de los depósitos 11. El contenido de
los depósitos 11 comprende un soluto osmóticamente efectivo,
es decir, un compuesto tal como una sal que se disuelve en
5 agua para formar una solución que presenta una presión osmó-
tica contra un medio acuoso de uso a través de una barrera
permeable al agua pero impermeable al soluto. El propio agen-
te activo del depósito 11 puede ser el soluto osmóticamente
efectivo o bien un material soluto agregado, mezclado con el
agente, puede proporcionar la eficacia osmótica. Cuando el dis-
10 positivo 10 se coloca en un medio acuoso de uso, embebe agua
del medio. La Figura 2 describe el dispositivo 10 poco des-
pués de haber sido colocado en un medio acuoso. Como muestra
la Figura 2, al principio solamente los depósitos más exterior-
res, los depósitos 11A, absorben el agua embebida, en lugar de
15 absorber todos los depósitos el agua por igual. A medida que
el agua atraviesa la matriz 12 hasta los depósitos más exte-
riores 11A, mediante un mecanismo de acción osmótica, se gene-
ra una presión hidrostática en su interior. Cuando esta pre-
sión es superior a la resistencia cohesiva del material de la
20 matriz 12 que circunda a estos depósitos más exteriores, el ma-
terial se rompe, liberando el contenido de los depósitos al
medio acuoso, como ilustran los depósitos rotos 11B. Esta ro-
tura no solamente libera el contenido de los depósitos sino
que también abre un canal a través del cual el medio acuoso
25 puede moverse para llegar a los depósitos de droga más inte-
riores, ser osmóticamente embebido y producir el estallido de
aquéllos. Finalmente, se forma una red de material polimérico,
como muestra la Figura 3, y se llega a los depósitos más in-
ternos.

30

Es esencial emplear una multiplicidad sustancial de

1 depósitos si se quiere obtener una liberación continuada. Si
solamente hubiera un depósito, por ejemplo, su rotura causa-
ría la liberación instantánea de un solo impulso de todo el
5 contenido de agente. El número de depósitos es función de la
carga de agente del dispositivo y del tamaño de los depósitos.
En este aspecto, estos depósitos habitualmente tendrán un
diámetro de 0,1 a 100 micras aproximadamente y todavía mejor
de 5 a 50 micras.

10 La carga de depósitos, es decir, la proporción de
depósitos en el dispositivo, también es importante ya que de-
termina en parte las características de liberación del dispo-
sitivo o forma de dosificación. La carga de depósitos habitua-
mente será del 15 al 90 % en peso de depósitos, siendo toda-
15 vía más habitual una proporción del 20 al 70 % en peso de de-
pósitos. Si el dispositivo contiene más de alrededor del 85 %
en peso de polímero de la matriz (y, por lo tanto, menos del
15 % en peso de depósitos osmóticos), es probable que el es-
pesor y la resistencia cohesiva de los recubrimientos de po-
límico sean demasiado elevados para conseguir el estallido
20 osmótico deseado. Si el dispositivo contiene mucho menos del
10 % en peso de polímero, no habrá polímero suficiente para
circundar y aislar adecuadamente las partículas de agente
activo en depósitos separados discretos como los requeridos
por este método. Asimismo, el dispositivo resultante será de-
25 masiado débil para retener su configuración de cuerpo unita-
rio después de un vaciado sustancial por estallido de los de-
pósitos. La retención de la configuración de cuerpo unitario
es conveniente para permitir el control más preciso de la si-
tuación del dispositivo y la velocidad y posición de libera-
30 ción del agente.

1 La estructura interna crítica de un dispositivo ,
de acuerdo con esta invención es descrita además en los grá-
ficos A y B, que son fotomicrografías electrónicas de explo-
ración de la microestructura de un dispositivo de esta inven-
5 ción. El gráfico A muestra la estructura antes del uso y el
gráfico B muestra la estructura después de que ha tenido lu-
gar el estallido osmótico. El gráfico B, la zona A todavía
contiene droga. La zona B ha perdido su droga. Como ilustra
el gráfico B, la zona B no contiene partículas de droga. No
10 obstante, se mantiene la estructura unitaria.

Volviendo ahora a los componentes de este disposi-
tivo, en los mismos debe encontrarse presente un recubrimien-
to polimérico permeable al agua y estallable y unos depósitos
de agente activo osmóticamente efectivo. Estos componentes
15 serán descritos mejor por sus propiedades funcionales, como
ya se ha indicado.

Los materiales poliméricos típicos para formar la
matriz estallable osmóticamente semipermeable son los materia-
les conocidos en la técnica como membranas de ósmosis y de
20 ósmosis inversa tales como el acetato de celulosa no plasti-
ficado comercial, el acetato de celulosa plastificado, el
acetato de celulosa reforzado, el nitrato de celulosa con 11%
de nitrógeno, el diacetato de celulosa, el triacetato de ce-
lulosa, el acetato de ágar, el triacetato de amilosa, el ace-
25 tato de β -glucano, el triacetato de β -glucano, el acetato de
celulosa, el dimetilacetato de acetaldehído, el acetato-etil-
carbamato de celulosa, el acetato-ftalato de celulosa, el ace-
tato-metilcarbamato de celulosa, el acetato-succinato de ce-
lulosa, el acetato-dimetaminoacetato de celulosa, el acetato-
30 etilcarbonato de celulosa, el acetato-cloroacetato de celulo-

1 sa, el acetato-etiloxalato de celulosa, el acetato-metilsul-
fonato de celulosa, el acetato-butilsulfonato de celulosa, el
acetato-propionato de celulosa, el acetato-p-toluensulfonato
5 de celulosa, el triacetato de goma de algarroba, el acetato
de celulosa con hidroxietilcelulosa acetilada, los copolíme-
ros de etileno/acetato de vinilo hidroxilados y no hidroxila-
dos, el cloruro de polivinilo altamente plastificado, los ho-
mopolímeros y copolímeros de acetato de polivinilo, los poli-
ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico, los éteres
10 polivinil-alquílicos, el fluoruro de polivinilo, los policar-
bonatos, las membranas poliméricas que contienen nitrógeno
aromático y presentan permeabilidad al agua y un paso prácti-
camente nulo de soluto, las membranas de ósmosis preparadas
a partir de epóxidos poliméricos, las membranas de ósmosis
15 preparadas a partir de copolímeros de un óxido de alquileo y
un éter alquil-glicídico, los poliuretanos semipermeables,
el ácido poliglicólico o poliláctico semipermeables y sus de-
rivados, las membranas de polielectrolitos iónicamente asocia-
das y los derivados de poliestireno como poli(estirenosulfona-
20 to sódico) y poli(cloruro de vinilbenciltrimetilamonio). Los
copolímeros de etileno/acetato de vinilo, soles o mezclados con
otros materiales, son especialmente útiles para formar el ma-
terial de la matriz estallable. Entre los copolímeros de eti-
leno/acetato de vinilo se prefieren los que tienen un índice
25 de fluidez superior a unos 20 g/minuto y un contenido de ace-
tato de vinilo superior al 20 % aproximadamente, por ejemplo
del 20-45 %. Los materiales de matriz preferidos pueden ser
descritos además por sus permeabilidades al agua, sus resis-
tencias a la tracción y sus alargamientos máximos (que defi-
30 nen la resistencia cohesiva y de rotura del material). Se pre-

1 fieren como materiales de la matriz los materiales insolubles
en agua cuyas permeabilidades al agua son de aproximadamente:

$$2,5 \times 10^{-6} \text{ a } 2,5 \frac{\text{cc de agua.micras}}{\text{cm}^2.\text{hora.atmósfera}},$$

5 una resistencia a la tracción de 14 a 700 kg/cm²) más preferiblemente de 35 a 210 kg/cm²) y un alargamiento máximo de 10 a 2000 % (preferiblemente de 200 a 1700 %), mientras que al mismo tiempo posean un alto grado de impermeabilidad al contenido del depósito (la permeabilidad al contenido del depósito es inferior a

$$2,5 \times 10^{-9} \frac{\text{g de contenido de depósito.micras}}{\text{cm}^2.\text{hora.atmósfera}}).$$

15 Los depósitos osmóticamente efectivos de la invención contienen como mínimo o bien el agente activo soluble en agua (droga) o bien una mezcla íntima de un agente activo y un soluto adicional osmóticamente efectivo. El término "agente activo" en el sentido utilizado en esta memoria y en las reivindicaciones que la acompañan incluye cualquier compuesto, mezcla de compuestos, composición de materia o mezcla de composiciones que, cuando son dispensados, producen un resultado beneficioso y útil predeterminado. Los agentes activos pueden ser pesticidas, germicidas, biocidas, algicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas, antioxidantes, promotores del crecimiento de las plantas, inhibidores del crecimiento de las plantas, agentes preservativos, agentes tensoactivos, desinfectantes, agentes esterilizantes, catalizadores, reactivos químicos, agentes fermentantes, cosméticos, alimentos, nutrientes, suplementos alimenticios, drogas, vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de la fertilidad, promotores de la fertilidad, purificadores del aire, atenuadores de microorganismos y otros agentes similares que benefician

20

25

30

1 al hombre, animales, plantas o ambiente. El término "droga"
se entiende que define una clase preferida de agentes activos
y comprende cualquier compuesto químico o agente biológico
que pueda ser administrado a un paciente para favorecer la
5 diagnosis, el tratamiento o la prevención de una enfermedad
o para controlar o mejorar cualquier estado patológico o fi-
siológico. Las "drogas" incluyen, sin limitación, los hipnó-
ticos, sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, re-
lajantes musculares anticonvulsivos, analgésicos, agentes an-
10 ti-inflamatorios, anestésicos, antiespasmódicos, agentes an-
tiulcerosos, antimicrobianos, agentes normales, agentes car-
diovasculares, diuréticos y agentes anti-neoplásicos. La dro-
ga puede encontrarse en diversas formas, por ejemplo como me-
léculas sin carga, componentes de complejos moleculares, sa-
15 les farmacológicamente aceptables como el hidroccloruro, hi-
drobromuro, sulfito, fosfato, nitrato, borato, acetato, ma-
leato, tartrato y salicilato. En el caso de las drogas ácidas,
pueden emplearse sales de metales, aminas o cationes orgáni-
cos, por ejemplo amonio cuaternario. Además, también son ade-
20 cuados para emplear en esta invención los derivados sencillos
de la droga como ésteres, éteres y amidas.

Como se ha observado, el agente activo puede ser
"soluble en agua" o de "solubilidad limitada". Un agente "so-
25 luble en agua" es el que tiene una solubilidad en agua del
1 % en peso o mayor. Un agente de "solubilidad limitada" tie-
ne una solubilidad en agua inferior al 1 % en peso. Los agen-
tes solubles en agua (drogas) son por sí mismos potencialmen-
te efectivos en la ósmosis, ya que pueden generar un gradien-
te de actividad de agua entre el interior del depósito y el
30 medio acuoso que se encuentra fuera del dispositivo. Los agen-

1 tes solubles en agua típicos son, sin limitación, compuestos
orgánicos e inorgánicos. Las drogas típicas solubles en agua
son, sin limitación, el hidrocloreuro de efedrina, sulfato de
5 efedrina, hidroxianfetamina, hidrocloreuro de isoproterolol,
carbacol, hidrocloreuro de pilocarpina, nitrato de pilocarpina,
bromuro de demecario, yoduro de ecotiofato, salicilato
de fisostigmina, hidrocloreuro de propranolol, hidrocloreuro
de homatropina, metilbromuro de homatropina, nitrato de metas
10 copolamina, citrato de alverina, hidrocloreuro de clorfenoxa-
mina, pantotenato cálcico, bitartrato de epinfrina, succina-
to sódico de cloranfenicol, fosfato de hidrocortisona, succi-
nato sódico de hidrocortisona, sulfato de gentamicina, sulfa-
to de neomicina, fosfato sódico de prednisolona, hidrocloreu-
ro de tetraciclina y sulfato de polimixina, todos los cuales
15 presentan características de solubilidad y los hacen adecua-
dos para uso en los dispositivos de esta invención sin añadir
soluto osmótico, si se desea.

20 Puede utilizarse un agente (droga) que es insoluble
en agua en forma de un derivado que sea soluble en agua para
servir eficazmente como soluto osmóticamente efectivo. Al ser
liberado del dispositivo es convertido por los enzimas, hidro-
lizado por el pH corporal o por otro procedimiento a la forma
activa original.

25 Con un agente de "solubilidad limitada" (y opcional-
mente con agentes "solubles") se mezcla íntimamente con el
agente un soluto osmóticamente efectivo. En el caso de agen-
tes de "solubilidad limitada" esto permite que se genere una
presión osmótica adecuada. Con los agentes "solubles en agua",
30 permite un control más preciso de la presión osmótica genera-

1 da y, por lo tanto, un control más preciso de la velocidad de
liberación del agente. Estos solutos osmóticamente eficaces
agregados son las sales y los compuestos orgánicos e inorgá-
nicos solubles en agua, como sulfato magnésico, cloruro mag-
5 nésico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato potásico,
carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio, bicarbona-
to cálcico, sulfato sódico, sulfato cálcico, fosfato ácido
potásico, lactato cálcico, succinato magnésico, ácido tartá-
rico, urea, acetamida, cloruro de colina, hidratos de carbo-
10 no solubles como sorbitol, manitol, rafinosa, glucosa, saca-
rosa, lactosa y sus mezclas. Cuando se añade al agente un so-
luto osmóticamente efectivo, debe formar una mezcla íntima
con el agente. Los depósitos de agente son bastante pequeños
en este dispositivo. Cuando se requiere un soluto adicional,
15 cada depósito debe ser osmóticamente efectivo y por lo tan-
to debe contener agente y soluto adicional. Las drogas tí-
picas de "solubilidad limitada" que pueden ser dispensadas
mediante el uso de estos solutos osmóticos son las hormonas,
como las hormonas estrogénicas y progestacionales; los este-
20 reoides, como el alcohol o acetato de hidrocortisona y el ace-
tato de prednisona y otras drogas como bacitracina, yodo-
xuridina y catapres.

A los depósitos osmóticos pueden incorporarse otros
materiales, por ejemplo ligantes. Los materiales del depósi-
25 to pueden adoptar diversas formas tales como solución, dis-
persión, pasta, crema, partículas, gránulos, tabletas, emul-
siones, suspensiones y polvos. Generalmente, sin embargo, se
prefieren las formas sólidas o semisólidas porque son más
sencillas de fabricar y manipular.

30 El sencillo dispositivo de dispensación por "esta-

1 llido osmótico seriado" que ha sido descrito (dispositivo 10),
cuando se utiliza como dispositivo dispensador de drogas,
efrece muchas ventajas sobre las formas de dosificación de
5 drogas convencionales. Proporciona en un solo dispositivo que
necesita solamente una aplicación, una cantidad de droga su-
ficiente para un régimen terapéutico completo. Esta gran can-
tidad de droga puede ser administrada con seguridad de una
sola vez sin temor de una liberación accidental total por
10 punción del dispositivo. El dispositivo es sencillo y de cons-
trucción potencialmente barata. Es muy importante en una rea-
lización para la dispensación de drogas que el dispositivo
pueda ser empleado en cualquier medio corporal del paciente
que contenga agua, independientemente del pH del medio, de su
15 actividad enzimática, de la velocidad de renovación de los hu-
mores y de otras características. Con los dispositivos de ero-
sión y difusión de la técnica anterior, las variaciones en
las condiciones del medio, por ejemplo un cambio del pH del
medio, que pueden producirse si un dispositivo tiene que atra-
20 vesar el tracto gastrointestinal, producen importantes varia-
ciones en las características de liberación de la droga del
dispositivo.

Asimismo, los dispositivos de esta invención permiti-
ten que la liberación de la droga se prosiga durante periodos
prolongados de tiempo. La velocidad de dispensación puede ser
25 fácilmente ajustada variando las propiedades de resistencia y
de permeabilidad al agua de la matriz o polímero de la membra-
na o variando la eficacia osmótica del contenido del depósito
de droga.

Esta invención encuentra potencialmente aplicación
30 en la liberación de todas las drogas a todos los medios cor-

1 porales acuosos de un paciente. Aunque no se ha definido, expresa-
samente en lo que antecede, resultará evidente que un ambiente
te corporal acuoso puede ser cualquier tejido o cavidad cor-
5 poral que contenga un medio acuoso. Los ambientes corporales
acuosos típicos son los sacos del ojo, el tracto gastrointes-
tinal, la vagina e el útero, el tejido muscular o el sistema
circulatorio. Los dispositivos de esta invención pueden adop-
tar una amplia variedad de formas, tamaños y configuraciones
para la inserción, colocación e implantación o para la admi-
10 nistración a estos diferentes ambientes corporales acuosos,
como ya se sabe en la técnica.

En una realización preferida, la invención encuentra
aplicación como inserción ocular dispensadora de drogas. Una
15 inserción ocular típica es la mostrada en la Figura 4 como
dispositivo 60. El dispositivo 60 es ilustrado en configura-
ción elíptica y de tamaño ampliado. En la práctica, el dispo-
sitivo 60 será de un tamaño adecuado para su inserción y re-
tención en el fondo de saco superior e inferior del ojo, es de
20 cir, de 6 a 25 mm de longitud por 4 a 10 mm de anchura por
100-750 micras de espesor y también puede adoptar cualquier
forma conducente a esta inserción y retención. Estas coloca-
ciones están ilustradas esquemáticamente en la Figura 5.

En la Figura 5 se encuentran dos dispositivos 60
25 oculares elípticos de estallido osmótico de esta invención,
colocados para administrar la droga al ojo 70. El ojo 70 está
constituído por un párpado superior 71 y un párpado inferior
72, y el globo del ojo 73 cubierto en la mayor parte de su
área posterior por una esclera 34 y en su área central por una
30 córnea 35. Los párpados 71 y 72 están forrados con una membra-
na epitelial o conjuntiva palpebral, no mostrada, y la esclera

1 ra 74 está forrada con una conjuntiva bulbar que cubre la su-
perficie expuesta del globo del ojo 73. La córnea 75 está cu-
bierta con una membrana epitelial transparente, no mostrada
en la Figura 5. La porción de la conjuntiva palpebral que fo-
5 rra el párpado superior 71 y la porción subyacente de la con-
juntiva bulbar definen un fondo de saco superior, mostrado
por la línea de puntos 76, mientras que la porción de la con-
juntiva palpebral que forra el párpado inferior 72 y la por-
ción subyacente de la conjuntiva bulbar define un fondo de sa-
10 co inferior, mostrado por la línea de puntos 77 en la Figura
5. El nuevo dispositivo 60 de dispensación osmótica de la dro-
ga de esta invención está diseñado para ser insertado en el
fondo de saco 76 de la conjuntiva entre la esclera 74 del glo-
bo del ojo 73 y el párpado superior 71 o en el fondo de saco
15 77 de la conjuntiva situado entre la esclera 74 del globo del
ojo 73 y el párpado inferior 32, para ser mantenido en gene-
ral en la posición de administración de la droga por la pre-
sión natural del párpado respectivo. El dispositivo 60 com-
prende una matriz semipermeable 12 en cuyo seno están disper-
20 sados una multiplicidad de depósitos osmóticos discretos 11
conteniendo la droga. Las drogas en los depósitos osmóticos
pueden ser drogas oculares solubles en agua, ópticamente acti-
vas, como las sales de pilocarpina (por ejemplo, el nitrato
y el hidrocloreuro) o drogas de solubilidad limitada como el
25 acetato de hidrocortisona relativamente inactivo osmóticamen-
te, en combinación íntima con un soluto osmótico adicional co-
mo se ha descrito anteriormente. Los sacos oculares proporcio-
nan un ambiente acuoso adecuado para que el dispositivo 60
opere. Los fluidos lacrimales presentes en los sacos oculares
30 contienen agua que es embebida a través de la matriz 12 del

1 polímero semipermeable por un mecanismo de impulsión osmótica y produce una presión dentro de los depósitos de droga osmóticos más exteriores. Esta presión hace estallar consecutivamente las cubiertas que rodean a los depósitos externos, libera la droga de los depósitos y da acceso a los humores lacrimales a los depósitos adyacentes. El resultado externo de este estallido osmótico seriado es una dispensación continua mantenida de droga al ojo, proseguida durante un periodo prolongado de tiempo.

10 La forma y el tamaño del dispositivo dispensador son factores que desempeñan un papel en la velocidad a la cual el agente es liberado del dispositivo. El mecanismo de liberación por estallido osmótico, como ha sido descrito, implica la liberación del agente desde una superficie o frente de estallido osmótico que migra hacia adentro. La velocidad de liberación es función del área de esta superficie o frente. Un dispositivo de dispensación de droga de la configuración del dispositivo 60, por su relativa delgadez, es esencialmente un dispositivo bidimensional. Así, a medida que libera droga, la superficie presente será prácticamente constante. Suponiendo que la distribución de los depósitos de droga 11 en el seno de la matriz 12 es uniforme, esta superficie constante dará lugar a una velocidad relativamente uniforme de dispensación de la droga.

25 Se presenta una situación diferente con un dispositivo de dispensación esférico de esta invención, como el que puede ser empleado en la liberación de fertilizantes u otros agentes bioactivos o en la liberación de drogas al tracto gastrointestinal o como implantación. A medida que un dispositivo esférico va siendo desgastado, el frente de estallido

1 osmótico migra hacia el interior. El radio del frente esférico disminuye a velocidad constante, es decir:

$$\text{Radio} = \text{Radio}_{\text{inicial}} - [K \cdot \text{tiempo}],$$

5 donde K es una constante. La superficie de estallido osmótico, en este caso $4\pi \cdot \text{radio}^2$, disminuye proporcionalmente al cuadrado del tiempo de uso. La velocidad de liberación del agente, al estar relacionada con el área de la superficie de estallido, en correspondencia disminuye bruscamente con el tiempo. Si se desea tener una velocidad de liberación constante (es decir, una velocidad de liberación del agente que no varíe en función del tiempo, es decir una velocidad de orden cero en función del tiempo, $\text{velocidad} = K \cdot t^0$), es esencial presentar una superficie constante de liberación de la droga (a no ser, naturalmente, que se provea un gradiente de concentración del agente en el dispositivo para compensar la variación del área de estallido). Como ilustra el dispositivo 60, una forma de conseguir un dispositivo de superficie constante es fabricar un dispositivo prácticamente bidimensional, es decir, que tiene una de sus dimensiones (el espesor) de un valor inferior a la décima parte de las otras dimensiones (longitud y anchura). Esta configuración es útil para liberar drogas a una velocidad constante durante periodos de tiempo de aproximadamente una hora hasta varios días o semanas, por ejemplo 20 días.

25 Debido a la pequeña distancia (espesor) a través de la cual se mueve el frente de estallido osmótico durante el uso de un dispositivo como el 60, la velocidad de movimiento del frente debe ser muy baja, especialmente cuando la dispensación ha de ser sustancialmente prolongada. Este lento movimiento del frente potencialmente está expuesto a per-

30

1 turbaciones indebidas. Una configuración del dispositivo de
esta invención que conduce a la presentación de un área uni-
forme para el estallido osmótico sin los inconvenientes pe-
5 80 de la Figura 6. El dispositivo 80 comprende un núcleo ex-
teriorizado 81, es decir, un núcleo con una porción de su su-
perficie expuesta al exterior del dispositivo y el resto de
su superficie cubierta con una membrana o recubrimiento 82.
El núcleo 81 está constituido por una multiplicidad de de-
10 pósitos 11 de agente osmótico dispersados y circundados por
una matriz 12. Los depósitos 11 y la matriz 12 actúan en com-
binación para dispersar agentes a través de las zonas expues-
tas del núcleo 81 por el mecanismo de "estallido osmótico"
descrito al hacer referencia a las Figuras 1, 2 y 3. La mem-
15 brana o recubrimiento 82 es un material prácticamente imper-
meable al paso del contenido de los depósitos 11 pero tam-
bién impermeable al ambiente acuoso de uso. Con el dispositi-
vo 80, el ambiente acuoso de uso entra en el núcleo práctica-
mente a través de los dos extremos abiertos del dispositivo,
20 el estallido osmótico se produce en dos frentes que se mue-
ven desde los extremos abiertos hacia el interior a medida
que el dispositivo es utilizado. El área de los frentes de
estallido osmótico permanece prácticamente constante a medida
que se mueven a través del dispositivo 80. El dispositivo 80
25 es de fabricación sencilla. Puede extruirse un largo tubo de
membrana o recubrimiento 82, llenado con el núcleo 81 y cortado
en trozos de longitud adecuada. Un dispositivo tan sencillo y
económico como el 80 puede ser utilizado para dispensar una
30 amplia gama de agentes no medicamentosos de bajo precio.

El dispositivo de dispensación de agente por estalli

1 do osmótico de esta invención encuentra además una realiza-
ción preferida como dispositivos intrauterinos dispensadores
de medicamentos. Las Figuras 7 y 9 ilustran los dispositivos
de esta invención en dos de las muchas formas admitidas por
5 la técnica que puede adoptar un dispositivo retentivo uteri-
no. El dispositivo 90 de la Figura 7 tiene forma de lazo de
forma y tamaño adecuados para su inserción a través del cer-
vix en el útero. El dispositivo 110 de la Figura 9 es un
dispositivo en forma de "T" también de forma y tamaño adecua-
dos para su colocación uterina. El dispositivo 90 tiene una
10 estructura similar a la del dispositivo 80. Como muestra la
Figura 8 (una vista de un extremo del dispositivo 90), el dis-
positivo 90 comprende un núcleo 81 al que está ligado una cu-
bierta exterior 82. El núcleo 81 comprende una matriz de es-
tallido osmótico que contiene depósitos de droga osmóticamen-
te efectiva de acuerdo con esta invención. Estos detalles no
15 están mostrados en la Figura 8. La cubierta 82 es impermea-
ble al contenido de los depósitos de droga y al humor ute-
rino acuoso que entra en el dispositivo 90 y la liberación
de la droga osmótica se realiza a través de los dos extremos
abiertos, cada uno de los cuales expone el núcleo interno al
20 medio acuoso. Como ilustra el dispositivo 110 de la Figura 9,
naturalmente no es necesario que ambos extremos de este dispo-
sitivo estén abiertos para exponer el núcleo. En el dispositi-
vo 110, el dispositivo 80 cubierto es fijado a una barra trans-
versal III para formar una "T". Los depósitos de droga están
25 presentes dentro del dispositivo 80. El contenido de estos
depósitos es liberado consecutivamente por el estallido osmó-
tico a medida que los humores uterinos entran en el extremo
inferior del brazo axial del dispositivo 110 y producen el es-

30

1 tallido osmótico. Los dispositivos 90-o 110 proporcionan una
liberación de la droga que es continua y prolongada. También
se produce a una velocidad prácticamente constante. Como la
5 trayectoria que deben recorrer los frentes de erosión es re-
lativamente larga (la longitud del dispositivo 90, por ejem-
plo), puede emplearse una velocidad razonablemente rápida
(y por lo tanto menos sensible) de movimiento del frente, in-
cluso durante periodos de tiempo muy prolongados tales como
un año o más. Así, mientras los dispositivos intrauterinos
10 de esta invención pueden ser utilizados para la administra-
ción a plazo relativamente corto de drogas al útero, por ejem-
plo la administración de 0,5 a 7 días de un antibiótico o con-
trairritante, también pueden ser utilizados para la dispensa-
ción de drogas al útero durante periodos prolongados de tiem-
15 po, tales como un año o más. En esta última aplicación, en-
cuentran una utilidad preferida en la dispensación de horme-
nas progestativas, hormonas estrogénicas y agentes hormonales
antifertilizantes durante periodos preferiblemente comprendi-
dos entre unos 2 meses y 2 años. Estas hormonas generalmente
20 no son solubles en agua y, por lo tanto, como ya se ha indica-
do, en general será necesario mezclar íntimamente un soluto
osmótico con los depósitos de hormona contenidos en los dis-
positivos.

25 Los dispositivos 90 y 110 son nada más que dos de
las muchas formas posibles que puede adoptar el dispositivo
de esta invención para uso en el útero. Otras formas adecua-
das están catalogadas en el texto Intrauterine Contraceptive
Devices, escrito por Shubeck y colaboradores y publicado en
30 1971 por Massachusetts Institute of Technology, cuyo texto se
incorpora aquí a título de referencia.

1 En la descripción de los dispositivos 80, 90 y 110,
se ha hecho referencia a sus paredes externas impermeables al
medio acuoso o membranas de barrera. Más exactamente, las bue
5 nas membranas de barrera presentan una permeabilidad al agua
de:

$$2,5 \times 10^{-9} \frac{\text{cc.micras}}{\text{cm}^2.\text{hora.atmósferas}}$$

10 Los materiales que cumplen este criterio son los po-
límeros como polietileno, cloruro de polivinilideno, cloruro
de polivinilo, caucho natural, caucho de silicona, poli-iso-
prene, polibutadieno, copolímeros de estireno/butadieno, cau-
chos de etileno/propileno y polímeros de tetrafluoretileno.
Estas membranas o paredes deben carecer de perforaciones y de-
ben ser suficientemente gruesas para no ser perforadas por el
15 hinchamiento o estallido osmótico que tiene lugar dentro del
núcleo del dispositivo.

20 Con los dispositivos indicados en las Figuras 1 a 3
y 4 a 9, se obtiene una velocidad decreciente o constante de
liberación del agente. Una realización de este dispositivo es
demostrada en las Figuras 10 y 11 como dispositivo 120. La
Figura 10 es una vista alzada del dispositivo 110 mientras
que la Figura 11 es una vista transversal del mismo dispositi-
vo. El dispositivo 120 contiene un núcleo 81 de estallido os-
mótico que contiene el depósito de agente, con una sección
25 esencialmente trapezoidal. El dispositivo 120 contiene un agen-
te y una pared externa 121 impermeable al medio acuoso que ro-
dea la parte superior, el fondo y todos los lados excepto uno
del núcleo 81. El núcleo 81 queda expuesto en la apertura 122.

30 En uso, los humores procedentes del medio acuoso ini-
cialmente entran en contacto con el núcleo 81 en la apertura
122. El estallido osmótico inicialmente se produce (a t^0) en

1 esta apertura. El frente de estallido se mueve hacia el inte-
rier con el tiempo, respectivamente a los tiempos consecu-
tivos t_1 , t_2 , t_3 y t_4 , alcanzando los puntos en el núcleo
5 indicados por las líneas de puntos de la Figura II. La anchu-
ra del frente de estallido aumenta a medida que se mueve ha-
cia adentro. Como el frente continúa moviéndose a una veloci-
dad relativamente constante, esto significa que son liberadas
cantidades crecientes de agente y que la velocidad de libera-
ción aumenta.

10 Pueden utilizarse otras numerosas técnicas para va-
riar los diagramas temporales de liberación del agente con
los dispositivos de esta invención. Por ejemplo, si en lugar
de distribuir uniformemente unos depósitos con un contenido
uniforme de agente a través de la matriz estallable, se hace
15 variar el número o el contenido de agente de los depósitos
dentro de una matriz individual, se producirá una velocidad
de liberación que aumentará y/o disminuirá con el tiempo.
Asimismo, puede incorporarse más de un agente a un dispositi-
vo en lugares diferentes de manera que se administre una mul-
tiplicidad de agentes distintos a tiempos diferentes.

20 La invención será descrita además haciendo referen-
cia a los siguientes ejemplos, que se dan para ilustrar la
práctica de la invención y no para limitar su alcance.

EJEMPLO 1

25 Se prepara y ensaya de la siguiente manera un dis-
positivo de dispensación por "estallido osmótico" para la li-
beración prolongada de droga (nitrato de pilocarpina) al ojo:

30 a) Preparación del material de estallido osmótico.
Se mezclan 7 g de nitrato de pilocarpina micronizado con 3 g
de un copolímero de etileno/acetato de vinilo (Elvac 40 de

1 Du Pont) conteniendo alrededor de 40 % de acetato de vinilo
y con un índice de fluidez de 45-70 g/minuto (por el método
ASTM D 1238, modificado). Este copolímero tiene una resisten-
cia a la tracción de aproximadamente 42-49 kg/cm² y un alar-
8 gamiento a la ruptura de 1400-1500 %. Es semipermeable, sien-
de impermeable al nitrato de pilocarpina pero permeable al
agua. El nitrato de pilocarpina es un material "soluble en
agua" (con una solubilidad en agua del 25 % aproximadamente)
y funciona como soluto osmóticamente efectivo. Las partícu-
10 las de nitrato de pilocarpina tienen por término medio un
diámetro de unas 40 micras. Esta mezcla se calienta a 120°C
y se cuele formando una película de 580 micras de espesor.

b) Producción de inserciones oculares. De la pelí-
cula de 580 micras de espesor se cortan diversos discos de
15 6 mm, de tamaño adecuado para su instalación en el saco del
ojo. Estos discos tienen una superficie de 66 mm².

c) Ensayo de las inserciones. Las inserciones se co-
locan en un medio acuoso ocular simulado. Los depósitos de
droga más externos embeben agua, se hinchan y estallan sus
20 membranas circundantes, liberando su droga y exponiendo los
depósitos más internos. La cantidad de droga liberada se de-
termina mediante un espectrómetro de ultravioleta a una lon-
gitud de onda de 215 nanómetros. Comienza a observarse una
25 liberación relativamente rápida del nitrato de pilocarpina.
La liberación continúa durante unas 22 horas a una velocidad
que disminuye gradualmente desde un valor inicial de 400 mi-
crogramos por hora hasta unos 250 microgramos por hora al ca-
bo de 22 horas. Transcurridas estas 22 horas, la velocidad
de liberación disminuye rápidamente. Las comparaciones micros-
30 cópicas y macroscópicas de los dispositivos antes y después

1 de su uso indican que retienen su configuración unitaria pero
liberan la droga por estallido osmótico de la membrana que
circunda a los depósitos de droga. Los Gráficos A y B son
5 electrofotomicrografías de este material de matriz conteniendo
la droga, tomadas antes y después de la liberación de la
droga respectivamente, que muestran el efecto de la liberación
por estallido osmótico.

EJEMPLO 2

10 Se prepara un dispositivo dispensador de droga ocular por "estallido osmótico", parcialmente circundado.

15 Primeramente se corta una tira de 2500 micras de anchura por unos 20 cm de longitud de la matriz osmótica de copolímero de etileno/acetato de vinilo y nitrato de pilocarpina de 580 micras de espesor, preparada en el Ejemplo 1. Esta tira se estratifica después entre dos láminas de 75 micras de un material polimérico transparente e impermeable al agua y a la droga. Mediante un troquel se cortan unas inserciones oculares elípticas del estratificado montado sobre la matriz circundada. Las inserciones tienen unos ejes de 6 mm
20 x 13 mm y llevan una tira de 13 mm de longitud, 2500 micras de anchura y 580 micras de espesor que corre a través de su centro. Solamente están expuestos los extremos de la matriz de 580 x 2500 micras. Las Figuras 12 y 13 son unas vistas
25 alzada y transversal de este dispositivo, mostrando el dispositivo 140 la matriz interna 142 y la cubierta parcial estratificada externa 141.

30 Una de estas inserciones se coloca en un medio ocular simulado. El nitrato de pilocarpina es liberado a una velocidad controlada continua por estallido osmótico. El examen visual de los dispositivos indica que el estallido

1 está teniendo lugar a lo largo de un frente que migra gradual-
mente, ya que las áreas que contienen droga son blancas y opa-
cas y las áreas de matriz utilizada son translúcidas.

5 - Durante los dos primeros días, la liberación des-
ciende desde unos 75 microgramos/hora a unos 50 microgramos/
hora. Durante 6 días adicionales, la velocidad de liberación
de la droga está comprendida aproximadamente entre 50 y 40
microgramos por hora. Al cabo de unas 200 horas de ensayo to-
tal, el contenido en droga se ha agotado prácticamente y la
10 velocidad de liberación de la droga va descendiendo hasta ce-
ro microgramos/hora.

EJEMPLOS 3 a 6

15 Para demostrar la falta de sensibilidad a las con-
diciones ambientales de los dispositivos de liberación con-
trolada de esta invención, un dispositivo preparado como en
el Ejemplo 2 se introduce en un medio acuoso ácido (pH 4),
otro en un medio acuoso alcalino (pH 9), otro en un medio
acuoso a 3°C y otro en una muestra de aguas residuales de la-
boratorio. Incluso bajo estas condiciones, todos los dispo-
sitivos continúan liberando agente activo prácticamente de
20 la misma forma descrita en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 7

25 Se fabrica un sistema de liberación continua tubu-
lar como sigue:

Se muelen finamente 80 partes de fertilizante fos-
fato amónico monobásico hasta un tamaño medio de partículas
de 40 micras.

30 Se mezclan con el fertilizante 10 partes de cloru-
ro de polivinilo (Geon 103), 10 partes de plastificante
(Santicizer 334) y 162 partes de tetrahidrofurano y la mezcla

1 se extruye a través de un troquel de 0,6 cm para dar una va-
rilla continua que se seca instantáneamente para separar el
tetrahidrofurano. Esta varilla se recubre por pulverización
5 con un espesor de 25 micras de un recubrimiento impermeable
al agua y al fertilizante y después se corta en trozos de
1,25 cm de longitud. Estos trozos se ensayan después en un
medio acuoso y se encuentra que embeben el agua osmóticamente
a través de los extremos abiertos (cortados) de las piezas
y que liberan gradualmente durante un periodo de varias horas
10 el fertilizante que contienen.

Quando se incorporan a un terreno artificialmente
irrigado, estas piezas embeben osmóticamente el agua a cada
irrigación y liberan el fertilizante durante todo el periodo
de irrigación.

15

EJEMPLOS 8 y 9

20

Se mezclan 40 g de progesterona (partículas de 10
micras) con 40 g de bicarbonato sódico (partículas de 10 mi-
cras). La progesterona y el bicarbonato sódico se mezclan en-
tre sí en una mezcladora en seco del tipo V durante 24 horas.
La mezcla de droga y bicarbonato se agrega a 20 g de Elvax
40 en una mezcladora pequeña cerrada y se mezcla con calenta-
miento durante unos 30 minutos. Después de mezclar, la masa
fundida íntimamente combinada se extruye formando un tubo de
polietileno de 1,8 mm de diámetro interno. Un trozo de 6 cm
25 de longitud de este tubo se cierra herméticamente por uno de
sus extremos y se dobla en caliente formando un lazo de acuer-
do con la Figura 7. Se emplea un trozo de 3,5 cm de longitud
como barra central de un dispositivo en forma de "T", pegándo-
lo a una barra transversal de polietileno sólido de acuerdo
30 con la Figura 8. Cuando se introducen en el útero humano, es-

1 tos dispositivos liberan progesterona a una velocidad de
unos 50 microgramos/día. El dispositivo en forma de lazo de
6 cm de longitud mantiene esta velocidad de liberación duran-
te unos 2 años; el dispositivo en forma de "T" durante un
5 año aproximadamente. Después de estos periodos, la velocidad
de liberación disminuye.

EJEMPLO 10

Se mezclan 3 g de Elvax 40 con 27 g de tetrahidro-
furano para obtener una solución homogénea. En esta solu-
10 ción de polímero se mezclan 7 g de trietilentiofosforamida
(partículas de 40 micras). Se cuele la mezcla de droga/polí-
mero/disolvente y se elimina el disolvente para obtener unas
láminas secas de 750 micras de espesor. Las láminas de polí-
mero/droga se cortan en tiras de 2,4 mm de anchura que pos-
15 teriormente son estratificadas entre dos láminas de 100 mi-
cras de espesor de un material polimérico impermeable a la
droga y al agua. Mediante un troquel se cortan unos disposi-
tivos elípticos del estratificado que monta sobre la matriz
circundada. Los dispositivos, de 13 mm de longitud y 6 mm de
20 anchura, llevan una tira de 2,4 mm de anchura y 750 micras
de espesor de la matriz que corre a través del centro del eje
principal. Solamente los extremos de la matriz están expuestos.

El dispositivo es implantado quirúrgicamente, di-
rectamente en el punto de desarrollo cancerígeno. A medida
25 que los humores corporales son embebidos por la matriz ex-
puesta, el dispositivo comienza a liberar trietilentiofosfo-
ramida a una velocidad constante de unos 2 mg/día. Al cabo de
10 días, la droga está consumida y el dispositivo puede ser
30 retirado.

1

EJEMPLO 11

Se repite el experimento del Ejemplo 1 con la variación de que, en lugar de 7 g de nitrato de pilocarpina micronizado, se emplean como droga 7 g de una mezcla íntima 50/50 de acetato de hidrocortisona y cloruro sódico.

5

El acetato de hidrocortisona prácticamente insoluble por sí solo no provocaría el estallido osmótico. En combinación con la sal soluble, sin embargo, se consigue una liberación por estallido osmótico.

10

EJEMPLO 12

a) Preparación del material para estallido osmótico. Se disuelven 37,5 partes del copolímero del Ejemplo 1 en 150 partes de cloruro de metileno. Se mezclan ultrasónicamente 12,5 partes de hidrocioruro de tetraciclina con 25 partes de cloruro de metileno. Después se combinan las dos mezclas y las vasijas que las contienen se enjuagan con 10 partes de cloruro de metileno, añadiendo el líquido de enjuagado a las mezclas combinadas. La mezcla total se combina hasta que la suspensión tiene una textura lisa.

15

20

La suspensión se cuele y prepara en forma de películas de 250-300 micras.

25

b) Producción de inserciones oculares. Mediante un troquel se cortan varias inserciones en forma de cuarto creciente (13,3 mm x 3,6 mm) de la película antes descrita, conteniendo cada una de ellas 3,33 mg de hidrocioruro de tetraciclina.

30

También se cortan con un troquel de dicha película varias inserciones elípticas (5 mm x 8 mm), cada una de las cuales contiene 2,40 mg de hidrocioruro de tetraciclina.

1 c) Ensayo de las inserciones. Las inserciones en
forma de cuarto creciente y en forma elíptica de la parte b)
se ensayan por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
parte c), utilizando un análisis ultravioleta a una longitud
5 de onda de 356 nanometros.

La velocidad de liberación inicial del hidroclo-
ruro de tetraciclina de las inserciones en forma de cuarto
creciente es de 25 $\mu\text{g}/\text{hora}$ aproximadamente. Esta velocidad
disminuye a un valor comprendido entre 8 y 9 $\mu\text{g}/\text{hora}$ al ca-
10 bo de 40 horas y después generalmente se nivela en una curva
lentamente decreciente. Al cabo de 160 horas, la velocidad de
liberación es de 4 $\mu\text{g}/\text{hora}$.

La velocidad de liberación inicial de las inser-
ciones elípticas es aproximadamente de 17 $\mu\text{g}/\text{hora}$. Esta ve-
15 locidad ha disminuído hasta unos 8 $\mu\text{g}/\text{hora}$ al cabo de 15 ho-
ras y después se nivela en una curva lentamente decreciente.
Al cabo de 160 horas, la velocidad de liberación es alrede-
dor de 2,5 $\mu\text{g}/\text{hora}$.

El mecanismo de liberación es el mismo observado
20 para las inserciones del Ejemplo 1.

EJEMPLO 13

a) Preparación de un material para estallido os-
mótico. Se mastican 6 partes del polímero del Ejemplo 1 en
un mezclador de rodillos hasta que se forma una película. A
25 la película se añaden lentamente, durante una nueva mastica-
ción, 4 partes de citrato de dietilcarbamazina (con un tama-
ño de partícula inferior a 5 micras). La mezcla se vuelve a
pasar por el mezclador para obtener una dispersión lisa del
citrato de dietilcarbamazina en el polímero. La lámina resul-
30 tante se coloca en un diafragma y se prensa en caliente a

1 55°C durante 5 minutos hasta formar una película de 500 micras.

5 b) Producción de inserciones oculares. Mediante un troquel se cortan varias inserciones elípticas de la película antes descrita. Tienen unas dimensiones de 5,8 mm x 13,5 mm y una superficie de 1,2cm².

c) Ensayo de las inserciones. La inserciones de la parte b) se ensayan por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte c), con examen ultravioleta a una longitud de onda de 213,5 nanometros.

10 La velocidad de liberación inicial del citrato de dietilcarbamazina es alrededor de 30 µg/hora. Esta velocidad se nivela al cabo de un día en un valor de unas 25 µg/hora y se mantiene con una ligera disminución durante unos 5 días. Al cabo de 5 días, la velocidad de liberación disminuye rápidamente.

15 El mecanismo de liberación es el mismo observado en la inserciones del Ejemplo 1.

EJEMPLO 14

20 Se repite el Ejemplo 13, a excepción de que el material de estallido osmótico se prepara a partir de 7 partes de polímero y 3 partes de citrato de dietilcarbamazina.

25 La velocidad de liberación inicial es alrededor de 17-18 µg/hora. Al cabo de un día, la velocidad se nivela a unos 10 µg/hora, que se mantiene durante unos 8 días y después comienza a disminuir rápidamente.

El mecanismo de liberación es el mismo observado en la inserciones del Ejemplo 1.

EJEMPLO 15

30 a) Preparación del material para estallido osmótico. Se cuele con disolvente para formar una película, una

1 mezcla de 8 partes del polímero del Ejemplo 1 y 2 partes de bitartrato de epinefrina (tamaño de partícula, 5-50 micras). Esta película se coloca en un diafragma y se prensa por fusión a 50°C formando una película de 425 micras.

5 b) Producción de inserciones oculares. De la película antes descrita se cortan con un troquel unas inserciones circulares de 6 mm de diámetro.

10 c) Ensayo de las inserciones. Las inserciones de la parte b) se ensayan por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, parte c), con examen ultravioleta a una longitud de onda de 279 nanómetros. La velocidad de liberación inicial del bitartrato de epinefrina es de 32 µg/hora. Esta velocidad disminuye rápidamente hasta 5 µg/hora durante el primer día del ensayo, después de lo cual se nivela. Al cabo de 120 horas, la velocidad es de 2 µg/hora.

15 El mecanismo de liberación es el mismo observado en las inserciones del Ejemplo 1.

EJEMPLO 16

20 a) Preparación de material para estallido osmótico. Por el procedimiento del Ejemplo 15, parte a), se prepara una película de 150 micras de espesor de una mezcla de 85 partes del polímero del Ejemplo 1 y 15 partes de hidrocloreto de isoproterenol (tamaño de partícula, 5-100 micras). Por el procedimiento del Ejemplo 15, parte a), se prepara una

25 película de 150 micras de espesor de una mezcla de 70 partes del polímero del Ejemplo 1 y 30 partes de hidrocloreto de isoproterenol (tamaño de partícula, 5-100 micras).

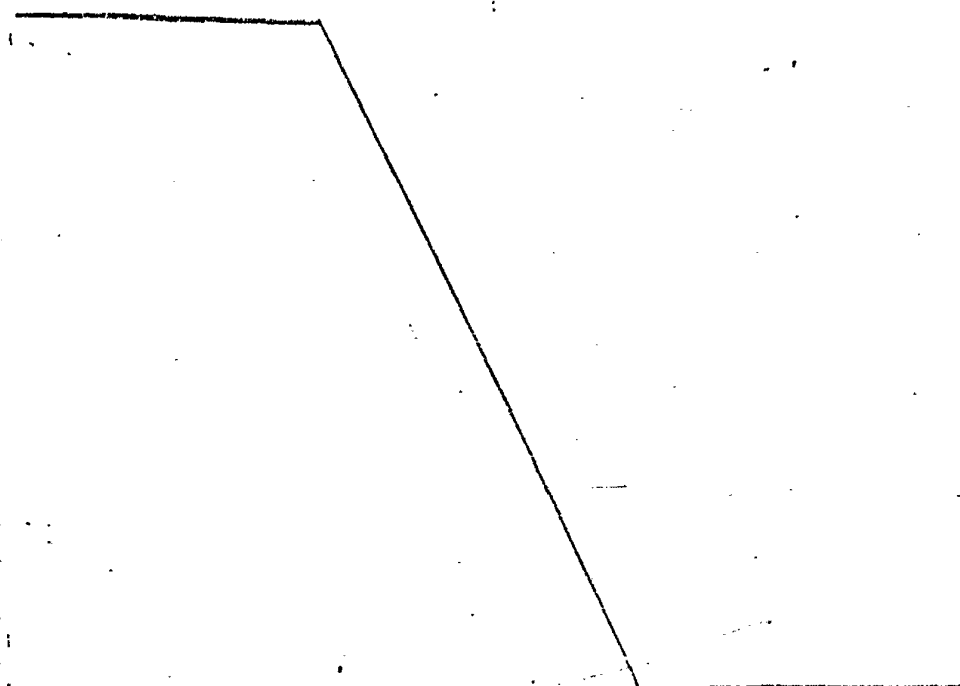
30 b) Producción de inserciones oculares. De las películas antes descritas se cortan con un troquel unos discos circulares de 6 mm de diámetro. Se preparan unos estratifica-

1 dos de 450 micras de espesor de estos discos que comprenden
un disco de polímero/hidrocloruro de isoproterenol 70/30, em-
paredado entre dos discos de polímero/hidrocloruro de isopre-
5 terenol 85/15, por prensado en caliente de los tres discos
unidos, a 50°C.

c) Ensayo de las inserciones. Las inserciones de
la parte b) se ensayan por el procedimiento del Ejemplo 1,
parte c), con examen ultravioleta a una longitud de onda de
10 279 nanómetros.

La velocidad de liberación inicial de hidrocloru-
ro de isoproterenol es de 30 µg/hora. Esta velocidad dismi-
nuye rápidamente durante el primer día del ensayo hasta unos
7 µg/hora, en cuyo valor permanece constante. Al cabo de 120
15 horas, la velocidad de liberación es todavía de unos 7 µg/
hora.

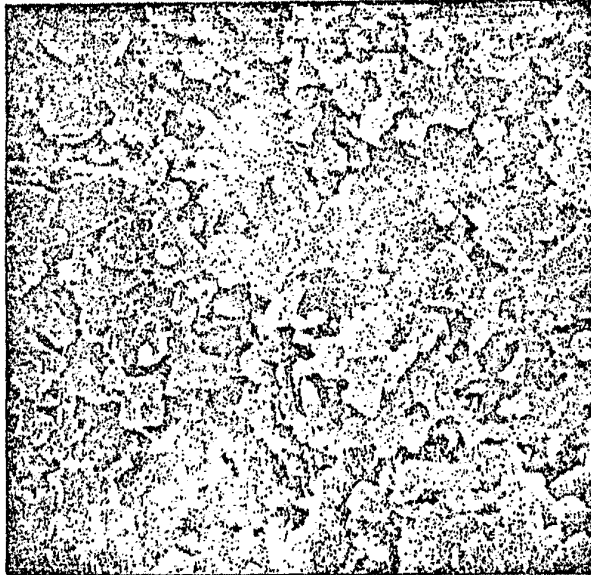
El mecanismo de liberación es el mismo observado
en las inserciones del Ejemplo 1.



1

5

10

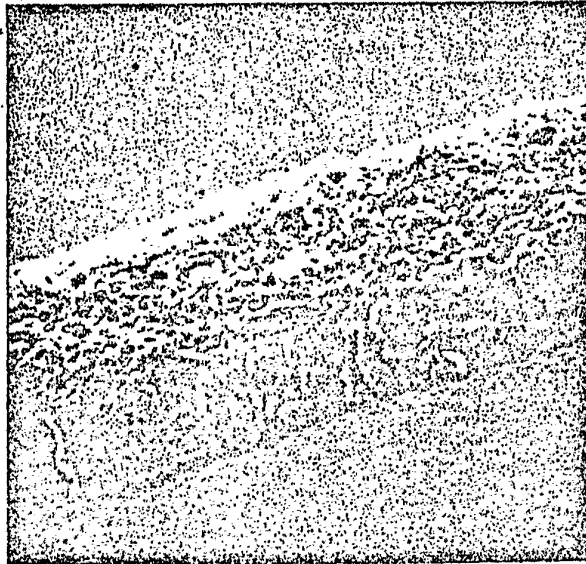


A

1205

15

20



A

B

B

25

262

30

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un dispositivo para liberar agente activo a
un medio acuoso, continua y sostenidamente, caracterizado
porque el dispositivo está formado por:

10 a) una parte en peso de depósitos discretos de
agente activo soluto osmótico, con diámetros de 0,1 a 100 mi-
cras, dispersados en, circundados por y configurados en un cuer-
po unitario mediante

15 b) de 0,1 a 5 partes en peso de polímero que es
sustancialmente impermeable al paso de agente activo, insolu-
ble en el medio acuoso por lo menos mientras el agente activo
está siendo liberado y permeable al paso del agua y tiene una
resistencia cohesiva que es superada por la capacidad de gene-
ración de presión osmótica de los depósitos individuales de
agente activo soluto osmótico;

20 con lo que, cuando el dispositivo se coloca en
el medio acuoso, el agua es embebida osmóticamente en los
depósitos más próximos a la superficie exterior del disposi-
tivo, generando con ello una presión suficiente en su inte-
rior para hacer que el polímero circundante se rompa, permiti-
tiendo así la liberación del agente activo que contiene y el
25 acceso por el medio acuoso a los depósitos próximos más cer-
canos y así sucesivamente.

3. El dispositivo de la Reivindicación 1, en el
que los depósitos están constituidos esencialmente por un
agente activo soluble en agua.

30 3. El dispositivo de la Reivindicación 1, en el

1 que los depósitos comprenden cada uno de ellos un agente activo y un soluto adicional osmóticamente efectivo.

8 4. El dispositivo de la Reivindicación 1, donde el cuerpo unitario está cubierto en una parte de su superficie por un material de barrera que es prácticamente impermeable al paso del agente activo y del medio acuoso y con el resto de su superficie expuesta al medio acuoso.

10 5. El dispositivo de la Reivindicación 4, donde el cuerpo unitario es cilíndrico, teniendo solamente sus extremos expuestos al medio acuoso.

6. El dispositivo de la Reivindicación 1, donde el cuerpo unitario es prácticamente bidimensional.

15 7. El dispositivo de dispensación de la Reivindicación 1, donde el polímero tiene una resistencia a la tracción de 14 a 700 kg/cm², un alargamiento a la ruptura de 10 a 2000 % y una permeabilidad al agua de

$$2,5 \times 10^{-6} \text{ a } 2,5 \frac{\text{cc de agua.micras}}{\text{cm}^2.\text{hora.atmósfera}}$$

20 8. El dispositivo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde el agente activo es una droga.

25 9. El dispositivo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde el agente activo es una droga ocular y el cuerpo unitario está adaptado para su colocación y retención en el fondo de saco del ojo.

10. El dispositivo de la Reivindicación 9, donde el polímero es un copolímero de etileno/acetato de vinilo y la droga ocular es una sal de pilocarpina.

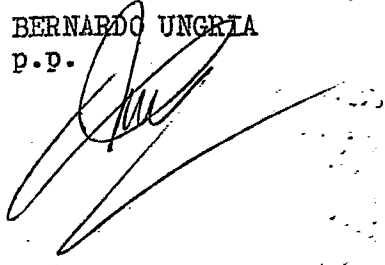
30 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

1 " UN DISPOSITIVO PARA LIBERAR AGENTE ACTIVO A UN MEDIC
ACUOSO, CONTINUA Y SOSTENIDAMENTE "

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

Madrid, 24 de Abril de 1974

BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25

30



ABR. 1976

FIG. 1

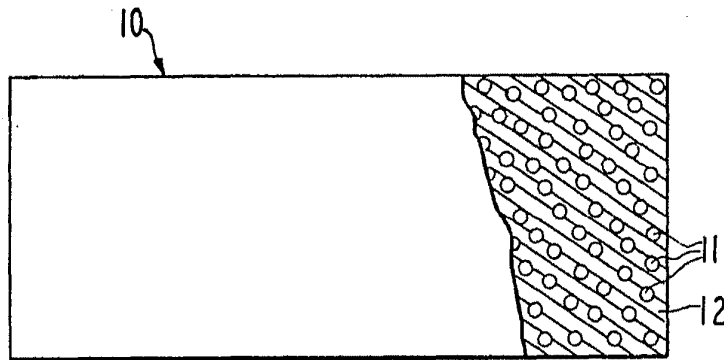


FIG. 2

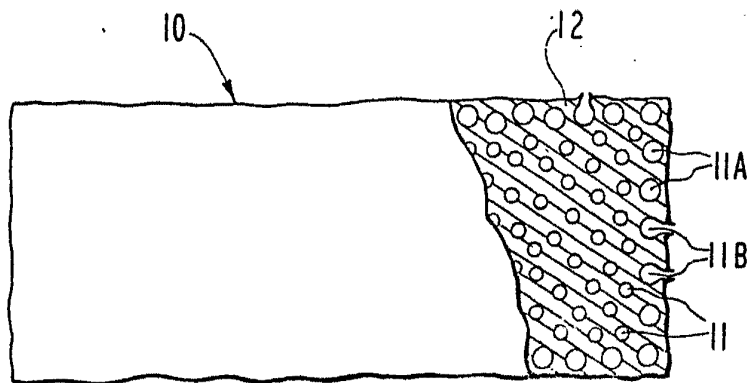
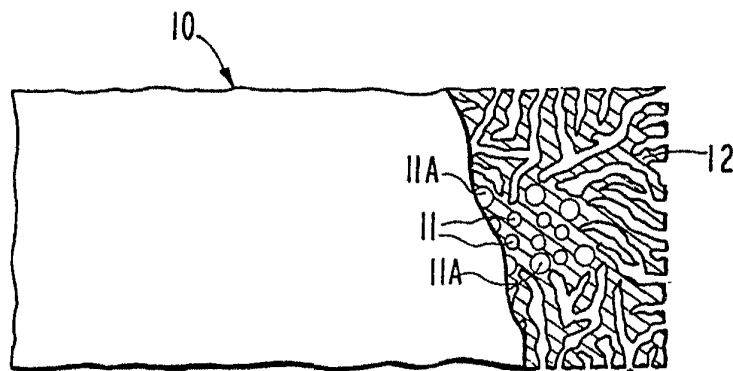


FIG. 3



ESCALA VARIABLE

Madrid, 24 de Abril de 1974

BERNARDO UNGRIA

p. p.

POOR
QUALITY

FIG. 4

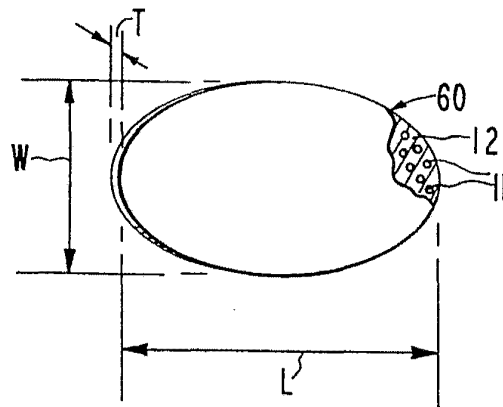


FIG. 5

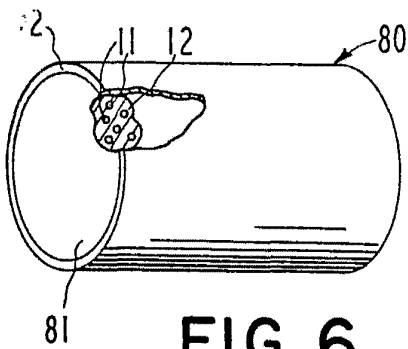
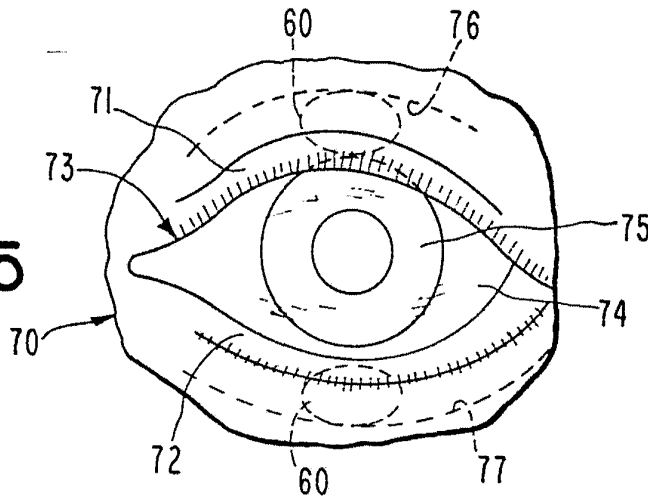
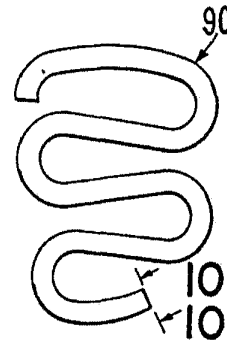


FIG. 6

FIG. 7



ESCALA VARIABLE

Madrid, 24 de Abril de 1974.

BERNARDO UNGRIA

p. p.

FIG. 8

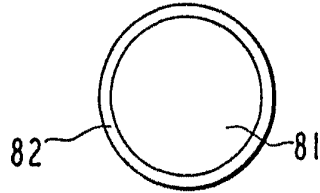


FIG. 9

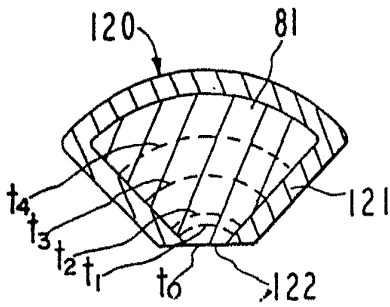
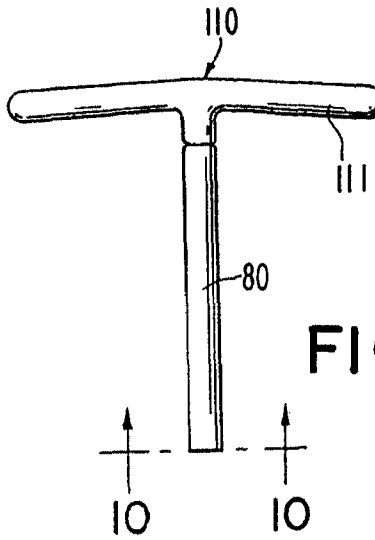


FIG. 11

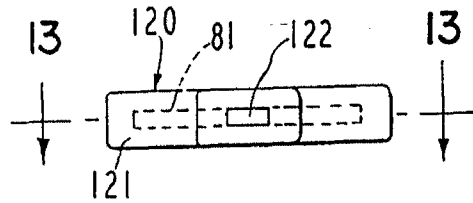


FIG. 10

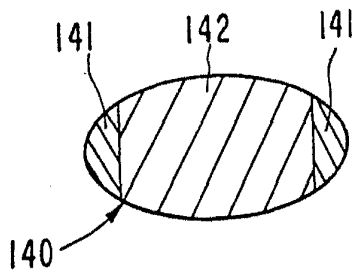


FIG. 13

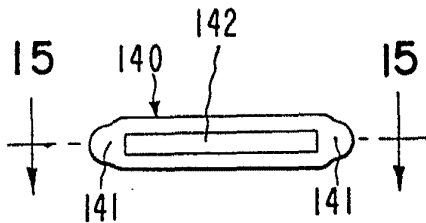


FIG. 12

ESCALA VARIABLE

Madrid, 24 de Abril de 1974

BERNARDO UNGRIA

p. p.

POOR QUALITY