



(10) ES	(11) NUMERO 453530	(10) A I
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 22-11-76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 634,859	(32) FECHA 24-11-75	(33) PAIS Estados Unidos.
---	------------------------	------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61M	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN DISPENSADOR DE AGENTE ACTIVO ACCIONADO OSMOTICAMENTE.

(71) SOLICITANTE (S)
ALZA CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
Felix Theeuwes y Atul D. Ayer, de nacionalidad belga e hindú respectivamente, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

15

20

25

Esta invención se refiere a un dispensador acciona-
do osmóticamente para dispensar un agente activo en un medio
que contiene un líquido, que presenta mayor resistencia a la
degradación por el agente activo. El dispensador comprende:
una pared que es permeable al líquido del medio y que defi-
ne un compartimiento; una composición de agente activo con-
tenida dentro del compartimiento que es osmóticamente efecti-
va con relación a dicho líquido y a la que la pared es esen-
cialmente impermeable; y un conducto de salida en la pared a
través del cual es dispensada la composición de agente acti-
vo al medio. La pared está formada por una mezcla compuesta
de (1) un material formador de pared que es permeable al lí-
quido y esencialmente impermeable a la composición de agente
activo y (2) un material estabilizante que hace que la mezcla
sea resistente a la degradación por la composición de agen-
te activo. Opcionalmente, la mezcla también puede contener
un plastificante, un mejorador del flujo líquido y/o un dis-
persante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En las patentes estadounidenses 3.845.770 y
3.916.899 se describen dispositivos osmóticos para dispen-
sar un agente beneficioso en un medio que contiene un lí-
quido. Los dispositivos descritos en estas patentes se cons-
truyen con una pared formada por un material que es permea-

1 blé al líquido del medio y esencialmente impermeable al
agente. La pared define un compartimiento que contiene el
agente y hay un conducto a través de la pared para dispen-
5 sar el agente. Estos dispositivos son eficaces para dispen-
sar un agente que es soluble en el líquido y presenta un
gradiente de presión osmótica a través de la pared contra
el líquido o para dispensar un agente que tiene una solubi-
lidad limitada en el líquido que es mezclado con un compues-
to osmóticamente eficaz, soluble en el líquido, que presen-
10 ta un gradiente de presión osmótica a través de la pared
contra el líquido. Los dispositivos liberan el agente embe-
biendo el líquido continuamente a través de la pared en el
compartimiento, a una velocidad determinada por la permeabi-
lidad de la pared y el gradiente de presión osmótica a tra-
15 vés de la pared para producir una solución del agente solu-
ble, o una solución del compuesto soluble que contiene el agen-
te, solución que en cualquier caso es bombeada desde el dis-
positivo a través del conducto en respuesta a la presión hi-
dráulica generada dentro del compartimiento por el líquido
20 embebido. Para que estos dispositivos operen adecuadamente
durante periodos prolongados de tiempo, la pared no debe
ser afectada adversamente por el agente y/u otros compuestos
presentes en el compartimiento. El deterioro de la pared por
el agente y/o estos compuestos ha constituido un problema en
25 el desarrollo de estos dispositivos, produciendo diaqramas

1 indeseables o impredecibles de liberación del agente. Esta
invención resuelve este problema.

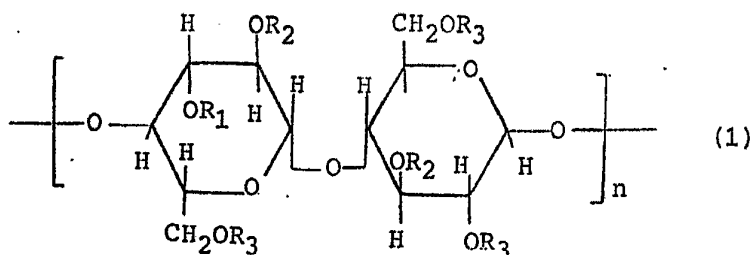
DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La invención es un dispensador de agente activo,
osmóticamente accionado, para uso en un medio que contiene
un líquido y comprende una pared que define un compartimien
to y está formado por un material formador de pared que es
permeable al líquido, una composición de agente activo con-
tenida dentro del compartimiento que es osmóticamente efec-
10 tiva en relación con el líquido y a la que la pared es esen-
cialmente impermeable y un conducto de salida en la pared
a través del cual la composición de agente activo es dispen-
sada, cuyo dispensador se caracteriza porque la pared está
formada por una mezcla compuesta de dicho material formador
15 de pared y un material estabilizante que hace que la pared
sea esencialmente inerte al líquido y a las composiciones
de agente activo.

20 Un aspecto específico de la invención es un dispen-
sador de composiciones de drogas, osmóticamente accionado,
que comprende una pared que define el compartimiento, es
permeable a los humores del organismo y está construída con
un material formador de pared de fórmula:

25

1



5

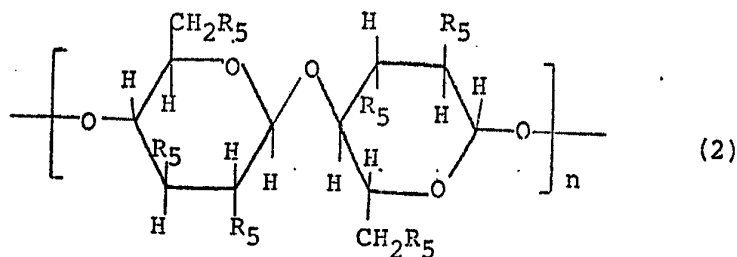
donde R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan individualmente hidrógeno o acilo de fórmula R_4-C- , con la

10

condición de que por lo menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es un radical acilo, R_4 es hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono o alquenoilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 20 átomos de carbono y n es un número entero mayor de 5; una composición de droga contenida dentro del compartimiento, que es osmóticamente efectiva con respecto a los humores corporales y a la que la pared es esencialmente impermeable y un conducto de salida en la pared a través del cual la composición de droga es dispensada, caracterizado porque la pared está formada por una mezcla compuesta de dicho material formador de pared y un material estabilizante de fórmula:

15

20



25

1 donde R₅ es hidroxilo; alcoxi; alcoxi sustituido con alcoxi,
halógeno o ciano; alquilcarbonato; alquilcarbamato; alquil-
sulfonato; alquilsulfamato; oxalquilenoxicarboalquilo; acil
oxi como alcanoiloxi, alquenoiloxi o aroiloxi; alcanoiloxi
5 sustituido con alcoxi, halógeno, carboalquilo, carboalcoxi
o cianoalcoxi; aroiloxi sustituido con halógeno, carboxi,
carboalquilo o ciano; o furoiloxi; n es un número entero ma-
yor de 5, habitualmente de 10 a 3 x 10⁶; cuyo material esta-
bilizante hace que la pared sea esencialmente inerte a dichos
10 humores corporales y a la composición de droga.

DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

En los dibujos:

La Figura 1A es una vista de un dispensador osmótica-
mente accionado para dispensar una droga oralmente;

15 La Figura 1B es una sección parcial del dispositivo
de la Figura 1A;

La Figura 2 es una vista de una realización del dis-
pensador de la invención para administrar la droga tópica-
mente;

20 La Figura 3 es una perspectiva de una realización
de la invención para dispensar la droga dentro del canal
anal;

La Figura 4 es una sección parcial de una realiza-
ción destinada a dispensar la droga en la cavidad vaginal;

25 La Figura 5 es una vista alzada ampliada de un ojo

1 humano, que ilustra una realización ocular de la invención,
colocada en el fondo de saco del ojo;

5 La Figura 6 es una perspectiva que ilustra una reali-
zación de la invención para administrar la droga intraveno-
samente;

10 La Figura 7 es un gráfico que muestra las degrada-
ciones relativas de una pared que incluye un material esta-
bilizante y una pared que no incluye un material estabili-
zante, expresadas como variación del peso de la pared con
el tiempo;

La Figura 8 es un gráfico similar al de la Figura 7,
pero que muestra la degradación en función de la variación
del flujo del líquido con el tiempo;

15 La Figura 9 es un gráfico que describe el aumento
de la permeabilidad a los líquidos de una pared, producido
por adición de un aumentador del flujo al material de la
pared;

La Figura 10 es un gráfico que describe las permeabi-
lidades a los humores de las paredes de los Ejemplos 1 a 3;

20 La Figura 11 es un gráfico que indica las estabilida-
des de las paredes de los Ejemplos 1 a 3;

La Figura 12 es un gráfico que indica las permeabilida-
des a los humores de las películas del Ejemplo 6 y

25 La Figura 13 es un gráfico que muestra las permeabi-
lidades a los humores de las películas del Ejemplo 7.

1 En los dibujos y en la memoria, las partes iguales de las figuras están identificadas por números iguales.

DESCRIPCION DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS DE LA
INVENCION

5 Un ejemplo de un dispensador osmótico de la invención es el identificado en las Figuras 1A y 1B con el número 10. El dispensador 10 está constituido por un cuerpo 11 con una pared 12 que define un compartimiento interno 13. Una parte de la pared 12 está retirada en 14. Un conducto 15 en la pared 12 comunica con el compartimiento 13 y el exterior del dispensador 10. El compartimiento 13 contiene una composición de agente activo 16 que es osmóticamente efectiva con respecto al líquido en el medio de uso, es decir, cuando está en solución en ese líquido, la composición presenta un gradiente de presión osmótica a través de la pared 12 contra el líquido. En este aspecto, la composición 16 puede estar constituida por un agente puro que presente dicho gradiente, por una mezcla de agentes del que por lo menos uno presente dicho gradiente o por una mezcla de un agente o agentes que no presente dicho gradiente y un compuesto que sí presente dicho gradiente. La composición 16 también puede contener otros compuestos tales como un agente tensoactivo para el mojado del agente y un colorante no tóxico para identificar el agente o para hacer visible la liberación del agente.

25 La pared 12 del dispensador 10 está constituida to-

1 tal o parcialmente por un compuesto de un material formador
de pared y un material estabilizante mezclado para formar
una pared que: a) es permeable al paso del líquido del medio,
5 b) es esencialmente impermeable al paso de la composición
16, c) es esencialmente inerte frente a la composición 16 y
al líquido del medio y d) mantiene su integridad física y
química en el medio durante la dispensación del agente
activo. Cuando la pared 12 está formada parcialmente por un
compuesto semipermeable, el resto de la pared 12 está forma-
10 da por un material que es esencialmente impermeable a dicho
líquido y a la composición 16.

En funcionamiento, el dispensador 10 libera la com-
posición de agente 16 mediante imbibición del líquido del
medio en el compartimiento 13, en una tendencia hacia el
15 equilibrio osmótico, a una velocidad controlada por la per-
meabilidad de la pared 12 al líquido y por el gradiente de
presión osmótica a través de la pared 12, para disolver o
dispersar continuamente el agente 16 y el agente 16 en so-
lución o en dispersión es osmóticamente bombeado desde el
20 dispensador 10 a través del conducto 15, a una velocidad
controlada y continua durante un período prolongado de
tiempo. El dispensador 10 de las Figuras 1A y 1B puede estar
construido para dispensar una droga al organismo humano, por
ejemplo para liberar un agente terapéutico de acción local o
25 sistémica en el tracto gastrointestinal, durante un período

1 prolongado de tiempo. En esta forma, el dispensador 10 pue-
de adoptar diversas configuraciones y tamaños convenciona-
les, tales como redondo o capsular.

5 La Figura 2 representa otro dispensador 10 de la
invención que está destinado a administrar la droga tópicamente. El dispensador 10 está constituido por una pared com-
puesta semipermeable 12 que define un compartimiento, no mos-
trado, que contiene un agente, por ejemplo una droga, o una
mezcla de agente y un compuesto osmóticamente efectivo. El
10 dispensador 10 contiene dos conductos 15 para liberar la
droga. Los conductos 15 pueden ser de tamaños iguales o dife-
rentes siempre que sus tamaños combinados permitan que el
dispensador 10 opere como dispositivo osmótico. El dispensa-
dor 10 lleva una pareja de correas integradas 18 recubier-
tas de un adhesivo para montar adecuadamente el dispensador
15 10 sobre un animal, no mostrado, o bien las correas 18 pue-
den disponer de tiras sujetadoras del tipo Velcro[®] en sus
extremos para sujetar el dispensador 10 alrededor de un apén-
dice para la administración de la droga al mismo. El dispen-
sador 10 opera liberando la droga tópicamente de la misma
20 forma que el dispensador 10 de las Figuras 1A y 1B funciona
para liberar el agente 16.

25 La Figura 3 ilustra otro dispensador osmótico 10 des-
tinado a liberar la droga dentro del canal anal. El dispen-
sador 10 es tubular y lleva un extremo anterior 19, un ex-

1 tremo posterior distal 22 y una multiplicidad de pestañas
23 circulamente separadas, que se extienden por toda su
longitud. Las pestañas 23 se unen en el extremo 22 con
un reborde 20 orientado hacia abajo, que está formado con
5 un cierre 21 anular desmontable para llenar el dispensador
10. Las pestañas 23 sirven para sujetar firmemente la pared
del canal anal y también para aumentar la superficie expues-
ta del dispensador 10. La pared 12 del dispensador 10 está
formada por un material compuesto semipermeable y define un
10 compartimiento, no mostrado, que contiene la droga. Un con-
ducto 15 en el extremo 19 se extiende a través de la pared
12 para liberar la droga desde el compartimiento en el canal
anal. El dispensador 10 de la Figura 3 libera una droga de
acción local o sistémica en el canal anal de la misma forma
15 que el dispensador 10 de las Figuras 1A y 1B libera el agen-
te 16.

 La Figura 4 muestra otro dispensador osmótico 10
dentro de un tampón vaginal 24 que está destinado a la colo-
cación en la vagina. El tampón 24 tiene una forma alargada,
20 cilíndrica, previamente comprimida y autosustentadora con
un extremo anterior redondeado 25 y un extremo posterior 26
ligeramente curvado. El tampón 24 está formado por guata
de algodón 28 y dispone de un cordón 27 para su fácil ex-
tracción de la vagina. El tampón 24 sirve como plataforma
25 del dispositivo osmótico 10. El dispensador 10 de la Figura

1 4 funciona como los dispensadores de las Figuras 1 a 3.
En una realización, el dispensador 10 de la Figura 4 puede
contener una droga destinada a ser absorbida por la mucosa
vaginal para producir un efecto local o sistémico. En otra
5 realización, el dispensador 10 puede contener un desodorante
que emite un aroma o fragancia contrarrestante de los
olores en la vagina.

La Figura 5 ilustra otra realización del dispensador
10 destinado a uso en un ojo 28 para la administración de
una droga al mismo. El ojo 28 está constituido por un párpado
superior 29 con pestañas 30, un párpado inferior 31 con
pestañas 32 y un globo del ojo 33 cubierto en su mayor parte
por una esclera 34 y en su zona central por una córnea 35.
15 Los párpados 29 y 31 están recubiertos de una membrana epitelial
o conjuntiva palpebral y la esclera 34 está recubierta
por una conjuntiva bulbar. La córnea 35 está cubierta por
una membrana epitelial transparente. La porción de la conjun-
tiva palpebral que recubre al párpado superior 30 y la por-
ción subyacente de la conjuntiva bulbar definen un fondo de
20 saco superior, mientras que la porción de la conjuntiva pal-
pebral que cubre el párpado inferior 31 y la porción subya-
cente de la conjuntiva bulbar define un fondo de saco infe-
rior. El dispensador 10 está diseñado para ser colocado en
el fondo de saco superior o inferior. En la Figura 5, el dis-
25 pensador 10 se encuentra en el fondo de saco inferior y se

1 mantiene en su sitio mediante la presión natural del párpado inferior 31. El dispensador 10 contiene una droga oftálmica y puede tener cualquier forma geométrica que se adapte cómodamente al fondo de saco. Sus dimensiones pueden variar
5 ampliamente, estando gobernado el límite inferior por la cantidad de droga que ha de ser suministrada al ojo así como por el dispositivo de menor tamaño que puede ser retenido en el fondo de saco. El límite superior de tamaño está gobernado por la limitación de espacio en el ojo compatible con una retención
10 confortable en el mismo.

En la Figura 6, se muestra un dispensador 10 montado sobre un brazo 35 de una persona para administrarle la droga. El dispensador 10 está conectado a través de un conducto a un extremo de un conducto flexible 36 que está conectado por su
15 otro extremo a una aguja 37 para dispensar la droga a una vena en el punto 38.

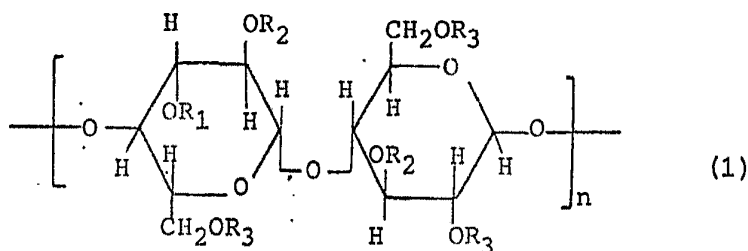
Aunque las Figuras 1 a 6 son ilustrativas de diversos dispensadores que pueden construirse de acuerdo con la invención, se sobreentiende que estos dispositivos no han de considerarse limitativos ya que los dispositivos pueden adoptar
20 una amplia variedad de formas, tamaños y configuraciones para dispensar el agente a diferentes medios de uso.

La pared 12 de los dispensadores antes descritos está formada por: (1) un material formador de pared, permeable al
25 líquido del medio y esencialmente impermeable a la composi-

1 ción de agente activo 16, mezclado con (2) un material esta-
bilizante que comunica integridad física y química a la pa-
red 12 y hace que esta última sea inerte frente a la compo-
sición 16 y frente al líquido del medio de uso. Opcionalmen-
5 te, la mezcla también puede contener (3) un mejorador del
flujo que aumenta la permeabilidad del líquido a través de
la pared 12, (4) un plastificante que comunica flexibilidad
a la pared 12 y/o (5) un dispersante que facilita la mezcla
de los diversos ingredientes de la pared 12 en una pared
10 compuesta integral operativa. La integridad o inercia de la
pared frente a la composición de agente y a los humores del
medio (y otros compuestos del medio) puede ser regulada exac-
tamente seleccionando los ingredientes que forman la pared 12.
La permeabilidad a los líquidos de la pared, puede ser regula-
15 da de forma similar. El término "compuesto" en el sentido
utilizado aquí significa que la pared está compuesta por
una mezcla de materiales que actúan juntos para formar una
pared integral operativa.

20 Son materiales ilustrativos para la formación de
paredes de realizaciones dispensadoras de drogas los materia-
les comúnmente utilizados para la construcción de membranas
de ósmosis y ósmosis invertida. Entre estos materiales se
encuentran los polisacáridos como ésteres celulósicos con
un grado de sustitución, G.S., sobre la unidad anhidrogluco-
25 sa comprendido entre más de 0 y hasta 3 inclusive. Por "gra-

1 do de sustitución", en el sentido utilizado aquí, se entien-
 2 de el número promedio de grupos hidroxilo de la unidad anhi-
 3 droglucosa que han sido sustituidos por un grupo acilo. Son
 4 ilustrativos de estos ésteres celulósicos los polímeros de
 5 fórmula:



10

15

20

donde R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan individualmente hidrógeno o acilo de fórmula $R_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, con la condición de que por lo menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es un radical acilo, R_4 es hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono o alquenoilo de cadena lineal o ramificada, de 2 a 20 átomos de carbono y n es un número entero superior a 5. Entre los radicales acilo típicos podemos mencionar los radicales alcanóilo y alquenoílo como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, undecanoílo, lauroílo, palmitoílo, estearoílo, oleoílo y las formas isoméricas de los mismos.

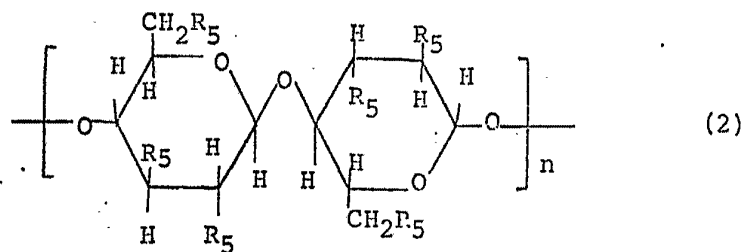
25

Los productos celulósicos representativos abarcados por la fórmula (1) comprenden los ésteres celulósicos poliméricos y los ésteres celulósicos copoliméricos tales como

1 acilatos de mono-, di- y tri-celulosa. Estos polímeros com-
prenden el acetato de celulosa con un G.S. hasta 1 y un con-
tenido en acetilo de hasta el 21 %; diacetato de celulosa con
un G.S. de 1 a 2 y un contenido en acetilo del 21 al 35 %;
5 triacetato de celulosa con un G.S. de 2 a 3 y un contenido
en acetilo del 35 al 44,8 %; propionato de celulosa con un
G.S. de 1,8 y un contenido en propionilo del 38,5 %; acetato-
propionato de celulosa con un contenido en acetilo del 1,5
al 7 % y un contenido en propionilo del 39 al 42 %; acetato-
10 propionato de celulosa, con un contenido en acetilo del 2,5
al 3 %, un contenido en propionilo combinado promedio del
39,2 al 45 % y un contenido en hidroxilo del 2,8 al 5,4 %;
acetato-butirato de celulosa con un G.S. de 1,8, un conte-
nido en acetilo del 13 al 15 % y un contenido en butirilo
15 del 34 al 39 %; acetato-butirato de celulosa con un conteni-
do en acetilo del 2 al 29,5 %, un contenido en butirilo del
17 al 53 % y un contenido en hidroxilo del 0,5 al 4,7 %;
triacilatos de celulosa con un G.S. de 2,9 a 3, tal como tri-
valerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato
20 de celulosa, trisuccinato de celulosa, tricaprilato de celu-
losa, trioctanoato de celulosa y tripropionato de celulosa;
diésteres celulósicos con un grado de sustitución más bajo,
preparados por hidrólisis del correspondiente triéster para
25 dar diacilatos de celulosa con un G.S. de 2,2 a 2,6 tales
como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, diocta

1 noato de celulosa y dicaprilato de celulosa; y ésteres pre-
 5 parados a partir de anhídridos acílicos o ácidos acílicos
 en una reacción de esterificación para formar ésteres tales
 como acetato-valerato de celulosa, acetato-succinato de ce-
 10 lulosa, valerato-palmitato de celulosa, acetato-palmitato
 de celulosa y pueden utilizarse mezclas de estos materiales
 para formar la pared 12. En general, los materiales útiles
 para formar las paredes de los dispositivos utilizados para
 administrar drogas deben tener una permeabilidad al agua com-
 prendida entre 10^{-5} y 10^{-1} (cc.mil/cm².h.atm), expresada por
 atmósfera (atm) de diferencia de presión hidrostática u osmó-
 tica a través de la membrana, a la temperatura fisiológica.

15 El material estabilizante que se mezcla con el mate-
 rial formador de pared es químicamente diferente de este úl-
 timo pero puede ser seleccionado entre la misma clase de ma-
 teriales que los materiales formadores de pared. Por ejemplo,
 el material formador de pared puede ser acetato de celulosa
 con un cierto contenido en acetilo y el material estabili-
 zante puede ser acetato de celulosa con un contenido en ace-
 20 tilo diferente. Un tipo de material estabilizante responde
 a la siguiente fórmula química:



1 donde R_5 es hidroxilo; alcoxi; alcoxi sustituido con alcoxi,
halógeno o ciano; alquilcarbonato; alquilcarbamato; alquil-
sulfonato; alquilsulfamato; oxalquilenoxicarboalquilo; acil-
oxi tal como alcanoiloxi, alquenoiloxi o aroiloxi; alcanoil-
5 oxi sustituido con alcoxi, halógeno, carboalquilo, carboalco-
xi o cianoalcoxi; aroiloxi sustituido con halógeno, carboxi,
carboalquilo o ciano; o furoiloxi; y n es un número entero po-
sitivo mayor de 5, habitualmente de 10 a 3×10^6 . Los grupos
representados por R_5 pueden ser iguales o diferentes.

10 En los grupos representados por R_5 , el radical alqui-
lo puede ser de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20 átomos
de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-
propilo, n-butilo, sec-butilo, pentilo, neopentilo, n-hexilo,
isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 2,2,4-trimetilpenti-
15 lo y nonilo; el radical alquenoiloxi puede ser de cadena lineal
o ramificada, de 2 a 20 átomos de carbono, tal como 1-propen-
nilo, 2-propenilo o alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pente-
nilo y los correspondientes isómeros de posición tales como
1-isobutenilo, 2-isobutenilo, 2-sec-butenilo, 2-metil-1-bute-
20 nilo, 2-metil-2-pentenilo y 2,3-dimetil-3-hexenilo; el radi-
cal alcoxi puede ser de cadena lineal o ramificada, de 1 a 20
átomos de carbono inclusive, por ejemplo, metoxi, etoxi, pro-
poxi, butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, isopropoxi, 2-butoxi, iso-
butoxi, 3-pentoxi y n-octoxi. Entre los halógenos ilustrati-
25 vos se encuentran flúor, cloro y bromo; el grupo arilo puede

1 ser fenilo o naftilo; el grupo alquileo puede ser un ra-
dical de 2 a 10 átomos de carbono tal como 1,2-etileno, 1,3-
propileno, 1,2-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-
hexileno, 1,7-heptileno o 1,10-decileno. Son ilustrativos
5 de los grupos alcanoiloxi, alquenoiloxi y aroiloxi los si-
guientes: formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, valeriloxi,
heptanoiloxi, octanoiloxi, undecanoiloxi, lauroiloxi, pal-
mitoiloxi, estearoiloxi, oleoiloxi, acriloiloxi, metacriloil-
oxi, crotonoiloxi, 3-butenoiloxi, benzoiloxi, fenilacetil-
10 oxi, cinamoiloxi, naftoiloxi, p-etoxibenzoiloxi, aloxifenil-
acetiloxi, furoiloxi, p-nitrobenzoiloxi y clorofenoxiace-
tiloxi.

Los materiales estabilizantes abarcados por la fór-
mula (2) son los polisacáridos con un grado de sustitución
15 en la unidad de anhidroglucosa superior a 0 y hasta 3 inclu-
sive. Los materiales pueden ser ésteres celulósicos polimé-
ricos o éteres celulósicos poliméricos. La unidad monomé-
rica periódica puede estar sustituida con grupos éster igua-
les, grupos éster diferentes, con grupos éter iguales, con
20 grupos éter diferentes o con grupos éster y éter diferentes.
Entre los materiales típicos representados por la fórmula
(2) se encuentran en acetato-acetoacetato de celulosa, aceta-
to-cloroacetato de celulosa, acetato-furoato de celulosa,
acetato de dimetoxietilcelulosa, acetato-carboximetoxipropio-
25 nato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, butirato-naf-

1 tilato de celulosa, acetato-benzoato de celulosa, acetato de
metilcelulosa, metilcianoetilcelulosa, acetato-metoxiaceta-
to de celulosa, acetato de celulosa, acetato-etoxiacetato de
celulosa, acetato-dimetilsulfamato de celulosa, dimetilsul-
5 famato de etilcelulosa, acetato-p-toluensulfonato de celulo-
sa, acetato-metilsulfonato de celulosa, acetato-dipropilsulfa-
mato de celulosa, acetato-butilsulfonato de celulosa, aceta-
to-dimetilaminoacetato de celulosa, triacetato de celulosa,
acetato-etiloxalato de celulosa, acetato-laurato de celulosa
10 mixto, butirato-furoato de celulosa, estearato de celulosa,
resinato de celulosa, acetato-metilcarbonato de celulosa,
acetato-etilcarbonato de celulosa, acetato-metilcarbamato
de celulosa y acetato-etilcarbamato de celulosa.

15 Entre los materiales estabilizantes también se en-
cuentran los éteres celulósicos como alquilcelulosa, metil-
celulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelu-
losa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil-metilcelulosa, hidro-
xipropil-metilcelulosa, etilhidroxi-etilcelulosa, hidroxibutil-
metilcelulosa, cianoetilcelulosa, bencilcelulosa, carboxime-
20 tilcelulosa sódica, carboximetilhidroxi-etilcelulosa sódica,
carbamoietilcelulosa, carboxietilcelulosa, fenilcelulosa,
tritolcelulosa, hexilpropilcelulosa, carboxibencilcelulosa
y 2-carboxilbenzoiloxi-propilcelulosa.

25 Otros materiales útiles como materiales estabilizan-
tes son los polisacáridos acilados y los almidones acilados

1 tales como acetato de agar-agar, alginatos acilados, triace-
tato de amilosa, acetato de β -glucano, triacetato de β -gluca-
no, alginato de acetilo, triacetato de goma de algarroba,
5 alcanoil-carragenina, tragacanto acilado, goma de karaya este-
rificada, derivados celulósicos sustituidos con un radical
inorgánico tal como un grupo nitro, etilen-vinilacetato hidro-
xilado, materiales poliméricos nitrogenados aromáticos que son
permeables a los humores acuosos y prácticamente no permiten
el paso del soluto, membranas semipermeables construidas con
10 epóxidos poliméricos, copolímeros de óxidos de alquileo y
ésteres alquilglicidílicos, poli(acetato de vinilo), poli(ace-
tato de vinilo)reticulado, poliuretanos, derivados reticula-
dos de alcohol polivinílico, poli(butirato de vinilo), mezclas
de poli(acetato de vinilo) y ésteres celulósicos, polielectro-
15 litos iónicamente asociados formados por coprecipitación de
un polication y un polianión, derivados de poliestireno tales
como poli(estirenosulfonato sódico) y poli(cloruro de vinil-
benciltrimetilamonio), poliésteres, poliamidas y poliacrilatos.

20 Los materiales formadores de pared adecuados para la
manufactura de un dispositivo osmótico pueden seleccionarse
entre los materiales anteriores, siguiendo los criterios des-
critos en la solicitud de patente española nº 415.568, presen-
tada el 5 de Junio de 1973. Estos criterios consisten en cal-
cular, para una membrana seleccionada, primero la permeabili-
25 dad, k , al líquido necesaria para dispensar una cantidad de

1 agente Q_p , en mg, en un tiempo t , en horas, de un dispositi-
vo con una superficie total de la membrana A , en cm^2 , un
espesor de la membrana h , en mils (milésimas de pulgada,
5 1 mil = 0,0254 mm), teniendo el agente una solubilidad S en
el líquido, en mg/ml (de solución) y presentando el agente
una presión osmótica en el dispositivo de π , en atm. La per-
meabilidad, k , viene expresada en las unidades $\frac{\text{cm}^3}{\text{cm}^2} \times \frac{\text{mil}}{\text{h.atm}}$
y puede ser calculada mediante la Ecuación 1:

$$k = \frac{h}{S A} \times \frac{Q_p}{t} \times \frac{1}{\pi} \quad (1)$$

10 Después de haber calculado la permeabilidad deseada
de la membrana, k , mediante la Ecuación 1, se realizan medi-
das de laboratorio para identificar un material formador de
pared capaz de formar una membrana con una permeabilidad k_o ,
esencialmente equivalente a la permeabilidad calculada, k .
15 Las medidas se realizan utilizando una célula osmótica normal
y midiendo la velocidad de paso del líquido a través de una
membrana formada con un material formador de pared de compo-
sición y espesor conocidos. El caudal se determina midiendo
20 el transporte de líquido desde una primera cámara que contie-
ne un líquido exento de agente a través de una membrana que
la separa de una segunda cámara que aloja una solución que
contiene una concentración conocida de agente, que presenta
un gradiente osmótico a través de la membrana. Algunas veces,
25 la cámara contiene un compuesto osmóticamente efectivo que
se utiliza como agente de accionamiento osmótico. La medida

1 del caudal se realiza agregando a la primera cámara el líquido
y después agregando a la segunda cámara, provista de una
varilla agitadora, el mismo líquido conteniendo el agente y
opcionalmente los agentes osmóticos adicionales. La primera
5 cámara está conectada mediante un conducto a un depósito
que contiene una reserva de líquido y la segunda cámara está
conectada a un tubo vertical de diámetro conocido y calibrado
con marcas que indican la cantidad de líquido en el tubo. En
funcionamiento, el líquido fluye desde la primera cámara a
10 través de la membrana a la segunda cámara por osmósis, haciendo
que la solución ascienda en el tubo a lo largo del tiempo
t para producir un desplazamiento de volumen, ΔV , durante un
intervalo de tiempo Δt . El volumen ΔV se lee en el tubo ca-
librado en cm^3 y el intervalo de tiempo, Δt , se mide con un
15 cronómetro. El valor $k_o \pi$ en $\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h}$ para la membrana
de permeabilidad k_o y para una solución de agente con una pre
sión osmótica π se calcula mediante la Ecuación (2) dada a
continuación, donde A_o es el área de la membrana, en la cé-
lula de difusión, y h_o es el espesor de esta membrana.

20

$$k_o \pi = \frac{\Delta V}{\Delta t} \times \frac{h_o}{A_o} \quad (2)$$

Si el valor $k_o \pi$ medido es próximo al valor calcula-
do $k\pi$, la membrana puede ser utilizada para la manufactura
del dispositivo osmótico.

25 Pueden seleccionarse los materiales estabilizantes

1 adecuados para mezclarlos con los materiales formadores
de pared utilizando los métodos de pérdida de peso de la
membrana y de ósmosis descritos a continuación. En estos
métodos se utilizan membranas formadas con y sin estabilizan-
5 tes. La pérdida de peso de la membrana se determina con mem-
branas que han sido coladas a partir de una solución u opcio-
nalmente prensadas en estado fundido. Las membranas son cola-
das en solución con una cuchilla de colada de películas
Gardner, sobre una placa de vidrio limpia, a la temperatura
10 ambiente, siendo eliminado el disolvente por evaporación en
una estufa a temperaturas elevadas, hasta que las membranas
están secas. A continuación se retiran las membranas del vi-
drio y se cortan en tiras de 1 a 10 cm de longitud, 1 a 10
cm de anchura y 1 a 10 mils (0,0254 a 0,254 mm) de espesor.
15 Después de haber cortado todas las tiras de la misma super-
ficie y peso, se colocan en una vasija de vidrio llena de
una solución constituida por una concentración conocida de
agente formulado con el líquido del medio de uso. La tempe-
ratura de la vasija se corresponde con la temperatura del
20 medio donde el dispensador osmótico formado con las membra-
nas será colocado para liberar los agentes. A intervalos de
tiempo regulares, se sacan unas tiras de la solución, se
enjuagan en agua destilada, se secan en una estufa, habitual-
mente a 50°C durante 24 horas, y se pesan. El peso de una ti-
25 ra individual repetidamente introducida en la solución, o el

1 peso de muchas tiras consecutivamente sacadas a diferentes
intervalos de tiempo, se representa en ordenadas, en función
del tiempo en abscisas, tal como t_1 , t_2 , t_3 , etc, como mues-
tra la Figura 7. En esta figura, la línea 1 representa los
5 resultados obtenidos para una membrana que conserva su inte-
gridad física y química cuando se expone a la solución de
agente. Es decir, la membrana no pierde ningún peso con el
tiempo y es inerte en presencia de la solución de agente. En
la misma figura, la línea 2 representa una membrana que por
10 exposición a la solución de agente experimenta una pérdida de
peso y es indeseable para la construcción de un dispositivo
osmótico. Puede mezclarse un material estabilizante con esta
membrana para aumentar su inercia y evitar esencialmente la
pérdida de peso, haciendo con ello que la membrana resulte
15 útil para la fabricación del dispensador.

En el método de ósmosis, se mide el caudal de líqui-
do a través de una membrana utilizando una célula osmótica.
El objeto del procedimiento es determinar: 1) si una membrana
dada mantiene su integridad en presencia de líquido y agen-
te y 2) si un estabilizante añadido a la membrana aumenta su
20 integridad física y química, determinada por medidas del flu-
jo. El procedimiento se lleva a cabo utilizando la célula osmó-
tica de acuerdo con el procedimiento antes descrito para medir
la permeabilidad, midiendo el aumento del volumen de solución,
25 ΔV , en el tubo unido a la segunda cámara y representándolo en

1 función del tiempo t . Los datos obtenidos para dos membra-
nas diferentes se encuentran en la Figura 8. En esta figura,
la línea 1 representa una membrana que mantiene su integri-
dad en presencia del líquido y el agente. Es decir, como el
5 caudal del líquido es esencialmente constante, la membrana
no experimenta ninguna variación sustancial con el tiempo t .
La línea 2 muestra el flujo del líquido $\Delta V/\Delta t$, a través de
una membrana donde el caudal está aumentando continuamente
con el tiempo. Este cambio indica que la membrana no mantie-
10 ne su integridad en presencia del líquido y el agente. Para
las aplicaciones donde no se desea una variación del flujo,
puede agregarse un estabilizante a la membrana para aumentar
su inercia. El flujo a través de las membranas que contienen
el estabilizante se mide en la forma que acabamos de des-
15 cribir.

Utilizando las técnicas anteriores, puede hacerse
uso de los métodos de pérdida de peso y de ósmosis para de-
terminar si el líquido y el agente afectan adversamente a
la membrana y también para determinar si el estabilizante
20 mezclado con la membrana compensa el efecto adverso. El esta-
bilizante puede ser agregado en cantidades variables para
obtener una pendiente aceptable, como se observa en las Fi-
guras 7 y 8, donde el estabilizante disminuye la pendiente,
no mostrada, indicando una reducción de la interacción entre
25 la membrana y la solución de agente.

1 La expresión "agente aumentador del flujo" en el
sentido utilizado aquí significa un compuesto que, cuando
se agrega a un material formador de una pared semipermeable,
contribuye a regular la permeabilidad del líquido a través
5 de la pared. El agente también puede ser preseleccionado para
aumentar o reducir el flujo de líquido a través de la
pared. Los agentes que producen un aumento marcado en la
permeabilidad a los líquidos como agua con frecuencia son
esencialmente hidrofílicos mientras que los que producen
10 una marcada reducción en los líquidos como agua son esencial-
mente hidrófobos. El aumentador del flujo en algunas realiza-
ciones también puede aumentar la flexibilidad de la pared.
Los aumentadores del flujo, en una realización, son alcoholes
polihídricos y derivados de los mismos, tales como polialqui-
15 lenglicoles de fórmula $H-(O\text{-alquilen})_n\text{-OH}$, donde el radical
alquileno es de cadena lineal o ramificada y contiene de 1
a 10 átomos de carbono y n es de 1 a 500. Entre los glicoles
típicos se encuentran los polietilenglicoles de fórmula
 $H-(OCH_2CH_2)_n\text{-OH}$, donde n oscila entre 5 y 200. Otros poligli-
20 coles son los glicoles de bajo peso molecular tales como po-
lipropilenglicol, polibutilenglicol y poliamilenglicol.

En otra realización, los agentes mejoradores del flu-
jo comprenden poli(α, ω)alquilendioles, donde el radical al-
quileno es de cadena lineal o ramificada y contiene de 2 a
25 10 átomos de carbono, tal como poli(1,3-propanodiol), poli-

1 (1,4-butanodiol), poli(1,5-pentanodiol) y poli(1,6-hexano-
diol). Entre los dioles también se encuentran los dioles
alifáticos de fórmula $C_nH_{2n}(OH)_2$, donde n tiene un valor de
2 a 10 y los grupos hidroxilo están opcionalmente unidos a
5 un átomo de carbono no terminal, tales como 1,3-butilenglicol,
1,4-pentametilenglicol, 1,5-hexametilenglicol y 1,8-de-
cametilenglicol; y alquiltrioles de 3 a 6 átomos de car-
bono como glicerina, 1,2,3-butanotriol, 1,2,3-pentanotriol,
1,2,4-hexanotriol y 1,3,6-hexanotriol.

10 Otros mejoradores del flujo son los ésteres y poli-
ésteres de los alquilenglicoles de fórmula $HO-(alquilen-O)_nH$,
donde el radical alquileo divalente comprende los grupos de
cadena lineal y las formas isoméricas de los mismos, de 2 a
6 átomos de carbono y n tiene un valor de 1 a 14. Los éste-
res y poliésteres se forman por reacción del glicol con un
15 ácido monobásico o dibásico. Son mejoradores del flujo ilus-
trativos de esta clase el dipropionato de etilenglicol, buti-
rato de etilenglicol, diacetato de etilenglicol, diacetato
de trietilenglicol, dipropionato de butilenglicol, poliés-
ter de etilenglicol con ácido succínico, poliéster de dieti-
lenglicol con ácido maleico y poliéster de trietilenglicol
20 con ácido adípico. Asimismo, ciertos materiales estabilizan-
tes también pueden servir como mejoradores del flujo, espe-
cialmente cuando presentan un bajo grado de sustitución.

25 Pueden seleccionarse los mejoradores del flujo ade-

1 cuados mezclando cantidades conocidas de un mejorador con
el material formador de pared, colando las mezclas en for-
ma de películas delgadas y después midiendo el aumento de
permeabilidad frente al líquido encontrado en el medio de
5 uso. Por ejemplo, a dos lotes distintos de acetato de celu-
losa formador de pared, con un contenido en acetilo del 32 %
y del 39,8 % respectivamente, se agregan 1, 2 y 3 gramos
de polietilenglicol con un peso molecular de 400 y la mezcla
se combina en una mezcladora de alto grado de cizallamiento,
10 en presencia de 120 ml de dimetilformamida, para formar seis
mezclas. A continuación, las mezclas se cuelan con disol-
vente empleando una cuchilla Gardner y se secan en una estu-
fa durante 7 días a 50°C. Se miden las permeabilidades al agua
de las seis películas en la célula osmótica antes descrita. Los
15 resultados se encuentran en la Figura 9. En esta figura, el
triángulo representa el acetato de celulosa al 32 % y el cír-
culo representa el acetato de celulosa al 39,8 %. En ordena-
das, k_0 indica la permeabilidad al agua a través del acetato
de celulosa al 32 % exento de mejorador de flujo y del ace-
20 tato de celulosa al 39,8 % que no contiene ningún mejorador
del flujo y k indica la permeabilidad al agua a través del
acetato de celulosa al 32 % y del acetato de celulosa al
39,8 % que contienen ambos el mejorador de flujo. Los núme-
ros enteros positivos 10, 20, 30 y 40 registrados en abscis-
25 sas indican el porcentaje de mejorador de flujo en la pelí-

1 cula. Utilizando la técnica anterior, pueden seleccionarse
mejoradores del flujo específicos para mezclar con materia-
les específicos con objeto de regular la permeabilidad pa-
ra construir el dispositivo osmótico deseado. La cantidad
5 de mejorador del flujo agregada a un material generalmente
es una cantidad suficiente para producir la permeabilidad
deseada y variará de acuerdo con el material formador de pa-
red y con el mejorador del flujo utilizado para regular la
permeabilidad. Habitualmente pueden emplearse de 0,001 has-
10 ta 50 partes de mejorador de flujo por cada 100 partes de
material de pared para conseguir los resultados deseados,
siendo una proporción preferida la de 0,1 a 30 partes de me-
jorador o mezclas de ellos por cada 100 partes de material
formador de pared.

15 Entre los plastificantes ilustrativos adecuados para
uso en la invención se encuentran los que reducen la tempe-
ratura de la transición de fases de segundo orden de la pared
o el módulo elástico de la misma y también aumentan la maneja-
bilidad de la pared, su flexibilidad y su permeabilidad a los
20 líquidos. Entre estos plastificantes se encuentran los fta-
latos de dialquilo, ftalatos de dicitcloalquilo, ftalatos de
diarilo y ftalatos de alquilo y arilo mixtos, representados
por ftalato de dimetilo, ftalato de dipropilo, ftalato de
di(2-etilhexilo), ftalato de di-isopropilo, ftalato de diam-
25 lo y ftalato de dicaprilo; fosfatos de alquilo y de arilo ta-

1 les como fosfato de tributilo, fosfato de trioctilo, fosfato
de tricresilo y fosfato de trifenilo; citratos de alquilo y
ésteres cítricos tales como citrato de tributilo, citrato de
5 trietilo y citrato de acetyl-trietilo; adipatos de alquilo
como adipato de dioctilo, adipato de dietilo y adipato de
di(2-metoxietilo); tartratos de dialquilo como tartrato de
dietilo y tartratos de dibutilo; sebacatos de alquilo como
sebacato de dietilo, sebacato de dipropilo y sebacato de di-
nonilo; succinatos de alquilo, succinato de dietilo y succi-
10 nato de dibutilo; glicolatos de alquilo, glicerolatos de alqui-
lo, ésteres glicólicos y ésteres glicerólicos tales como diace-
tato de glicerol, triacetato de glicerol, monolactato-diaceta-
to de glicerol, glicolato de metilo, ftalilo y etilo, glicola-
to de butilo, ftalilo y butilo, diacetato de etilenglicol,
15 dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, di-
butirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol.
Otros plastificantes son el alcanfor, N-etil-(o y p-toluen)-
sulfonamida, bifenilo clorado, benzofenona, N-ciclohexil-p-to-
luensulfonamida y epóxidos sustituidos.

20 Los plastificantes deben presentar un alto grado de
poder disolvente de los materiales formadores de pared, de-
ben ser compatibles con los materiales tanto a las tempera-
turas de transformación como de uso, deben ser permanentes,
como demuestra una intensa tendencia a permanecer en la pared
25 plastificada, deben comunicar flexibilidad al material y no

1 deben ser tóxicos. La cantidad de plastificante agregada
es generalmente suficiente para producir la flexibilidad de-
seada y variará de acuerdo con el plastificante y los ma-
5 teriales. Habitualmente puede utilizarse alrededor de 0,001
hasta 50 partes de plastificante por cada 100 partes de ma-
terial formador de pared, siendo una proporción preferida
la comprendida entre 0,1 y 20 partes de plastificante o de
mezclas de ellos por cada 100 partes de material formador
de pared.

10 Los dispersantes útiles en la invención son los que
favorecen la producción de un compuesto integral. Los dis-
persantes actúan regulando la energía superficial de los
ingredientes de la pared para mejorar su mezcla en forma de
compuesto. En general, los dispersantes son moléculas anfi-
15 páticas constituidas por una parte hidrófoba y una parte hi-
drofílica. Los dispersantes pueden ser aniónicos, catióni-
cos, no iónicos o anfóteros y entre ellos se encuentran:
agentes aniónicos como ésteres, amidas, alcoholes, éteres y
ácidos carboxílicos sulfatados; hidrocarburos aromáticos, hi-
20 drocarburos alifáticos, ésteres y éteres sulfonados; amino-
ácidos y péptidos acilados; y alquilfosfatos metálicos; dis-
persantes catiónicos como sales de alquilamonio primarias,
secundarias, terciarias y cuaternarias; poliaminas aciladas;
y sales de aminas heterocíclicas, dispersantes de arilamonio
25 como ésteres de alcoholes polihídricos; aminas alcoxiladas;

1 polioxialquileno; ésteres y éteres de polioxialquilen-glico-
les; condensados de ácidos grasos y alcanolaminas; glicoles
acetilámicos terciarios; y polioxialquilenfosfatos de di-
alquilo; y anfóliticos como betaminas y aminoácidos.

5 Los dispersantes adecuados pueden seleccionarse
utilizando el índice de equilibrio hidrófilo-lipófilo de un
dispersante, EHL. Este índice representa la proporción en-
tre los porcentajes en peso de grupos hidrofílicos y lipofí-
licos en un dispersante. En uso, el índice indica el compor-
tamiento del dispersante, es decir, cuanto mayor sea el ín-
dice más hidrofílico es el dispersante y cuanto menor sea el
10 índice más lipofílico es el dispersante. El índice EHL re-
querido para mezclar con el ingrediente de pared se determi-
na seleccionando un dispersante con un índice conocido, mez-
clándolo con los ingredientes y observando los resultados.
15 Con el índice correcto se forma un compuesto homogéneo mien-
tras que una mezcla heterogénea indica que se necesita un
índice diferente. Este nuevo índice puede seleccionarse uti-
lizando como guía el índice anterior. El índice EHL es cono-
cido para muchos dispersantes y puede ser experimentalmente
20 determinado siguiendo el procedimiento descrito en J.Soc.
Cosmetic Chem., vol. 1, págs. 311 a 326, 1949, o puede calcu-
larse utilizando el procedimiento descrito en J.Soc.Cosmetic
Chem., vol. 5, págs. 249 a 256, 1954. La cantidad de disper-
sante necesaria es aquella que, cuando se mezcla con los in-
25

1 gredientes de pared, forma el compuesto de pared deseado
y variará de acuerdo con el dispersante particular y con los
ingredientes que se mezclan para formar la pared. En gene-
ral, la cantidad de dispersante oscilará aproximadamente en-
5 tre 0,001 y 40 partes o más por cada 100 partes de material for-
mador de pared, siendo una proporción preferida la compren-
dida entre 0,1 y 15 partes de dispersante o mezclas de ellos
por cada 100 partes de material formador de pared.

Los términos "agente activo", "droga" y "conducto"
10 tienen los mismos significados que en las patentes estado-
unidenses 3.845.770 y 3.916.899. Análogamente, pueden uti-
lizarse las técnicas de manufactura descritas en esas pa-
tentes para construir los dispensadores de la invención.

EJEMPLO 1

15 Se forma una pared a partir de una mezcla de mate-
riales y se mide la permeabilidad de la pared al agua como
sigue. A una primera mezcla constituida por 76,6 partes de
acetato de celulosa, con un contenido en acetilo del 38,3 %, y
12,76 partes de polietilenglicol, con un peso molecular
20 de 400, disueltos en un disolvente constituido por 80 partes
de cloruro de metileno y 20 partes de metanol, se añade po-
co a poco y con agitación continua una segunda mezcla cons-
tituida por 8,52 partes de hidroxibutilmetilcelulosa y 2,12
partes de polioxipropilenglicol con un peso molecular de
25 950, disueltos en un disolvente constituido por 80 partes

1 de cloruro de metileno y 20 partes de metanol y se continúa
agitando hasta que las dos mezclas están bien combinadas. Des-
pués se añade a la mezcla un disolvente adicional constituí-
do por 90 partes de acetona y 10 partes de agua y todos los
5 materiales se agitan durante 30 minutos a la temperatura
ambiente y a la presión atmosférica hasta que se ha formado
una mezcla compuesta homogénea.

A continuación se cuele una película de 65 micras
(espesor seco) de la mezcla compuesta con una cuchilla para
10 colada de películas Gardner, sobre un substrato de vidrio de
borosilicato calentado a 40°C. La película se seca sobre el
substrato en una estufa a 70°C durante 120 horas. Después la
película se arranca del substrato y se observa si es óptica-
mente transparente. Se mide la velocidad de transmisión de
15 agua de la película utilizando cloruro potásico y acetazola-
mida sódica en la célula osmótica a 37°C. Los resultados de
estas medidas se encuentran en la Figura 10 descrita más
adelante.

EJEMPLO 2

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a excep-
ción de que la película está constituída por 68,10 partes
de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 %,
17,02 partes de hidroxibutilmetilcelulosa, 12,76 partes de
polietilenglicol con un peso molecular de 400 y 2,12 partes
25 de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950.

1 La permeabilidad de la película al agua se mide como en el
Ejemplo 1. Los resultados de estas medidas también están des-
critos en la Figura 10.

EJEMPLO 3

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, a excep-
ción de que la película está constituida por 59,60 partes
de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 %,
25,52 partes de hidroxibutilmetilcelulosa, 12,70 partes de
polietilenglicol con un peso molecular de 400 y 2,12 partes
10 de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950. Se
mide la permeabilidad de la película al agua como en el
Ejemplo 1 y los resultados se encuentran en la Figura 10.

15 En la Figura 10, las permeabilidades de las pelícu-
las de los Ejemplos 1, 2 y 3 están representadas en función
del contenido en hidroxibutilmetilcelulosa de la película.
Las abscisas representan el porcentaje de hidroxibutilmetil-
celulosa en las tres películas y las ordenadas representan
la permeabilidad $k_{\pi}(\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h})$. La línea con los círcu-
los indica que se utiliza cloruro potásico como atráctante
20 osmótico y la línea con triángulos indica que el atráctante
es la acetazolamida sódica.

EJEMPLO 4

25 Se determinaron las estabildades de las paredes de
los Ejemplos 1 a 3 en presencia de acetazolamida sódica,
midiendo sus permeabilidades al agua durante un periodo pro-

1 longado de tiempo. Los resultados se encuentran en la Figura
2 11. Las abscisas representan el tiempo en minutos de con-
3 tacto de la película con una solución saturada de acetazola-
4 mida sódica y las ordenadas representan la velocidad de
5 transmisión de agua, k_{π} (cm³.mil/cm².h). La línea con círcu-
6 los representa la película del Ejemplo 1. La línea con tri-
7 ángulos representa una película del Ejemplo 2. La línea con
8 cuadrados representa una película del Ejemplo 3.

EJEMPLO 5

10 Se determinó la inercia (estabilidad física y química)
11 en presencia de un atractante osmótico cáustico y la
12 permeabilidad a un medio acuoso de una serie de paredes com-
13 puestas en función del grado de sustitución del material for-
14 mador de pared y de la concentración del estabilizante y del
15 mejorador del flujo en la pared, preparando y analizando las
16 paredes de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Los
17 resultados obtenidos se encuentran en la Tabla I. En esta
18 tabla, los significados de los términos y las abreviaturas
19 son los siguientes: el número en la columna titulada "Pare-
20 des" indica una serie de paredes compuestas y las letras mi-
21 núsculas dentro de una serie indican las diferentes composi-
22 ciones de las paredes particulares construídas en una serie;
23 el término "Composición" indica los materiales y sus porcen-
24 tajes en las paredes; (las letras en una serie se refieren
25 a realizaciones de las composiciones en una serie y, cuando

1 se utilizan, indican un ingrediente que está presente en
cantidades diferentes). En la tabla, las representaciones
son las siguientes: en las paredes 1 a 3, el número 85,12
indica la cantidad de acetato de celulosa o de una mezcla de
5 acetato de celulosa más la cantidad de H.B.M.C. presente en una
composición; la expresión $(85,12 - x) \%$ indica el porcentaje
de acetato de celulosa presente como ingrediente individual
o como mezcla de acetatos de celulosa y x indica el porcenta-
je de H.B.M.C. presente en cada composición; en la composi-
10 ción 4, el número 72,38 indica la cantidad de acetato de celu-
losa más la cantidad de P.E.G. presente en una composición;
la expresión $(72,38 - x) \%$ indica el porcentaje de acetato de
celulosa presente y x es el porcentaje de P.E.G.; "A.C." sig-
nifica acetato de celulosa; "G.S." es el grado de sustitución;
15 "H.B.M.C." es hidroxibutilmetilcelulosa; "P.E.G" y "polieti-
lenglicol" indican polietilenglicol con un peso molecular de
400; "polioxipropilenglicol" indica el dispersante con un pe-
so molecular de 950; "T.M." es la teofilinmonoetanolamina
atractante osmótica cáustica con una presión osmótica de 55
20 atmósferas y, " $k\pi$ " es la transmisión de agua de la pared,
medida en $\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h}$.

25

TABLA I

Pared	Composición	Atractante osmótico	k π
5	1 Acetato de celulosa, G.S. 1,75 (85,2 - x)%, más polietilenglicol 12,76 %, polioxipropilenglicol 2,2% e hidroxibutilmetilcelulosa x%		
	a) A.C. 76,60 % + H.B.M.C. 8,52 %	K ₂ SO ₄	0,15
10	b) A.C. 68,10 % + H.B.M.C. 17,02 %	K ₂ SO ₄	0,20
	c) A.C. 59,60 % + H.B.M.C. 25,52 %	K ₂ SO ₄	0,25
15	2 Acetato de celulosa constituido por una mezcla de 67,19 % de acetato de celulosa con un G.S. de 1,75 y 32,81 % de acetato de celulosa con un G.S. de 2,3 (85,12 - x)%, + polietilenglicol 2,76 %, polioxipropilenglicol 2,12 % e hidroxibutilmetilcelulosa x%		
	a) A.C. 76,60 % + H.B.M.C. 8,52 %	T.M.	0,13
20	b) A.C. 68,10 % + H.B.M.C. 17,02 %	T.M.	0,18
	c) A.C. 59,60 % + H.B.M.C. 25,52 %	T.M.	0,215
25	3 Acetato de celulosa constituido por una mezcla de 50 % de acetato de celulosa con un G.S. de 1,75 y 50 % de acetato de celulosa con un G.S. de 2,3 (85,12 - x)%, más polietilen-		

1

TABLA I (continuación)

Pared	Composición	Atractante osmótico	k _π
3	glicol 12,76 %, polioxipropilenglicol 2,12 %, hidroxibutilmetilcelulosa x%		
5	a) A.C. 76,60 % + H.B.M.C. 8,52 %	T.M.	0,1
	b) A.C. 68,10 % + H.B.M.C. 17,02 %	T.M.	0,14
	c) A.C. 59,60 % + H.B.M.C. 25,52 %	T.M.	0,17
10	4 Acetato de celulosa G.S. 1,75 (72,38 - x)%, más hidroxibutilmetilcelulosa 25,5 %, polioxipropilenglicol 2,12 % y polietilenglicol x%		
	a) A.C. 66,38 % + P.E.G. 6,00 %	K ₂ SO ₄	0,144
15	b) A.C. 59,63 % + P.E.G. 12,75 %	K ₂ SO ₄	0,24
	c) A.C. 56,48 % + P.E.G. 15,90 %	K ₂ SO ₄	0,27
	d) A.C. 46,88 % + P.E.G. 25,50 %	K ₂ SO ₄	0,31
20	5 64 % de una mezcla de acetato de celulosa constituida por 67,19 % de acetato de celulosa con un G.S. de 1,75 y 32,81 % de acetato de celulosa con un G.S. de 2,3, 22 % de hidroxibutilmetilcelulosa, 12 % de polietilenglicol y 2 % de polioxipropilenglicol	T.M.	0,19

25

--

EJEMPLO 6

Se prepararon películas de la siguiente composición y se midieron sus permeabilidades como en el Ejemplo 1.

a) una película constituida por 85,12 % de una mezcla de acetato de celulosa formada por 67,19 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 % y 32,81 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 %, 12,76 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400 y 2,12 % de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950;

b) una película constituida por 76,60 % de acetato de celulosa de la mezcla descrita en (a), polietilenglicol y polioxipropilenglicol igual que en (a) y además 8,52 % de hidroxibutilmetilcelulosa;

c) una película constituida por 68,10 % de la mezcla de acetato de celulosa de (a), polietilenglicol y polioxietilenglicol igual que en (a) y 17,02 % de hidroxibutilmetilcelulosa y

d) una película constituida por 59,60 % de la mezcla de acetato de celulosa de (a), polietilenglicol y polioxietilenglicol igual que en (a) y 25,52 % de hidroxibutilmetilcelulosa.

La relación de la permeabilidad de cada película al agua está representada en la Figura 12. En abscisas se representa el porcentaje de hidroxibutilmetilcelulosa en la pelí-

1 cula y en ordenadas la relación de permeabilidad k/k_0 . Los
valores de k/k_0 se obtuvieron dividiendo la permeabilidad
medida de la película (a) en cada una de las películas (a),
(b), (c) y (d), expresando con ello la relación de permea-
5 bilidad de las películas en función de su contenido en hi-
droxibutilmetilcelulosa. En las figuras, k_0 es la permeabi-
lidad de la película al agua, cuando la película contiene
una concentración nula de H.B.M.C.

EJEMPLO 7

10 Se determinó la permeabilidad a los líquidos de las
películas de acetato de celulosa en función del contenido en
acetilo de cada película, en presencia de cantidades crecien-
tes de hidroxibutilmetilcelulosa, preparando una multiplici-
dad de películas y midiendo su permeabilidad al agua. Se pre-
15 pararon las películas y se midió la transmisión de agua de
cada una de ellas siguiendo los procedimientos de los Ejem-
plos 1 y 6. Los resultados obtenidos se encuentran en la
Figura 13. En abscisas se representa el porcentaje de acetilo
en las películas y en ordenadas se representa la permeabi-
20 lidad k a los líquidos expresada en $\text{cm}^3 \cdot \text{mil}/\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$. Las
letras C_0 a C_4 indican cinco series de películas constituí-
das por los siguientes materiales: C_0 representa una plura-
lidad de películas constituídas por 100 % de acetato de ce-
lulosa con unos contenidos en acetilo que oscilan entre 32 %
25 y 45 %; C_1 representa una pluralidad de películas constituí-

1 das por 85,12 % de acetato de celulosa, 12,76 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400 y 2,12 % de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950; C₂ representa
5 películas constituidas por 76,60 % de acetato de celulosa, la misma cantidad de polietilenglicol y polioxipropilenglicol como en C₁ y 8,52 % de hidroxibutilmetilcelulosa; C₃ representa películas constituidas por 68,10 % de acetato de celulosa, la misma cantidad de polietilenglicol y de polioxipropilenglicol que en C₁ y 17,02 % de hidroxibutilmetilcelulosa y C₄ representa películas constituidas por 59,60 % de acetato de celulosa, la misma cantidad de polietilenglicol y de polioxipropilenglicol que en C₁ y 25,52 % de hidroxibutilmetilcelulosa.

EJEMPLO 8

15 Se preparó una pluralidad de películas y se midieron sus valores k siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 6. Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla II. En esta tabla, las abreviaturas tienen el siguiente significado: A.C. representa acetato de celulosa; los números 32 a 20 38,3 indican el porcentaje de acetilo en el polímero celulósico; A₀ indica que la película contiene además 12,76 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400 y 2,12 % de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950; A₁ indica que la película contiene además la misma cantidad de polietilenglicol y polioxipropilenglicol que en A₀ y que tam-

1 bien contiene 8,5 % de hidroxibutilmetilcelulosa; A₂ indica
que la película contiene además la misma cantidad del poli-
etilenglicol y del polioxipropilenglicol que en A₀ y que
también contiene 17,02 % de hidroxibutilmetilcelulosa; A₃
5 indica que la película contiene la misma cantidad de poli-
etilenglicol y de polioxipropilenglicol que en A₀ y que tam-
bién contiene 25,52 % de hidroxibutilmetilcelulosa; T.M. re-
presenta teofilinmonoetanolamina; la presión osmótica π viene
dada en atmósferas; $k\pi$ es el volumen de agua transportada por
10 unidad de tiempo a través de una película de unidad de espe-
sor por unidad de superficie, expresada en $\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h}$;
k es la permeabilidad al agua en $\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h} \pi$, obtenida
dividiendo $k\pi$ por π .

TABLA II

Película	Atractante osmótico	Presión osmótica π	$k\pi$	k
AC 32	K ₂ SO ₄	39	0,043	$1,10 \times 10^{-3}$
AC 32	KCl	245	0,27	$1,10 \times 10^{-3}$
AC 32	T.M.	55	0,06	$1,09 \times 10^{-3}$
20 AC 32 + A ₀	K ₂ SO ₄	39	0,1	$2,56 \times 10^{-3}$
AC 32 + A ₁	K ₂ SO ₄	39	0,15	$3,84 \times 10^{-3}$
AC 32 + A ₂	K ₂ SO ₄	39	0,2	$5,12 \times 10^{-3}$
AC 32 + A ₃	K ₂ SO ₄	39	0,25	$6,41 \times 10^{-3}$
AC 34,06	KCl	245	0,165	$6,73 \times 10^{-4}$
25 AC 34,06	T.M.	55	0,037	$6,72 \times 10^{-4}$

1

TABLA II (continuación)

Película	Atractante osmótico	Presión osmótica	$k\pi$	k
AC 34,06 + A ₀	T.M.	55	0,085	$1,50 \times 10^{-3}$
AC 34,06 + A ₁	T.M.	55	0,13	$2,30 \times 10^{-3}$
AC 34,06 + A ₂	T.M.	55	0,18	$3,27 \times 10^{-3}$
AC 34,06 + A ₃	T.M.	55	0,215	$3,90 \times 10^{-3}$
AC 35	T.M.	55	0,03	$5,45 \times 10^{-4}$
AC 35	KCl	245	0,125	$5,10 \times 10^{-4}$
AC 35 + A ₀	T.M.	55	0,07	$1,27 \times 10^{-3}$
AC 35 + A ₁	T.M.	55	0,1	$1,80 \times 10^{-3}$
AC 35 + A ₂	T.M.	55	0,14	$2,50 \times 10^{-3}$
AC 35 + A ₃	T.M.	55	0,17	$3,10 \times 10^{-3}$
AC 38	KCl	245	0,053	$2,16 \times 10^{-4}$
AC 38,3 + A ₀	KCl	245	0,13	$5,30 \times 10^{-4}$
AC 38,3 + A ₁	KCl	245	0,19	$7,70 \times 10^{-4}$
AC 38,3 + A ₂	KCl	245	0,26	$1,06 \times 10^{-3}$
AC 38,3 + A ₃	KCl	245	0,32	$1,31 \times 10^{-3}$

20

EJEMPLO 9

Se prepara un sistema terapéutico osmótico para la liberación oral controlada y continua de acetazolamida sódica como sigue: a 138 g de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 % se añaden 73,6 g de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 39,8 %, 18,4 g de polietilen-

25

1 glicol de fórmula $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$, donde n tiene un valor de
8,2 a 9,1 y 5520 g de un disolvente constituido por aceto-
na/agua en una relación ponderal de 88,5:11,5 y los materia-
les se mezclan en una mezcladora comercial de alto grado de
5 cizallamiento. Los materiales se mezclan a la temperatura
ambiente y a la presión atmosférica durante 30 minutos para
producir una mezcla homogénea con un contenido en sólidos
del 4 %.

A continuación se mezclan 170 g de acetazolamida só-
10 dica y 8,5 g del ligante, polivinilpirrolidona al 5 % en
alcohol isopropílico, en una mezcladora V normal, durante 45
minutos, para producir unos gránulos húmedos. Estos últimos
se secan en una estufa a 50°C durante 48 horas y se pasan por
un tamiz del n° 30 de las normas estadounidenses. Después se
15 pasan independientemente 1,8 g del lubricante estearato mag-
nésico a través de un tamiz del n° 30 y los primeros gránulos
se mezclan con los últimos en la mezcladora durante unos 30
minutos o hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Después
la mezcla se comprime en una máquina de comprimir Manesty
20 convencional, utilizando un troquel cóncavo de 0,8 cm de diá-
metro para producir comprimidos con una dureza de alrededor
de 9 kg, medida mediante un aparato de dureza Strong-Cobb.

A continuación, el compuesto formador de pared así
preparado y los comprimidos se colocan en una máquina de
25 suspensión por aire Wurster y los comprimidos se voltean en

1 aire hasta que quedan uniformemente recubiertos. Los compri-
midos se secan en una estufa a 50°C durante una semana para
obtener un recubrimiento final de 125 micras de espesor, con
un peso de 21 mg sobre cada tableta. Finalmente se taladra
5 mecánicamente una apertura de 125 micras a través de la pared
compuesta para producir el dispositivo osmótico, conteniendo
cada uno de ellos 170 mg de acetazolamida sódica, 8,5 mg de
polivinilpirrolidona y 1,81 mg de estearato magnésico. La
velocidad de liberación in vitro de los dispositivos se mi-
10 dió en una máquina de medida de velocidades de liberación
constituída por una serie de tubos de ensayo, donde cada tu-
bo contenía 25 ml de agua destilada a 37°C. El ensayo se rea-
lizó colocando los dispositivos en los primeros tubos duran-
te una hora; después los dispositivos se pasaron a los segun-
15 dos tubos durante otra hora y a continuación se colocaron en
los restantes tubos. Los dispositivos se hicieron oscilar
lentamente durante todo el ensayo en los tubos. La cantidad
de acetazolamida liberada fué medida espectrofotométricamente
a 255 m μ a pH bajo. El dispositivo presentaba una velocidad
20 de liberación controlada y continua de unos 18 mg por hora
durante un periodo de 6 horas.

EJEMPLO 10

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 9, a excep-
ción de que la pared del dispositivo estaba esencialmente
exenta del estabilizante agregado en el Ejemplo 9 para comu-

1 nicar inercia a la pared en presencia de acetazolamida sódica. La composición utilizada para formar la pared en este ejemplo está constituida por 218,5 g de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 % y 11,5 g de polietilenglicol con un peso molecular de 400, disueltos en 5520 g
5 de una mezcla disolvente de cloruro de metileno y metanol en una relación ponderal de 80:20. Se midió la cantidad de acetazolamida sódica liberada en la forma antes descrita, observándose que el dispositivo presentaba una velocidad de liberación creciente desde 10 a 35 mg, a lo largo de 3 horas y una
10 velocidad de liberación decreciente desde 35 hasta 8 mg desde transcurridas 3 horas hasta 6 horas.

EJEMPLO 11

15 Se fabricó un dispositivo osmótico oral para la liberación de ácido ascórbico en el tracto gastrointestinal como sigue: en primer lugar se preparó una composición formadora de pared mezclando bien en una mezcladora de alto grado de cizallamiento, durante 45 minutos a 22,2°C y 1 kPa, una mezcla constituida por 61 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 % y 10 % de polietilenglicol con un
20 peso molecular de 400, disueltos en una mezcla disolvente de acetona y agua en una relación ponderal de 90:10, para producir un compuesto homogéneo.

25 A continuación, se añadieron lentamente 200 g de ácido ascórbico a 10 g de etilcelulosa en 100 ml de alcohol iso

1 propílico y los materiales se mezclaron durante 45 minutos
para producir unos gránulos húmedos. Estos últimos se seca-
ron a 50°C durante 48 horas y después se pasaron por un tamiz
del n° 20 de las normas estadounidenses. A continuación los
5 gránulos se lubricaron con estearato magnésico al 1 % mezclan-
do en una mezcladora y al cabo de 30 minutos de mezcla se pa-
saron por un tamiz del n° 20. A continuación los gránulos se
comprimieron en una masa sólida, utilizando una máquina de
comprimir normal y un troquel de 14,8 mm de diámetro. La ma-
10 sa comprimida tenía una dureza final de 7 kg, medida en un
aparato medidor de la dureza Strong-Cobb.

A continuación, la masa comprimida y el compuesto
formador de pared se introdujeron en una máquina de suspen-
sión por aire Wurster y la masa se recubrió hasta que cada
15 una de ellas llegó a un espesor de pared de 120 micras. A
través de la pared se perforó un conducto de 180 micras de
diámetro. Cada dispositivo contenía 400 mg de ácido ascórbi-
co y presentaba una velocidad de liberación continua de unos
30 mg por hora durante un periodo de 8 horas.

20 EJEMPLOS 12 y 13

Se fabricaron dos dispositivos osmóticos orales si-
guiendo el procedimiento del Ejemplo 9. La pared de cada dis-
positivo estaba constituida por un compuesto de 40 % de acé-
tato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 %, 40 %
25 de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 %

1 y 20 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400. El
compartimiento de un dispositivo contenía 317 mg de aminofi-
lina mezclada con etilendiamina equivalente a 250 mg de teo-
filina, 15,85 mg de poli(vinilpirrolidona) y 3,17 mg de es-
5 tearato magnésico. El espesor de la pared de este dispositi-
vo era de 190 micras y el dispositivo presentaba una veloci-
dad de liberación de unos 18 mg por hora a través del conduc-
to osmótico con un diámetro de 180 micras. El compartimiento
del otro dispositivo contenía 333,3 mg de teofilin-monoetanol-
10 amina con una equivalencia de 250 mg de teofilina, 16,67 mg
de poli(vinilpirrolidona), 9,5 mg de laca roja de aluminio
n° 3, farmacéuticamente aceptable y 3,17 mg de estearato mag-
nésico. El espesor de la pared de este dispositivo era de
190 micras y el dispositivo presentaba una velocidad de libe-
15 ración de 22 mg por hora a través de un conducto osmótico con
un diámetro de 180 micras.

EJEMPLO 14

Se preparó un dispositivo osmótico para liberar teo-
filin-monoetanolamina a lo largo de un periodo de 6 horas,
20 utilizando los procedimientos antes descritos. La pared del
dispositivo está constituida por un compuesto de 22 % de
hidroxibutilmetilcelulosa, 43 % de acetato de celulosa con
un contenido en acetilo del 32 %, 21 % de acetato de celuló-
sa con un contenido en acetilo del 38,3 %, 12 % de polieti-
25 lenglicol con un peso molecular de 400 y 2 % de polioxipro-

1 pilenglicol con un peso molecular de 950. La pared del dis-
positivo tenía un espesor de 145 micras, el conducto tenía
un diámetro de 250 micras, el compartimiento contenía 125 mg
de teofilina presente en forma de sal de monoetanolamina y
5 el dispositivo presentaba una velocidad de liberación de
19 mg por hora.

EJEMPLO 15

10 Se fabricó un dispositivo osmótico para la libera-
ción de cloruro potásico durante un periodo de 12 horas,
utilizando los procedimientos y el aparato antes descritos.
La pared del dispositivo estaba constituida por una mezcla
compuesta de 26 % de hidroxibutilmetilcelulosa, 59 % de
acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 %,
13 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400 y
15 2 % de polioxipropilenglicol con un peso molecular de 950.
La pared y el dispositivo tenían 150 micras de espesor, el
conducto tenía un diámetro de 250 micras y el compartimiento
contenía 750 mg de cloruro potásico.

20 Se midió la velocidad de liberación del dispositivo
en un baño constituido por una serie de 12 tubos, conteni-
endo cada uno de ellos 25 ml de agua bidestilada a 37,5°C. El
ensayo se realizó colocando el dispositivo en el primer tubo
durante una hora, después se pasó el dispositivo al segundo
tubo durante una hora y a continuación se pasó a los restan-
25 tes tubos. Los dispositivos se hicieron oscilar lentamente

1 durante todo el ensayo en los tubos que contenían la solu-
ción de ensayo. Se determinó la cantidad de cloruro potási-
co liberado por medidas de conductividad eléctrica para cada
tubo, utilizando un aparato medidor de conductividad calibra-
5 do con patrones conocidos. La velocidad de liberación medida
fué alrededor de 55 mg de cloruro potásico por hora, duran-
te un periodo de 12 horas.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

10

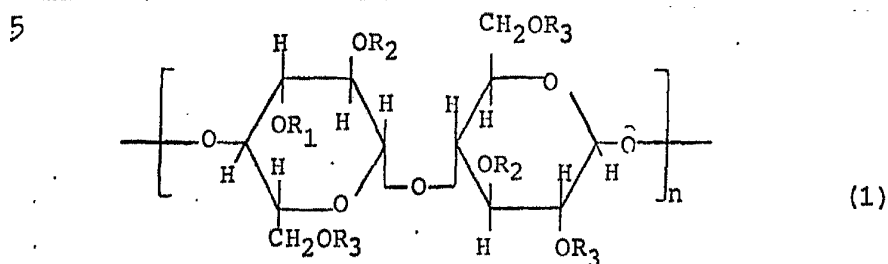
REIVINDICACIONES

1. Un dispensador de agente activo accionado osmó-
ticamente, para uso en un medio que contiene un líquido, que
comprende una pared que define un compartimiento y está for-
15 mada por un material formador de pared que es permeable al
líquido, una composición de agente activo contenida dentro
del compartimiento que es osmóticamente efectiva con respec-
to al líquido y a la que la pared es esencialmente impermeable
y un conducto de salida en la pared, a través del cual es dis-
20 pensada la composición del agente activo, caracterizado porque
la pared está formada por una mezcla compuesta de dicho mate-
rial formador de pared y un material estabilizante que hace
que la pared sea esencialmente inerte al líquido y a las com-
posiciones de agente activo.

25

2. Un dispensador de una composición de droga osmó-

1 tíicamente accionado, que comprende una pared que define un
 2 compartimiento, es permeable a los humores corporales y está
 3 constituida por un material formador de pared de fórmula:

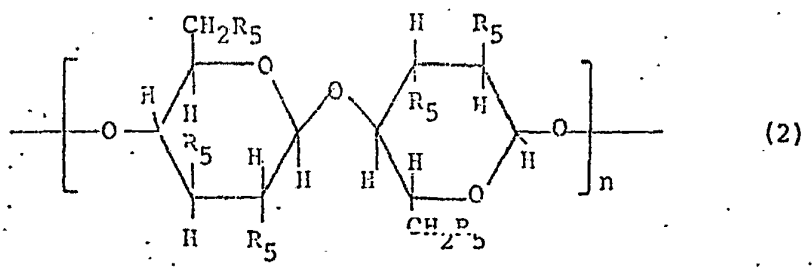


10 donde R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan in-
 11 dividualmente hidrógeno o acilo de fórmula $R_4-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$, con la con-
 12 dición de que por lo menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es
 13 un radical acilo, R_4 es hidrógeno, alquilo de cadena lineal
 14 o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono o alquenilo de ca-
 15 dena lineal o ramificada, de 2 a 20 átomos de carbono y n es
 16 un número entero mayor de 5; una composición de droga conte-
 17 nida dentro del compartimiento que es osmóticamente efectiva
 18 con respecto a dichos humores corporales y a la que la pared
 19 es esencialmente impermeable y un conducto de salida en la
 20 pared a través del cual es dispensada la composición de dro-
 21 ga, caracterizado porque la pared está formada por una mez-
 22 cla compuesta de dicho material formador de pared y un mate-
 23 rial estabilizante de fórmula:

25

U.S. Pat. 2,800,000

1



5

donde R_5 es hidroxilo; alcoxi; alcoxi sustituido con alcoxi, halogeno o ciano; alquilcarbonato; alquilcarbamato; alquil-sulfonato; alquilsulfamato; oxalquilenoxicarboalquilo; acil-oxi incluido alcanoiloxi, alquenoiloxi o aroiloxi; alcanoil-oxi sustituido con alcoxi, halogeno, carboalquilo, carboalco-xi o cianoalcoxi; aroiloxi sustituido con halogeno, carboxi, carboalquilo o ciano; o furoiloxi y n es un numero entero positivo mayor de 5, habitualmente de 10 a 3×10^6 ; que hace que la pared resulte esencialmente inerte a dichos humores corporales y a la composicion de droga.

15

3. Un dispensador de una composicion de droga, accio-nado osmoticamente, segun la Reivindicacion 2, caracterizado adem as porque el material estabilizante es acetato de celulo-sa o hidroxibutilmetilcelulosa.

20

4. Un dispensador de una composicion de droga, accio-nado osmoticamente, segun la Reivindicacion 2, donde el mate-rial formador de pared es acetato de celulosa, caracterizado adem as porque el material estabilizante es hidroxibutilmetil-celulosa o acetato de celulosa con un contenido en acetilo

25

POOR QUALITY

1 diferente del del material formador de pared.

5 5. Un dispensador de una composición de droga, accionado osmóticamente, según la Reivindicación 1, caracterizado además porque la mezcla compuesta contiene un dispersante que
5 facilita el mezclado del material formador de pared con el material estabilizante.

10 6. Un dispensador de una composición de droga, osmóticamente accionado, según las Reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la mezcla compuesta incluye un mejorador del flujo que aumenta la permeabilidad del líquido a través de la pared.

15 7. Un dispensador de una composición de droga, osmóticamente accionado, según las Reivindicaciones 1 o 6, caracterizado además porque la mezcla compuesta incluye un plastificante que comunica flexibilidad a la pared.

20 8. Un dispensador de una composición de droga, osmóticamente accionado, según cualquiera de las Reivindicaciones 2, 3 y 4, caracterizado además porque la droga es acetazolamida sódica o teofilin-monoetanolamina.

9. Un dispensador de una composición de droga, osmóticamente accionado, según la Reivindicación 2, y esencialmente como se ha descrito aquí.

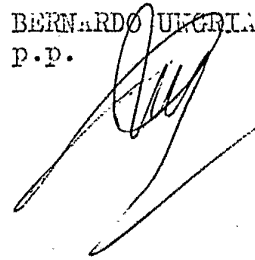
25 10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN DISPENSADOR DE AGENTE ACTIVO ACCIONADO OSMOTICAMENTE.

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

5

Madrid, 22 Noviembre 1.976

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

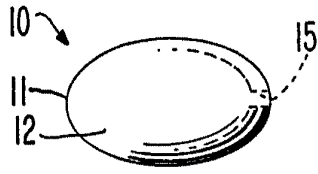


FIG. 1A

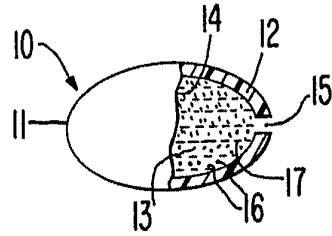


FIG. 1B

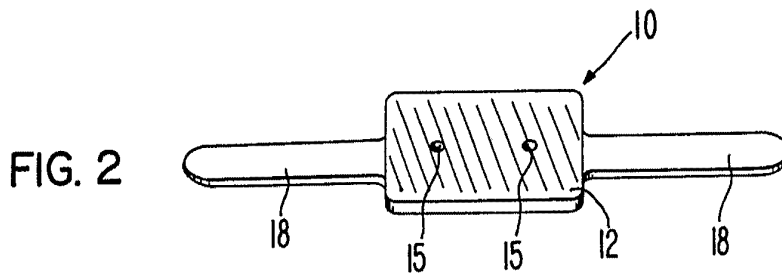


FIG. 2

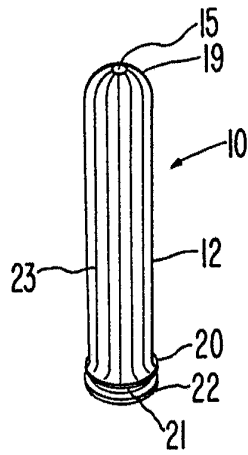


FIG. 3

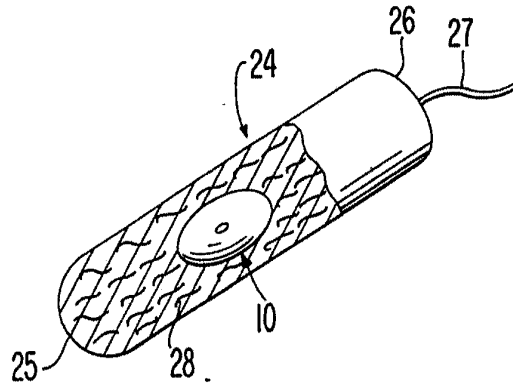


FIG. 4

ESCALA VARIABLE
Madrid, 22 noviembre 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

FIG. 5

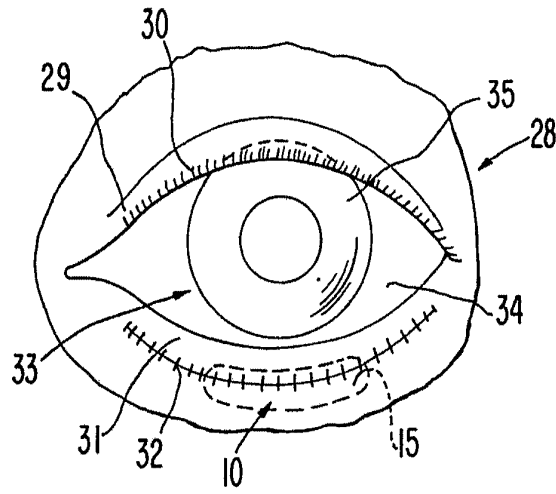


FIG. 6

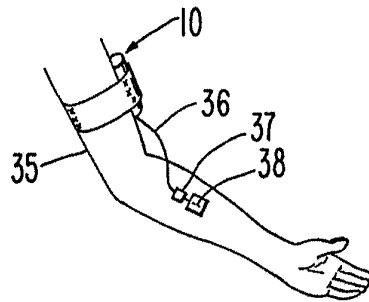
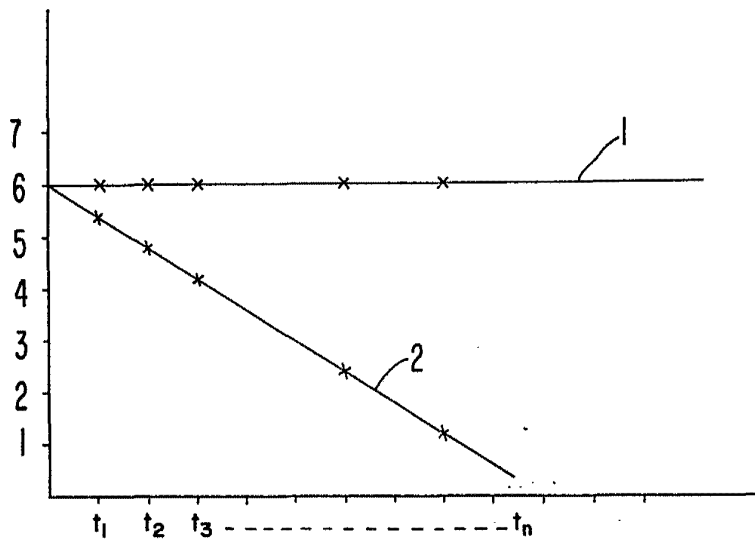


FIG. 7



ESCALA VARIABLE
Madrid, 22 noviembre 1.976
BERNARDO UNGRIA
p.p.

FIG. 8

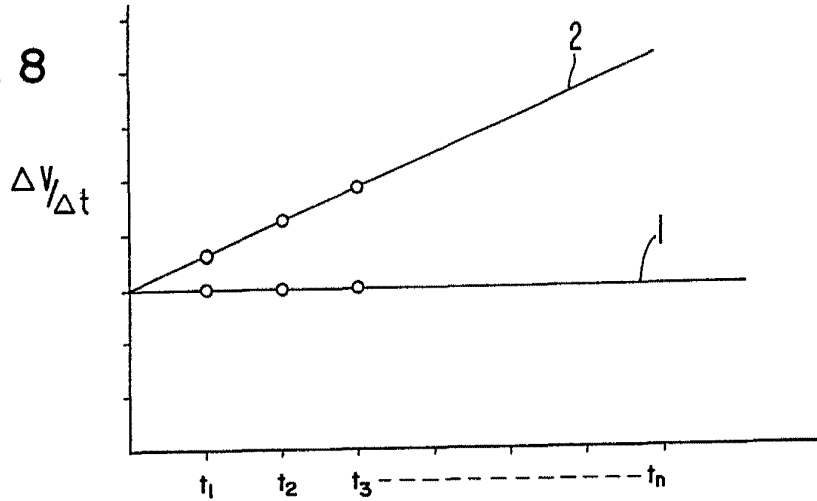


FIG. 9

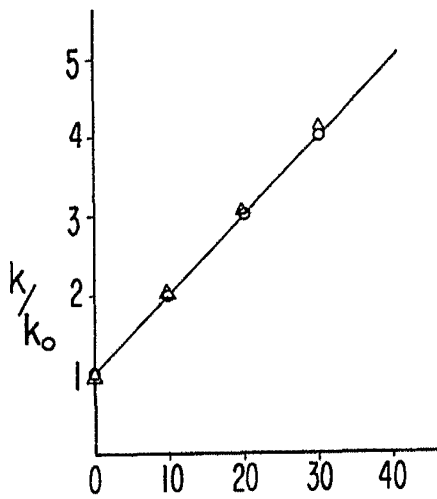


FIG. 10

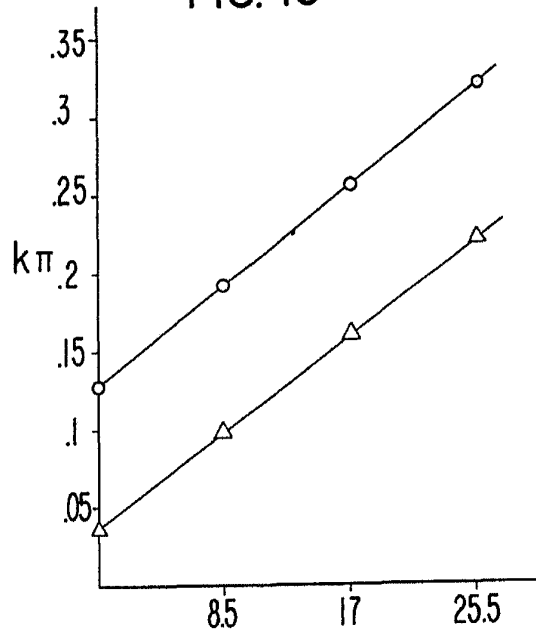
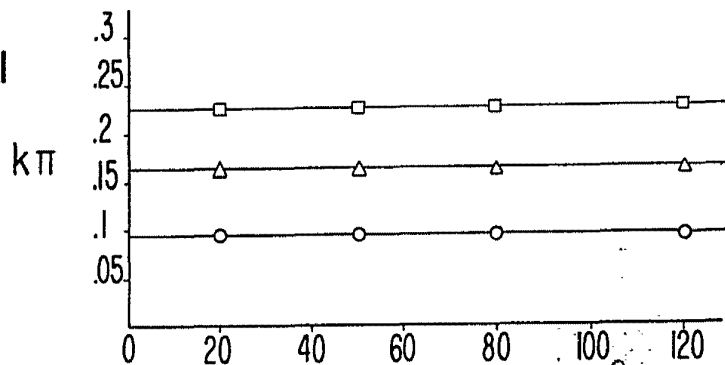


FIG. II



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 22 noviembre 1.976
 BERNARDU, INGRID

P.P.

FIG. 12

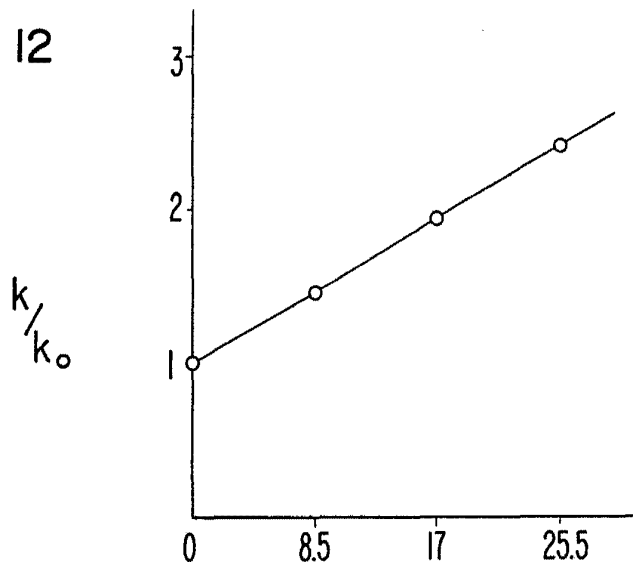
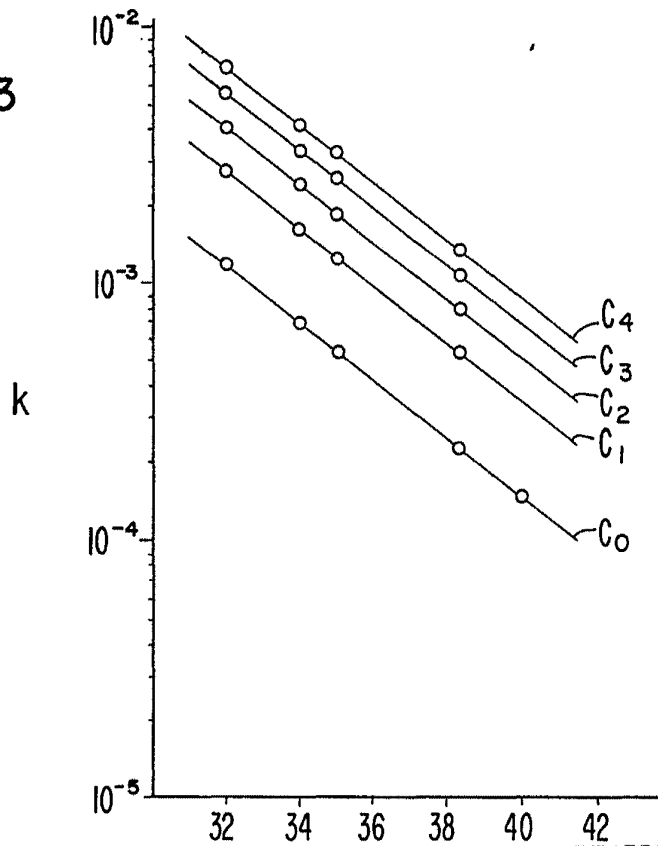


FIG. 13



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 22 noviembre 1.976
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.