



20 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO -464,251	(10) AI
	(21) FECHA DE PRESENTACION 17-11-77	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 743.975	22-11-76	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL AGAM	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(24) TITULO DE LA INVENCION UN DISTRIBUIDOR OSMOTICAMENTE ACCIONADO PARA USO EN UN MEDIO LIQUIDO.
--

(71) SOLICITANTE (S) ALZA CORPORATION.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304 - ESTADOS UNIDOS.
--

(72) INVENTOR (ES) FELIX THEEUWES, de nacionalidad belga, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La patente estadounidense 3.760.805 describe un distribuidor de droga osmóticamente accionado que está constituido por una caja rígida, un diafragma flexible que divide el interior de la caja en dos compartimientos, una composición de droga fluyente que llena uno de los compartimientos, un soluto osmóticamente efectivo dentro del otro compartimiento y un conducto de salida a través de la caja al compartimiento que contiene la droga. La porción de la caja que define el compartimiento que contiene el soluto osmóticamente efectivo es semipermeable mientras que la porción que define el compartimiento que contiene la droga es impermeable. Cuando se introduce en un medio acuoso, el agua es embebida a través de la porción semipermeable de la caja entrando en el compartimiento que contiene el soluto y haciendo que aumente el volumen de este compartimiento por estiramiento del diafragma flexible y desplazamiento del mismo al compartimiento que contiene la droga. Este desplazamiento obliga a la composición de droga fluyente a salir del distribuidor a través del conducto de salida.

15

20

25

La patente estadounidense 3.916.899 describe un distribuidor de droga osmóticamente accionado que está constituido por una caja rígida, semipermeable, cuyo interior está lleno de una composición de droga osmóticamente efectiva. La caja dispone de un conducto de salida de un tamaño espe-

1 cífico. Cuando el distribuidor se introduce en un medio acuoso, el agua atraviesa la caja semipermeable y disuelve la
composición de droga. El desequilibrio osmótico entre la
solución resultante y el líquido del medio hace que el agua
5 sea embebida en el interior de la caja creando así una presión allí que obliga a la solución de droga a salir al medio a través del conducto de salida.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a un distribuidor osmóticamente accionado para uso en un medio líquido que comprende:
una caja sustancialmente rígida, un diafragma móvil dentro de la caja que la divide en un primer compartimiento y un segundo compartimiento, disponiendo la porción de la caja que define el primer compartimiento de un conducto de salida y siendo semipermeable la porción de la caja que define el segundo
15 compartimiento; una composición de agente activo contenida dentro del primer compartimiento y llenando este último y una composición osmóticamente efectiva en el segundo compartimiento que embebe líquido del medio a través de la caja al segundo
20 compartimiento haciendo que se ejerza una presión sobre el diafragma móvil y que la composición de agente activo sea desplazada desde el primer compartimiento en respuesta a esa presión a través de la salida para pasar al medio, cuyo distribuidor se caracteriza porque la porción de la caja que define
25 el primer compartimiento es semipermeable y la composición de

1 agente activo se encuentra en una forma inicialmente no
fluyente y es osmóticamente efectiva de manera que el lí-
quido es embebido desde el medio en el primer compartimien-
to para convertir la composición de agente activo en una
5 forma fluyente y la velocidad másica a la cual la composi-
ción de agente activo es dispensada es función de las velo-
cidades volumétricas combinadas de imbibición en el primero
y segundo compartimientos.

La invención también incluye un procedimiento para la
10 construcción del distribuidor descrito, caracterizado por
configurar la composición de agente activo o la composición
osmóticamente efectiva en una masa de forma predeterminada,
recubrir una superficie de dicha masa con un material fle-
xible para formar el diafragma, configurar la otra composi-
15 ción en una masa de forma predeterminada, unir las masas
por dicha superficie, recubrir las masas unidas con un mate-
rial semipermeable para formar la caja y formar el conduc-
to de salida en la caja.

Los dibujos ilustran varias realizaciones de la inven-
20 ción y describen gráficamente su comportamiento. En los di-
bujos:

La Figura 1A es una vista isométrica de un distribui-
dor de acuerdo con la invención diseñado para administrar
drogas por vía oral;

25 Las Figuras 1B-1F son secciones del distribuidor de

1 la Figura 1A que ilustra el distribuidor en varias fases
de su operación;

La Figura 2 es una sección de otra realización de la
invención diseñada para el mismo uso que el distribuidor de
5 la Figura 1A;

La Figura 3 es una sección de otra realización de la
invención diseñada para el mismo uso que el distribuidor de
la Figura 1A;

La Figura 4 es una vista lateral alzada, parcialmente
10 en sección, de una realización de la invención diseñada para
liberar la droga en la cavidad vaginal;

La Figura 5 es una vista frontal de un ojo humano con
una realización ocular de la invención en posición operati-
va en el ojo;

15 La Figura 6 es un gráfico que muestra las velocidades
de liberación real y teórica de los distribuidores del
Ejemplo 1.

La Figura 7 es un gráfico que muestra las velocidades
de liberación real y teórica de los distribuidores del
20 Ejemplo 2.

Las Figuras 8A y 8B son gráficos que ilustran el compor-
tamiento de los distribuidores del Ejemplo 3.

Las Figuras 9A y 9B son gráficos que ilustran el com-
portamiento de los distribuidores del Ejemplo 4 y
25

La Figura 10 es un gráfico que muestra las velocidades

1 de liberación real y teórica de los distribuidores del
Ejemplo 5.

En los dibujos y en la memoria, las partes similares
en figuras afines son identificadas por los mismos números.

5 En las Figuras 1A a 1F, el distribuidor está designa-
do en general por el número 10. El distribuidor 10 está
constituido por una caja 11 formada por una pared semiper-
meable 12 que define parcialmente el perímetro de un primer
compartimiento 13 y de un segundo compartimiento 14. La ca-
10 ja 11 dispone de un conducto de salida 15 que se extiende
desde el compartimiento 13 hasta el exterior del distribui-
dor 10. El resto del perímetro de los compartimientos 13 y
15 está definido por una membrana flexible 18. La membrana
15 18 separa los compartimientos y forma una pared común o
diafragma entre ellos. El compartimiento 13 está lleno de
una composición de droga 16 inicialmente no fluyente que
en solución presenta un gradiente de presión osmótica a tra-
vés de la pared 12 frente a los humores gastrointestinales
(es decir, la presión osmótica de la composición de droga
20 16 en solución es mayor que la presión osmótica de los hu-
mores gastrointestinales. Estas composiciones que presentan
mayor presión osmótica que el líquido del medio se denominan
"osmóticamente efectivas"). La eficacia osmótica de la com-
25 posición de droga 16 puede ser atribuible a la propia droga
y/o a uno o más compuestos osmóticamente efectivos adiciona-

1 les (denominados en lo que sigue "osmoagentes"). El compartimiento 14 está lleno de uno o más osmoagentes 17. La membrana 18 carece de conductos y está formada por un material flexible que puede estirarse o distendirse desde una posición inicial sin estirar (Figura 1B) a través de posiciones parcialmente estiradas (Figuras 1C a 1E) hasta una posición totalmente estirada (Figura 1F).

5 El distribuidor 10 opera de la siguiente forma. Una vez que se ha tragado, el agua 19 del humor gastrointestinal atraviesa la pared 12 pasando a los compartimientos 13 y 14 donde disuelve a los componentes solubles de la composición de droga 16 y del osmoagente 17, respectivamente, contenidos en dichos compartimientos. La disolución de la composición de droga 16 forma una solución o suspensión fluyente de la misma. En cada compartimiento es embebida más agua debido a los gradientes de presión osmótica entre el humor gastrointestinal y las respectivas soluciones de composición de droga 16 y osmoagente 17. Las velocidades a las cuales el agua es así embebida en los compartimientos dependen de la impermeabilidad al agua de la pared 12 y de la magnitud de dichos gradientes. El agua embebida en el compartimiento 14 ejerce una presión sobre la membrana flexible 18 haciendo que se estire y se desplace al compartimiento 13, obligando así a la solución o suspensión de composición de droga a salir del compartimiento 13 a través del conducto 15. El despla-

1 zamiento de la membrana 18 al compartimiento 13 disminuye
 continuamente el volumen de este último compartimiento 13,
 como muestran las Figuras 1C-1F. Esta disminución continua
 de volumen mantiene la solución de la composición de droga
5 a la concentración de saturación lo que, a su vez, mantiene
 constante el gradiente de presión osmótica entre la solu-
 ción y el humor gastrointestinal. Esto es especialmente impor-
 tante en los casos en que la droga implicada es muy soluble
 en agua. La imbibición continua del agua en el compartimien-
10 to 13 contribuye a forzar la disolución o suspensión de la
 composición de droga 16 que contiene. Por consiguiente, la
 composición de droga 16 es transformada dentro del comparti-
 miento 13 de un sólido u otra forma no fluyente, v.g. un gel,
 una pasta o un semisólido, en una solución o suspensión flu-
15 yente y es bombeada desde el compartimiento 13 como respuesta
 al desplazamiento de la membrana 18 y a la entrada de agua
 en el compartimiento 13 a través de la pared semipermeable
 12. La fuerza combinada ejercida por el desplazamiento de la
 membrana 18 y por la entrada de agua en el compartimiento 13
20 facilita la dispensación de suspensiones desde el comparti-
 miento 13, como las que se forman cuando la droga es muy inso-
 luble en agua.

 Las Figuras 2 y 3 describen otras realizaciones de la
 invención que son similares al distribuidor 10 de las Figu-
25 ras 1A-1F en estructura y operación pero que difieren en las

1 configuraciones de la caja y de la membrana que divide el
interior de la caja en un compartimiento para la composi-
ción de droga y un compartimiento para el osmoagente. La
Figura 2 ilustra un distribuidor 10 de forma elipsoidal en
5 el que una mayor porción del perímetro del compartimiento
13 de la composición de droga está definida por la membrana
18. La Figura 3 describe un distribuidor 10 de forma sus-
tancialmente paralelepípedica en el que una porción todavía
mayor del perímetro del compartimiento 13 de composición de
10 droga está definida por la membrana 18.

La Figura 4 muestra un distribuidor vaginal 10 des-
tinado a la colocación en la vagina. El distribuidor 10 pre-
senta una forma alargada, cilíndrica, autosustentada, con
un extremo anterior redondeado 20 y un extremo posterior 21.
15 Va provisto de un cordón 22 para sacarlo fácilmente de la
vagina. El distribuidor vaginal 10 es estructural y opera-
tivamente similar a los distribuidores de las Figura 1-2.
Está mostrada la membrana 18 en diversas fases de despla-
zamiento (denominadas 18a-18c) en la Figura 4.

20 La Figura 5 muestra un distribuidor ocular 10 en po-
sición operativa en el ojo 25. El distribuidor ocular 10,
salvo por su forma y tamaño, es estructural y funcionalmente
idéntico al distribuidor 10 de las Figuras 1A-1F. El ojo 25
comprende un párpado superior 26 con las pestañas 27, un
25 párpado inferior 28 con las pestañas 29 y un globo ocular 30

1 cubierto en su mayor parte por la esclera 31 y en su zona
central por la córnea 32. Los párpados 26 y 28 están cubier-
tos por la conjuntiva palpebral y la esclera 31 está cubierta
con una conjuntiva bulbar que cubre la superficie expuesta
5 del globo ocular 30. La porción de la conjuntiva palpebral
que cubre al párpado superior 26 y la porción subyacente
de la conjuntiva bulbar define un fondo de saco superior
mientras que la porción de la conjuntiva palpebral que cubre
el párpado inferior 28 y la porción subyacente de conjunti-
10 va bulbar define un fondo de saco inferior. El distribuidor
ocular 10 está diseñado para su colocación en el fondo de
saco superior o inferior y su compartimiento de droga con-
tiene una droga oftálmica que es dispensada al ojo 25 a una
velocidad controlada y continua durante un periodo prolonga-
15 do de tiempo.

Como ilustran las Figuras 1 a 5, la invención puede
adoptar una amplia variedad de formas, tamaños y configura-
ciones para dispensar la droga a diferentes puntos del cuer-
po. La invención también puede ser calibrada, configurada
20 y adaptada para dispensar agentes activos apropiados a co-
rrientes de agua, acuarios, campos, reacciones químicas y
otros medios líquidos de uso.

En las realizaciones de dispensación de droga de esta
invención, la pared 12 debe estar construída en un material
25 que sea biológicamente compatible con el punto del cuerpo

1 en el que ha de ser colocado el distribuidor, permeable al
agua e impermeable a la composición de droga y al osmoagen-
te. El material puede ser no erosionable o erosionable pe-
ro debe mantener su estructura integral rígida durante el
5 periodo de dispensación del distribuidor. Estos materiales
son el acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato
de agar, triacetato de amilosa, acétato de beta-glucano,
diacetato de celulosa, acetaldehído, acetato de dimetilo,
acetato-etilcarbamato de celulosa, poliamidas, poliuretano,
10 poliestirenos sulfonados, acetato-ftalato de celulosa, ace-
tato-metilcarbamato de celulosa, acetato-succinato de ce-
lulosa, acetato-dimetilaminoacetato de celulosa, acetato-
etilcarbamato de celulosa, acetato-cloroacetato de celulo-
sa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dica-
15 prilato de celulosa, dipentanoato de celulosa, acetato-vale-
rato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, propionato-
succinato de celulosa, metilcelulosa, acetato-p-toluensulfo-
nato de celulosa y acetato-butilato de celulosa. En general,
estos materiales tendrán una permeabilidad al agua de
20 10^{-5} a 10^{-1} cc.mil/cm².h.atm (1 mil = 0,025 mm), expresado
por atmósfera de diferencia en la presión hidrostática a
través de la pared 12 a la temperatura de uso. El espesor
de la pared 12 es habitualmente alrededor de 150 a 450 micras
y preferiblemente de 200 a 300 micras.

25 La membrana 18 puede estar construída en los mismos

1 materiales que la pared 12 o en polímeros flexibles cono-
cidos. Cuando la membrana 18 es del mismo material que la
pared 12, puede hacerse flexible mediante (1) control de su
espesor a unas 50-200 micras y (2) adición opcional de 0,01 %
5 a 40 % de un plastificante adecuado. En estos casos, puede
producirse paso de agua a través de la membrana 18 desde uno
de los compartimientos 13 o 14 al otro, de acuerdo con la com-
posición de droga particular y el osmoagente empleado.

10 El conducto 15 debe tener las mismas dimensiones que
los conductos de los distribuidores descritos en la patente
estadounidense 3.916.899. Los procedimientos para formar es-
tos compuestos están descritos en las patentes estadouniden-
ses 3.916.899 y 4.016.880.

15 Como se ha indicado antes, los compuestos que pueden
utilizarse como osmoagentes en la invención deben presentar
en solución una presión osmótica considerablemente superior
a la del líquido del medio. Así, en las realizaciones de dis-
tribución de drogas, la presión osmótica de la solución de
osmoagentes será superior a unos 750 kPa. Los osmoagentes
20 útiles en estas realizaciones son el sulfato magnésico, clo-
ruro magnésico, cloruro sódico, cloruro de litio, sulfato po-
tásico, carbonato sódico, sulfito sódico, sulfato de litio,
cloruro potásico, carbonato cálcico, sulfato sódico, sulfa-
to cálcico, fosfato ácido potásico, lactato cálcico, d-mani-
25 tol, urea, inositol, succinato magnésico, ácido tartárico,

1 almidones e hidratos de carbono como rafinosa, sacarosa,
glucosa y mezclas de los mismos.

El término "agente activo" en el sentido utilizado
aquí incluye cualquier compuesto, composición de materia o
5 mezcla de los mismos que pueda ser dispensado desde el dis-
tribuidor para producir un resultado beneficioso y útil.
Son agentes activos los pesticidas, herbicidas, germicidas,
biocidas, algicidas, rodenticidas, fungicidas, insecticidas,
antioxidantes, promotores del crecimiento de las plantas,
10 inhibidores del crecimiento de las plantas, preservativos,
antipreservativos, desinfectantes, agentes esterilizantes,
catalizadores, reactivos químicos, agentes fermentantes,
alimentos, suplementos alimentarios, nutrientes, cosméticos,
15 drogas, vitaminas, esterilizantes sexuales, inhibidores de
la fertilidad, promotores de la fertilidad, purificadores
del aire, atenuadores de los microorganismos y otros agen-
tes que causan beneficios al medio de uso. El término "dro-
ga" en el sentido utilizado aquí comprende cualquier sustan-
20 cia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un
efecto localizado o sistémico en los animales, incluido el
hombre.

Los distribuidores de la invención pueden ser manufac-
turados mediante las siguientes técnicas. La composición de
agente activo 16 se configura en forma sólida, semisólida
25 o comprimida por métodos convencionales como molienda a bo-

1 las, calandrado, agitación o molienda a rodillos, seguido
de prensado o compresión en una masa de forma previamente
seleccionada. Después se forma alrededor de la masa de compo-
sición de agente activo una pared semipermeable por moldeo,
5 pulverización o inmersión. Alternativamente, la pared puede
ser colada o formada de alguna otra forma y después llenada
con la composición 16 y cerrada. Una parte de esta pared cons-
tituye la membrana 18. Después el osmoagente 17 se comprime
o configura en una masa de forma previamente seleccionada
10 y se une mediante adhesivos u otras técnicas de unión a la
composición de agente activo dotada de pared. Finalmente,
el conjunto resultante se rodea por moldeo, pulverización
o inmersión con la pared semipermeable 12. El conducto 15
puede formarse en la porción de la pared situada alrededor
15 de la composición de agente activo por los métodos descritos
en la patente estadounidense 3.916.899. Naturalmente, la
técnica anterior puede emplearse formando primero una masa
de osmoagente provista de pared, uniendo a ésta una masa de
la composición de agente activo, rodeando el conjunto resultan-
20 te con un material semipermeable y formando el conducto 15.
Alternativamente, ambas masas pueden ser rodeadas por una
pared semipermeable, uniéndose después las paredes mediante
un adhesivo.

25 Otro proceso de manufactura consiste en cargar capas
de la composición de agente activo, un material flexible y

1 el osmoagente en el troquel de una máquina de tabletas, com-
primir las tres capas en una tableta compuesta, recubrir
la tableta compuesta con un material semipermeable y formar
el conducto de salida en el recubrimiento.

5 Los siguientes ejemplos ilustran otras realizaciones
de la invención y no se pretende que la limiten en modo
alguno. Salvo indicación en contrario, los porcentajes se
dan en peso.

EJEMPLO 1

10 Se construye como sigue un distribuidor para la dispen-
sación al tracto gastrointestinal de hidrocioruro de procaina-
mida, una droga antiarrítmica y antifibrilatoria: se comprimen en una masa sólida 225 mg de hidrocioruro de procainamida en una máquina de tabletas comercial Manesty, hasta una dureza Stoke de 8 kg. A continuación, la masa se recubre en una máquina de suspensión neumática corriente con una película formada a partir de una solución al 5 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 %. La solución se prepara disolviendo 155 g de acetato de celulosa en un sistema disolvente mixto de 3300 ml de acetona y 330 ml de agua. La película recién formada tiene un espesor de 125 micras.

20 A continuación se comprimen 350 mg de cloruro sódico en la máquina Manesty hasta una dureza Stoke de 8 kg. El cloruro sódico comprimido tiene una forma idéntica a la del hidrocioruro de procainamida comprimido. Después se extiende

25

1 una gotita de acetato de celulosa líquido sobre una super-
ficie del cloruro sódico comprimido y esta superficie se co-
loca contra la superficie correspondiente del hidrocioruro
de procainamida recubierto de la película. Las dos masas uni-
5 das se recubren después en la máquina de suspensión neumática
con acetato de celulosa por el método antes descrito hasta
un espesor de pared de 250 micras. Finalmente se perfora un
conducto osmótico con un diámetro de 250 micras a través de
la capa que recubre al hidrocioruro de procainamida, utilizan-
10 do un láser de CO₂.

La velocidad de liberación de hidrocioruro de procainamida
fué medida por procedimientos conocidos introduciéndolo
en agua con agitación y determinando periódicamente la concen-
tración de la droga en el agua por análisis espectrofotomé-
15 trico. Las velocidades de liberación se calcularon a partir
de estas medidas. La Figura 6 representa la velocidad de li-
beración en función del tiempo, estando mostrada la veloci-
dad de liberación real por una línea continua y la velocidad
teórica por una línea de puntos.

20 EJEMPLO 2

Se construyen distribuidores como en el Ejemplo 1, a
excepción de que la membrana que separa el hidrocioruro de
procainamida y el cloruro sódico tiene un espesor de 190 mi-
25 cras y la pared tiene un espesor de 190 micras. La velocidad
de liberación de estos distribuidores fué determinada por el

1 procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se
encuentran en la Figura 7, estando indicada la velocidad de
liberación real por una línea continua y la velocidad de li-
beración teórica por una línea de puntos.

5 EJEMPLO 3

Se utiliza el procedimiento general del Ejemplo 1,
con las variaciones indicadas a continuación, para construir
otros distribuidores para la administración por vía oral de
hidrocloruro de procaïnamida. La masa de hidrocloruro de
10 procaïnamida se cubre con una película de 75 micras de espe-
sor formada a partir de una solución al 5 % de 70 % de ace-
tato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 % y
30 % de polietilenglicol con un peso molecular de 400, di-
sueitos en un sistema disolvente de cloruro de metileno/me-
15 tanol 80:20 en peso y después se une a una masa comprimida
de cloruro amónico. Finalmente las dos masas se recubren
con la solución de acetato de celulosa del Ejemplo 1 para
formar una pared exterior con un espesor de 90 micras. El
diámetro del conducto de salida es de 200 micras. La velocidad
20 de liberación de estos distribuidores, expresada en forma de
velocidad de liberación frente al tiempo y de cantidad acu-
mulativa liberada frente al tiempo, están descritas en las
Figuras 8A y 8B. En estas figuras, las líneas de puntos re-
presentan los valores teóricos y las líneas continuas repre-
25 sentan los valores reales.

1

EJEMPLO 4

5

Se preparan distribuidores como en el Ejemplo 3 a excepción de que se emplea sorbitol en lugar de cloruro amónico. La cinética de liberación de estos distribuidores se encuentra en las Figuras 9A y 9B, donde las líneas de puntos representan los valores teóricos y las líneas continuas representan los valores reales.

EJEMPLO 5

10

15

20

25

Se preparan 3 juegos de distribuidores de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3, utilizando hidrocloreuro de procainamida como composición de droga y cloruro amónico como osmoagente. El recubrimiento original alrededor de la masa de osmoagente tiene un espesor de 125 micras y está formado con acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 36,4 %. El recubrimiento final alrededor del conjunto de osmoagente-droga recubierto está formado de acetato de celulosa al 34,5 % de acetilo y tiene respectivamente un espesor de 100, 150 y 200 micras. La velocidad de liberación de cada juego fué determinada como antes y está representada en la Figura 10, donde la línea que conecta los círculos representa el juego con un recubrimiento final de 100 micras de espesor, la línea que conecta los cuadrados representa el juego con un recubrimiento final de 150 micras de espesor y la línea que conecta los triángulos representa el juego con un recubrimiento final de 200 micras de espesor.

1

EJEMPLO 6

Se prepara como sigue un distribuidor para la administración de progesterona. Se mezclan 2 mg de progesterona con 10 mg de pectina y 83 mg de sorbitol y la mezcla se introduce en la cavidad del troquel de una máquina de tabletas Manesty D-3b y se comprime ligeramente. A continuación se agregan 60 mg de poli(oxietileno) a la cavidad del troquel y se aplica una ligera compresión para comprimirlo contra la composición de droga. Se agregan al troquel los 100 mg de sorbitol y el contenido del troquel se comprime para formar una tableta de 1,5 cm de diámetro que comprende una composición de droga separada del osmoagente por una membrana de poli(oxietileno). Después la tableta se recubre en un recubridor en suspensión en aire con una película de 270 micras de espesor de 95 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 38,3 % y 5 % de polietilenglicol (PM 400). La película de acetato de celulosa se aplica a partir de una solución al 5 % que contiene 70 % de cloruro de metileno y 30 % de metanol. Finalmente, el sistema recubierto se calienta durante una hora a 80°C y, después de enfriar a la temperatura ambiente, se taladra un conducto de 625 micras de diámetro a través de la película de acetato de celulosa hasta la droga. El distribuidor libera 180 mcg de progesterona por hora, durante 10 horas, con una liberación total durante este periodo de 10 horas del 85 %.

5

10

15

20

25

EJEMPLO 7

1

5

10

15

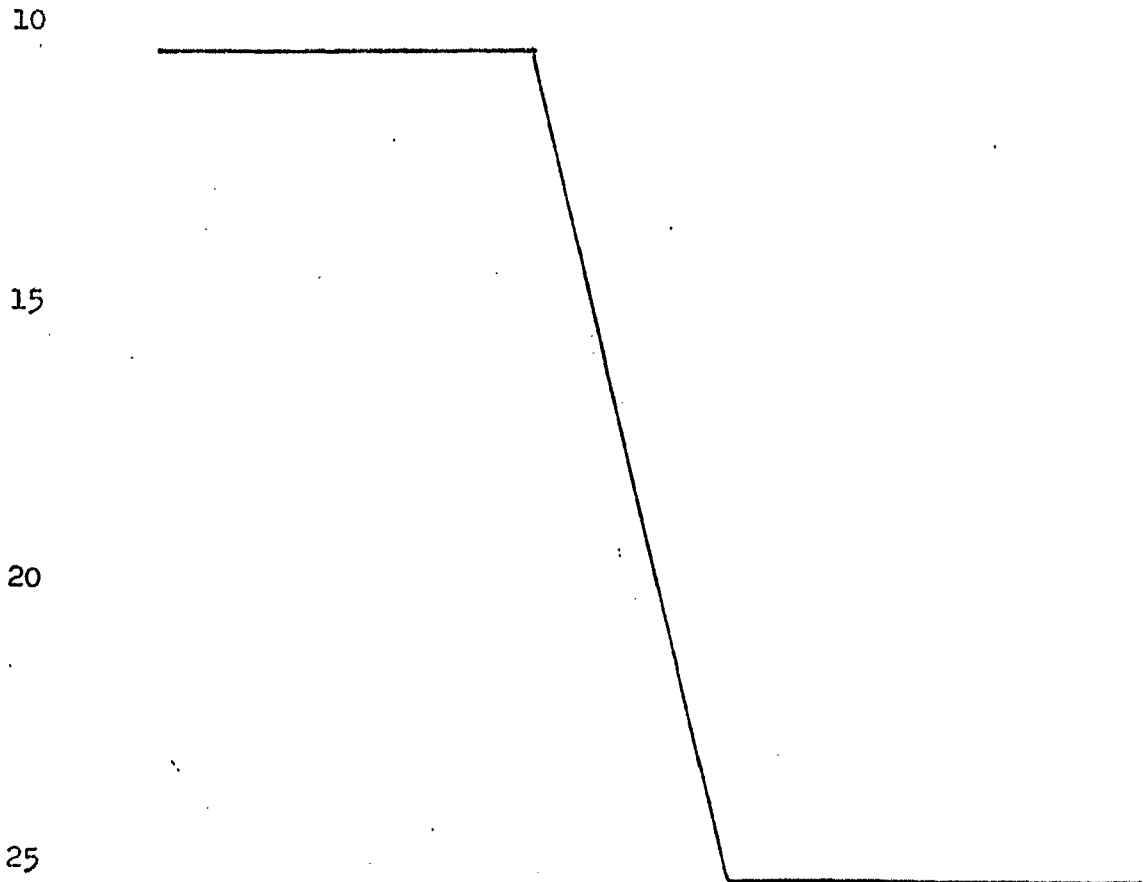
20

25

Se prepara como sigue un distribuidor para la administración de teofilina por vía oral. Se prepara una composición de droga mezclando íntimamente 50 mg de teofilina con una solubilidad de alrededor de 8 mg/ml en agua a 25°C, con 405 mg de sorbitol, 45 mg de pectina y 5 mg de estearato magnésico. La composición se carga en el troquel redondo de una máquina de tabletas Manesty D-3b y se aplica una ligera compresión para compactarla ligeramente. Después se introducen en el troquel, sobre la composición de droga, 80 mg de poli(oxietileno) con un peso molecular de 4.000.000, se extiende sobre la composición y se aplica una ligera compresión contra la composición recubierta. A continuación se prepara una composición de osmoagente mezclando 196 mg de manitol, 22 mg de polietilenglicol (PM 6000) y 2 mg de estearato magnésico. Esta mezcla se agrega al troquel encima del poli(oxietileno) y el contenido del troquel se comprime para formar una tableta de 1,1 cm de diámetro. Después la tableta se recubre en un recubridor en suspensión en aire con una mezcla de 95 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 32 % y 5 % de polietilenglicol (PM 400) en acetona y agua (solución al 15 %) hasta que se forma una capa de 150 micras de espesor alrededor del conjunto de droga y osmoagente. El conjunto recubierto se introduce en una estufa durante una hora a 80°C, fundiéndose así el poli(oxietileno) para

1 formar un fundido caliente y continuo que se adhiere al acetato de celulosa en sus puntos de contacto. Después se tala-
dra un conducto de 875 micras de diámetro a través de la pa-
red de acetato de celulosa hasta la droga. Se determinó que
5 la velocidad media de liberación de droga de estos distribui-
dores era de 4 mg/h durante 12 horas. Durante este periodo se
liberó el 70 % de la droga.

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



REIVINDICACIONES

1
5
10
15
20
25

1. Un distribuidor osmóticamente accionado para uso en un medio líquido que comprende: una caja sustancialmente rígida, un diafragma móvil dentro de la caja que divide el interior de la misma en un primer compartimiento y un segundo compartimiento, disponiendo la porción de la caja que define el primer compartimiento de un conducto de salida y siendo semipermeable la porción de la caja que define el segundo compartimiento; una composición de agente activo contenida en el interior del primer compartimiento y llenando este último; y una composición osmóticamente efectiva en el segundo compartimiento que embebe el líquido del medio a través de la caja al segundo compartimiento haciendo que se ejerza una presión sobre el diafragma móvil y que la composición de agente activo sea desplazada desde el primer compartimiento en respuesta a esa presión a través de la salida hasta el medio, cuyo distribuidor se caracteriza porque la porción de la caja que define el primer compartimiento es semipermeable y la composición de agente activo se encuentra en una forma inicialmente no fluyente y es osmóticamente efectiva de manera que el líquido es embebido del medio en el primer compartimiento para convertir la composición de agente activo en una forma fluyente y la velocidad másica a la cual la composición de agente activo es dispensada es función de las velocida-

1 des volumétricas combinadas de imbibición del líquido en
el primero y segundo compartimientos.

2. El distribuidor de la reivindicación 1, caracte-
rizado además porque toda la caja está construida en ace-
5 tato de celulosa o en una mezcla de acetato de celulosa y
polietilenglicol.

3. El distribuidor de la reivindicación 1, caracteri-
zado además porque el diafragma móvil puede moverse en vir-
tud de su flexibilidad y la presión citada hace que el dia-
10 fragma se estire y se desplace al primer compartimiento,
disminuyendo así el volumen de este primer compartimiento.

4. El distribuidor de la reivindicación 3, caracteri-
zado además porque el diafragma está construido en acetato
de celulosa o poli(oxietileno).

15 5. El distribuidor de cualquiera de las reivindicacio-
nes 1 a 4, caracterizado además porque el líquido es agua,
el agente activo es una droga y el medio es un punto del
organismo.

6. El distribuidor de la reivindicación 5, caracteri-
20 zado además porque la droga es muy soluble en agua.

7. El distribuidor de la reivindicación 5, caracteri-
zado además porque la droga es muy insoluble en agua.

8. El distribuidor de la reivindicación 5, caracteri-
zado además porque el punto del organismo es el tracto gas-
25 trointestinal.

1

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN DISTRIBUIDOR OSMOTICAMENTE ACCIONADO PARA USO EN UN ME
DIO LIQUIDO.

5

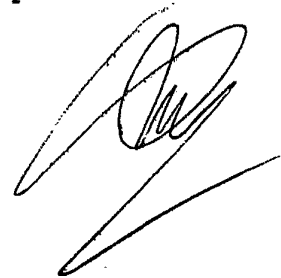
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas, y dibujos adjuntos.

Madrid, 17 de Noviembre de 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.

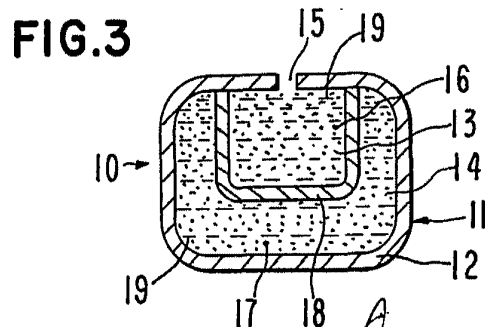
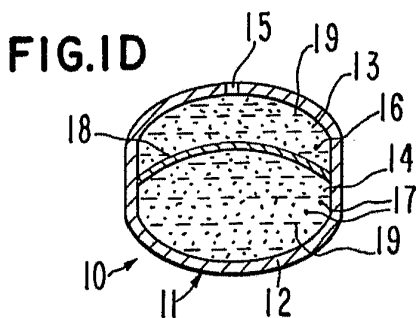
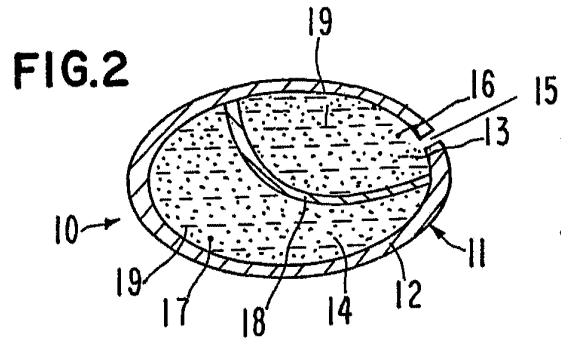
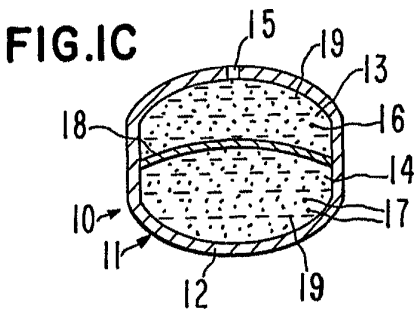
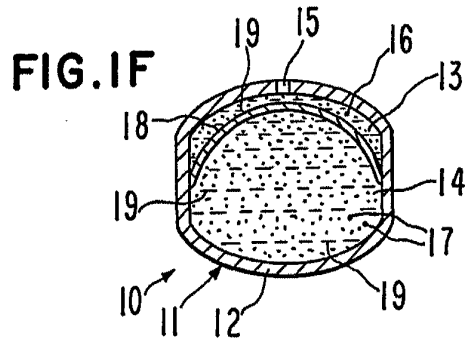
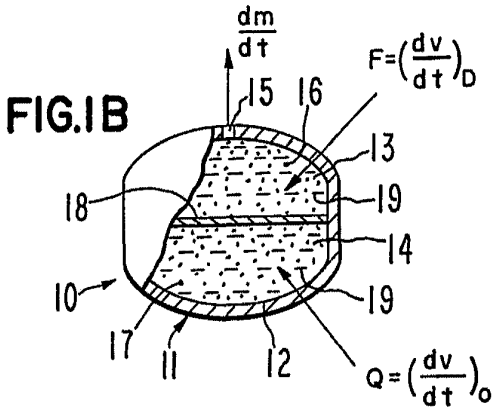
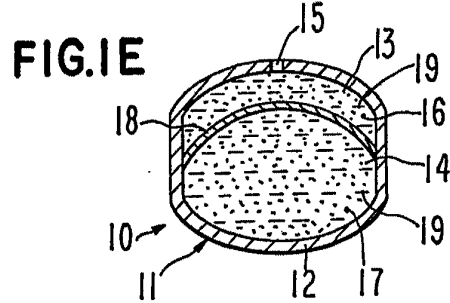
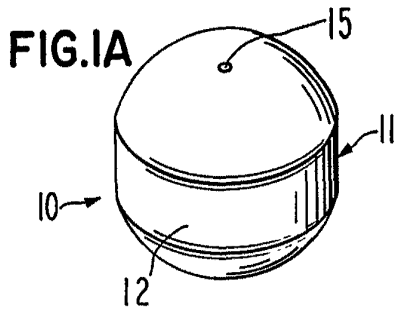
10



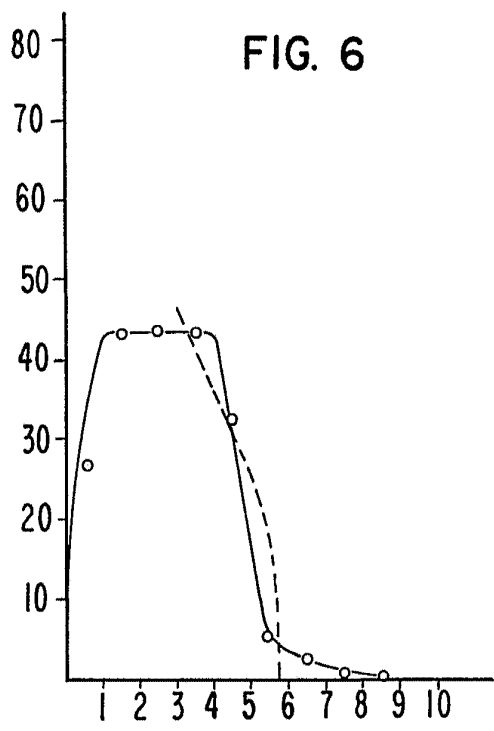
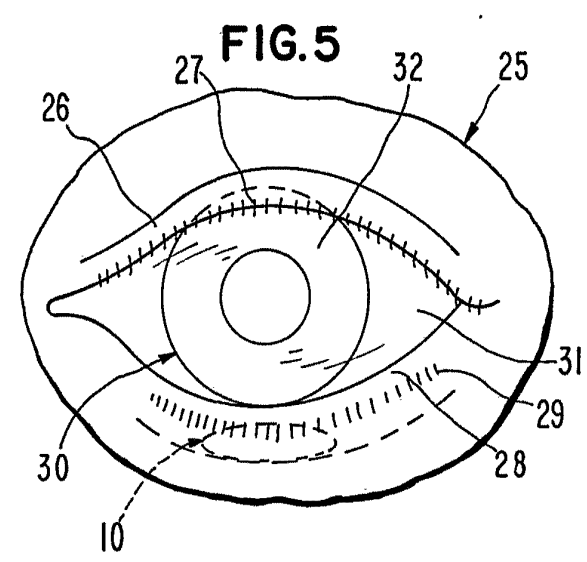
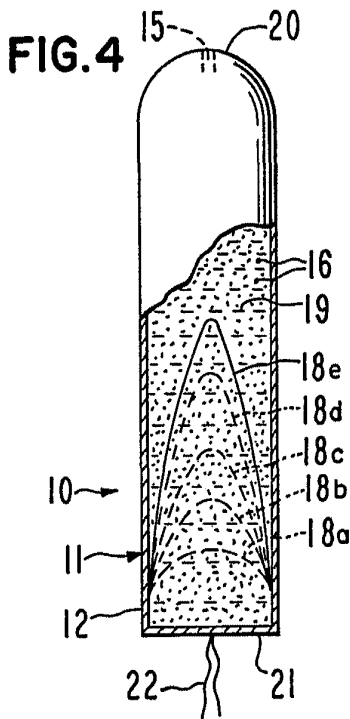
15

20

25



ESCALA VARIABLE
 Madrid, 17 Noviembre 1.977
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.



ESCALA VARIABLE
Madrid, 17 Noviembre 1.977
BERNARDO UNGRIA

P.P.
[Signature]

FIG. 7

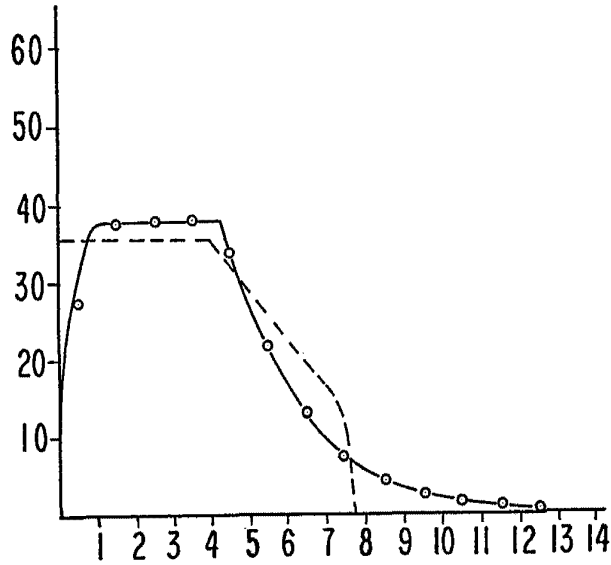


FIG. 8A

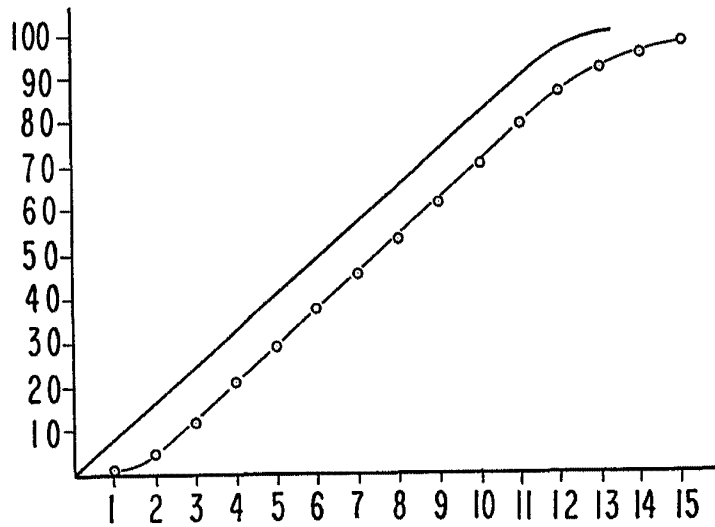
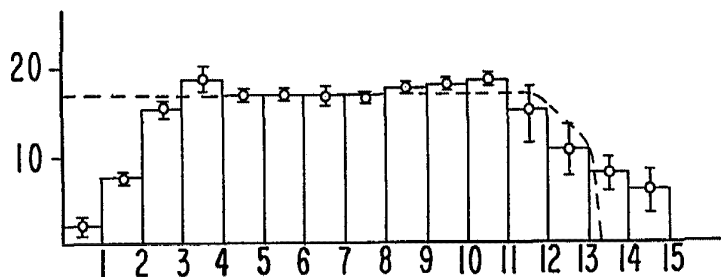


FIG. 8B



ESCALA VARIABLE
Madrid, 17 Noviembre 1.977

BERNARDO UNGRIA
P.P.

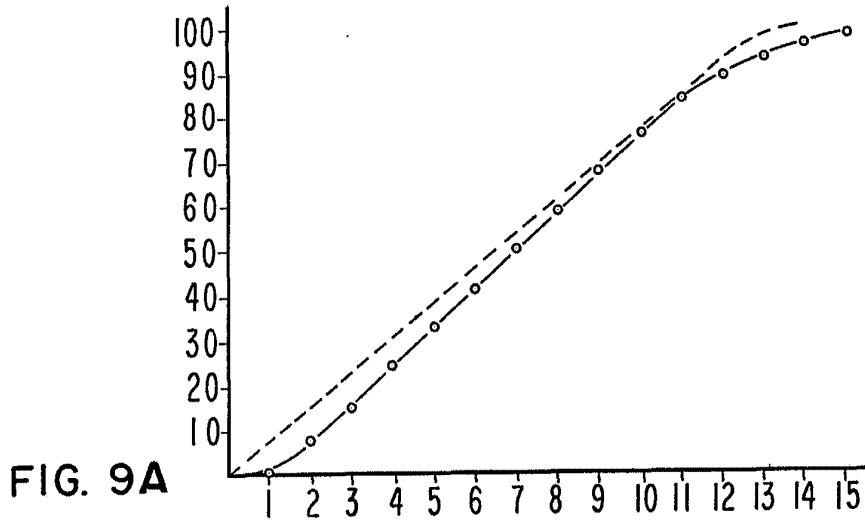


FIG. 9A

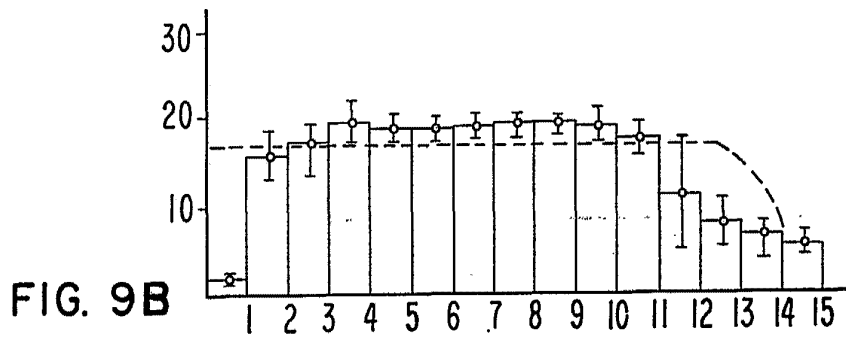


FIG. 9B

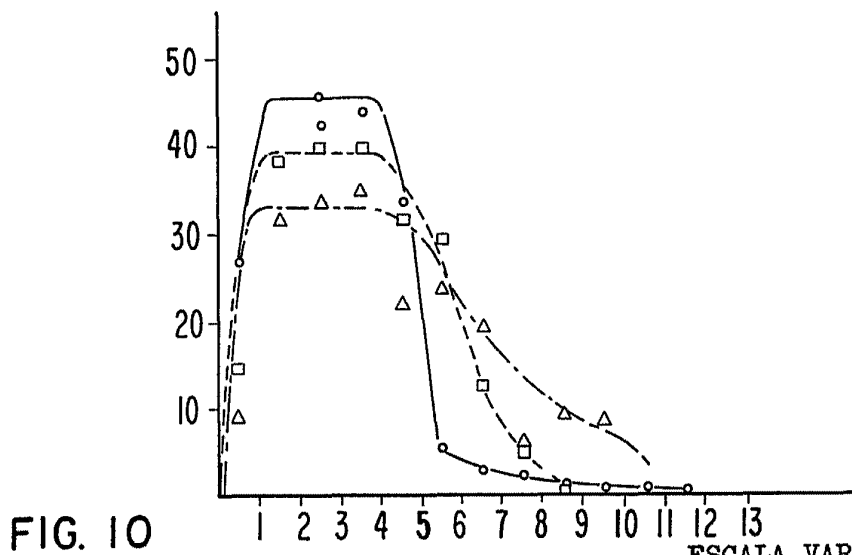


FIG. 10

ESCALA VARIABLE
Madrid, 17 Noviembre 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.