



19 ES	21	NUMERO	282.407	10 Y
	22	FECHA DE PRESENTACION	31 Octubre 1.984	

MODELO DE UTILIDAD

16 JUN. 1985

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
06/548.219	2 Novbre. 1.983	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL
	AG1J 3/07

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
"UNA CAPSULA OSMOTICA PARA LA LIBERACION A VELOCIDAD CONTROLADA DE UNA FORMULACION DE UN AGENTE UTIL"

71 SOLICITANTE (S)
ALZA CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
950 Page Mill Road, PALO ALTO, CALIFORNIA 94304, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una cápsula osmótica para liberar una formulación de un agente beneficioso a un medio de uso. La cápsula osmótica está formada por una pared semipermeable externa que rodea y lamina la pared de una cápsula interna formada por una composición polimérica diferente a la de la pared externa. Las paredes definen un espacio interior que contiene la formulación del agente beneficioso. Un pasillo a través de las paredes conecta el exterior de la cápsula osmótica con el interior de la cápsula osmótica.

10

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una cápsula osmótica. De modo más particular, la invención se refiere a una cápsula osmótica formada por una pared que encapsula un compartimento que contiene un agente útil. La pared está formada por (1) una primera lámina que encapsula y forma el compartimento y está constituida de un material que se hincha a velocidad controlada en presencia de fluido y (2) una segunda lámina que encapsula la primera lámina y está constituida, al menos en parte, por un material permeable al paso de fluido y virtualmente impermeable al paso de agente útil. La cápsula osmótica tiene un orificio en la pared que conecta el exterior de la cápsula osmótica con el compartimento interior para liberar el agente útil de la cápsula osmótica lentamente.

15

20

25

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

10

Las cápsulas son una forma de dosificación en la que un agente útil está comprendido dentro de una pared. Las cápsulas constituyen un método popular para administrar un agente útil tanto en la práctica prescriptiva como en la práctica contadora y se utilizan mucho en hospitales, en hogares y en otros lugares. Las cápsulas gozan de esta popularidad debido a que son insípidas, esencialmente inocuas, fáciles de administrar y se rellenan fácilmente improvisadamente o en grandes números. Así mismo, algunos usuarios las encuentran más fáciles de tragar que otras formas de dosificación.

15

20

25

Aunque estas ventajas y preferencias han conducido a la aceptación progresiva de las cápsulas, hay ciertos defectos asociados a las cápsulas. Por ejemplo, liberan todo su agente útil al medio de uso, con la consecuencia de que la concentración de agente útil es alta inicialmente, y va seguida de una concentración baja o de una ausencia total de agente útil entre cápsulas que se administran a intervalos prolongados. Para muchos agentes útiles, esta forma de dosificación puede tener efectos indeseables, especialmente si el agente útil tiene un índice terapéutico bajo y no es adecuado para administrarlo a intervalos variables. Otro inconveniente asociado a las cápsulas es que están mal adecuadas para administrar agentes útiles con periodos de semiduración biológicos cortos, y esto da lugar a la excusión de un gran

1 número de agentes útiles, entre los que se incluyen produc-
tos bioquímicos de mamíferos, hormonas naturales, factores
humorales y similares.

5 Asimismo, otro inconveniente asociado a las cápsu-
las es la liberación instantánea de un agente útil y sus
efectos perjudiciales que esto conlleva. A causa de esto,
las cápsulas precisan una frecuencia alta de empleo, lo que
suele conducir a una falta de condescendencia del paciente
con un plan de dosificación prescrito. Estas faltas se re-
10 flectan en una carencia de la eficacia terapéutica y en posi-
bles efectos tóxicos. Estos últimos efectos pueden aparecer
cuando los pacientes duplican o triplican su dosificación
para compensar omisiones anteriores. La condescendencia de-
fectuosa que acompaña al empleo de cápsulas es un problema
15 común y muy ignorado.

Los expertos en este campo, a la luz de esta pre-
sentación, apreciarán que si se puede proporcionar una cápsu-
20 lula osmótica sin las tribulaciones conocidas de técnicas
anteriores, esta cápsula osmótica tendrá un valor práctico
y positivo y asimismo representará un avance en el campo de
la liberación. Esta invención constituye un avance en el
campo de la liberación ya que proporciona un sistema de li-
beración fabricado como una cápsula osmótica para optimizar
los efectos beneficiosos de un agente útil. La cápsula os-
25 mótica administra el agente útil a velocidad programada y

1 controlada durante un periodo de tiempo prescrito. La cápsu-
la osmótica proporciona control continuo de la administra-
ción del agente útil, y mantiene este control a lo largo de
un periodo prolongado de tiempo.

5 OBJETOS DE LA INVENCION

Por consiguiente, un objeto inmediato de esta inven-
ción es proporcionar un sistema de liberación fabricado como
una cápsula osmótica para la liberación de un agente útil a
una velocidad controlada a lo largo de un periodo prolongado
10 de tiempo, con lo que la cápsula osmótica representa una me-
jora y un avance en el campo de la liberación.

Otro objeto de la invención es proporcionar una
cápsula osmótica que pueda contener una formulación de un
agente útil, incluyendo soluciones, aceites, emulsiones, so-
15 les y suspensiones, y pueda liberar el agente útil a una ve-
locidad controlada y continuamente a lo largo de un periodo
prolongado de tiempo.

Asimismo, otro objeto de la invención es proporcio-
nar una cápsula osmótica que contenga una formulación de un
20 agente útil en forma sólida, pulverulenta, pulverizada, mi-
cronizada y particulada, que, en presencia de fluido embe-
bido en la cápsula osmótica, forme una solución o una suspen-
sión que se libere de la cápsula osmótica, de modo que la
cápsula osmótica mantenga su integridad física y química,
25 sea de construcción sencilla y presente todos los beneficios

1 prácticos de la administración controlada y continua de la
formulación del agente útil durante la residencia de la cápsula
osmótica en el medio de uso a lo largo de un periodo
prolongado de tiempo.

5 Un objeto más de la invención es proporcionar una
cápsula osmótica para administrar un fármaco en el tracto
gastrointestinal haciendo disponible una cápsula osmótica
que contenga por lo menos una pared que mantenga su integri-
dad en el tracto gastrointestinal durante su tránsito comple-
10 to a través del mismo.

Otro objeto de la invención es proporcionar una
cápsula osmótica que esté formada por una pared que encapsu-
la una formulación de un fármaco que contiene opcionalmente
un vehículo farmacéuticamente aceptable, y dicho fármaco pue-
15 da ser liberado por la cápsula osmótica a velocidades signi-
ficativas y útiles a lo largo de un periodo controlado de
tiempo.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar
una cápsula osmótica que esté formada por una pared que tiene
20 una lámina interior formada por un material hinchable en agua
que se hincha a velocidad controlada y encapsula una formula-
ción de un fármaco, y una lámina exterior formada por un ma-
terial semipermeable que mantiene su integridad y encapsula
la lámina interior.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar una

1 cápsula osmótica que contiene un compartimento que contiene
una formulación de un agente útil y un vehículo farmacéuti-
camente aceptable, y dicho compartimento está encapsulado
por una pared que tiene un orificio osmótico para liberar el
5 agente útil de la cápsula a lo largo de un periodo de tiempo
prolongado, como mínimo de 15 minutos.

Otros objetos, características, aspectos y ventajas
de la invención serán entendidas mejor por los expertos en
este campo después de la siguiente descripción detallada y
10 los dibujos y reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCION DE LOS GRAFICOS

En los gráficos, que no están hechos a escala, pero
que se exponen con el fin de ilustrar varias realizaciones
de la invención, los gráficos son los siguientes:

15 El Gráfico 1 es una vista de una cápsula osmótica
que consta de dos partes, que tiene una parte de cuerpo, ta-
pada telescópicamente por una parte de tapa encajada.

El Gráfico 2 es una vista de una cápsula osmótica
hecha de una pieza, que es una cápsula osmótica cerrada her-
20 méticamente para contener un agente útil.

El Gráfico 3 es una vista abierta de una cápsula os-
mótica para ilustrar la estructura interna de la cápsula os-
mótica;

El Gráfico 4 es una vista abierta de una cápsula os-
25 mótica para ilustrar otra pared laminada de la cápsula osmó-

1 tica;

5 El Gráfico 5 es una vista abierta de una cápsula osmótica que muestra la estructura interna de la cápsula osmótica y una lámina impermeable fluida al menos en parte de la cápsula osmótica.

El Gráfico 6 es una vista de una cápsula osmótica provista de un catéter para liberar un fármaco a un sitio receptor distante de la cápsula osmótica;

10 El Gráfico 7 es una gráfica que representa la velocidad de liberación por unidad de tiempo de una cápsula osmótica; y

El Gráfico 8 es una gráfica que representa la cantidad acumulativa de una cápsula osmótica con el tiempo.

15 En los gráficos y en la memoria, las mismas partes en los gráficos relacionados se identifican por las mismas partes. Los términos que aparecen antes en la memoria y en la descripción de los gráficos, así como en las realizaciones de los mismos, se detallan adicionalmente en el sitio correspondiente en la descripción.

20 DESCRIPCION DETALLADA DE LOS GRAFICOS

25 Volviendo ahora a los gráficos detalladamente, que son ejemplos, que no deben considerarse limitativos, de cápsulas osmóticas proporcionados por la invención, un ejemplo es el indicado en el Gráfico 1. En este gráfico, la cápsula osmótica 10 está formada por dos partes, un cuerpo 11 y una

1 tapa 12. La cápsula osmótica 10 del Gráfico 1 convenientemen-
te está hecha de dos partes, una parte 12 que se desliza y
tapa la otra parte 11. Las partes 11 y 12 de la cápsula os-
mótica rodean completamente y encapsulan un lumen interno
5 que contiene un agente activo, no indicado en el Gráf. 1.

El Gráfico 2 es una cápsula osmótica 20 que compren-
de un cuerpo 21 formado por una pared 22 que encapsula un es-
pacio interno no indicado en el Gráfico 2. La cápsula osmóti-
ca 20 del Gráfico 2 está hecha en su manufactura final como
10 una cápsula osmótica de una sola unidad. Es decir, la cápsula
osmótica 20 no se puede separar fácilmente en sus partes ori-
ginales. La cápsula osmótica 20 contiene en su espacio in-
terno un agente útil, no indicado en el Gráfico 2.

La cápsula osmótica 10 del Gráfico 1 y la cápsula
15 osmótica 20 del Gráfico 2, poseen dos formas distintas cla-
sificadas para los fines de esta invención, como cápsula os-
mótica dura 10, en el Gráfico 1, y cápsula osmótica blanda
20, en el Gráfico 2. La cápsula osmótica dura está compuesta
por dos partes, una tapa y un cuerpo que se encajan después
de que el cuerpo más grande ha sido relleno con la formula-
ción de agente adecuado preseleccionada. Esto se hace desli-
zando o telescopando la sección de la tapa sobre la sección
del cuerpo, rodeando completamente y encapsulando la formula-
ción del agente útil. Las cápsulas duras se hacen sumergien-
25 do moldes de acero inoxidable en un baño que contiene una so-

1 lución de un material formador de la lámina de una cápsula
para revestir el molde con el material. Después, los moldes
se sacan, se enfrían y se secan en una corriente de aire. La
cápsula se separa del molde y se acondiciona para dar una lá-
5 mina con un lumen interno. La tapa encajante que tapa teles-
cópicamente el cuerpo que recibe la formulación del agente
se hace de manera similar. Después, la cápsula osmótica cerra-
da y rellena se encapsula con una lámina semipermeable. La
lámina semipermeable se puede aplicar a las partes 11 y 12
10 de la cápsula del Gráfico 1 ya sea antes o después de unir
las partes 11 y 12 para dar la cápsula final 10. En otra rea-
lización, las cápsulas duras se pueden hacer de manera que
cada parte tenga anillos de cierre gemelos cerca de sus ex-
tremos abiertos, lo que permite unir y cerrar la tapa y
15 el cuerpo solapantes después de relleno con la formulación
del agente. En esta realización, se hace un par de anillos
de cierre gemelos en la parte de tapa y en la parte de cuer-
po, y estos anillos proporcionan el medio de cierre para
mantener unida la cápsula con seguridad. La cápsula se puede
20 rellenar manualmente con la formulación del agente, o se pue-
de rellenar a máquina con la misma. En la manufactura final,
la cápsula dura se encapsula con una lámina semipermeable
permeable al paso de fluido y virtualmente impermeable al pa-
so de agente útil, como se describe más adelante.

25 La cápsula de gelatina blanda utilizada en esta in-

1 vención, preferiblemente en su forma final, está hecha de una
pieza. En general, la cápsula osmótica blanda es una cons-
trucción sellada que encapsula la formulación de agente útil.
La cápsula blanda se hace por varios procedimientos, entre
5 los que se incluyen el procedimiento de placa, el procedimien-
to del troquel giratorio, el procedimiento del troquel oscila-
torio y el procedimiento continuo. En el procedimiento de
placa se utiliza un juego de moldes. Una hoja caliente de un
material formador de la lámina de la cápsula preparado se co-
10 loca sobre el molde inferior y la formulación del agente se
extiende sobre él. Se pone otra hoja del material formador
de la lámina sobre la formulación del agente y encima de es-
ta se coloca el molde superior. El juego de moldes se somete
a la acción de una prensa y se aplica presión, con o sin ca-
15 lefacción para formar una cápsula blanda de una unidad. Las
cápsulas se lavan con un disolvente para separar la forma-
ción del agente en exceso que hay en el exterior de la cápsu-
la y la cápsula, secada al aire, se encapsula con una lá-
mina de un material semipermeable.

20 En el procedimiento del troquel giratorio, se utili-
zan dos películas continuas del material formador de la lá-
mina de la cápsula que se hacen converger entre un par de
troqueles giratorios y una cuña inyectora. En este procedi-
miento, se rellena y sella la cápsula en operaciones duales
25 y coincidentes. En este procedimiento, las hojas del material

1 formador de la lámina de la cápsula son alimentadas sobre
rodillos de guía y después por debajo entre el inyector de
cuña y los rodillos del troquel. La formulación del agente
que se encapsula fluye por acción de la gravedad en una bomba
5 de desplazamiento positiva. La bomba introduce la formulación
del agente a través del inyector de cuña y en las hojas en-
tre los rodillos del troquel. La parte inferior de la cuña
contiene orificios pequeños alineados con las cavidades de
los rodillos del troquel. La cápsula se sella aproximadamente
10 a la mitad cuando la presión de la formulación del agente
bombeado fuerza las hojas en las cavidades del troquel, don-
de las cápsulas blandas son simultáneamente cargadas, mode-
ladas, selladas herméticamente y cortadas de las hojas de los
materiales formadores de la lámina. El sellado de la cápsula
15 blanda se consigue mediante presión mecánica sobre los ro-
dillos del troquel y calentando las hojas de los materiales
formadores de la lámina por la cuña. Después de la fabrica-
ción, las cápsulas rellenas con la formulación del agente se
secan en presencia de aire forzado, y se encapsulan con una
20 lámina semipermeable, por procedimientos descritos más ade-
lante.

El procedimiento del troquel oscilatorio produce
cápsulas de gelatina blanda haciendo pasar dos películas de
material formador de la cápsula entre un juego de troqueles
25 verticales. Los troqueles se cierran, abren y cierran, ac-

1 tuando como una placa vertical continua que forma filas se-
guidas de cavidades a través de la película. Las cavidades
se rellenan con la formulación del agente, y a medida que
5 las cavidades se mueven a través de los troqueles se van ce-
rrando, modelando y cortando de la película móvil en forma
de cápsulas rellenas con la formulación del agente. Sobre es-
tas se aplica una capa semipermeable para dar la cápsula os-
mótica blanda. El procedimiento continuo es un sistema de
10 fabricación que también emplea troqueles giratorios con la
característica adicional de que el procedimiento introduce
satisfactoriamente el agente activo en forma de polvo seco
en una cápsula blanda, además de encapsular líquidos. La cápsula blanda rellena del procedimiento continuo se encapsula con un material polimérico semipermeable para dar la cápsula
15 osmótica blanda.

El Gráfico 3 representa una cápsula osmótica 30 en
sección abierta. La cápsula osmótica 30 contiene una pared
31 que encapsula o rodea un compartimento interno 32. La pa-
red 31 es permeable, al menos en parte al paso de fluido pre-
20 sente en el medio de uso y es virtualmente impermeable al
paso de agente activo y similares. La pared 31 contiene una
primera lámina 33 que da con el compartimento 32, y una se-
gunda lámina 34 que encapsula la lámina 33, y limita con el
25 medio de uso en el Gráfico 3. La lámina 33 está formada por
una composición polimérica hidrofílica que se hincha en pre-

1 sencia de fluidos acuosos y biológicos embebidos en el com-
partimento 32. La lámina 33 puede presentar un gradiente de
presión osmótica a través de la lámina 34 contra un fluido
5 exterior. La lámina 33 es atóxica y no afecta de modo adver-
so al contenido del compartimento 32. La lámina 34 está he-
cha de una composición polimérica semipermeable que es vir-
tualmente permeable al paso de un fluido exterior, virtual-
mente impermeable al paso de agentes útiles y similares, es
no tóxica y mantiene su integridad física y química durante
10 la vida de la cápsula osmótica 30. En otra realización pre-
ferida, la lámina 34 está hecha de una composición que con-
tiene un material semipermeable que mantiene su integridad
física y química independiente del pH y por lo menos un ma-
terial formador de otra lámina que mantiene su integridad
15 física y química en intervalo de pH de 1 a 3,5 y pierde su
integridad en un medio que tiene un pH mayor de 3,5. La cáps-
ula osmótica contiene un orificio osmótico 37 en la pared
31 que conecta el compartimento 32 con el exterior de la
cápsula osmótica 30 para liberar el agente útil 35 a un me-
20 dio fluido de uso.

 El compartimento 32 contiene una cantidad eficaz de
agente útil 35, representado por puntos, y en una realiza-
ción preferida, un vehículo para el mismo farmacéuticamente
25 aceptable 36, representado por líneas onduladas. El agente
útil 35 puede presentar gradiente de presión osmótica en

1 la pared 31 contra un fluido exterior, o puede poseer solu-
bilitad limitada y no presentar gradiente de presión osmóti-
ca en la pared 31 contra el fluido exterior. En esta última
realización, cuando el agente útil 35 tiene solubilidad li-
5 mitada, o si es prácticamente insoluble en el fluido embebi-
do en el compartimento 32, el vehículo farmacéuticamente acep-
table 36 puede presentar un gradiente de presión osmótica en
la pared 31 contra un fluido exterior para comunicar la fuer-
za conductora hidrodinámica que libera el agente útil 35 de
10 la cápsula osmótica 30. O el compartimento 32 puede contener
un vehículo farmacéutico que no presenta gradiente de pre-
sión osmótica y tiene carácter hidrofóbico. Adicionalmente,
el compartimento 32 puede contener un osmoagente que sea so-
luble en el fluido exterior y presente gradiente de presión
15 osmótica en la pared 31.

La pared 31 y el compartimento 32 operan garantizan-
do sustancialmente la liberación de agente útil 35 del com-
partimento 32 a una velocidad controlada y continuamente a lo
largo de un periodo de tiempo prolongado. En una operación,
20 el agente útil 35 es liberado por la lámina hidrofílica 33
que embebe y absorbe fluido externo a través de la lámina
semipermeable 34, haciendo que la lámina 33 se hincha y ex-
panda a un estado alargado. Como la lámina 33 aumenta con-
tinuamente su volumen y se expande en el compartimento 32,
25 empuja el agente útil 35 a través del pasillo osmótico 37

1 a la velocidad controlada correspondiente y continuamente a
lo largo de un periodo prolongado de tiempo. En otra operación,
la cápsula osmótica 30 libera agente útil 35 al ser embebido
el fluido en el compartimento 32 debido a la tendencia al
5 equilibrio osmótico a una velocidad determinada por la per-
meabilidad de la pared 31 y el gradiente de presión osmóti-
ca en la pared 31. El fluido embebido 38 forma continuamente,
con la formulación del agente en la cápsula, una solución
o una suspensión o una emulsión que contiene el agente útil
10 35 y el vehículo, o el fluido embebido no interacciona prác-
ticamente con el vehículo, o el osmoagente como se observa
en el Gráfico 4, lo que origina que el agente 35 sea libera-
do osmóticamente a través del pasillo 37 de la cápsula osmó-
tica 30. El agente útil 35 se puede liberar por una combina-
15 ción de estas operaciones, simultáneamente con la actividad
osmótica en el compartimento 32.

El Gráfico 4 presenta otra realización de la cápsula osmótica 30. La cápsula osmótica 30 consta esencialmente de una pared 31 formada por una lámina 33 que es la primera
20 lámina o lámina interior, una lámina 34 que es la segunda
lámina o lámina intermedia y una lámina 40 que es la tercera
lámina o lámina exterior. La lámina 40 es una lámina micro-
porosa que está preformada o formada en el medio de uso, cuan-
do la cápsula osmótica 30 está actuando en él. La lámina mi-
25 croporosa 40 está laminada a una lámina semipermeable 34 que

1 a su vez está en disposición laminar con la lámina hidrofílica
ca 33. En una realización, la lámina 40 está formada por un
material sensible al pH que mantiene su integridad a un pH
de hasta 3,5 y pierde su integridad física y química en un
5 medio que tenga un pH superior a 3,5. El compartimento 32 es-
tá encapsulado por la pared trilaminada. Este compartimento
contiene el agente útil 35, el vehículo farmacéuticamente
aceptable 36, opcionalmente el osmoagente 39, y durante la
operación el fluido embebido 38. El orificio osmótico 37
10 comunica con el compartimento 32 y el exterior de la cápsula
osmótica 30. En otra realización, no indicada, una lámina
microporosa puede estar en disposición laminar con la lámina
hidrofílica, y la lámina semipermeable puede estar en contac-
to con el medio de uso y estar en disposición laminar con
15 la lámina microporosa.

El Gráfico 5 representa otra realización de la in-
vención. En esta realización, la cápsula osmótica 30 está
revestida parcialmente con una lámina 41 formada de un ma-
terial prácticamente impermeable al paso de fluido. La lámi-
na 41 reviste la cápsula total o el área superior o inferior
20 sumergiendo la cápsula o parte de la cápsula osmótica 30 en
una solución que contiene un polímero sustancialmente imper-
meable al fluido. Cuando la cápsula osmótica está revestida
parcialmente con un polímero impermeable al fluido, el resto
25 de la lámina está formado por un material permeable al fluido.

1 Este revestimiento con el polímero impermeable es especial-
mente útil para la parte de la cápsula osmótica que contiene
el orificio.

5 En una realización ilustrada en el Gráfico 6, la
cápsula osmótica está provista de un conducto o tubo que se
adapta al orificio osmótico para liberar un agente útil en
un receptor distante de la cápsula osmótica.

10 Las cápsulas osmóticas proporcionadas por la inven-
ción están hechas, preferiblemente, de materiales insípidos
que además sean no tóxicos para un receptor biológico. Las
cápsulas osmóticas se pueden adaptar fácilmente, y son admi-
nistradas fácilmente por el propio paciente. La cápsula os-
mótica puede tener varias formas además de la forma oblonga
15 representada en las figuras, incluyendo forma redonda, oval,
tubular y similares. La cápsula osmótica puede tener varios
tamaños que corresponden a sus contenidos internos. La...
cápsula osmótica utilizada para los objetos de la invención
puede ser transparente, incolora o coloreada para dar a cada
producto un aspecto distintivo. La cápsula osmótica se puede
20 llenar por métodos de relleno manuales o mecánicos. La cápsu-
la osmótica de esta invención tiene muchas aplicaciones,
incluyendo las aplicaciones farmacéuticas en una realización
preferida. Entre las aplicaciones farmacéuticas de la cápsu-
la osmótica, se incluyen las formas de dosificación oral para
25 productos éticos o patentados para uso humano y veterinario;

1 como cápsula implantable osmótica para aplicaciones in vivo
en uso humano o veterinario; y similares; Asimismo, la cápsula osmótica se puede utilizar también para envasar y descargar refrescantes del aliento, perfumes, aceites de baño
5 que contienen medicamentos para la piel, baños de burbujas que contienen productos terapéuticos, y similares. La cápsula osmótica también puede tener dimensiones, forma, estructura y estar adaptada para descargar el agente activo en ríos, acuarios, campos, factorías, embalses, aparatos de laboratorio, invernaderos, medios de transporte, medios navales, medios militares, hospitales, clínicas veterinarias, enfermerías, granjas, zoológicos, habitaciones de enfermos, reacciones químicas, y otros medios de uso.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 De acuerdo con la práctica de esta invención, ahora se ha encontrado que se pueden hacer cápsulas osmóticas, con una pared formada por una lámina semipermeable y una lámina hidrofílica, que actúan mutuamente como una pared integral unitaria en relación cooperativa con el compartimento de la cápsula osmótica. La lámina semipermeable se forma con un material que no afecta adversamente a un animal o a un huésped, y los materiales selectivamente impermeables utilizados para formar la lámina semipermeable son no erosionables e insolubles en fluidos.

25 Entre los materiales representativos para formar la

1 lámina semipermeable, se incluyen los homopolímeros semiper-
meables, los polímeros semipermeables y similares. En una
realización típica, se incluyen los ésteres de celulosa,
los ésteres de celulosa y los éster-ésteres de celulosa. Estos
5 polímeros de celulosa tienen un grado de sustitución, G.S.,
en su unidad de anhidroglucosa de más de 0 y hasta 3 inclusi-
ve. El grado de sustitución representa el número medio de
grupos hidroxilo presentes originalmente en la unidad de
anhidroglucosa que son sustituidos por un grupo sustituyente
10 o convertidos en otros grupos. La unidad de anhidroglucosa
se puede sustituir parcial o totalmente con grupos tales co-
mo acilo, alcanofilo, alquenoílo, aroílo, alquilo, alcoxi, halógeno, car-
boalcoxi, alquilcarbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato,
alquilsulfamato, y grupos formadores de polímeros semipermea-
bles.

Los materiales semipermeables se seleccionan típicamente del grupo formado por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-, di- y tri-alcanilatos de celulosa, mono-, di- y tri-alquenilatos de celulosa, mono-, di- y tri-aroilatos de celulosa, y similares. Ejemplos de polímeros son el acetato de celulosa que tiene un G.S. de 1,8 a 2,3 y un contenido en acetilo de 32 a 39,9%; diacetato de celulosa que tiene un G.S. de 1 a 2 y un contenido en acetilo de 21 a 35%; triacetato de celulosa que tiene un G.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 34

1 a 44,8%; y similares. Polímeros de celulosa más específicos
son el propionato de celulosa que tiene un G.S. de 1,8 y un
contenido en propionilo de 38,5%; el propionato de acetato
5 de celulosa que tiene un contenido en acetilo de 1,5 a 7% y
un contenido en propionilo de 39 a 42%; el propionato de ace-
tato de celulosa que tiene un contenido en acetilo de 2,5 a
3%, un contenido medio en propionilo de 39,2 a 45% y un con-
tenido en hidroxilo de 2,8 a 5,4%; el butirato de acetato de
10 celulosa que tiene un G.S. de 1,8, un contenido en acetilo de
13 a 15%, y un contenido en butirilo de 34 a 39%; el butirato
de acetato de celulosa que tiene un contenido en acetilo de
2 a 29,5%, un contenido en butirilo de 17 a 53% y un conteni-
do en hidroxilo de 0,5 a 4,7%; los triacilatos de celulosa
que tienen un G.S. de 2,9 a 3, tales como trivalerato de ce-
15 lulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa,
trioctanoato de celulosa y tripropionato de celulosa; los
diésteres de celulosa que tienen un G.S. de 2,2 a 2,6, tales
como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioc-
tanoato de celulosa, dicaprilato de celulosa y similares;
20 los ésteres mixtos de celulosa tales como valerato-acetato
de celulosa, succinato-acetato de celulosa, succinato-propio-
nato de celulosa, octanoato-acetato de celulosa, palmitato-
valerato de celulosa, acetato-heptonato de celulosa, y si-
25 milares. Los polímeros semipermeables están descritos en la
patente estadounidense n° 4.077.407 y se pueden hacer por

1 procedimientos descritos en Encyclopedia of Polymer Science
and Technology, vol. 3, págs. 325-354, 1964, publicado por
Interscience Publishers, Inc. New York.

5 Otros polímeros semipermeables son el dimetilaceta-
to de acetaldehído; el etilcarbamato de acetato de celulosa;
el metilcarbamato de acetato de celulosa; el dimetilamino-
acetato de celulosa; las poliamidas semipermeables; los po-
liuretanos semipermeables; los poliestirenos sulfonatos se-
mipermeables; los polímeros entrecruzados y selectivamente
10 semipermeables formados por la coprecipitación de un poli-
anión y un policación descritos en las patentes estadouniden-
ses 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006; y 3.546.142;
los polímeros semipermeables descritos por Loeb y Sourinajan
en la patente estadounidense 3.133.132; los derivados de
15 poliestireno semipermeables; el poli(estirensulfonato de
sodio) semipermeable; el cloruro de poli(vinilbenciltrimetil)
amonio semipermeable; los polímeros semipermeables que pre-
sentan una permeabilidad de fluidos de 10^{-10} a 10^{-12} (cc.mil/
cm.hr.atm) expresada por atmósfera de diferencia de presión
20 hidrostática u osmótica en una pared semipermeable. Estos
polímeros son conocidos en la técnica y están descritos en
las patentes estadounidenses 3.845.770; 3.916.899; y 4.160.020
y en Handbook of Common Polymers, por J.R. Scott y W.J. Roff,
1971, publicado por CRC Press, Cleveland, Ohio.

25 Ejemplos de materiales sensibles al pH que mantienen

1 su integridad a un pH de hasta 3,5 inclusive y la pierden a
un pH mayor de 3,5 son aquellos materiales que pierden su
integridad disolviéndose, desintegrándose, hidrolizándose,
solubilizándose o experimentando disolución en el medio de
5 pH mayor de 3,5. Los materiales preferidos aquí son materia-
les entéricos. Materiales representativos son los polímeros
que mantienen su integridad a un pH de 1,0 a 3,5 inclusive,
pero experimentan cambio en la integridad a un pH mayor de
3,0, entre los que se incluyen ciertos ésteres carboxílicos
10 de celulosa y ciertos éteres de ácido carboxílico, tales
como etilftalato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa,
acetato-ftalato de almidón, acetato-ftalato de amilosa, ftala-
to de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxibutilme-
tilcelulosa y otros productos tales como hexahidroftalato,
15 acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetil-
celulosa y similares.

Ejemplos de otros polímeros y composiciones poliméricas
20 méricas que contienen como mínimo dos ingredientes operati-
vos para este propósito de mantener su integridad en el inter-
valo de pH de 1,0 a 3,5 inclusive, pero que experimentan
cambio en el intervalo de pH de 3,5 a 8,0 son polímeros ta-
les como laca, laca amoniacal, gelatina formalizada, ftalato
de acetato de polivinilo, hidrógenoftalato de acetato de poli-
vinilo, y similares; y composiciones poliméricas tales como
25 mezclas de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y laca amo-

1 niacal en una relación en peso de 99:1, una composición de
laca-gelatina formalizada, una composición de copolímero de
estireno-ácido maleico y ftalato de dibutilo, una composición
de estireno-ácido maleico y ftalato de acetato de polivinilo,
5 una composición de laca y ácido esteárico, y similares. Cuan-
do la lámina está formada por un polímero semipermeable y un
material sensible al pH, los dos ingredientes que forman la
lámina están en una razón de 65 a 95% de material semiper-
meable y 5 a 35% de material sensible al pH, en una base
10 de peso.

Los materiales poliméricos utilizados para formar
la lámina hidrofílica son polímeros que interaccionan con
agua o un fluido biológico y se hinchan o expanden hasta for-
mar un estado en equilibrio. Por tanto, el polímero presenta
15 la capacidad de retener una fracción significativa de fluido
embebido en la estructura molecular polimérica. Los polímeros
se hinchan o expanden en grado elevado, presentando normal-
mente un incremento de volumen de 2 a 50 veces. Los políme-
ros hidrofílicos e hinchables pueden ser no entrecruzados o
20 ligeramente entrecruzados. Los entrecruzamientos pueden ser
enlaces iónicos o covalentes, teniendo el polímero la capa-
cidad de hincharse en presencia de fluidos, y cuando está en-
trecruzado no se disolverá en el fluido. Los polímeros pueden
ser de origen vegetal, animal, mineral o sintético. Entre
25 los materiales poliméricos útiles para este fin, se incluyen

1 el poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso mo-
lecular de 5.000 a 5.000.000; la poli(vinilpirrolidona) que
tiene un peso molecular de 10.000 a 360.000; los hidrogeles
aniónicos y catiónicos; los complejos de polielectrolitos;
5 el alcohol polivinílico que tiene un resto acetato inferior;
una mezcla de agar y carboximetilcelulosa; una composición
hinchable que tiene metilcelulosa mezclada con un agar li-
geramente entrecruzado; un copolímero hinchable en agua pro-
ducido por una dispersión de copolímero finamente dividido
10 de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno o iso-
butileno; un polímero hinchable en agua de N-vinilactamas;
óxido de polietileno; y similares.

Otros polímeros útiles para formar una lámina hídrico-
fílica son pectina que tiene un peso molecular de 30.000 a
15 300.000; gelatina; gelatina que tiene una viscosidad de 15 a
30 milipoises y una resistencia a las lupias de hasta 150 gra-
mos; gelatina que tiene un valor de lupia de 160 a 250; po-
lisacáridos tales como agar, acacia, caraya, tragacanto, al-
ginas y guar; el polímero carboxi ácido Carbopol (R) y su
20 forma de sal; los polímeros de anhídrido maleico-indeno hin-
chables en agua y entrecruzados con poliacrilamida Cyanamer
(R); el ácido poliacrílico Good-rite (R) que tiene un peso
molecular de 80.000 a 200.000; los polímeros de óxido de
polietileno Polyox (R) que tienen un peso molecular de 100.000
25 a 5.000.000; los copolímeros injertados de almidón; el po-

1 límero de acrilato Aqua-Keep (R) con una capacidad de absor-
ción de agua de unas 400 veces su peso; poliglucan entrecru-
zado con diésteres; una mezcla de alcohol polivinílico no
entrecruzado y poli(N-vinil-2-pirrolidona); zefna asequible
5 como prolamina; y similares. Los polímeros representativos
que tienen propiedades hidrofílicas están descritos en las
patentes estadounidenses 3.865.108; 4.002.173; 4.207.893 y
4.327.725; y en Handbook of Common Polymers, por Scott y Roff,
publicado por Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

10 Normalmente, se añade un plastificante al políme-
ro que tiene propiedades hidrofílicas para aumentar sus pro-
piedades de flujo y para realzar la operatividad del políme-
ro durante la fabricación de una lámina. Por ejemplo, se
puede utilizar glicerina para plastificar gelatina, pectina,
15 caseína y alcohol polivinílico. Los plastificantes tales co-
mo citrato de trietilo, ftalato de dietilo, sebacato de di-
etilo y similares se pueden emplear para plastificar poli-
vinilpirrolidona, ácido poliacrílico y similares. La canti-
dad de plastificante utilizada es del 0,05 al 30% en peso de
20 la composición.

Los materiales microporosos adecuados para este
fin están formados, por lo general, por materiales polimé-
ricos microporosos preformados, y materiales poliméricos
que pueden formar una estructura microporosa en el medio de
25 uso. Los materiales preformados son esencialmente inertes,

1 mantienen su integridad física y química durante el periodo
de liberación del agente. Genéricamente tienen aspecto de es-
ponja que proporciona una estructura soporte de un sistema
de descarga, y también constituye una estructura soporte
5 para poros o huecos interconectados de tamaño microscópico.
Los materiales pueden ser isotrópicos, en los que la estruc-
tura es homogénea en todo el área transversal, o pueden ser
anisotrópicos, en los que la estructura no es homogénea en
todo el área transversal. Los poros pueden ser continuos,
10 que tienen una abertura en ambas caras de una lámina micro-
porosa, interconectados a través de caminos tortuosos de
formas regulares e irregulares, incluyendo poros continuos
curvos, curvos-lineales y orientados al azar, poros conecta-
dos impedidos y otros caminos porosos discernibles por exa-
15 men microscópico. En general, los polímeros microporosos
están definidos por el tamaño del poro, el número de poros,
la tortuosidad del camino microporoso y la porosidad que re-
laciona el tamaño y el número de poros. El tamaño del poro
de un polímero microporoso se determina fácilmente midien-
20 do el diámetro del poro observado en la superficie del ma-
terial en el microscopio electrónico. En general, se pueden
utilizar materiales que poseen de 5 a 95% de poros y que tie-
nen un tamaño de poro de 10 angstroms a 100 micras, para ha-
cer una lámina microporosa. El tamaño del poro y otros pa-
25 rámetros que caracterizan a la estructura microporosa también

1 se pueden obtener a partir de medidas de flujo, cuando se
 produce un flujo líquido, J, por una diferencia de presión
 ΔP , a través de la lámina. El flujo líquido a través de la
 lámina con poros de radio uniforme extendidos por toda la
 5 lámina y perpendicular a su superficie con área A viene da-
 do por la ecuación 1:

$$J = \frac{N \pi r^4 \Delta P}{8 \eta \Delta x} \quad (1)$$

10 donde J es el volumen transportado por unidad de tiempo y
 área de la lámina que contiene un número N de poros de radio
 r, η es la viscosidad del líquido y ΔP es la diferencia de
 presión a través de la lámina de espesor Δx . Para este tipo
 de lámina, el número de poros N puede calcularse a partir de
 la ecuación 2, donde ϵ es la porosidad definida como la rela-
 15 ción de volumen vacío a volumen total de la lámina; y A es
 el área transversal de la lámina que contiene N poros:

$$N = \epsilon \times \frac{A}{\pi r^2} \quad (2)$$

20 El radio del poro se calcula a partir de la ecuación 3

$$r = \left[\frac{8 \eta J \cdot \Delta x \tau}{\Delta P \epsilon} \right]^{1/2} \quad (3)$$

donde J es el flujo de volumen a través de la lámina por uni-
 dad de área producida por la diferencia de presión ΔP a tra-
 25 vés de la lámina, η , ϵ y Δx se definen como antes y τ es la

1 tortuosidad definida como la relación de la longitud del ca-
mino de difusión en la lámina al espesor de la lámina. Las
ecuaciones del tipo anterior están descritas en Transport
Phenomena In Membrans, por N. Laksminatayanaiah, capítulo 6,
5 1969, publicado por Academic Press, Inc., New York.

Como se indica en la página 336 de la referencia he-
cha antes, Tabla 6.13, la porosidad de la lámina que tiene
radios de poro r se puede expresar con respecto al tamaño de
la molécula transportada que tiene un radio a , y cuando la re-
10 lación de radio molecular a radio de poro a/r disminuye, la
lámina se hace porosa con respecto a esta molécula. Es de-
cir, cuando la relación a/r es menor de 0,3, la lámina se ha-
ce esencialmente microporosa, lo que viene expresado por
el coeficiente de reflexión osmótica que disminuye por de-
15 bajo de 0,5. Las láminas microporosas con un coeficiente
de reflexión menor que 1, normalmente de 0 a 0,5 y mejor me-
nor que 0,1 con respecto al agente activo, son adecuadas
para fabricar el sistema. El coeficiente de reflexión se de-
termina moldeando el material en forma de una lámina y rea-
20 lizando medidas de flujo de agua en función de la diferencia
de presión hidrostática y en función de la diferencia de pre-
sión osmótica originada por el agente activo. La diferencia
de presión osmótica crea un flujo de volumen hidrostático,
y el coeficiente de reflexión viene dado por la ecuación 4:

25

1
$$\sigma = \frac{\text{diferencia de presión hidrostática} \times \text{flujo de volumen osmótico}}{\text{diferencia de presión osmótica} \times \text{flujo de volumen hidrostático}} \quad (4)$$

5 Las propiedades de los materiales microporosos es-
tán descritas en Science, vol. 170, págs. 1302-1305, 1970;
Nature, vol. 214, pág. 285, 1967; Polymer Engineering and
Science, Vol. 11, págs. 284-288, 1971; patentes estadouni-
denses 3.567.809 y 3.751.536; y en Industrial Processing
With Membranes, por R.E. Lacey y Loeb, Sidney, págs. 131-
10 134, 1972, publicado por Wiley, Interscience, New York.

Los materiales microporosos que tienen una estruc-
tura preformada se pueden obtener del mercado y se pueden
hacer por métodos conocidos en la técnica. Los materiales
microporosos se pueden hacer por grabado al agua fuerte, rastreo nu-
clear, enfriamiento de una solución de polímero fluible por
15 debajo del punto de congelación con lo que el disolvente se
separa y evapora de la solución en forma de cristales dis-
persados en el polímero, seguido de endurecimiento del po-
límero para separar los cristales de disolvente, por estira-
20 miento en frío o en caliente a temperaturas altas o bajas
hasta que se forman los poros, por lixiviación de un polí-
mero de un componente soluble con un disolvente apropiado,
por reacción de intercambio iónico y por procedimientos po-
lielectrolíticos. Los procedimientos para preparar materia-
25 les microporosos están descritos en Synthetic Polymer Mem-

1 branes, por R.E. Kesting, capítulos 4 y 5, 1971, publicado
por McGraw Hill, Inc.; Chemical Reviews, vol. 18, págs. 373-
455, 1934; Polymer Eng. and Sci., vol. 11, n° 4, págs. 284-
288, 1971; J. Appl. Poly. Sci. vol. 15, págs. 811-829, 1971;
5 y en las patentes estadounidenses 3.565.259; 3.615.024;
3.751.536; 3.801.692; 3.852.224 y 3.849.528.

Entre los materiales microporosos útiles para este
fin, se incluyen policarbonatos microporosos formados a par-
tir de poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los
10 grupos carbonato se repiten en la cadena polimérica, materia-
les microporosos preparados por fosgenación de un compuesto
dihidroxiaromático, como bisfenol A, cloruro de polivinilo
microporoso, poliamidas microporosas tales como polihexa-
metilenadipamida, copolímeros modacrílicos microporosos in-
15 cluyendo los formados a partir de cloruro de polivinilo (50%)
y acrilonitrilo, ácido estirenacrílico y sus copolímeros, po-
lisulfonas porosas caracterizadas por tener grupos difeni-
lensulfona en una cadena lineal de las mismas, polivinilide-
no halogenado, policloroéteres, polímeros acetálicos, poli-
20 ésteres preparados por esterificación de un ácido o anhí-
rido dicarboxílico con un alquilenpoliol, polisulfuros de al-
quileno, poliésteres fenólicos, polisacáridos microporosos,
polisacáridos microporosos que tienen unidades de anhidro-
glucosa sustituidas o no sustituidas y que presentan prefe-
25 riblemente una permeabilidad mayor al paso de agua y fluidos

1 biológicos que la lámina semipermeable, polímeros porosos
asimétricos, polímeros olefinicos entrecruzados, homopolíme-
ros microporosos hidrofóbicos o hidrofílicos, copolímeros o
interpolímeros que tienen una densidad de masa reducida y
5 materiales descritos en las patentes estadounidenses
3.597.752; 3.643.178; 3.654.066; 3.709.774; 3.718.532;
3.803.061; 3.852.224; 3.853.601 y 3.852.388, en la patente
británica 1.126.849 y en Chem. Abst. vol. 71 4274F, 22572F,
22573F, 1969.

10 Otros materiales microporosos son poliuretanos, po-
liuretanos de cadena extendida, entrecruzados, poliuretanos
microporosos en la patente estadounidense 3.524.753, poli-
imidaz, polibencimidazoles, colodión (nitrato de celulosa
con un 11% de nitrógeno), proteínas regeneradas, polivinil-
15 pirrolidona entrecruzada semisólida, materiales microporosos
preparados por difusión de cationes multivalentes en soles
de polielectrolitos, como los de la patente estadounidense
3.565.259, materiales microporosos permeables anisotrópicos
de polielectrolitos asociados iónicamente, polímeros porosos
20 formados por la coprecipitación de un polication y un poli-
anión, como los descritos en las patentes estadounidenses
3.276.589, 3.541.055; 3.541.066 y 3.546.142, derivados de
poli(estireno), como poliestirensulfoato de sodio y cloruro
de polivinilbenciltrimetilamonio, y los materiales micropo-
25 rosos descritos en las patentes estadounidenses 3.615.024,

1 3.646.178 y 3.852.224.

Además, el material formador microporoso utilizado para los fines de la invención incluye la realización en la que la lámina microporosa se forma in situ, separando un formador de poros por disolución o lixiviación para formar la lámina microporosa durante la operación del sistema. El formador de poros puede ser un sólido o un líquido. El término líquido, para esta invención, incluye los semisólidos y los fluidos viscosos. Entre los formadores de poros adecuados en la invención, se incluyen aquellos que se pueden extraer sin producir cambio química en el polímero. Los sólidos formadores de poros tienen un tamaño de unas 0,1 a 200 micras e incluyen las sales de metales alcalinos, tales como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, benzoato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, nitrato de potasio y similares. Las sales de metales alcalinotérreos son fosfato de calcio, nitrato de calcio y similares. Las sales de metales de transición son cloruro férrico, sulfato ferroso, sulfato de níquel, cloruro cúprico, fluoruro de manganeso, fluorsilicato de manganeso, y similares. Los formadores de poros incluyen compuestos orgánicos tales como polisacáridos. Entre los polisacáridos se incluyen los azúcares sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, manosa, galactosa, aldohexosa, altrosa, talosa, sorbitol, lactosa, monosacáridos y disacáridos. Asi-

5

10

15

20

25

1 mismo, aceites orgánicos alifáticos y aromáticos, incluyendo
dioles y polioles, v.g. ésteres de alcoholes polihídricos, polialqui-
lenglicoles, poliglicoles, alquilenglicoles, poli(α - ω)-alqui-
lendioles, o alquilenglicoles y similares; polímeros de ce-
5 lusa solubles en agua tales como hidroxí(alquil inferior)-
celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metil-
etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares; polímeros so-
lubles en agua tales como polivinilpirrolidona, carboximetil-
celulosa y similares. Los formadores de poros son no tóxicos,
10 y al sacarlos de la lámina se forman canales en toda ella.
En una realización preferida, los agentes formadores de po-
ros se seleccionan del grupo formado por sales inorgánicas
y orgánicas, carbohidratos, polialquilenglicoles, poli(α - ω)-
alquilendioles, ésteres de alquilenglicoles, glicoles y po-
15 límeros de celulosa solubles en agua, útiles para formar una
lámina microporosa en un medio biológico. En general, para
los fines de esta invención, cuando el polímero que forma
la lámina contiene más del 20% en peso de un formador de
poros , el polímero es una lámina microporosa precursora
20 que la separarla del formador de poros, da una lámina que
es esencialmente microporosa. A concentraciones más bajas
que esta, la lámina se comporta como una lámina o una membra-
na semipermeable.

25 La expresión orificio osmótico utiliza en esta in-
vención representa medios y métodos adecuados para descar-

1 gar la formulación de agente activo, útil, del sistema osmó-
tico. La expresión incluye pasillo, abertura, agujero, hueco
y similares en la pared semipermeable o en la pared laminada.
El orificio se puede hacer por taladro mecánico, taladro con
5 láser o erosionando un elemento erosionable tal como un ta-
pón de gelatina para formar el orificio en el medio de uso.
En una realización, el pasillo osmótico en la cápsula osmóti-
ca se forma en el medio de uso en respuesta a la presión hi-
drostática generada en la cápsula. En otra realización, la
10 cápsula osmótica se puede fabricar con dos o más pasillos
osmóticos situados en cualquier parte de la cápsula osmótica
para descargar el agente útil mientras que la cápsula retie-
ne sus propiedades osmóticas. El orificio osmótico también
se puede hacer por ruptura mecánica de la lámina durante la
15 actuación de la cápsula osmótica. Existe una descripción de-
tallada de orificios osmóticos y las dimensiones máximas y
mínimas para un orificio en las patentes estadounidenses
3.845.770 y 3.916.899.

20 Entre los compuestos osmóticamente eficaces que se
pueden utilizar para los fines de esta invención, se inclu-
yen compuestos orgánicos e inorgánicos que presentan un gra-
diente de presión osmótica en la pared semipermeable, contra
un fluido externo. Los compuestos osmóticamente eficaces em-
beben fluido dentro del sistema osmótico con lo que hace ase-
25 quible in situ el fluido para ser embebido por el polímero hi-

1 drofílico para realzar su expansión, y para formar una solu-
ción o una suspensión, o similares, que contiene agente útil
para ser descargado del sistema osmótico. Los compuestos os-
móticamente eficaces también son conocidos como solutos os-
5 móticamente eficaces u osmoagentes. Los compuestos osmótica-
mente eficaces se utilizan mezclándolos con un agente útil,
homogénea o heterogéneamente, y cargándolos en el comparti-
mento del sistema. Los solutos osmóticos atraen fluido en el
sistema y son descargados del sistema transportando al mismo
10 tiempo agente útil disuelto y/o no disuelto a través del
orificio al exterior del sistema. Los solutos osmóticamente
eficaces útiles para este fin son sulfato de magnesio, clo-
ruro de magnesio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato
de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato
15 ácido de potasio, d-manitol, urea, inositol, succinato de
magnesio, ácido tartárico, carbohidratos tales como rafino-
sa, sacarosa, glucosa, monohidrato de α -d-lactosa, y mezclas
de estos. La cantidad de osmoagente en el compartimento, va-
ría generalmente de 0,01% a 35% o más, en base al peso total
20 de todos los componentes presentes en el compartimento.

La expresión formulación de agente útil que se uti-
liza aquí representa un agente útil, un agente útil mezclado
con un osmoagente, un agente útil mezclado con un vehículo
farmacéuticamente aceptable, o un agente útil mezclado con
25 un vehículo farmacéuticamente aceptable y un osmoagente. La

1 expresión agente útil per se, utilizada aquí, denota un
agente activo útil o un compuesto útil que puede ser descar-
gado de la cápsula osmótica para producir un resultado bene-
ficioso y útil. Los agentes útiles pueden ser pesticidas,
5 herbicidas, germicidas, biocidas, algicidas, raticidas, fun-
gicidas, insecticidas, anti-oxidantes, promotores del creci-
miento de las plantas, inhibidores del crecimiento de las
plantas, preservativos, desinfectantes, agentes de esteri-
lización, catalizadores, reactivos químicos, agentes de fer-
10 mentación, esterilizantes sexuales, inhibidores de la ferti-
lidad, promotores de la fertilidad, purificadores de aire,
atenuadores de microorganismos y otros agentes que benefician
al medio de uso.

En la descripción y en las reivindicaciones adjun-
15 tas, el término agente útil incluye fármaco, y el término
fármaco incluye cualquier sustancia fisiológica o farmacoló-
gicamente activa que produce un efecto local o sistémico,
en animales, incluyendo mamíferos de sangre caliente, per-
20 sonas y monos, aves, animales domésticos, deportivos o de
granjas, animales de laboratorio, peces, reptiles y anima-
les de zoológico. El término fisiológicamente, utilizado
aquí, representa la administración de un fármaco para produ-
cir niveles y funciones normales. El término farmacológica-
mente denota variaciones en la respuesta a una cantidad de
25 fármaco administrada al huésped. Stedman's Medical Dictionary

1 1966, publicada por Williams y Wilkins, Baltimore, MD. El
término formulación del fármaco, que se utiliza aquí, indica
que el fármaco está en el compartimento mezclado opcionalmen-
te con un soluto osmótico y/o con un vehículo farmacéutico.

5 El fármaco activo que puede ser descargado puede ser cualquier
compuesto orgánico o inorgánico sin limitación, incluyendo
fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, recepto-
res adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervioso,
músculos del esqueleto, sistema cardiovascular, músculos li-
10 sos, sistema circulatorio de la sangre, sitios sinópticos,
sitios de conexiones neuroefectoras, sistema endocrino, sis-
temas hormonales, sistema inmunológico, sistemas orgánicos,
sistema reproductor, sistema esquelético, sistemas autocoída-
les, sistemas alimentario y excretor, sistemas inhibidores
15 de autocoides e histamina y sistemas fisiológicos. Entre los
fármacos activos que pueden ser descargados para actuar so-
bre estos sistemas animales, se incluyen depresivos, β -blo-
queantes, hipnóticos, sedantes, excitantes síquicos, tran-
quilizantes, anticonvulsivos, relajantes de los músculos,
20 agentes antiparkinson, analgésicos, antiinflamatorios, anes-
tésicos locales, contractores de los músculos, agentes
antimicrobianos, agentes antimaláricos, agentes hormonales,
contraceptivos, simpatomiméticos, diuréticos, antiparasi-
tarios, neoplásicos, hipoglucémicos, oftálmicos, electroli-
25 tos, agentes de diagnóstico, fármacos cardiovasculares, y

1 similares.

Los vehículos mezclados con el agente útil en el compartimento en una realización preferida son vehículos farmacológicamente aceptables que son excretados, metabolizados y asimilados fácilmente por un animal de sangre caliente. El medio de vehículo utilizado para este fin puede ser inorgánico u orgánico y de origen natural o sintético. Ejemplos de vehículos incluidos en este término son sustancias tales como soluciones, suspensiones, líquidos, líquidos inmiscibles, emulsiones, soles, coloides y aceites. Entre los vehículos representativos, se incluyen alquilenglicoles líquidos como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, monometil éter de etilenglicol, polietilenglicoles líquidos que tienen un peso molecular de 200, 300, 400 o más; aceites vegetales, animales y marinos, tales como aceite de maíz, aceite de almendra, aceite de babassú, aceite de eucaliptus, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de tung, aceite de ballena, aceite de pescado, aceite mineral y similares; emulsiones de aceite de ricino en soluciones acuosas de gelatina de corteza de cerdo; emulsiones de goma arábiga, agua y etilcelulosa; triésteres glicéricos líquidos de un ácido graso de peso molecular bajo; aceites con emulgentes tales como un mono- o di-glicérido de un ácido graso; una mezcla del orden del 70% al 99,9% de propilenglicol y alrededor del 0,1% al 30% de glicerina; una

1 mezcla del orden del 70% al 99,9% de propilenglicol y alrede-
dor del 0,1 al 30% de etanol; una mezcla en volumen del orden
del 80% al 99,9% de propilenglicol y alrededor del 0,1% al
5 glicerina y del orden del 0,1% al 50% de agua estéril; dextrosa
al 5% en salino fisiológico; aceites mezclados con monolaura-
to de polioxietilensorbitano; una mezcla de aceite de cacahue-
te y cera de abejas; aceite de cacahuete que contiene pecti-
na; glicerina y gelatina, con o sin agua; una formulación de
10 glicerina/jabón de Castilla; y similares.

Ejemplos de fármacos que se pueden descargar de la
cápsula osmótica de esta invención son edisilato de proclor-
perazina, sulfato ferrosos, ácido aminocaproico, cloruro de
potasio, hidrocioruro de mecamilamina, hidrocioruro de pro-
15 cainamida, sulfato de anfetamina, hidrocioruro de benzofe-
tamina, sulfato de isoproterenol, hidrocioruro de metanfeta-
mina, hidrocioruro de fenmetrazina, cloruro de betanocol,
cloruro de metacolina, hidrocioruro de pilocarpina, sulfato
de atropina, bromuro de metaescopolamina, yoduro de isopro-
20 pamida, cloruro de tridihexetilo, hidrocioruro de fenofenti-
na, hidrocioruro de metilfenidato, hidrocioruro de oxprenolol,
tartrato de metoprolol, hidrocioruro de cimetidina, difenidol,
hidrocioruro de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxi-
benzamina, maleato de tietilperazina, anisindona, eritritil-
25 tetranitrato de difenadiona, dizoxina, isofurofato, reserpina,

1 acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropa-
mida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol,
alopurinol, sal de aluminio de aspirina, metotrexato, ace-
5 tilsulfisoxazol, eritromicina, progestinas, progestacional
estrogénico, corticosteroides, hidrocortisona, acetato de
hidrocorticoesterona, acetato de cortisona, triamcinolona,
metiltesterona, 17- β -estradiol, etinilestradiol, 3-metil
éter de etinil estradiol, prednisolona, acetato de 17-hi-
10 droxiprogesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, nore-
tindona, noretiderona, progesterona, norgesterona, noreti-
nodrel, aspirina, indometacina, naproxén, fenoprofén, sulii-
dac, diclofenac, indoprofén, nitroglicerina, propanolol, me-
toprolol, valproato, oxprenolol, timolol, atenolol, alpreño-
15 lol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, cloroprop-
mazina, reserpina, metil-dopa, dihidroxifenilalanina, éster
pivaloiloxiétflico de hidrocloruro de α -metildopa, teofilina,
gluconato de calcio, lactato ferroso, cetoprofén, ibuprofén,
cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, vincamina,
diazepam, fenoxibenzamina, agentes bloqueantes, fármacos
20 bloqueantes del canal del calcio tales como nifedipina, dil-
tiazem, verapamil, y similares. Los fármacos beneficiosos
son conocidos en la técnica y se describen en Pharmaceutical

1 Sciences, editado por Remington, 14 edición, 1979, publicado
por Mack Publishing Co., Easton, PA; The Drug, The Nurse,
The Patient, Including Current Drug Handbook, 1974-1976,
por Falconer y col, publicado por Saunder Company, Filadel-
5 fia, PA y Medial Chemistry, 3^a edición, vol. 1 y 2, por
Burger, publicado por Wiley Interscience, New York.

El fármaco puede estar en varias formas, tales como
moléculas sin carga, complejos moleculares, sales farmaco-
lógicamente aceptables, tales como el hidrocioruro, el hidro-
10 bromuro, el sulfato, el laurilato, el palmitato, el fosfato,
el nitrito, el borato, el acetato, el maleato, el tartrato,
el oleato y el salicilato. Para los fármacos ácidos, sales
de metales, aminas o cationes orgánicos, por ejemplo, amonio
cuaternario, pueden ser utilizadas. Se pueden emplear
15 derivados de fármacos tales como ésteres, éteres y amidas.
Asimismo, se puede utilizar un fármaco que sea insoluble en
agua en una forma que sea su derivado soluble en agua para
actuar como soluto, y al ser descargado del dispositivo, es
convertido por enzimas, hidrolizado por el pH corporal u
20 otros procesos metabólicos a la forma biológicamente activa
original. El agente que contiene el fármaco, puede estar
presente en el compartimento con un ligante, un dispersante,
un agente humectante, un agente suspensor, un lubricante y
un colorante. La cantidad de agente beneficioso en una cáps-
25 sula osmótica generalmente es de 0,05 ng a 5 g o más, conte-

1 niendo dispositivos individuales, por ejemplo, 25 ng, 1 mg,
5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,5 g, y similares.
La cápsula osmótica se puede administrar una, dos o tres ve-
ces al día. La expresión a velocidad controlada, utilizada
5 aquí, indica que la descarga del agente de la cápsula osmó-
tica está gobernada por la cápsula osmótica en una cantidad
por unidad de tiempo. La expresión periodo prolongado de
tiempo indica que la cápsula osmótica descarga el agente útil
continuamente durante 15 minutos como mínimo hasta 750 horas.

10 Ejemplos de composiciones de fármaco y vehículo que
pueden estar contenidas en la cápsula osmótica son acetamino-
fén en aceite vegetal, ácido ascórbico en polisorbato, sul-
fato de efedrina en aceite vegetal, guaicolato de glicerilo
en aceite de cacahuate, mefensina en polietilenglicol 400,
15 meprobamato en polietilenglicol 400, procaína penicilina
en aceite vegetal, tetraciclina anfótera en aceite vegetal,
vitamina A y vitamina D en aceite de pescado, vitamina E en
aceite de colza, teofilina en polietilenglicol, estrógenos
en un vehículo emulsionado que contiene aceite de maíz, tri-
20 oleato de sorbitano, polisorbato y benzoato de bencilo,
similares.

La pared semipermeable se puede aplicar a la cáp-
sula que contiene el agente útil moldeando, formando, pul-
verizando o sumergiendo la cápsula en un material formador
25 de la pared. Otra técnica y preferida que se puede usar para

1 aplicar la pared es el procedimiento de suspensión en aire.
Este procedimiento consiste en suspender y revolver las com-
posiciones en una corriente de aire y una composición forma-
5 dora de la pared hasta que la pared rodea y reviste la cápsu-
la. El procedimiento se repite con una composición formadora
de lámina diferente para formar una pared laminada. El proce-
dimiento de suspensión en aire se describe en la patente es-
tadounidense 2.799.241; J. Am. Pharm. Assoc., vol. 48, págs.
82-84, 1960. Otros procedimientos de fabricación convenciona-
10 les están descritos en Modern Plastics Encyclopedia, vol. 46,
págs. 62-70, 1969; y en Pharmaceutical Sciences, por Reming-
ton, 14^a edición, págs. 1626-1678, 1970, publicado por Mack
Publishing Co., Easton, PA.

Ejemplos de disolventes adecuados para fabricar los
15 laminados y las láminas son disolventes orgánicos e inorgá-
nicos inertes que no afectan de modo adverso a los materia-
les, a la cápsula ni a la pared laminada final. Los disolven-
tes se seleccionan del grupo formado por disolventes acu-
sados, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos,
20 disolventes halogenados, disolventes cicloalifáticos, disol-
ventes aromáticos, disolventes heterocíclicos y mezclas de
estos. Entre los disolventes típicos se incluyen acetona,
alcohol de diacetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico,
alcohol butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, ace-
25 tato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil isobutil ce-

1 tona, metil propil cetona, n-hexano, n-heptano, monoetil éter.
de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro
de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno,
5 tetracloruro de carbono, nitroetano, nitropropano, tetraclo-
roetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclohexano, ci-
clooctano, benceno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofu-
rano, diglima, agua y mezclas de estos, tales como acetona y
agua, acetona y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloru-
ro de metileno y metanol, y dicloruro de etileno y metanol.

10 DESCRIPCION DETALLADA DE LOS EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos
de esta invención, y no se deben considerar limitativos del
ámbito de la invención de ningún modo, ya que estos ejemplos
y otros equivalentes a estos serán evidentes para los exper-
15 tos en la técnica a la luz de la presente descripción, de
los dibujos y de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1

Se prepara como sigue una cápsula osmótica para la
descarga controlada del fármaco nifedipina: una cápsula
20 blanda farmacéuticamente aceptable que tiene una pared de
unos 0,4 mm de espesor rodeando a un lumen interno y formada
por una composición de gelatina, glicerina, agua, dióxido
de titanio y trazas de colorante rojo, en la que el lumen
contiene una formulación de fármaco formada por 10 mg de ni-
25 fedipina, agua, sacarina sódica, aceite de menta y polieti-

1 lenglicol 400, se reviste con una composición formadora de una
pared semipermeable. La composición semipermeable comprende
un 92% de acetato de celulosa que tiene un contenido en ace-
tilo del 36% y un 8% de polietilenglicol 4000, en peso. El
5 acetato de celulosa se prepara mezclando acetato de celulosa
que tiene un contenido en acetilo de 39,8% con acetato de ce-
lulosa que tiene un contenido en acetilo del 32%, en la propor-
ción del 51,3% al 48,7% en peso.

10 Las cápsulas se revisten en una máquina de suspen-
sión en aire. La composición de revestimiento está formada
por una solución polimérica al 3% en cloruro de metileno-
metanol, en la proporción del 80% al 20% en peso. La pared
semipermeable laminada alrededor de la cápsula en relación
de contacto pesa unos 21 mg y tiene un espesor de unos 0,05
15 mm. La cápsula, después de sacarla del revestidor de suspen-
sión en aire se seca en una estufa de aire forzado a 40°C
durante 48 horas. Después, se taladra un orificio de un diáme-
trp de 0,99 mm con láser en la pared de la cápsula laminada
semipermeable para descargar el fármaco de la cápsula osmó-
20 tica. La velocidad de descarga en mg/hr para la nifedipina
se ilustra en el Gráf. 7.

Ejemplo 2

25 Se prepara una cápsula osmótica como sigue: una cáps-
sula de dos componentes, dura, que tiene una pared hecha de
gelatina, eritrosina, óxido de hierro y dióxido de titanio,

1 que rodea y define un lumen interno que contiene una formula-
ción de fármaco formada por 500 mg de cefradina, talco, es-
tearato de magnesio y lactosa, se rodea con una pared semi-
5 permeable laminada de acetato de celulosa que tiene un con-
tenido en acetilo del 32% utilizando un revestidor de suspen-
sión en aire. Se utiliza una solución polimérica al 5% en
acetona-agua 90:10, en peso, para formar una pared semiper-
meable de 0,075 mm de espesor. Se taladra con láser un pa-
sillo que tiene un diámetro de 0,25 mm en la pared de la cápsu-
10 sula interna-semipermeable-externa, dual, para liberar el
fármaco de la cápsula osmótica en una cantidad terapéutica-
mente eficaz a lo largo de un tiempo.

Ejemplo 3

15 Se prepara una cápsula osmótica siguiendo el proce-
dimiento del Ejemplo 2, con todas las condiciones ya descri-
tas salvo las indicadas aquí. En este ejemplo, la cápsula
interna es una cápsula de gelatina dura del n° 1. La cápsu-
la contiene un su lumen 300 mg de rifampicina y estearato de
calcio. La pared semipermeable y el pasillo se describen co-
20 mo antes.

Ejemplo 4

25 Se prepara como sigue una cápsula terapéutica osmó-
tica para la liberación continua y controlada del fármaco be-
neficioso clorhidrato de carbocremeno: una cápsula blanda
que tiene una pared formada por gelatina, glicerina, sorbi-

1 tol, sorbato de potasio y dióxido de titanio y un espesor de
unos 0,5 mm, que rodea y forma un espacio interior hueco, ce-
rrado, que contienen 150 mg de clorhidrato de carbocremeno,
5 aceite de cacahuete, aceite de soja y aceite vegetal, se re-
viste con una pared semipermeable. La pared semipermeable se
forma mezclando 170 g de acetato de celulosa que tiene un con-
tenido en acetilo del 39,4% en 400 ml de cloruro de metileno
y 400 ml de metanol que se reviste por pulverización en una
máquina de suspensión en aire. La cápsula revestida se seca
10 durante 72 horas a 35°C y después se taladra con láser un
orificio de 0,9 mm en las paredes celulósicas semipermeables.
La pared semipermeable tiene un espesor de unos 0,27 mm.

Ejemplo 5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 4 con todas
15 las condiciones y procedimientos ya indicados salvo los cam-
bios indicados en este ejemplo. En este ejemplo, la pared
de la cápsula elástica, blanda está formada esencialmente
por 10 partes de gelatina, 1 parte de acacia, 10 partes de
glicerina y 16 partes de agua, en peso. La formulación del
20 fármaco del lumen está formada esencialmente por 250 mg de
etosuximida, polietilenglicol 400, gelatina, glicerina, agua
y colorante rojo. La lámina semipermeable que reviste la cáp-
sula en relación de unión está formada por una solución al
5% que consta esencialmente de acetato de celulosa con un
25 contenido en acetilo de 38,3%. El pasillo osmótico tiene

1 0,25 mm de diámetro.

Ejemplo 6

5 Se prepara una cápsula osmótica para la liberación controlada de teofilina utilizando una cápsula blanda que contiene una formulación de fármaco formada esencialmente por 100 mg de teofilina anhidra en propilenglicol. La cápsula se reviste con una pared semipermeable formada por un 92% de acetato de celulosa que tiene un contenido en acetilo del 36% y un 8% de polietilenglicol 4000 en peso. La cápsula osmótica pesa 451 mg, la pared semipermeable unos 11 mg y tiene 10 0,05 mm de espesor, la cápsula que contiene la formulación del fármaco pesa unos 440 mg y la composición que forma la pared de la cápsula tiene unos 0,5 mm de espesor, el pasillo osmótico tiene un diámetro de unos 0,99 mm y la cantidad 15 acumulativa de fármaco liberado se ilustra en el Gráfico 8. En la gráfica, las barras representan la desviación típica de los valores medios.

Ejemplo 7

20 Una cápsula dura formada por dos secciones, una deslizante sobre la otra, formando así un espacio interno para contener una formulación de fármaco, se llena en seco con una formulación de fármaco que contiene esencialmente 500 mg de cloxacilina sódica antibacteriana, lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y lactosa. La pared dura de la cápsula está formada esencialmente por gelatina que contiene un 25

1 0,15% de dióxido de azufre para impedir la descomposición du-
rante su fabricación, colorante naranja FD&C y dióxido de ti-
tanio como agente de opacidad. La cápsula se reviste con una
composición formadora de una pared semipermeable formada por
5 un 90% de acetato de celulosa que tiene un contenido en ace-
tilo de 38,3% y un 10% de polietilenglicol que tiene un peso
molecular de 400. Finalmente, se taladra un pasillo de 0,25
mm de diámetro en las paredes de celulosa-gelatina duales pa-
ra dar el sistema de cápsula terapéutica osmótica.

10 Ejemplo 8

Se prepara una cápsula osmótica siguiendo el pro-
cedimiento del Ejemplo 1. La pared de la cápsula consta esencialmente de gelatina, glicerina, sorbitol y agua. La cápsula contiene 50.000 U.I. de vitamina A en aceite de oliva.

15 La pared semipermeable que encapsula la cápsula está hecha
esencialmente de 88% de acetato de celulosa que tiene un con-
tenido en acetilo de 32% y 12% de sorbitol. El diámetro del
pasillo osmótico es de unos 0,2 mm.

Ejemplo 9

20 Se prepara una cápsula osmótica para descargar vitami-
na E, α -tocoferol, siguiendo los procedimientos anteriores.
La cápsula blanda contiene 600 U.I. de vitamina E, una mezcla
antioxidante de hidroxitolueno butilado e hidroxianisol buti-
lado disueltos en alcohol bencílico, el emulgente monoolea-
25 to de polioxietilensorbitano, y el glicérido triéster glice-

1 rílico del ácido caproico. La pared semipermeable reviste ínti-
timamente la cápsula y consta esencialmente de un 90% de
acetato de celulosa que tiene un contenido en acetilo del
32%, un 5% de hidroxipropilmetilcelulosa y un 4% de polieti-
5 lenglicol 400. El diámetro del pasillo es de unos 0,3 mm. En
un baño de agua a 37°C, la cápsula osmótica libera sustancial-
mente el 100% de la formulación de la vitamina E.

Una realización de la invención se refiere a un mé-
todo para administrar un fármaco beneficioso a una velocidad
10 controlada al tracto gastrointestinal de un animal de sangre
caliente, que consiste en: (A) admitir dentro del tracto
gastrointestinal una cápsula osmótica que comprende: (1) una
cápsula formada por un cuerpo y una tapa encajable unida te-
lescópicamente para definir un lumen; (2) una formulación
15 del fármaco beneficioso en el lumen en una cantidad unitaria
de dosificación para efectuar un programa terapéutico; (3)
una lámina que rodea la cápsula, formada por una composición
polimérica semipermeable al paso de fluidos acuosos y bioló-
gicos y sustancialmente impermeable al paso de la formulación
20 del fármaco; y (4), un orificio osmótico en la lámina exterior
y en la cápsula para comunicar con el exterior de la cápsu-
la osmótica el lumen interno; (B) embeber fluido a través de
la lámina semipermeable y en la cápsula a una velocidad de-
terminada por la permeabilidad de la lámina semipermeable y
25 el gradiente de presión osmótica en la lámina semipermeable

1 para formar una composición fluida que es bombeada hidrodinámica y osmóticamente desde la cápsula osmótica; y (C) descargar la formulación del agente beneficioso en una cantidad terapéuticamente eficaz a través del orificio a una velocidad
5 controlada al tracto gastrointestinal para producir el efecto medicinal deseado a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de 15 minutos a 24 horas.

La invención también abarca un método para administrar una formulación de un fármaco beneficioso al tracto gastrointestinal, donde la cápsula osmótica comprende una lámina semipermeable exterior, y una cápsula blanda interior fabricada como una sola lámina que comprende un material tóxico que no afecta de modo adverso al fármaco, es permeable a los fluidos acuosos y biológicos externos embebidos en la cápsula y se hincha, y finalmente se disuelve o bioerosiona en presencia de ellos dando productos inocuos.

15 Ya que la descripción anterior incluye las realizaciones preferidas de la invención, hay que entender que se pueden hacer cambios y modificaciones de acuerdo con los principios inventivos descritos, sin apartarse del ámbito de la invención.

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

REIVINDICACIONES

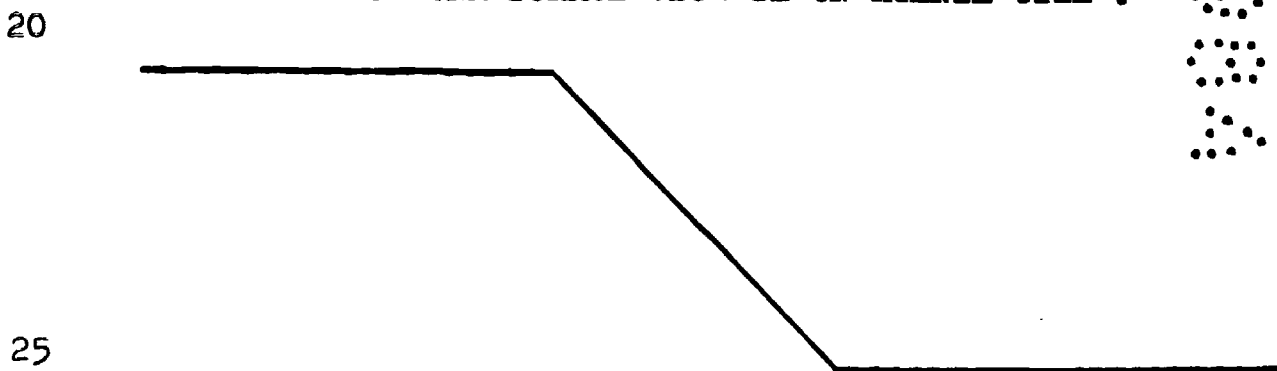
25 1. Una cápsula osmótica para la liberación a ve-

1 4. La cápsula osmótica para la liberación a
velocidad controlada de una formulación de un agente
útil, según la reivindicación 1, en la que la cápsula
que define el lumen comprende una única lámina monopie-
5 za.

 5. La cápsula osmótica para la liberación a
velocidad controlada de una formulación de un agente
útil, según reivindicación 1, en la que la lámina inter-
na en contacto con el lumen, está formada por un mate-
10 rial permeable al paso de fluido presente en el medio de
uso.

 6. La cápsula osmótica para la liberación a
velocidad controlada de una formulación de un agente
útil, según la reivindicación 5, donde la cápsula osmó-
15 tica es una cápsula osmótica dura.

 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer el Modelo de Utilidad que se solici-
ta: "UNA CAPSULA OSMOTICA PARA LA LIBERACION A VELOCIDAD
20 CONTROLADA DE UNA FORMULACION DE UN AGENTE UTIL".



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de cin-
cuenta y cinco páginas mecanografiadas y dibujos adjun-
tos.

5

Madrid, 31 de Octubre 1.984

BERNARDO ENGRÍA

E.D.



10

..
..

15

..
..

20

..
..
..
..

25

FIG. 1

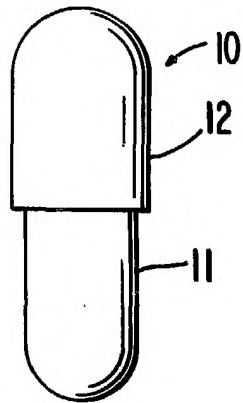


FIG. 2

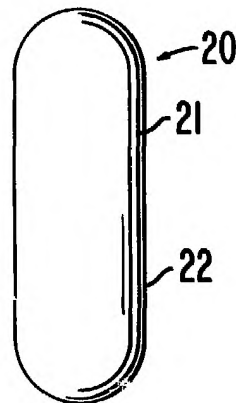


FIG. 3

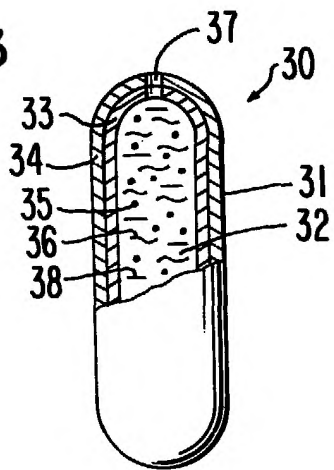


FIG. 4

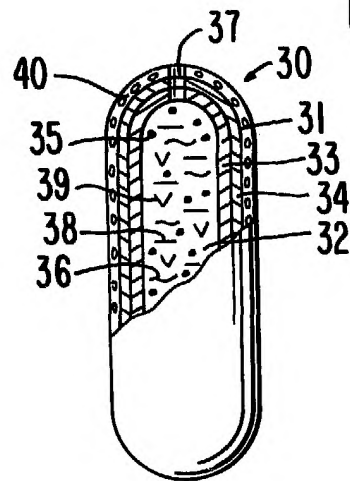


FIG. 5

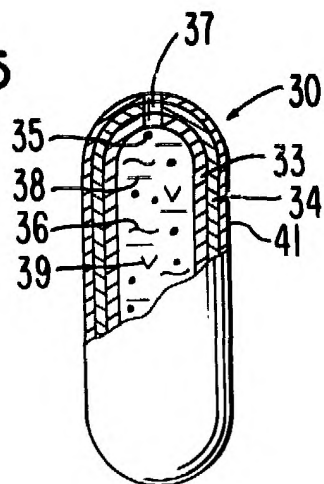
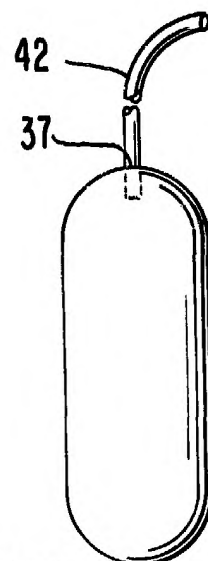


FIG. 6



ESCALA VARIABLE
Madrid, 31 Octubre 1.984
BERNARDO UNGRIA
P. 29.

FIG. 7

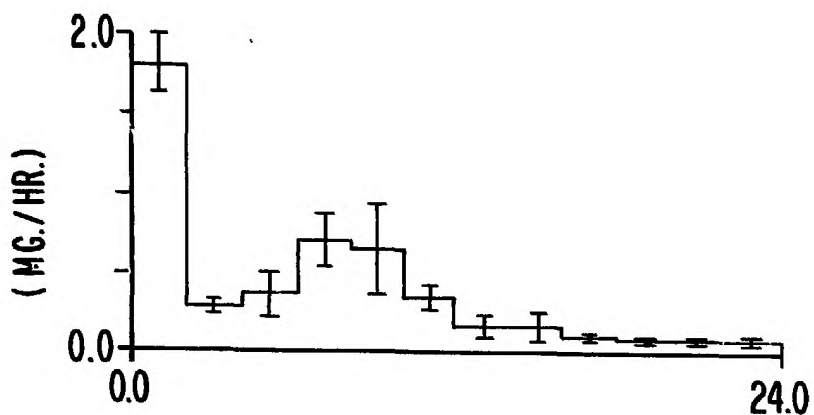
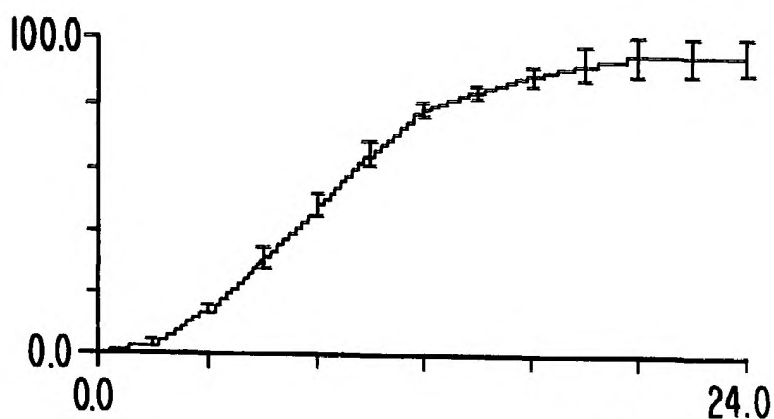


FIG. 8



ESCALA VARIABLE
Madrid, 31 Octubre 1.984
BERNARDO UNGRIA