

19 ES 21 22	11 NUMERO 285.534/8	10 Y
	FECHA DE PRESENTACION 21 Marzo de 1985 / 4	



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

11 - ABR. 1986

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 591.824	32 FECHA 21-3-1984	33 PAIS ESTADOS UNIDOS
---	-----------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61J 3/00, 3/08, 1/00
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCIÓN "UN DISTRIBUIDOR PARA ADMINISTRAR A VELOCIDAD CONTROLADA UN AGENTE BENEFICIOSO TERMOSENSIBLE A UN ENTORNO DE USO".

71 SOLICITANTE (S) ALZA CORPORATION
--

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

72 INVENTOR (ES) James B. Eckenhoff, Felix Theeuwes y Joseph C. Deters

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describe un dispositivo distribuidor para administrar un agente beneficioso a un entorno de uso. El distribuidor comprende una pared semipermeable que circunda a un compartimiento que contiene una composición sensible al calor y una composición expansible. Un conducto en la pared conecta el compartimiento con el interior del distribuidor.

10

CAMPO DE LA INVENCION

15

Esta invención se refiere a un nuevo y útil dispositivo distribuidor. Especialmente, esta invención se refiere a un distribuidor que comprende una pared semipermeable que circunda por lo menos en una parte a; (a) un compartimiento interno ó (b) una cápsula dispuesta internamente, alojándose en (a) ó (b) una formulación de un agente beneficioso termosensible y un elemento impulsor expansible. Los elementos que constituyen el dispositivo distribuidor funcionan al unísono para administrar el agente beneficioso a velocidad controlada a un entorno de uso a lo largo del tiempo.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

En el campo de la administración de productos son conocidos los distribuidores para administrar un agente beneficioso a un entorno de uso. Por ejemplo, en

1 la patente estadounidense 3.760.984, concedida a
Theeuwes, se describe un distribuidor constituido
por un contenedor termoencogible provisto en su
superficie externa de un soluto osmótico y una capa
5 pa distante de un polímero permeable al fluido. El
distribuidor dispone de un tapón para llenar el
contenedor. El distribuidor es accionado por el flui-
do que está siendo embebido en el distribuidor, donde
disuelve al soluto, formando así una solución que
10 ejerce presión contra el contenedor contraible, hacien-
do que se contraiga y suministre el agente desde el
distribuidor. En la patente estadounidense 3.865.108,
Hartop describe un distribuidor constituido por un
tubo aplastable interno que contiene un medicamento dis-
15 puesto en un elemento base formado por un material espon-
jable. El distribuidor administra el medicamento debido
a la base y partes que absorben fluido desde el entorno,
con lo que se expansionan y exprimen al tubo aplastable
haciendo que la medicina sea expulsada del tubo. En
20 la patente estadounidense 3.971.376, Wichterle describe
un distribuidor constituido por una cápsula de paredes
unitarias formadas de un gel entrecruzado que es espon-
jable en fluidos. En el material está incrustado un gé-
nero textil que le comunica resistencia y reduce al
25 mínimo los problemas debidos a las malas propiedades me-

1 cánicas asociadas al material que se manifiestan
durante la incorporación de fluido utilizada pa-
ra accionar al distribuidor. En la patente estado-
unidense 3.987.790, Eckenhoff y col. describen una
5 mejora en un distribuidor osmótico constituido por
un conducto para llenar una bolsa que se encuentra en
el distribuidor. El distribuidor es accionado por un
soluto osmóticamente efectivo que embebe fluido al
interior del distribuidor, y este fluido embebido ge-
10 nera una presión hidráulica que es aplicada contra la
bolsa, haciendo que se exprima hacia adentro y forzan-
do al agente a salir del distribuidor. En la patente
estadounidense 3.995.631, Higuchi y col. describen
15 una bolsa que lleva en su superficie externa una capa
de un soluto osmótico y una pared distante formada por
un material con permeabilidad parcial controlada al
fluido. En funcionamiento, se forma una solución del
solutos que exprime a la bolsa haciendo que suministre
20 el agente. En la patente estadounidense 4.320.758,
Eckenhoff y col. describen un distribuidor constituido
por una bolsa flexible, un manguito realizado con una
dispersión de un soluto osmóticamente efectivo en un
polímero soluble y una pared externa permeable al flui-
do. El distribuidor administra la droga debido a que
25 el manguito embebe agua en el espacio situado entre la

1 pared externa y la bolsa, ejerciendo así una presión
hidráulica sobre la bolsa cuya presión hace que la
bolsa sea exprimida y suministre la droga. En la pa-
tente estadounidense 4.350.271 se describe un dis-
5 tribuidor de fluidos que funciona absorbiendo agua
y una composición que se expande contra un fluido
lipofílico que es administrado a través de una salida.

Aunque los distribuidores citados son útiles pa-
ra administrar numerosos agentes al entorno de uso
10 y aunque estos distribuidores representan un avance
comercial en el campo de la administración o distri-
bución de productos, los expertos en este campo obser-
varán que hay casos en los que un distribuidor constru-
do con una mejora inventivamente nueva también recibiría
15 gran aceptación comercial y tendría mucha aplica-
ción en este campo. Por ejemplo, si se presenta un dis-
tribuidor con una cápsula inicial interna que hace que
la manufactura del distribuidor sea más fácil y más efi-
caz a un menor precio de coste y si el distribuidor se
20 construye sin una bolsa flexible y sin ningún elemento
textil, introduciendo así la mejora consistente en
reducir el número de operaciones y piezas necesarias
para construir el distribuidor, este último tendría
25 una inmediata aceptación y también representaría una
importante mejora en este campo. Análogamente, si se pre-

1 senta un distribuidor que resuelve la limitación de
los distribuidores de la técnica anterior de adminis-
trar agentes solamente en forma de solución o suspen-
sión, porque el nuevo distribuidor administra agentes
5 que son solubles o insolubles en forma fluída, semi-
sólida o similar, dicho distribuidor sería inmediata-
mente apreciado y también representaría una valiosa
contribución en los campos de la ciencia, la medici-
na y el comercio.

10

OBJETIVOS DE LA INVENCION

15

Por consiguiente, un objetivo inmediato de esta
invención es proporcionar un distribuidor para adminis-
trar agentes beneficiosos en todas las formas útiles
a entornos de uso, con un nuevo distribuidor que repre-
senta una mejora en este campo.

20

Otro objetivo de esta invención es proporcionar
un distribuidor que es autónomo, automático y autopro-
pulsado en entornos fluídos, de fácil manufactura y
que puede ser utilizado para administrar agentes bene-
ficiosos a los animales, incluido el hombre, y a otros
entornos de uso biológicos y no biológicos.

25

Otro objetivo de esta invención es proporcionar
un distribuidor que puede alojar una composición ter-
mosensible, hidrófoba, que comprende drogas desde inso-

1 lubles hasta solubles y cuya composición termosensi-
ble en respuesta a la temperatura de un entorno bio-
lógico cambia de forma y se convierte en fluido semi-
sólido o similar, mejorando la administración desde
5 el distribuidor.

 Todavía otro objetivo de esta invención es pro-
porcionar un distribuidor con un dispositivo inicial
de cápsula interna que facilita la manufactura del dis-
tribuidor a un menor precio de coste, aumentando con
10 ello su valor práctico.

 Todavía otro objeto de esta invención es propor-
cionar un distribuidor que comprende un lumen que con-
tiene una composición termosensible, un elemento expan-
sible dispuesto paralelamente a la composición termo-
15 sensible, una cápsula interna que contiene la composi-
ción y el elemento en el lumen de la cápsula, una pared
semipermeable externa que circunda por lo menos en parte
a la cápsula y con conducto distribuidor y cuyo distri-
buidor administra la composición mediante las operacio-
20 nes fisicoquímicas combinadas de la fusión de la compo-
sición, que se convierte en un fluido o semisólido o si-
milar, manteniendo la composición un límite no miscible
en la interfase del elemento expansible y el esponjamien-
to del elemento expansible hacia el espacio ocupado por
25 la composición para desplazar del distribuidor una canti-

1 dad equivalente de composición.

 Todavía otro objetivo de esta invención es proporcionar un distribuidor que está vacío hasta que se llena con una composición sólida que se licúa a temperaturas elevadas y cuando está lleno puede administrar la composición que se licúa como régimen completo de administración farmacéutica durante un determinado periodo de tiempo, cuyo uso requiere solamente intervención humana para iniciar y terminar el régimen.

10 Todavía otro objetivo de esta invención es proporcionar un distribuidor que puede administrar drogas beneficiosas contenidas en un vehículo liofílico, termosensible y farmacéuticamente aceptable que se funde en presencia de la energía térmica absorbida desde el entorno biológico de uso en la composición administrable que es inocua, evitando con ello sustancialmente la irritación de los tejidos del mamífero y la interacción con los tejidos proteicos del mamífero.

20 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un distribuidor osmótico que contiene una composición eutéctica formada como mínimo por dos componentes y por lo menos una droga, cuya composición eutéctica tiene un punto de fusión aproximadamente igual a la temperatura de un animal de sangre caliente y es administrada desde el distribuidor al animal a la citada tempera-

25

1 tura.

5 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un distribuidor que comprende una cápsula colocada internamente, que aloja una composición hidrofílica termosensible que comprende drogas desde insolubles hasta solubles y cuya composición termosensible en respuesta a la entrada de energía presente en un entorno biológico de uso cambia de forma y se convierte en administrable para el suministro operativo desde el distribuidor.

10 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un distribuidor que comprende una cápsula interna que contiene una composición termoplástica y un componente expansible y cuya composición incluye un agente beneficioso que es químicamente inestable en un entorno acuoso y puede ser alojado en el distribuidor en un vehículo distribuidor no acuoso, cuyo agente está protegido en el vehículo no acuoso durante la administración desde el distribuidor.

20 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar un distribuidor que comprende una pared semipermeable que circunda por lo menos en parte a un compartimiento que contiene una composición termosensible conteniendo un agente activo y medios para obligar a la composición a que atraviese un conducto que conecta el compartimiento
25 to con el exterior del distribuidor.

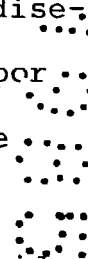
1 Otros objetos, características y ventajas de
esta invención resultarán más evidentes a los exper-
tos en este campo mediante la descripción detallada
de la memoria en combinación con los dibujos y las
5 reivindicaciones que la acompañan.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS



En los dibujos, que no están trazados a escala
pero que se incluyen para ilustrar la forma de realiza-
ción preferente de la invención, las figuras son las si-
10 guientes:

La Figura 1 es una vista de un distribuidor dise-
ñado en una pieza y manufacturado para administrar por
vía oral una droga beneficiosa a un animal de sangre
caliente;



15 La Figura 2 es una vista abierta del distribuidor
de la Figura 1 a través de la longitud vertical del mis-
mo, para ilustrar el compartimiento interno que contiene
un elemento termodinámico termosensible y el elemento ex-
pansible que forma el distribuidor y manufacturado como
20 sistema integral;

La Figura 3 es una vista abierta del distribuidor
de la Figura 1 y de la Figura 2, describiendo la Figura 3
el distribuidor constituido por una pared semipermeable
que circunda a un compartimiento cargado con la composi-
25 ción termosensible y un elemento propulsor en funcionamien-

1 to y administrando un agente beneficioso;

DESCRIPCION DETALLADA DE LOS DIBUJOS

5 Volviendo ahora con detalle a las figuras, son ejemplos de nuevos y útiles distribuidores para administrar un agente beneficioso, y cuyos ejemplos no deben considerarse limitativos, en la Figura 1 se encuentra un ejemplo de un distribuidor identificado con el número 10. En la Figura 1, el distribuidor 10 comprende un cuerpo 11 formado por una pared 12 que circunda y define a un lumen o espacio interno, no visto en la Figura 1, y un conducto 18 indicado por líneas de puntos.

10 La Figura 2 es una vista abierta del distribuidor 10 de la Figura 1. El distribuidor 10 de la Figura 2 comprende de el cuerpo 11 y la pared 12. La pared 12 está formada por una composición que forma una pared polimérica semipermeable, que es sustancialmente permeable al paso del fluido externo y sustancialmente impermeable al paso del agente beneficioso y otros ingredientes contenidos en el distribuidor 10. La pared 12 no es tóxica y mantiene su integridad física y química, es decir, no se erosiona durante el periodo de administración. El distribuidor 10 está construido de manera que contiene una sola cápsula unitaria 13, es decir, la cápsula 13 no puede ser fácilmente separada en piezas. La cápsula 13 y el uso subsiguiente del término cápsula implica una estructura dura

15

20

25

1 o blanda. Además, en la Figura 2, la cápsula 13 circunda
a un lumen o espacio interno 14. El lumen 14 contiene un
agente beneficioso 15, identificado por puntos negros,
una composición termosensible 16 que responde a la tempe-
5 ratura, identificada por líneas onduladas y un elemento
propulsor 17 que está en contacto estratificado con la su-
perficie de la composición 16. En una realización preferi-
da, el elemento propulsor 17 es un elemento expansible
17 cuya forma corresponde a la forma interna de la pared
10 de la cápsula 13 y del compartimiento 14. El elemento ex-
pansible 17 en una forma en capas está formado por una
composición de hidrogel que no está entrecruzado o está
opcionalmente entrecruzado y posee propiedades osmóticas,
tales como la capacidad de embeber un fluido exterior a
15 través de la pared semipermeable 12 y presentar un gradien-
te de presión osmótica a través de la pared semiper-
meable 12 contra el fluido que se encuentra fuera del
distribuidor 10. En otra realización, el elemento pro-
pulsor 17 puede ser un soluto sólido osmóticamente efec-
20 tivo que embebe fluido a través de la pared semipermea-
ble 12. El distribuidor 10 se construye con un conducto
18 en la pared semipermeable 12 y a través de la cápsu-
la 13. El conducto 18 comunica con el compartimiento 14
y el exterior del distribuidor 10 para administrar el
25 agente beneficioso 15 desde el distribuidor 10.

1 ficioso 15 a un entorno fluido de uso. En funcionamiento,
cuando el entorno de uso se encuentra a una temperatura
de 37°C o próxima a ella, el distribuidor 10 dispensa el
5 agente 15 mediante una combinación de actividades termodi-
námicas y cinéticas. Es decir, en funcionamiento, la ~~compo-~~
sición termosensible 16 funde y forma una fase fluida, ~~se-~~
misólida o similar, suministrable, para suministrar el
agente 15 a través del conducto 18. A medida que funde ~~la~~
composición 16, el elemento hidrofílico 17 embebe fluido.
10 a través de la pared semipermeable 12 debido a la tendencia
al equilibrio osmótico, de manera que se esponja o expansio-
na o rellena y aumenta el volumen del elemento 17; ~~simul-~~
táneamente el elemento 17 se expande en el compartimen-
to 14 manteniendo sustancialmente un límite intacto ~~no mis-~~
15 cible en la interfase. A medida que el fluido externo es em-
bebido a través de la pared semipermeable 12 en el dis-
tribuidor 10, la pared de la cápsula 13 formada por
un material soluble en el fluido se disuelve lenta-
mente y lubrica el interior del distribuidor, lo que
20 favorece la expansión sin perturbaciones del elemento
17 y la liberación continua resultante de la composi-
ción 16. Simultáneamente, a medida que aumenta el volu-
men del elemento 17, aplica una presión contra la com-
posición 16 obligándola a disminuir su volumen. La expan-
25 sión del elemento 17 simultáneamente con la contracción

1 del compartimiento 14 y la fusión de la composición 16
hace que esta última que contiene el agente 15 sea sumi-
nistrada a través del conducto 18 al exterior del distri-
buidor 10. Las Figuras 2 y 3 consideradas en conjunto
5 ilustran el distribuidor 10 en funcionamiento sumini-
strando el agente 15. La Figura 2 describe el distribuidor
10 al principio del periodo de suministro del agente y la
Figura 3 describe el distribuidor 10 cerca del final del
10 periodo de suministro del agente. La fusión de la compo-
sición 16, la inmiscibilidad de la composición 16 con el
elemento 17 y el esponjamiento, rellenado y expansión del
elemento 17, con el consiguiente aumento de su volumen
como se observa en la Figura 3, junto con la correspondien-
te reducción simultánea del volumen del compartimiento 14
15 como se observa en la Figura 3, garantiza la administra-
ción del agente 15 a una velocidad controlada y de mane-
ra continua a lo largo del tiempo.

20 Aunque las Figuras 1 a 3 ilustran la forma del dis-
tribuidor que puede ser fabricado de acuerdo con esta inven-
ción, debe entenderse que este distribuidor no ha de ser con-
siderado limitativo de la invención ya que el distribuidor
puede adoptar una gran variedad de formas, tamaños y confi-
guraciones para suministrar agentes beneficiosos al entorno
25 de uso. Por ejemplo, el distribuidor puede construirse para

1 uso oral y puede ser adaptado para uso como dispositivo
bucal, implantación, glándula artificial, dispositivo cer-
vical, intrauterino, para la oreja, para la nariz, dispo-
sitivo dérmico, vaginal, anorectal, ruminal, tal como el
5 retículo del ganado vacuno, y subcutáneo. El distribuidor
también puede ser configurado, calibrado, estructurado y
adaptado para administrar un agente activo en corriente
de agua, acuarios, campos, fábrica, depósitos, laborato-
rios, invernaderos, medios de transporte, hospitales, ins-
talaciones navales y militares, clínicas veterinarias, sa-
10 natorios, granjas, zoológicos, enfermerías, reactores quí-
micos y otros ambientes de uso.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 De acuerdo con la práctica de esta invención, ahora
se ha hallado sorprendentemente que el distribuidor 10 -
puede fabricarse con una cápsula clasificada para los fi-
nes de esta invención como cápsula blanda osmótica.

20 La cápsula blanda osmótica utilizada en esta inven-
ción, preferiblemente en su forma final, está constituí-
da por una sola pieza. Generalmente, la cápsula blanda
osmótica es de construcción herméticamente cerrada que
encapsula en su interior a la formulación de agente útil.
La cápsula blanda se fabrica por diversos procedimientos

25

1 que incluyen el procedimiento en placa, el procedimien-
to en troquel giratorio, el procedimiento en troquel de
vaiven y el procedimiento continuo. En el procedimiento
en placa se utiliza un juego de moldes. Sobre el molde
5 inferior se deposita una capa templada de un material
formador de láminas para cápsulas previamente preparado
y sobre esta capa se vierte la formulación de agente.
Sobre la formulación de agente se coloca una segunda capa
del material formador de láminas, seguido del molde supe-
10 rior. El juego de moldes se coloca bajo una prensa y se
aplica presión, con o sin calor, para formar una cápsula
blanda unitaria. Las cápsulas se lavan con un disolvente
para eliminar el exceso de formulación de agente del ex-
terior de la cápsula y las cápsulas secadas al aire se
15 encapsulan con una lámina de un material semipermeable.

En el procedimiento en troquel giratorio se utilizan
dos filmes continuos de un material formador de láminas
para cápsulas que convergen entre un par de troqueles gi-
ratorios y una cuña inyectora. En este proceso la cápsula
20 es llenada y sellada en operaciones dobles y coincidentes.
En este proceso, las capas de material formador de láminas
para cápsula se alimentan sobre rodillos guía y después
entre el inyector de cuña y los rodillos troquelados. La
formulación de agente que ha de ser encapsulada fluye por
25 la acción de la gravedad en una bomba de desplazamiento po-

1 sitivo. La bomba mide la formulación de agente a
través del inyector de cuña y al interior de las
láminas que se encuentran entre los cilindros troque-
ladores. El fondo de la cuña contiene pequeños orificios
5 alineados con las cavidades troqueladoras de los cilin-
dros. La cápsula queda aproximadamente semi-cerrada cuan-
do la presión de la formulación de agente bombeada obli-
ga a las láminas a entrar en las cavidades troqueladoras,
donde las cápsulas blandas son simultáneamente llenadas,
10 configuradas, herméticamente cerradas y cortadas separán-
dose de las capas de material formador de láminas. El cie-
rre de la cápsula blanda es realizado por la presión mecá-
nica sobre los rodillos troqueladores y por el calentamien-
to de las capas de material formador de láminas mediante
15 la cuña. Una vez manufacturadas, las cápsulas llenas de
la formulación de agente se secan en corriente de aire y
se aplica una lámina semipermeable a las mismas por proce-
dimientos descritos más adelante.

20 El procedimiento de troquel de vaiven produce cáps-
ulas haciendo pasar dos filmes de un material formador
de láminas para cápsulas entre un juego de troqueles ver-
ticales. Los troqueles a medida que se aproximan, abren
y cierran, actúan como una placa vertical continua que
25 forma hilera tras hilera de cavidades a través del filme.
Las cavidades se llenan con la formulación de agente y a

1 medida que las cavidades se mueven a través de los tro-
queles, son selladas, configuradas y cortadas del filme
móvil en forma de cápsulas llenas de formulación de
agente, Se aplica sobre las mismas una lámina semiper-
5 meable para formar el distribuidor de cápsula blanda
osmótica. El procedimiento continuo es un sistema de ma-
nufactura que también utiliza troqueles giratorios con
la característica adicional de que en este procedimiento
además de encapsular líquidos, es posible introducir en
10 una cápsula blanda el agente activo en forma de polvo
seco. La cápsula blanda llena del procedimiento continuo
es encapsulada con un material polimérico semipermeable
para formar la cápsula blanda osmótica.

15 El distribuidor de esta invención puede ir provis-
to de una pared que comprende un material semipermeable
que no afecta adversamente al huésped o animal, es per-
meable al paso de un fluido externo de tipo acuoso, tal
como agua y fluidos biológicos mientras que se mantiene
esencialmente impermeable al paso de los agentes, inclu-
20 das las drogas, y conserva su integridad en presencia de
una composición termosensible termotrópica, es decir, no
se funde ni erosiona en dicha presencia. Los materiales
selectivamente semipermeables que forman la pared exter-
25 na son sustancialmente insolubles en los fluidos, no son
tóxicos y no son erosionables.

1 Como materiales representativos para formar la
pared semipermeable citaremos los homopolímeros semi-
permeables, copolímeros semipermeables y similares. En
una realización, los materiales típicos son los ésteres
5 de celulosa, monoésteres de celulosa, diésteres de celu-
losa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-
éteres de celulosa y mezclas de los mismos. Estos polí-
meros celulósicos presentan un grado de sustitución,
G.S., sobre su unidad anhidroglucosa comprendido entre
10 más de 0 y 3. Por grado de sustitución se entiende el
número medio de grupos hidroxilo originalmente presentes
en la unidad anhidroglucosa que son reemplazados por un
grupo sustituyente o convertidos en otro grupo. La unidad
15 anhidroglucosa puede estar parcial o totalmente sustituida
con grupos tales como acilo, alcanofilo, arofilo, alquilo,
alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbama-
to, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato y
grupos formadores de polímeros semipermeables o similares.

20 Los materiales semipermeables normalmente incluyen
un miembro seleccionado entre el grupo formado por acila-
tos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de
celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, tri-
acetato de celulosa, mono-, di- y tri-alcanilatos de ce-
25 lulosa, mono-, di- y tri-alquenilatos de celulosa, mono-,
di- y tri-aroilatos de celulosa y similares. Son polímeros

1 ilustrativos el acetato de celulosa con un G.S. de
1,8 a 2,3 y un contenido en acetilo de 32 a 39,9 %;
el diacetato de celulosa con un G. S. de 1 a 2 y un
5 contenido en acetato de 21 a 35 %; el triacetato de
celulosa con un G.S. de 2 a 3 y un contenido en ace-
tilo del 34 a 44,8 % y similares. Como polímeros celu-
lósicos más específicos citaremos el propionato de ce-
lulosa con un G.S. de 1,8 y un contenido en propionilo
de 38,5 %; el acetato-propionato de celulosa con un con-
10 tenido en acetilo de 1,5 a 7 % y un contenido en propio-
nilo de 39 a 42 %; el acetato-propionato de celulosa con
un contenido de acetilo del 2,5 al 3 %, un contenido me-
dio de propionilo del 39,2 al 45 % y un contenido de hi-
droxilo del 2,8 al 4,5 %; el acetato-butirato de celulosa
15 con un G.S. de 1,8, un contenido en acetilo de 13 a 15 %
y un contenido en butirilo de 34 a 39 %; el acetato-buti-
rato de celulosa con un contenido en acetilo de 2 a 29,5 %, un
contenido en butirilo de 17 a 53 % y un contenido en
hidroxilo de 0,5 a 4,7; los triacilatos de celulosa con
20 un G.S. de 2,9 a 3 tales como trivalerato de celulosa,
trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trioc-
ta-
noato de celulosa y tripropionato de celulosa; los diés-
teres celulósicos con un G.S. de 2,2 a 2,6 tales como
25 disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, diocta-
noato de celulosa, dicaprilato de celulosa y similares;

1 ésteres celulósicos mixtos tales como acetato-valera-
to de celulosa, acetato-succinato de celulosa, propio-
nato-succinato de celulosa, acetato-octanoato de celu-
losa, valerato-palmitato de celulosa, acetato-heptanoato
5 de celulosa y similares. Son conocidos polímeros semi-
permeables en la patente estadounidense 4.077.407 y
pueden fabricarse por procedimientos descritos en.....
Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3,
10 págs. 325 a 354, 1964, publicado por Interscience Publis-
hers, Inc., New York.

Otros polímeros semipermeables adicionales son el
acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa; acetato-etilcar-
bamato de celulosa; acetato-metilcarbamato de celulosa;
15 dimetilaminoacetato de celulosa; poliamidas semipermea-
bles; poliuretanos semipermeables; polisulfanos semiper-
meables; poliestirenos sulfonados semipermeables; políme-
ros selectivamente semipermeables entrecruzados formados
por coprecipitación de un polianión y un polication como
20 los descritos en las patentes estadounidenses 3.173.876,
3.276.586, 2.541.005, 3.541.006 y 3.546.142; cauchos de
siliconas selectivamente semipermeables; polímeros semi-
permeables como los descritos por Loeb y Sourirajan en
la patente estadounidense n° 3.133.132; derivados de po-
25 liestireno semipermeables; poli(estirenosulfonato sódico)
semipermeable; cloruro de poli(vinilbenciltrimetil)amo-

1 nio semipermeable; un polímero semipermeable que pre-
senta una permeabilidad a los fluidos de 10^{-1} a 10^{-7}
(cc.1000/cm².h.atm), expresada por atmósfera de dife-
5 rencia de presión hidrostática u osmótica a través de
una pared semipermeable. Estos polímeros son conocidos
por las patentes estadounidenses 3.845.770, 3.916.899
y 4.160.020 y en Handbook of Common Polymers, por Scott,
J.R. y Roff, W.J., 1971, publicado por CRC Press, Cle-
veland, Ohio.

10 Los materiales empleados para formar un elemento
o capa interna, expansible y esponjable y el tapón, son
materiales poliméricos puros o materiales poliméricos
mezclados con agentes osmóticos que interaccionan con
15 el agua o un fluido biológico, absorben el fluido y
se esponjan o expansionan hasta un estado de equilibrio.
El polímero es capaz de retener una fracción importante
del fluido embebido en la estructura molecular polimé-
20 rica. En una realización preferida, los polímeros
son geles poliméricos que pueden esponjarse o expansio-
narse hasta un grado muy alto, presentando habitualmen-
te un aumento de volumen de 2 a 20 veces.

25

1

Los polímeros hidrofílicos esponjables, también conocidos como osmopolímeros, pueden no estar entrecruzados o estar ligeramente entrecruzados. Los enlaces entrecruzados pueden ser covalentes o iónicos, teniendo el polímero la capacidad de esponjarse en presencia del fluido y, cuando está entrecruzado, no se disuelve en el fluido. El polímero puede ser de origen vegetal, animal o sintético. Materiales poliméricos

10

útiles para este fin son el poli(metacrilato de hidroxialquilo) de peso molecular 5000 a 5.000.000; poli(vinilpirrolidona) con un peso molecular de 10.000 a 360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos de poli(electrolitos); alcohol polivinilo con bajo acetato residual; una mezcla esponjable de agar y carboximetilcelulosa; una composición esponjable que comprende metilcelulosa mezclada con un agar escasamente entrecruzado; un copolímero esponjable en agua producido por dispersión de un copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno o isobutileno; un polímero esponjable en agua de N-vinil-lactamas y similares.

15

20

25

Otros polímeros gelificables, embebedores y retenedores de fluidos, útiles para formar el elemento propulsor expansible hidrofílico son la pectina con un peso molecular comprendido entre 30.000 y 300.000; polisacáridos

1 dos como agar, goma arábiga, goma de karaya, tragacanto,
alginas y guar; el carboxipolímero ácido Carbopol^(R) y
sus sales; poliacrilamidas; polímeros de indeno-amidrido
maleico esponjables en agua; ácido poliacrílico Goodrite^(R)
5 con un peso molecular de 80.000 a 200.000; polímero de
polioxido de etileno Poliox^(R) con un peso molecular de
100.000 a 5.000.000 o más; copolímeros de injerto de almi-
dón; polímeros cambiadores polianiónicos y policatiónicos;
10 copolímeros de almidón-poliacrilonitrilo. Polímeros de acri-
lato Aqua-Keep^(R) con una absorbencia del agua alrededor de
400 veces su peso original; diésteres de poliglucan; una
mezcla de alcohol polivinílico entrecruzado y poli(N-vinil-
2-pirrolidona); zeina existente como prolamina; poli(etilen-
15 glicol) con un peso molecular de 4000 a 100.000 y simila-
res. En una realización preferida, la pared expansible es-
tá formada por polímeros y composiciones poliméricas que
son termoformables. Se describen polímeros representativos
que poseen propiedades hidrofílicas en las patentes estadouni-
20 denses 3.865.108, 4.002.173, 2.207.893 y 4.327.725 y en
Handbook of Common Polymers, por Scott y Roff, publicado
por Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

25 Los compuestos osmóticamente efectivos que pueden
ser utilizados por sí solos o mezclados homogénea o hetero-
géneamente con el polímero esponjable, para formar un ele-
mento propulsor, son los solutos osmóticamente efectivos que

1 son solubles en el fluido embebido en el polímero espon-
2 jable y presentan un gradiente de presión osmótica
3 a través de la pared semipermeable contra un fluido ex-
4 terior. Los compuestos osmóticamente efectivos también
5 son conocidos como osmagentes. Los osmagentes osmótica-
6 mente efectivos útiles para los fines de esta invención
7 incluyen compuestos sólidos seleccionados entre el grupo
8 formado por sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro
9 sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, sulfato sódico,
10 co, manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa
11 y similares. La presión osmótica en atmósferas, atm, de
12 los osmagentes adecuados para la invención será superior
13 a 0 atm, generalmente de 0 hasta 500 atm o más.

14 El polímero expansible y esponjable, además de pro-
15 porcionar la fuente propulsora para suministrar un agente
16 beneficioso desde el distribuidor, ejerce además la fun-
17 ción de matriz de soporte de un soluto osmóticamente efec-
18 tivo. El soluto osmótico puede ser homogénea o heterogénea-
19 mente mezclado con el polímero para formar la pared expan-
20 sible o la cavidad expansible deseada. La composición en
21 una realización actualmente preferida comprende (a) por lo
22 menos un polímero y por lo menos un soluto osmótico o (b)
23 por lo menos un soluto osmótico sólido. Generalmente, una
24 composición contendrá alrededor de 20 a 90 % en peso de
25 polímero y 80 a 10 % en peso de soluto osmótico, y una

1 composición actualmente preferida que contiene de 35 a
75 % en peso de polímero y de 65 a 25 % en peso de soluto
osmótico.

5 El término termosensible utilizado en esta invención
se refiere a composiciones termoplásticas capaces
de ablandarse o volverse administrables en respuesta al
calor y endurecerse de nuevo cuando se enfrían. Este
término también incluye composiciones termotrópicas ca-
10 paces de experimentar cambios en respuesta a la aplicación
de energía en forma gradual. Son sensibles a la temperatu-
ra como respuesta a la aplicación o retirada de energía.
El término termosensible utilizado en esta invención en
una realización preferida se refiere a la propiedad fisi-
15 co-química de un vehículo portador de la composición de
presentar las propiedades de un sólido o similares a las
de un sólido a temperaturas de hasta 33°C y volverse flui-
do, semisólido o viscoso por la acción del calor a tempe-
raturas a partir de 32°C, habitualmente entre 32 y 40°C.
20 El vehículo termosensible es sensible al calor y tiene la
propiedad de fundirse, disolverse, experimentar disolu-
ción, ablandarse o licuarse y con ello formar una composi-
ción administrable a las temperaturas elevadas, haciendo
con ello posible que el distribuidor administre el vehículo
25 termosensible con el agente beneficioso homogénea o hete-

1 rogéneamente mezclado con él. El vehículo termosensi-
ble puede ser lipofilico, hidrofílico o hidrófobo.
Otra propiedad importante del vehículo es su capacidad
de mantener la estabilidad del agente que contiene du-
5 rante el almacenamiento y durante la administración
del agente. Composiciones termosensibles representativas
y sus puntos de fusión son los siguientes:

Manteca de cacao, 32-34°C; manteca de cacao más 2 %
de cera de abejas, 35-37°C; monoestearato y diestearato
de propilenglicol, 32-35°C; aceites hidrogenados tales
10 como aceite vegetal hidrogenado, 36-37,5°C; 80 % de aceite
vegetal hidrogenado y 20 % de monopalmitato de sorbitano,
39-39,5°C; 80 % de aceite vegetal hidrogenado y 20 % de
polisorbato 60, 36-37°C; 77,5 % de aceite vegetal hidro-
15 genado, 20 % de trioleato de sorbitano y 2,5 % de cera
de abejas, 35-36°C; 72,5 % de aceite vegetal hidrogenado,
20 % de trioleato de sorbitano, 2,5 % de cera de abejas y
5,0 % de agua destilada, 37-38°C; mono-, di- y tri-glicé-
ridos de ácidos de 8 a 22 átomos de carbono, incluidos áci-
20 dos saturados e insaturados tales como palmítico, esteárico,
oleico, linoleico, linolénico y araquidónico; triglicé-
ridos de ácidos grasos saturados con mono- y di-glicé-
ridos, 34-35,5°C; monoestearato y diestearato de propilen-
glicol, 33-34°C; aceite de semilla de algodón parcialmen-
25 te hidrogenado, 35-39°C; un polímero de bloque de polioxi-

1 alquileno y propilenglicol; polímeros de bloque que
contienen óxido de 1,2-butileno al que se adiciona óxi-
do de etileno; copolímeros de bloque de óxido de pro-
pileno y óxido de etileno; alcoholes grasos endurecidos
5 y grasas endurecidas, 33-36°C; hexadienol y dietanoamino-
glicerilmonoestearato de lanolina hidratado, 38°C; mezclas
eutécticas de mono-, di- y tri-glicéridos, 35-39°C;
Witepsol^(R) #15, triglicérido de un ácido graso vegetal
saturado con monoglicéridos, 33,5-35,5°C; Witepsol^(R) H32
10 libre de grupos hidroxilo, 31-33°C; Witepsol^(R) W25 con
un índice de saponificación de 225-240 y un punto de fu-
sión de 33,5-35,5°C; Witepsol^(R) E75 con un índice de sa-
ponificación de 220-230 y un punto de fusión de 37-39°C;
15 un polialquilenglicol tal como polietilenglicol 1000, un
polímero lineal de óxido de etileno, 38-41°C; polietilen-
glicol 1500, con un punto de fusión de 38-41°C; monoesteara-
to de polietilenglicol, 39-42,5°C; 33 % de polietilengli-
col 1500, 47 % de polietilenglicol 6000 y 20 % de agua
destilada, 39-41°C; 30 % de polietilenglicol 1500, 40 %
20 de polietilenglicol 4000 y 30 % de polietilenglicol 400,
33-38°C; mezcla de mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos
grasos saturados de 11 a 17 átomos de carbono, 33-35°C;
y similares. La composición termosensible constituye un
25 medio de almacenamiento de un agente beneficioso en una
composición sólida a una temperatura de 20-33°C, mante-

1 nimiento de un límite no miscible en la interfa-
se con la composición esponjable y administración
del agente en una composición fluída a una tempera-
tura superior a 33°C y preferiblemente comprendida
5 entre 33 y 40°C. La composición termosensible, al ser
administrada a un entorno biológico, es fácilmente ex-
cretada, metabolizada, asimilada o similar, para uso
efectivo del agente beneficioso.

 Los materiales utilizados para formar una cápsu-
10 la son materiales comerciales tales como gelatina, ...
gelatina con una viscosidad de 15 a 30 milipoises y una
resistencia al empañamiento de hasta 150 g; gelatina
con un índice de empañamiento de 160 a 250; una composi-
15 ción que comprende gelatina, glicerina, agua y dióxido
de titanio; una composición que comprende gelatina, eri-
trosina, óxido de hierro y dióxido de titanio; una compo-
sición que comprende gelatina, glicerina, sorbitol, sor-
bato potásico y dióxido de titanio; una composición que
comprende gelatina, goma arábiga, glicerina y agua; y si-
20 milares.

 El término "agente beneficioso" en el sentido utili-
zado aquí significa cualquier composición, formulación,
mezcla o compuesto que pueda ser administrado para produ-
cir un resultado útil y beneficioso predeterminado. Los
25 agentes beneficiosos incluyen algicidas, antioxidantes,

1 purificadores del aire, biocidas, catalizadores,
reactivos químicos, cosméticos, drogas, desinfectantes,
fungicidas, alimentos, inhibidores de la fertilidad,
promotores de la fertilidad, suplementos alimentarios,
5 agentes fermentativos, germicidas, insecticidas, atenua-
dores de microorganismos, nutrientes, promotores del
crecimiento de las plantas, inhibidores del crecimiento
de las plantas, preservativos, surfactantes, esterilizan-
tes, esterilizantes sexuales, vitaminas y otras composi-
10 ciones que benefician al entorno, ambiente, hábitat y
animales. El agente puede ser insoluble o muy soluble en
un material termosensible alojado en el distribuidor.

En la memoria y en las reivindicaciones que la acompañan, el término "droga" incluye cualquier sustancia fisiol-
15 ógica o farmacológicamente activa que produzca un efecto
local o sistémico en animales, que incluyen los mamíferos
de sangre caliente, humanos y primates, aves, peces, ani-
males domésticos, deportivos y de granja, animales de la-
boratorio y animales de zoológico. El término fisiológico
20 en el sentido utilizado aquí se refiere a la administración
de una droga para producir niveles y funciones normales.
El término farmacológico se refiere a variaciones en la
respuesta a las cantidades de droga administradas al hués-
25 ped. Stedman's Medical Dictionary, 1966, publicado por

1 Williams y Wilkins, Baltimore, MD. La droga activa que
puede ser administrada incluye drogas orgánicas e inorgá-
nicas, drogas que son sólidas, drogas que son oleosas,
sin limitaciones, las drogas que actúan sobre el siste-
5 ma nervioso, depresores, hipnóticos, sedantes, psicobener-
gizantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes mus-
culares, agentes contra la enfermedad de Parkinson, anal-
gésicos, anti-inflamatorios, antimaláricos, agentes hormo-
nales, contraceptivos, simpatomiméticos, diuréticos, anti-
10 parasitarios, neoplásicos, hipoglicémicos, oftálmicos,
electrolitos, agentes de diagnóstico y drogas cardiovascu-
lares. La cantidad de agente presente en el distribuidor
puede ser de 0,05 ng a 20 g o más. Para aplicación médica,
el distribuidor puede contener cantidades variables, por
15 ejemplo 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125, mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg,
1,5 g y similares. El distribuidor puede ser utilizado una,
dos o tres veces al día; el distribuidor también puede ser
utilizado dos veces a la semana, etc.

20 La composición formadora de la pared semipermeable
puede ser aplicada a la superficie externa de la cápsula
formando una lámina, por moldeo, configuración, atomización
con aire, inmersión o a brocha con una composición formadora
de pared semipermeable. Otras técnicas actualmente preferi-
25 das que pueden ser utilizadas para aplicar la pared semi-
permeable son el método de suspensión en aire y el método de

1 recubrimiento en bandeja. El primero consiste en suspen-
der y voltear la cápsula en una corriente de aire y una
composición formadora de pared semipermeable hasta que
la pared rodea y recubre a la cápsula. El proceso puede
5 ser repetido con una composición formadora de pared semi-
permeable diferente para formar una pared semipermeable
estratificada. El método de suspensión en aire está des-
crito en la patente estadounidense 2.799.241; J. Am.
Pharm. Assoc., Vol. 48, págs. 451 a 459, 1979; e ibid.,
10 Vol. 49, págs. 82 a 84, 1960. Otros procedimientos de ma-
nufactura comunes están descritos en Modern Plastics
Encyclopedia, Vol. 46, págs. 62 a 70, 1969 y en Pharmaceuti-
cal Sciences, por Remington, 14 edición, págs. 1626 a
1678, 1970, publicada por Mack Publishing Co., Easton, PA.

15 Entre los disolventes ilustrativos adecuados para la
manufactura de la pared semipermeable se encuentran disol-
ventes inertes orgánicos e inorgánicos que no afectan adver-
samente a los materiales, a la pared de la cápsula, al agen-
te beneficioso, a la composición termosensible, al elemen-
20 to expansible ni al distribuidor final. En sentido amplio,
los disolventes incluyen miembros seleccionados entre el
grupo formado por disolventes acuosos, alcoholes, cetonas,
ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes ha-
25 logenados, cicloalifáticos, aromáticos, disolventes hetero-
cíclicos y mezclas de los mismo. Son disolventes típicos

1 la acetona, diacetona-alcohol, metanol, etanol, alcohol
isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, ace-
tato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-buti-
lo, metil isobutil cetona, metil isobutil cetona, n-hexano,
5 n-heptano, éter monoetílico de etilenglicol, acetato de
monoetiletilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de
etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono,
nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico,
éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, to-
10 lueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglima, agua
y mezclas de los mismos tales como acetona y agua, acetona
y metanol, acetona y alcohol etílico, dicloruro de metileno
y metanol y dicloruro de etileno y metanol. En general,
15 para los fines de esta invención, la pared semipermeable
se aplica a una temperatura algunos grados menos que el
punto de fusión de la composición termosensible. O bien
la composición termoplástica puede ser cargada en el dis-
tribuidor después de aplicar la pared semipermeable.

20 La expresión "orificio" o "conducto" en el sentido
utilizado aquí se refiere a medios y métodos en la pared
adecuados para liberar una formulación de agente benefi-
cioso desde el distribuidor. El orificio puede ser forma-
do mediante taladro mecánico o con laser o por erosión de
25 un elemento erosionable en la pared, tal como un tapón de
gelatina. El orificio puede ser un polímero insertado en

1 la pared semipermeable que es poroso y contiene como
mínimo un poro o que es un polímero microporoso que
contiene por lo menos un microporo. Una descripción
detallada de orificios y de las dimensiones máximas y
5 mínimas preferidas del orificio se encuentra en las
patentes estadounidenses 3.845.770 y 3.916.899.

DESCRIPCION DE EJEMPLOS DE LA INVENCION

El siguiente ejemplo es simplemente ilustrati-
vo de esta invención y no debe considerarse limitati-
10 vo del alcance de la misma en modo alguno ya que este
ejemplo y otros equivalentes resultarán más evidentes
a los expertos en este campo a la vista de la presente
descripción, de los dibujos y de las reivindicaciones.

EJEMPLO

15 Se prepara un distribuidor para administrar un
agente beneficioso a un animal de sangre caliente como
sigue: un molde con la forma y configuración correspon-
dientes a la boca y al diámetro interno del cuerpo de
una cápsula se llena con una composición formadora ex-
20 pansible constituída por 30 partes de monometacrilato
de etilenglicol conteniendo 0,12 partes de dimetacri-
lato de etilenglicol y 10 partes de una solución acuosa
al 0,13% de disulfato sódico en etanol acuoso. La com-
25 posición polimeriza a 30°C y al cabo de 20 minutos des-
pués de equilibrar a la temperatura ambiente, se saca

1 del molde la capa sólida. La capa sólida expansible se
coloca después en la boca de la cápsula, formando con
ello un compartimiento interno de droga en el espacio
comprendido entre el extremo semiesférico curvado de la
5 cápsula y la superficie interna de la capa de polímero
expansible. A continuación se taladra un orificio de
llenado-salida a través del extremo semiesférico, que
conecta el exterior de la cápsula con el compartimiento
interno. El compartimiento puede ser llenado con una formu-
10 lación de droga termosensible en este momento u, opcional-
mente, puede ser llenado más tarde.

Por ejemplo, el compartimiento puede ser llenado
con una composición fundida constituida por 2,5 % de
fenobarbital, 20,5 % de glicergelatina y 77 % de aceite
15 de teobroma, un glicérido de los ácidos esteárico, pal-
mítico y láurico, para formar al enfriar a la temperatu-
ra ambiente la composición termosensible en posición la-
minar con respecto a la lámina expansible. A continuación,
el cuerpo de la cápsula se cierra con la tapa de la cáp-
20 sula deslizando esta última sobre la boca de la cápsula.

Después se prepara una solución de 15 % en peso de
acetato de celulosa, con un contenido en acetilo de 39,8%,
y la cápsula totalmente montada se recubre con una pared
semipermeable sumergiéndola en la solución durante 15 ve-
25 ces, primero durante 10 segundos, después durante 1 minuto

1 por inmersión, con un periodo de secado de 5 minutos
entre cada inmersión. Después de la inmersión, los
distribuidores se secan a la temperatura ambiente
de 72°F (alrededor de 22°C), durante 10 días. Median-
5 te este método se aplica una pared semipermeable de
unos 2 mm. Se taladra con laser un conducto a través
de la pared semipermeable, que conecta el exterior -
del distribuidor con el orificio de llenado-salida y
con la lámina termosensible.

10 La forma de uso del distribuidor constituye
un método para administrar una droga beneficiosa a ve-
locidad controlada al conducto vaginal o al conducto
ano-rectal de un animal de sangre caliente, cuyo méto-
do consiste en: (A) introducir en el conducto un dis-
15 tribuidor constituido por: (1) una pared externa for-
mada por una composición polimérica semipermeable, per-
meable al paso de fluidos y sustancialmente impermeable
al paso de la droga; una pared (2) que circunda a la -
cápsula que contiene una capa de una formulación de dro-
20 ga beneficiosa en el compartimiento, constituida por una
dosis unidad de droga para llevar a cabo un programa te-
rapéutico, en un vehículo termosensible que funde a la
temperatura corporal y constituye el medio de transporte
de la droga desde el distribuidor; (3) una capa de un hi-
25 drogel expansible en el interior de la cápsula, estando

1 dicha capa en contacto con la composición termosensible
que contiene la droga y (4) un orificio a través de la
pared externa y de la pared de la cápsula que comunica
con la composición termosensible de la droga; (B) embe-
5 ber el fluido a través de la pared semipermeable a una
velocidad determinada por la permeabilidad de la pared
semipermeable y por el gradiente de presión osmótica a
través de la pared semipermeable, con lo que la capa de
hidrogel se expande y esponja; (C) fundir la formula-
10 ción de droga para formar una formulación fluida y (D)
administrar la formulación de droga beneficiosa desde
el compartimiento mediante la expansión continua de la
capa contra la formulación fundida, obligando a la formulación
a ser administrada en cantidad terapéuticamente efectiva
15 a través del orificio a una velocidad controlada hasta el
conducto para producir el efecto médico deseado durante
un periodo prolongado de tiempo, desde 1 hora a varios
meses, preferiblemente desde 1 hora a 24 horas. Es ilus-
trativa de una droga que puede ser administrada utilizan-
20 do este distribuidor el estrógeno conjugado dispensado en
una formulación que contiene 0,875 mg de estrógenos conju-
gados en una base termosensible.

 Como en la memoria se ha descrito una realiza-
ción preferida de la invención, debe entenderse que pue-
25 den introducirse variaciones y modificaciones de acuerdo

1 con los principios inventivos descritos sin apartarse
del espíritu de la invención.

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

5 REIVINDICACIONES

1. Un distribuidor para administrar a ve-
locidad controlada un agente beneficioso termosensible
a un entorno de uso, caracterizado porque comprende:

10 (a) una cápsula en la que se define un lu-
men o espacio interno;

(b) un agente beneficioso termosensible que
se encuentra en forma sólida hasta 32°C y funde a una
temperatura superior a 32°, contenido en el lumen o es-
pacio interno de la cápsula;

15 (c) una composición hidrofílica que consti-
tuye un medio para absorber fluido y esponjarse en el lu-
men o espacio interno, estando dicha composición hidrofí-
lica en contacto con el agente termosensible;

20 (d) una pared que circunda a la cápsula, es-
tando formada la pared por lo menos en parte por una com-
posición semipermeable que es permeable al paso del fluí-
do y sustancialmente impermeable al paso del agente bene-
ficioso, y

25 (e) un conducto a través de la pared que co-
munica con el agente beneficioso termosensible para admi-

1 nistrar el agente desde el distribuidor a lo largo del
tiempo.

2. Un distribuidor para administrar a ve-
locidad controlada un agente beneficioso termosensible
5 a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la cápsula es de una sola pieza con un com-
partimiento interno.

3. Un distribuidor para administrar a ve-
locidad controlada un agente beneficioso termosensible
10 a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la composición hidrofílica comprende un hi-
drogel y un soluto osmóticamente efectivo.

4. Un distribuidor para administrar a ve-
locidad controlada un agente beneficioso termosensible
15 a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la composición hidrofílica comprende poli
(óxido de etileno), ácido poliacrílico y sus sales, polie-
tilenglicol y, opcionalmente, un soluto osmóticamente efec-
tivo.

20 5. Un distribuidor para administrar a ve-
locidad controlada un agente beneficioso termosensible
a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la composición de la pared semipermeable -
25 está formada por un miembro seleccionado entre el grupo
formado por ésteres de celulosa, diésteres de celulosa,

1 éteres de celulosa, ésteres-éteres de celulosa, acilatos
de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celu-
losa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triace-
tato de celulosa y acetato-butirato de celulosa.

5 6. Un distribuidor para administrar a velocidad
controlada un agente beneficioso termosensible a un entor-
no de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque
la composición termosensible comprende un miembro seleccio-
nado entre el grupo formado por un éster glicerólico de un
10 ácido graso saturado, polietilenglicol, un polímero de blo-
que de óxido de butileno y óxido de etileno, un polímero de
bloque de óxido de propileno y óxido de etileno y un políme-
ro de bloque de polioxialquilenglicol y propilenglicol.

15 7. Un distribuidor para administrar a velocidad
controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno
de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque el
lumen aloja una capa de formulación de agente beneficioso
termosensible.

20 8. Un distribuidor para administrar a velocidad
controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno
de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque el
lumen aloja una capa de la composición hidrofílica.

25 9. Un distribuidor para administrar a velocidad
controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno
de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la

1 cápsula es una cápsula de gelatina.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Modelo de Utilidad que se solicita: UN DISTRIBUIDOR PARA ADMINISTRAR A VELOCIDAD CONTROLADA UN AGENTE BENEFICIOSO TERMOSENSIBLE A UN ENTORNO DE USO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y dos páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

10 Madrid, 21 marzo de 1.985

BERNARDO UNGRIA
P.P.

15 

20

25

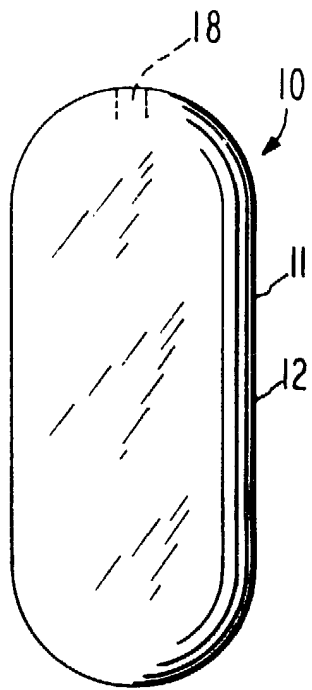


FIG. 1

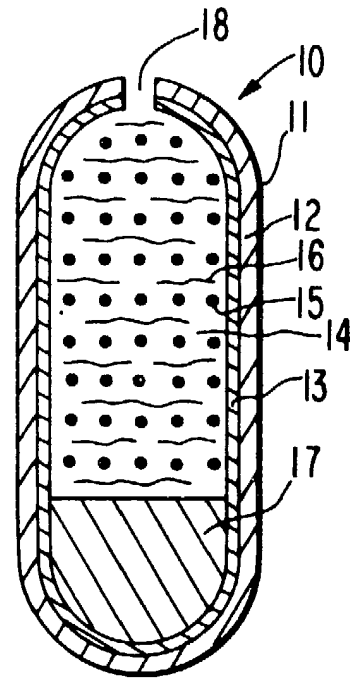


FIG. 2

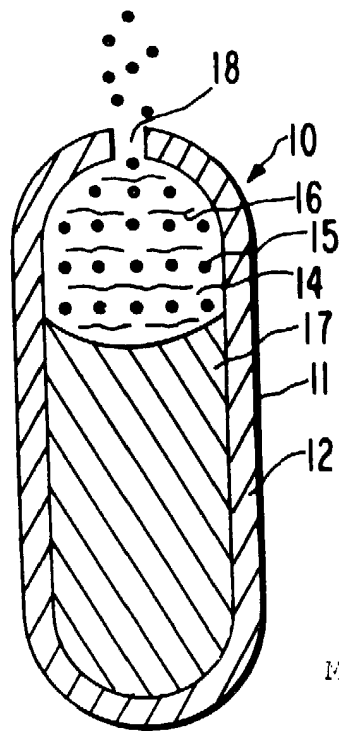


FIG. 3

INVENTOR: BERNARDO UNGRIA
Madrid, el marzo 1955/
BERNARDO UNGRIA

P.F.
[Handwritten signature]