

(19) ES (21) (22)	(11) NUMERO 285.535/6	(10) Y
	FECHA DE PRESENTACION 21 Marzo 1985/4	



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

1- ABR. 1986

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
591.824	21 Marzo 1984	ESTADOS UNIDOS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL
	AG1J 3/00, 3/08, 1/00

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN DISTRIBUIDOR PARA ADMINISTRAR A VELOCIDAD CONTROLADA UN AGÉN- TE 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)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. 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 o (b) una cápsula dispuesta internamente, alojándose en (a) o (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 cá-  
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  
15 tubo aplastable interno que contiene un medicamento dis-  
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  
20 haciendo que la medicina sea expulsada del tubo. En  
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-  
25 nero textil que le comunica resistencia y reduce al  
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  
solutos 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 fluí-  
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 expansiona 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 cons-  
15 truido con una mejora inventivamente nueva también reci-  
bía 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-  
20 caz a un menor precio de coste y si el distribuidor se  
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 medic-  
na y el comercio.

10                                   OBJETIVOS DE LA INVENCION

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

          Otro objetivo de esta invención es proporcionar  
un distribuidor que es autónomo, automático y autopro-  
pulsado en entornos fluídos, de fácil manufactura y  
20           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.

          Otro objetivo de esta invención es proporcionar  
un distribuidor que puede alojar una composición ter-  
25           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 benéficas 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 atravesase un conducto que conecta el compartimiento  
25 to con el exterior del distribuidor.

1           Otros objetos, características y ventajas de esta in-  
 vención resultarán más evidentes a los expertos en este cam-  
 po mediante la descripción detallada de la memoria en combi-  
 nación con los dibujos y las reivindicaciones que la acompa-  
 ñan.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista abierta de la porción del  
 cuerpo de una cápsula que comprende un tapón esponjable, ex-  
 pansible en la boca de la cápsula; y

10           La Figura 2 es una vista abierta como la de la Figu-  
 ra 1 de la porción del cuerpo de una cápsula que comprende  
 un tapón esponjable y expansible dispuesto paralelamente a  
 una composición que contiene un agente termosensible.

15           La Figura 1 describe la realización preferentemente  
 del distribuidor destinado a facilitar la manufactura, y au-  
 mentar la utilidad de dicho distribuidor. En la Figura 1,  
 se ilustra un cuerpo tal como el cuerpo 31 en una realiza-  
 ción preferida, una cápsula con un tapón 32 expansible in-  
 sertado en la boca 33 del cuerpo 31. El cuerpo puede estar  
 20           formado por un material semipermeable o por un material hi-  
 drofílico. A través de la pared 35 del cuerpo 31, en el ex-  
 tremo distal del tapón expansible 32, se taladra un conduc-  
 to 34 para insertar un instrumento de llenado en el cuerpo  
 31 con objeto de llenar el espacio 36. La Figura 2 describe  
 25           el espacio 36 llenado con una composición termosensible 37

1 que contiene el agente beneficioso 38. Después de haber lle-  
nado el espacio, el cuerpo o cápsula se recubre y circunda  
con una pared semipermeable 39. La pared semipermeable en  
5 cualquier de estas realizaciones constituye un medio para  
embeber el fluido en el elemento expansible 32 y cierra la  
boca 33, garantizando así que la expansión del tapón 32 es-  
tará unidireccionalmente dirigida en el espacio 36 hacia el  
conducto 34. En esta manufactura, se taladra un conducto 34  
a través de la pared semipermeable dispuesto linealmente con  
10 el conducto de la pared de la cápsula para suministrar el  
agente 38 desde la cápsula. En otra manufactura, se aplica  
una pared semipermeable 39 alrededor de una cápsula vacía  
que dispone de un tapón en su boca, se taladra un conducto  
a través de la pared semipermeable y de la pared de la cáp-  
15 sula y después el espacio de la cápsula se llena con una com-  
posición termosensible que contiene el agente beneficioso.

Aunque las Figuras 1 y 2 ilustran el distribuidor  
que puede ser fabricado de acuerdo con esta invención, debe  
entenderse que este distribuidor no ha de ser considerado li-  
20 mitativo de la invención ya que el distribuidor puede adoptar  
una gran variedad de formas, tamaños y configuraciones para  
suministrar agentes beneficiosos al entorno de uso. Por ejem-  
plo, el distribuidor puede construirse para uso oral y pue-  
de ser adaptado para uso como dispositivo bucal, implanta-  
25 ción, glándula artificial, dispositivo cervical, intraute-

1 rino, para la oreja, para la nariz, dispositivo dérmico, va-  
ginal, ano-rectal, ruminal, tal como el retículo del ganado  
vacuno, y subcutáneo. El distribuidor también puede ser con-  
5 figurado, calibrado, estructurado y adaptado para adminis-  
trar un agente activo en corrientes de agua, acuarios, cam-  
pos, fábricas, depósitos, laboratorios, invernaderos, me-  
dios de transporte, hospitales, instalaciones navales y mi-  
litares, clínicas veterinarias, sanatorios, granjas, zooló-  
gicos, enfermerías, reactores químicos y otros ambientes de  
10 uso.

El distribuidor de esta invención puede ir provisto  
de una pared que comprende un material semipermeable que no  
afecta adversamente al huesped o animal, es permeable al pa-  
so de un fluido externo de tipo acuoso, tal como agua y flui-  
15 dos biológicos mientras que se mantiene esencialmente im-  
permeable al paso de los agentes incluidas las drogas, y conser-  
va su integridad en presencia de una composición termosensi-  
ble termotrópica, es decir, no se funde ni erosiona en dicha  
presencia. Los materiales selectivamente semipermeables que  
20 forman la pared externa son sustancialmente insolubles en los  
fluidos, no son tóxicos y no son erosionables.

Como materiales representativos para formar la pared  
semipermeable citaremos los homopolímeros semipermeables, co-  
polímeros semipermeables y similares. En una realización, los  
25 materiales típicos son los ésteres de celulosa, monoésteres

1 de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa,  
éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa y mezclas de  
los mismos. Estos polímeros celulósicos presentan un grado  
de sustitución, G.S., sobre su unidad anhidroglucosa com-  
5 prendido entre 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 reemplaza-  
dos por un grupo sustituyente o convertidos en otro grupo.  
La unidad anhidroglucosa puede estar parcial o totalmente  
10 sustituida con grupos tales como acilo, alcanóilo, aroílo,  
alquilo, alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquil-  
carbamato, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfama-  
to y grupos formadores de polímeros semipermeables o simi-  
lares.

15 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-  
20 lulosa, mono-, di- y tri-alquenilatos de celulosa, mono-,  
di- y tri-aroilatos de celulosa y similares. Son polímeros  
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 diaceta-  
to de celulosa con un G. S. de 1 a 2 y un contenido en ace-  
25 tato de 21 a 35 %; el triacetato de celulosa con un G.S. de

1 2 a 3 y un contenido en acetilo del 34 a 44,8 % y simila-  
res. Como polímeros celulósicos más específicos citaremos  
el propionato de celulosa con un G.S. de 1,8 y un conteni-  
do en propionilo de 38,5 %; el acetato-propionato de celu-  
5 losa con un contenido en acetilo de 1,5 a 7 % y un conteni-  
do en propionilo de 39 a 42 %; el acetato-propionato de ce-  
lulosa con un contenido de acetilo del 2,5 al 3 %, un conte-  
nido medio de propionilo del 39,2 al 45 % y un contenido de  
hidroxilo del 2,8 al 4,5 %; el acetato-butilato de celulosa  
10 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-butilato  
de celulosa con un contenido en acetilo de 2 a 29,5 %, un  
contenido en butirato de 17 a 53 % y un contenido en hidro-  
xilo de 0,5 a 4,7; los triacilatos de celulosa con un G.S.  
15 de 2,9 a 3 tales como trivalerato de celulosa, trilaurato de  
celulosa, tripalmitato de celulosa, trioctanoato de celulo-  
sa y tripropionato de celulosa; los diésteres celulósicos  
con un G.S. de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulo-  
sa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dica-  
20 prilato de celulosa y similares; ésteres celulósicos mixtos  
tales como acetato-valerato de celulosa, acetato-succinato  
de celulosa, propionato-succinato de celulosa, acetato-oc-  
tanoato de celulosa, valerato-palmitato de celulosa, aceta-  
to-heptanoato de celulosa y similares. Son conocidos polí-  
25 meros semipermeables en la patente estadounidense número

1 4.077.407 y pueden fabricarse por procedimientos descritos  
en Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3,  
págs. 325 a 354, 1964, publicado por Interscience Publis-  
hers, Inc., New York.

5 Otros polímeros semipermeables adicionales son: el  
acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa; acetato-etilcarba-  
mato de celulosa; acetato-metilcarbamato de celulosa; dime-  
tilaminoacetato de celulosa; poliamidas semipermeables; po-  
liuretanos semipermeables; polisulfanos semipermeables; po-  
10 liestirenos sulfonados semipermeables; polímeros selectiva-  
mente semipermeables entrecruzados formados por coprecipita-  
ción de un polianión y un polication como los descritos en  
las patentes estadounidenses n.ºs. 3.173.876, 3.276.586,  
2.541.005, 3.541.006 y 3.546.142; cauchos de siliconas se-  
15 lectivamente semipermeables; polímeros semipermeables como  
los descritos por Loeb y Sourirajan en la patente estaouni-  
dense núm. 3.133.132; derivados de poliestireno semipermea-  
bles; poli(estirenosulfonato sódico) semipermeable; cloruro  
de poli(vinilbenciltrimetil)amonio semipermeable; un políme-  
20 ro semipermeable que presenta una permeabilidad a los fluí-  
dos de  $10^{-1}$  a  $10^{-7}$  (cc. 1000/cm<sup>2</sup>. h. atm), expresada por at-  
mósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a  
través de una pared semipermeable. Estos polímeros son cono-  
cidos por las patentes estadounidenses n.ºs. 3.845.770,  
25 3.916.899 y 4.160.020 y en Handbook of Common Polymers, por

1 Scott, J.R. y Roff, W.J., 1971, publicado por CRC Press,  
Cleveland, Ohio.

5 Los materiales empleados para formar un elemento  
o capa interno expansible y esponjable y el tapón, son ma-  
teriales poliméricos puros o materiales poliméricos mez-  
clados con agentes osmóticos que interaccionan con el  
agua o un fluido biológico, absorben el fluido y se espon-  
jan o expansionan hasta un estado de equilibrio. El polí-  
mero es capaz de retener una fracción importante del fluí-  
do embebido en la estructura molecular polimérica. En una  
10 realización preferida, los polímeros son geles poliméri-  
cos que pueden esponjarse o expansionarse hasta un grado  
muy alto, presentando habitualmente un aumento de volumen  
de 2 a 20 veces.

15 Los polímeros hidrofílicos esponjables, también cono-  
cidos como osmopolímeros, pueden no estar entrecruza-  
dos o estar ligeramente entrecruzados. Los enlaces  
entrecruzados pueden ser covalentes o iónicos, tenien-  
do el polímero la capacidad de esponjarse en presencia  
20 del fluido y, cuando está entrecruzado, no se disuel-  
ve en el fluido. El polímero puede ser de origen vegetal,  
animal o sintético. Materiales poliméricos  
útiles para este fin son el poli(metacrilato de hi-  
droxialquilo) de peso molecular 5000 a 5.000.000; poli-  
25 (vinilpirrolidona) con un peso molecular de 10.000 a

1 360.000; hidrogeles ani6nicos y cati6nicos; complejos  
de poli(electrolitos); alcohol polivinilo con bajo ace-  
tato residual; una mezcla esponjable de agar y carboxime-  
tilcelulosa; una composici6n esponjable que comprende me-  
5 tilcelulosa mezclada con un agar escasamente entrecruzado;  
un copol6mero esponjable en agua producido por dispersi6n  
de un copol6mero finamente dividido de anh6rido maleico  
con estireno, etileno, propileno o isobutileno; un pol6-  
mero esponjable en agua de N-vinil-lactamas y similares.  
10 Otros pol6meros gelificables, embebedores y retene-  
dores de flu6dos, 6tiles para formar el elemento propul-  
sor expansible hidrof6lico son la pectina con un peso  
molecular comprendido entre 30.000 y 300.000; polisac6-  
15 dos como agar, goma ar6biga, goma de karaya, tragacanto,  
alginas y guar; el carboxipol6mero 6cido Carbopol<sup>(R)</sup>  
sus sales; poliacrilamidas; pol6meros de indeno-anh6rido  
maleico esponjables en agua; 6cido poliacr6lico Good-rite<sup>(R)</sup>  
con un peso molecular de 80.000 a 200.000; pol6mero de  
20 poli6xido de etileno Poliox<sup>(R)</sup> con un peso molecular de  
100.000 a 5.000.000 o m6s; copol6meros de injerto de almi-  
d6n; pol6meros cambiadores poliani6nicos y policati6nicos;  
copol6meros de almid6n-poliacrilonitrilo. Pol6meros de acri-  
lato Aqua-Keep<sup>(R)</sup> con una absorbencia del agua alrededor de  
400 veces su peso original; di6steres de poliglucan; una  
25 mezcla de alcohol polivin6lico entrecruzado y poli(N-vinil-

1 2-pirrolidona); zeina existente como prolamina; poli(etilen-  
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  
5 son termoformables. Se describen polímeros representativos  
que poseen propiedades hidrofílicas en las patentes estadouni-  
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. ....

10 Los compuestos osmóticamente efectivos que pueden  
ser utilizados por sí solos o mezclados homogénea o hetero-  
gêneamente con el polímero esponjable, para formar un ele-  
mento propulsor, son los solutos osmóticamente efectivos que  
15 son solubles en el fluido embebido en el polímero es-  
ponjable y presentan un gradiente de presión osmótica  
a través de la pared semipermeable contra un fluido ex-  
terior. Los compuestos osmóticamente efectivos también  
son conocidos como osmagentes. Los osmagentes osmótica-  
mente efectivos útiles para los fines de esta invención  
20 incluyen compuestos sólidos seleccionados entre el grupo  
formado por sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro  
sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, sulfato sódico,  
manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa  
y similares. La presión osmótica en atmósferas, atm, de  
25 los osmagentes adecuados para la invención será superior

1 a 0 atm, generalmente de 0 hasta 500 atm o más.

5 El polímero expansible y esponjable, además de proporcionar la fuente propulsora para suministrar un agente beneficioso desde el distribuidor, ejerce además la función de matriz de soporte de un soluto osmóticamente efectivo. El soluto osmótico puede ser homogénea o heterogéneamente mezclado con el polímero para formar la pared expansible o la cavidad expansible deseada. La composición en una realización actualmente preferida comprende (a) por lo menos un polímero y por lo menos un soluto osmótico o (b) por lo menos un soluto osmótico sólido. Generalmente, una composición contendrá alrededor de 20 a 90 % en peso de polímero y 80 a 10 % en peso de soluto osmótico, y una composición actualmente preferida que contiene de 35 a 15 75 % en peso de polímero y de 65 a 25 % en peso de soluto osmótico.

20 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 capaces de experimentar cambios en respuesta a la aplicación de energía en forma gradual. Son sensibles a la temperatura como respuesta a la aplicación o retirada de energía. 25 El término termosensible utilizado en esta invención en

1 una realización preferida se refiere a la propiedad fisi-  
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 fluí-  
5 do, semisólido o viscoso por la acción del calor a tempe-  
raturas a partir de 32°C, habitualmente entre 32 y 40°C.  
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-  
10 ción administrable a las temperaturas elevadas, haciendo  
con ello posible que el distribuidor administre el vehículo  
termosensible con el agente beneficioso homogénea o hete-  
rogéneamente mezclado con él. El vehículo termosens-  
15 ble puede ser lipofílico, hidrofílico o hidrófobo.  
Otra propiedad importante del vehículo es su capacidad  
de mantener la estabilidad del agente que contiene du-  
rante el almacenamiento y durante la administración  
del agente. Composiciones termosensibles representativas  
y sus puntos de fusión son los siguientes:

20 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  
como aceite vegetal hidrogenado, 36-37,5°C; 80 % de aceite  
vegetal hidrogenado y 20 % de monopalmitato de sorbitano,  
25 39-39,5°C; 80 % de aceite vegetal hidrogenado y 20 % de

1 polisorbato 60, 36-37°C; 77,5 % de aceite vegetal hidro-  
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 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-  
dos saturados e insaturados tales como palmítico, esteáric-  
co, oleico, linoleico, linolénico y araquidónico; trigli-  
cêridos de ácidos grasos saturados con mono- y di-glicêri-  
10 dos, 34-35,5°C; monoestearato y diestearato de propilen-  
glicol, 33-34°C; aceite de semilla de algodón parcialmen-  
te hidrogenado, 35-39°C; un polímero de bloque de polioxi-  
alquileo y propilenglicol; polímeros de bloque que  
contienen óxido de 1,2-butileno al que se adiciona óxi-  
15 do de etileno; copolímeros de bloque de óxido de pro-  
pileno y óxido de etileno; alcoholes grasos endurecidos  
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;  
20 Witepsol<sup>(R)</sup> #15, triglicérido de un ácido graso vegetal  
saturado con monoglicéridos, 33,5-35,5°C; Witepsol<sup>(R)</sup> H32  
libre de grupos hidroxilo, 31-33°C; Witepsol<sup>(R)</sup> W25 con  
un índice de saponificación de 225-240 y un punto de fu-  
sión de 33,5-35,5°C; Witepsol<sup>(R)</sup> E75 con un índice de sa-  
25 ponificación de 220-230 y un punto de fusión de 37-39°C;

1 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-  
5 col 1500, 47 % de polietilenglicol 6000 y 20 % de agua  
destilada, 39-41°C; 30 % de polietilenglicol 1500, 40 %  
de polietilenglicol 4000 y 30 % de polietilenglicol 400,  
33-38°C; mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos  
10 grasos saturados de 11 a 17 átomos de carbono, 33-35°C,  
y similares. La composición termosensible constituye un  
medio de almacenamiento de un agente beneficioso en una  
composición sólida a una temperatura de 20-33°C, mante-  
nimiento de un límite no miscible en la interfa-  
se con la composición esponjable y administración  
15 del agente en una composición fluida a una tempera-  
tura superior a 33°C y preferiblemente comprendida  
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  
20 efectivo del agente beneficioso.

Los materiales utilizados para formar una cápsu-  
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  
25 con un índice de empañamiento de 160 a 250; una composi-

1 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-  
5 bato potásico y dióxido de titanio; una composición que  
comprende gelatina, goma arábiga, glicerina y agua; y si-  
milares.

El término "agente beneficioso" en el sentido utili-  
zado aquí significa cualquier composición, formulación,  
10 mezcla o compuesto que pueda ser administrado para produ-  
cir un resultado útil y beneficioso predeterminado. Los  
agentes beneficiosos incluyen algicidas, antioxidantes,  
purificadores del aire, biocidas, catalizadores,  
15 reactivos químicos, cosméticos, drogas, desinfectantes,  
fungicidas, alimentos, inhibidores de la fertilidad,  
promotores de la fertilidad, suplementos alimentarios,  
agentes fermentativos, germicidas, insecticidas, atenua-  
dores de microorganismos, nutrientes, promotores del  
20 crecimiento de las plantas, inhibidores del crecimiento  
de las plantas, preservativos, surfactantes, esterilizan-  
tes, esterilizantes sexuales, vitaminas y otras compo-  
siciones que benefician al entorno, ambiente, hábitat y  
animales. El agente puede ser insoluble o muy soluble en  
25 un material termosensible alojado en el distribuidor.

En la memoria y en las reivindicaciones que la acom-

1 pañan, el término "droga" incluye cualquier sustancia fisiol-  
lógica 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-  
5 males domésticos, deportivos y de granja, animales de la-  
boratorio y animales de zoológico. El término fisiológico  
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  
10 respuesta a las cantidades de droga administradas al hués-  
ped. Stedman's Medical Dictionary, 1966, publicado por  
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,  
15 sin limitaciones, las drogas que actúan sobre el siste-  
ma nervioso, depresores, hipnóticos, sedantes, psicoener-  
gizantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes mus-  
culares, agentes contra la enfermedad de Parkinson, anal-  
gésicos, anti-inflamatorios, antimaláricos, agentes hormo-  
20 nales, contraceptivos, simpatomiméticos, diuréticos, anti-  
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,  
25 el distribuidor puede contener cantidades variables, por

1 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.

5 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-  
10 das que pueden ser utilizadas para aplicar la pared semi-  
permeable son el método de suspensión en aire y el método de  
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  
15 la pared rodea y recubre a la cápsula. El proceso puede  
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.  
20 Pharm. Assoc., Vol. 48, págs. 451 a 459, 1979; e ibid.,  
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  
25 1678, 1970, publicada por Mack Publishing Co., Easton, PA.

1           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-  
5           te beneficioso, a la composición termosensible, al elemen-  
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-  
10           logenados, cicloalifáticos, aromáticos, disolventes hetero-  
cíclicos y mezclas de los mismo. Son disolventes típicos  
la acetona, diacetona-alcohol, metanol, etanol, alcohol  
isopropílico, alcohol butílico, acetato de metilo, ace-  
15           tato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butí-  
lo, metil isobutil cetona, metil isobutil cetona, n-hexano,  
n-heptano, éter monoetílico de etilenglicol, acetato de  
monoetiletilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de  
etileno, dicloruro de propileno, tetracloruro de carbono,  
20           nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, éter etílico,  
éter isopropílico, ciclohexano, ciclooctano, benceno, to-  
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,  
25           para los fines de esta invención, la pared semipermeable

1 se aplica a una temperatura algunos grados menos que el  
punto de fusión de la composición termosensible. O bien  
la composición termoplásticas puede ser cargada en el dis-  
tribuidor después de aplicar la pared semipermeable.

5 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  
10 un elemento erosionable en la pared, tal como un tapón de  
gelatina. El orificio puede ser un polímero insertado en  
la pared semipermeable que es poroso y contiene como mí-  
nimo un poro o que es un polímero microporoso que con-  
tiene por lo menos un microporo. Una descripción detalla-  
15 da de orificios y de las dimensiones máximas y mínimas  
preferidas del orificio se encuentra en las patentes es-  
tadounidenses nºs. 3.845.770 y 3.916.899.

#### DESCRIPCION DE EJEMPLOS DE LA INVENCION

20 Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrati-  
vos de esta invención y no deben considerarse limitativos  
del alcance de la misma en modo alguno ya que estos ejem-  
plos y otros equivalentes resultarán más evidentes a los  
expertos en este campo a la vista de la presente descrip-  
ción, de los dibujos y de las reivindicaciones.

25 -----

1

EJEMPLO 1

5

10

15

20

25

Se prepara un distribuidor para administrar un agente beneficioso a un animal de sangre caliente como sigue: un molde con la forma y configuración correspondientes a la boca y al diámetro interno del cuerpo de una cápsula se llena con una composición formadora expansible constituida por 30 partes de monometacrilato de etilenglicol conteniendo 0,12 partes de dimetacrilato de etilenglicol y 10 partes de una solución acuosa al 0,13 % de disulfato sódico en etanol acuoso. La composición polimeriza a 30°C y al cabo de 20 minutos después de equilibrar a la temperatura ambiente, se saca 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 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 formulación de droga termosensible en este momento u, opcionalmente, puede ser llenado más tarde.

Por ejemplo, el compartimiento puede ser llenado

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

Después se prepara una solución de 15 % en peso de  
10 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 veces, primero durante 10  
segundos, después durante 1 minuto por inmersión,  
15 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. Mediante este método se  
aplica una pared semipermeable de unos 2 µm. Se tala-  
20 dra con laser un conducto a través de la pared semiper-  
meable, que conecta el exterior del distribuidor con el  
orificio de llenado-salida y con la lámina termosensible.

#### EJEMPLO 2

25 Se manufactura un distribuidor para administrar  
una formulación de agente beneficioso como sigue: en pri-

1 mer lugar, el extremo semiesférico de una cápsula de  
gelatina se llena con 3,25 g de una composición fundi-  
da constituida esencialmente por 30 % de cloruro sódico y 70 % de poli(óxido de etileno) de calidad coagu-  
lante. A continuación se sumerge en agua la tapa de la cápsula hasta un par de milímetros y después la tapa se des-  
liza sobre el extremo de la boca para cubrir la sección  
abierta del cuerpo de la cápsula. El agua hace que la tapa  
y el cuerpo de la cápsula queden firmemente unidos.  
10 A continuación se taladra a través del extremo de  
la tapa de la cápsula de gelatina montada un orificio  
de salida de 50 mils (1,3 mm). Después se cargan 9,9 g  
de una formulación de droga termosensible, constituida  
por una suspensión al 15 % de teofilina con 8 % de  
15 Cabosil<sup>(R)</sup> anhidro en diestearato de polietilenglicol  
400, a través del orificio de la droga en la cámara de  
la droga de la cápsula a 50°C, formando una lámina en  
íntimo contacto con el tapón expansible que se encuentra  
en el extremo semiesférico de la cápsula. La formulación  
20 de droga termosensible se pone también en contacto con  
la pared interna de gelatina de la cápsula. A continua-  
ción, la cápsula montada con la dosis adecuada en su  
interior se recubre con una pared circundante de aceta-  
to-butirato de celulosa que contiene 10 % de polietilen-  
25 glicol 400. La pared semipermeable se aplica en una bande-

1 ja Hi-coater. El disolvente utilizado para formar la pa-  
red está constituido esencialmente por 95 partes en peso  
de cloruro de metileno y 5 partes en peso de metanol. Se  
5 aplica a la superficie externa de la cápsula una pared  
de 12 mils (0,03 mm.) de espesor de acetato-butirato de  
celulosa.

La forma de uso del distribuidor descrito constitu-  
ye un método para administrar una droga beneficiosa  
a velocidad controlada al conducto vaginal o al con-  
10 ducto ano-rectal de un animal de sangre caliente, ...  
cuyo método consiste en: (A) introducir en el conducto  
un distribuidor constituido por: (1) una pared externa  
formada por una composición polimérica semipermeable,  
permeable al paso de fluidos y sustancialmente imper-  
15 meable al paso de la droga; una pared (2) que circunda a  
la cápsula que contiene una capa de una formulación de  
droga beneficiosa en el compartimiento, constituida por  
una dosis unidad de droga para llevar a cabo un progra-  
ma terapéutico, en un vehículo termosensible que funde  
20 a la temperatura corporal y constituye el medio de trans-  
porte de la droga desde el distribuidor; (3) una capa de  
un hidrogel expansible en el interior de la cápsula,  
estando dicha capa en contacto con la composición termo-  
sensible que contiene la droga y (4) un orificio a tra-  
25 vés de la pared externa y de la pared de la cápsula que

1 comunica con la composición termosensible de la droga;  
(B) embeber 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 osmó-  
5 tica a través de la pared semipermeable, con lo que la  
capa de hidrogel se expande y esponja; (C) fundir la  
formulación de droga para formar una formulación  
flúida y (D) administrar la formulación de droga be-  
neficiosa desde el compartimiento mediante la expan-  
10 sión continua de la capa contra la formulación fundida,  
obligando a la formulación a ser administrada en canti-  
dad terapéuticamente efectiva a través del orificio a  
una velocidad controlada hasta el conducto para produ-  
cir el efecto médico deseado durante un periodo prolon-  
15 gado de tiempo, desde 1 hora a varios meses, preferible-  
mente desde 1 hora a 24 horas. Es ilustrativa de una  
droga que puede ser administrada utilizando este dis-  
tribuidor el estrógeno conjugado dispensado en una for-  
mulación que contiene 0,875 mg de estrógenos conjugados  
20 en una base termosensible.

Como en la memoria anterior se ha descrito una rea-  
lización preferida de la invención, debe entenderse que  
pueden introducirse variaciones y modificaciones de  
acuerdo con los principios inventivos descritos sin  
25 apartarse del espíritu de la invención.

1                    En resumen, el Modelo de Utilidad que se solici-  
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5                    1. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, caracterizado porque comprende:

(a) una cápsula en la que se define un lumen o es-  
pacio interno;

10                    (b) una formulación de agente beneficioso termosens-  
sible que se encuentra en forma sólida hasta 32°C y fun-  
de a una temperatura superior a 32°, contenida en el lu-  
men o espacio interno de la cápsula;

15                    (c) una composición hidrofílica que constituye un  
medio para absorber fluido y esponjarse en el lumen o es-  
pacio interno, estando dicha composición hidrofílica en  
contacto con el agente termosensible;

20                    (d) una pared que circunda a la cápsula, estando  
formada la pared por lo menos en parte por una composi-  
ción semipermeable que es permeable al paso del fluido  
y sustancialmente impermeable al paso del agente bene-  
ficioso, y

25                    (e) un conducto a través de la pared que comunica  
con el agente beneficioso termosensible para administrar  
el agente desde el distribuidor a lo largo del tiempo.

2. Un distribuidor para administrar a velocidad

1 controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la cápsula comprende un cuerpo con una base abier-  
ta en la que va alojado un tapón expansible.

5 3. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la cápsula es de una sola pieza con un comparti-  
miento interno. ....

10 4. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la composición hidrofílica comprende un hidro-  
gel y un soluto osmóticamente efectivo. ....

15 5. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la composición hidrofílica comprende poli(óxido  
de etileno), ácido poliacrílico y sus sales, polietil-  
englicol y, opcionalmente, un soluto osmóticamente efec-  
20 tivo.

25 6. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un en-  
torno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la composición de la pared semipermeable está

1 formada por un miembro seleccionado entre el grupo forma-  
do por ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, éteres  
de celulosa, ésteres-éteres de celulosa, acilatos de celu-  
5 lato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celu-  
losa y acetato-butirato de celulosa.

7. Un distribuidor para administrar a velocidad controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la  
10 composición termosensible comprende un miembro seleccionado entre el grupo formado por un éster glicerólico de un ácido graso saturado, polietilenglicol, un polímero de bloque de óxido de butileno y óxido de etileno, un polímero de bloque  
15 de óxido de propileno y óxido de etileno y un polímero de bloque de polioxialquilenglicol y propilenglicol.

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

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

10. Un distribuidor para administrar a velocidad

1 controlada un agente beneficioso termosensible a un entor-  
no de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque  
la cápsula es una cápsula de gelatina.

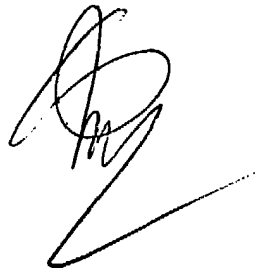
5 11. Se reivindica por último como objeto so-  
bre el que ha de recaer el Modelo de Utilidad que se solici-  
ta: "UN DISTRIBUIDOR PARA ADMINISTRAR A VELOCIDAD CONTROLA-  
DA UN AGENTE BENEFICIOSO TERMOSENSIBLE A UN ENTORNO DE USO".

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

Madrid, 21 marzo 1.985

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15 

20

25

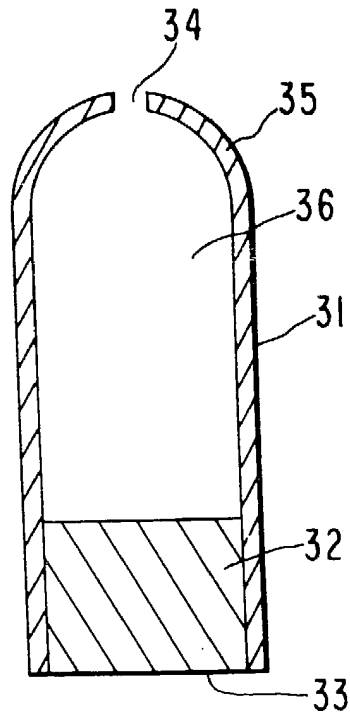


FIG. 1

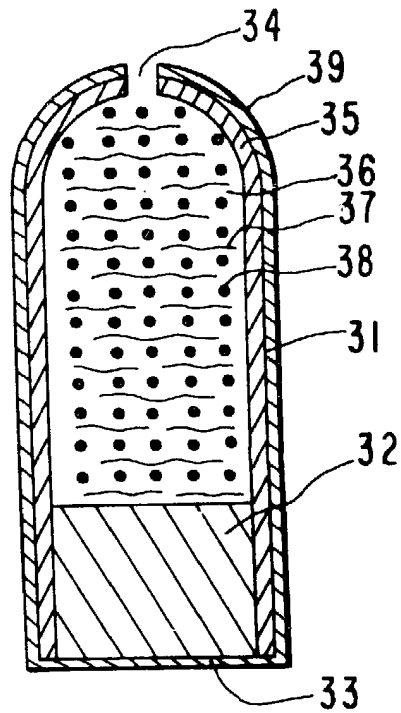


FIG. 2



BOCANA VENTILADA

Bucarest, el marzo 1983

BERNARDO UNGRIA

P.F.