

(19) ES	(11) NUMERO	(10) Y
	285.536/4	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	21 marzo 1985/4	

D.A.



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

1- ABR. 1986

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO  591.824	(32) FECHA  21.3.1984	(33) PAIS  Estados Unidos
---	-----------------------------	---------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL  AGAJ 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)

(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 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 ca-  
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  
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-  
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  
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  
soluto 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 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 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  
una inmediata aceptación y también representaría una  
25 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 fluida, 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 fluidos, 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 propo-  
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.

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 con el exterior del distribuidor.

25

1           Otros objetos, características y ventajas de es-  
ta invención resultarán más evidentes a los expertos en  
este campo mediante la descripción detallada de la memo-  
ria en combinación con los dibujos y las reivindicaciones  
5 que la acompañan.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

En los dibujos, que no están trazados a escala pe-  
ro que se incluyen para ilustrar la forma de realización  
preferente de la invención, las figuras son las siguientes:

10           La Figura 1 es una vista de un distribuidor que  
comprende dos piezas telescópicas, manufacturado para  
administrar un agente beneficioso a lo largo del tiempo;

          La Figura 2 es una sección abierta de la Figura 1  
que comprende la porción del cuerpo del distribuidor libre  
15 de la tapa telescópicamente engranada del mismo;

          La Figura 3 es una sección abierta de la Figura 1  
que describe la porción de cuerpo telescópicamente tapada  
mediante una tapa engranada, con el lumen del distribuidor  
cargado con una composición que contiene un agente termo-  
20 sensible y un elemento propulsor expansible;

          La Figura 4 es una sección abierta del distribui-  
dor de las Figuras 1 y 3 ilustrándose en dicha Figura 4 el  
distribuidor que comprende una pared semipermeable que cir-  
cunda a un compartimiento y en funcionamiento suministran-  
25 do un agente beneficioso a lo largo del tiempo;

1                   La Figura 1 ilustra un distribuidor 20 formado  
por dos piezas: un cuerpo 21 y una capa 22 manufacturados en  
forma de distribuidor unitario. El distribuidor 20 se fa-  
brica convenientemente en dos piezas, donde la pieza 22  
5                   se desliza sobre la otra pieza 21 y la tapa. Las piezas 21  
y 22 circundan y encapsulan por completo a un lumen interno,  
no observado en la Figura 1. El distribuidor 20 también con-  
tiene un conducto 30, señalado por guiones.

10                   La Figura 2 es una vista abierta del distribuidor  
de la Figura 1 sin tapa. En la Figura 2, el distribuidor  
20 comprende un cuerpo 21 constituido esencialmente por  
una pared semipermeable 23 que circunda por lo menos en  
parte a una cápsula interna 21 con la que está en íntimo  
contacto, excepto en la boca 25 de dicha cápsula 21. La  
15                   cápsula utilizada para formar el distribuidor comprende dos  
piezas, el cuerpo 21 de la cápsula que recibe el ingredien-  
te y la tapa 22, como se observa en la Figura 3. El cuerpo  
21 de la cápsula circunda un espacio 26 que contiene un -  
agente beneficioso 27, identificado con puntos negros, una  
20                   composición 28 termosensible que responde a la temperatura  
identificada con líneas onduladas y un elemento propulsor  
29 expansible y esponjable, que actúa como un pistón, que  
está dispuesto paralelamente a la superficie de conducto  
interfacial de la composición 29. El material que constitu-  
25                   ye las piezas de la Figura 2 será descrito con detalle más

1           adelante.

          La Figura 3 es una vista abierta de las Figuras  
1 y 2. Tal figura 3 describe el distribuidor 20 tapado -  
con la tapa 22. En la Figura 3 la tapa 22 está ajustada  
5           sobre el cuerpo 21 de la cápsula después de que este cuer-  
po 21 de mayor tamaño ha sido llenado con todas las drogas,  
composiciones termosensibles y elementos propulsores pre-  
seleccionados apropiados. En la Figura 3, después de ajust-  
tar la tapa 22 sobre el cuerpo 21, se aplica una pared se-  
10           mipermeable 23 sobre la superficie externa del cuerpo 21  
y de la tapa 22. En otra manufactura el cuerpo 21 de la  
cápsula se llena con los ingredientes respectivos y se apli-  
ca una pared semipermeable excepto en la boca y después se  
tapa con la tapa 22. A continuación, la tapa 22 desplazada  
15           telescópicamente sobre el cuerpo 21 se recubre con una pa-  
red semipermeable 23. En ambos tipos de manufactura, se ta-  
ladra un conducto 30 a través de la pared semipermeable 23  
y de la pared de la cápsula 22 para suministrar el agente  
20           27 desde el distribuidor 20. La Figura 4 describe el dis-  
tribuidor 20 en funcionamiento. En la Figura 4, está repre-  
sentado el distribuidor solamente con la pared semipermea-  
ble 23, en la situación próxima al final del periodo de ad-  
ministración.

          Aunque las Figuras 1 a 4 ilustran un distribuidor  
25           que puede ser fabricado de acuerdo con esta invención, de-

1 be entenderse que este distribuidor no ha de ser conside-  
rado limitativo de la invención ya que el distribuidor  
puede adoptar una gran variedad de formas, tamaños y con-  
figuraciones para suministrar agentes beneficiosos al en-  
5 torno de uso. Por ejemplo, el distribuidor puede construir-  
se para uso oral y puede ser adaptado para uso como dispo-  
sitivo bucal, implantación, glándula artificial, dispositivo  
cervical, intrauterino, para la oreja, para la nariz, dis-  
positivo dérmico, vaginal, anorectal, ruminal, tal como el  
10 retículo del ganado vacuno, y subcutáneo. El distribuidor  
también puede ser configurado, calibrado, estructurado y  
adaptado para administrar un agente activo en corrientes  
de agua, acuarios, campos, fábricas, depósitos, laboratorios,  
invernaderos, medios de transporte, hospitales, instalacio-  
15 nes navales y militares, clínicas veterinarias, sanatorios,  
granjas, zoológicos, enfermerías, reactores químicos y  
otros ambientes de uso.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 De acuerdo con la práctica de esta invención,  
ahora se ha hallado sorprendentemente que el distribuidor  
20 puede fabricarse con una cápsula clasificada para los  
fines de esta invención como cápsula dura osmótica. La  
cápsula dura osmótica está constituida por dos piezas, una  
tapa y un cuerpo, que se acoplan después de que el cuerpo,  
25 de mayor tamaño, ha sido llenado con una formulación de -

1 agente apropiado preseleccionado. Este acoplamiento se rea-  
liza deslizando o enchufando la sección de tapa sobre la sec-  
ción de cuerpo y de esta forma las formulaciones de agentes  
útil son circundadas y encapsuladas por completo. Las cápsu-  
5 las duras se fabrican sumergiendo moldes en un baño que con-  
tiene una solución de un material formador de láminas de  
cápsulas para recubrir el molde con el material. Después se  
sacan los moldes, se enfrían y se secan en una corriente  
de aire. Se arranca la cápsula del molde y se recorta para  
10 formar un elemento laminar con un lumen o espacio interno.  
La tapa acoplada que tapa telescópicamente el cuerpo que re-  
cibe la formulación de agente se fabrica de forma similar.  
Después, la cápsula osmótica cerrada y llena se encapsula  
con una pared o lámina semipermeable. La pared semipermeable  
15 puede ser aplicada a las piezas de la cápsula antes, o después  
de que estas piezas se han reunido en la cápsula final. En  
otra realización, las dos piezas de la cápsula dura pueden  
llevar anillos de cierre coincidentes cerca de su extremo  
abierto que permiten unir y grabar la tapa y el cuerpo su-  
20 perpuestos después de haber llenado con la formulación de  
agente. En esta realización, se forma un par de anillos de  
cierre coincidentes en la tapa y en el cuerpo y estos anillos  
constituyen el medio trabador para unir bien la cápsula. La  
cápsula puede ser llenada a mano con la formulación de agente  
25 o puede ser llenada a máquina. En la manufactura final, la  
cápsula dura es encapsulada con una lámina semipermeable, que es

1 permeable al paso del fluido y sustancialmente impermeable al  
paso del agente útil, como se describe más adelante.

5 El distribuidor de esta invención puede ir provisto de una pared que comprende un material semipermeable que no afecta adversamente al huésped o animal, es permeable 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, incluidas 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 externa son sustancialmente insolubles en los fluidos, no son tóxicos y no son erosionables.

15 Como materiales representativos para formar la pared semipermeable citaremos los homopolímeros semipermeables, copolímeros semipermeables y similares. En una realización, los materiales típicos son los ésteres de celulosa, monoésteres 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 comprendido entre más de 0 y 3. Por grado de sustitución se entiende el número medio de grupos hidroxilo originalmente presentes

20

25

1 en la unidad anhidroglocuosa que son reemplazados por un  
grupo sustituyente o convertidos en otro grupo. La unidad  
anhidroglucosa puede estar parcial o totalmente sustituida  
con grupos tales como acilo, alcanóilo, aroílo, alquilo,  
5 alquenilo, alcoxi, halógeno, carboalquilo, alquilcarbama-  
to, alquilcarbonato, alquilsulfonato, alquilsulfamato y  
grupos formadores de polímeros semipermeables o similares.

Los materiales semipermeables normalmente incluyen  
un miembro seleccionado entre el grupo formado por acila-  
10 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-  
lulosa, mono-, di- y tri-alquenilatos de celulosa, mono-,  
di- y tri-aróilatos de celulosa y similares. Son polímeros  
15 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  
contenido en acetato de 21 a 35 %; el triacetato de  
celulosa con un G.S. de 2 a 3 y un contenido en ace-  
20 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-  
tenido en acetilo de 1,5 a 7 % y un contenido en propio-  
25 nilo de 39 a 42 %; el acetato-propionato de celulosa con

1 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-butilato de celulosa  
5 y un contenido en butirilo de 34 a 39 %; el acetato-butiri-  
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  
10 un G.S. de 2,9 a 3 tales como trivalerato de celulosa,  
trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, triocta-  
noato de celulosa y tripropionato de celulosa; los diés-  
teres celulósicos con un G.S. de 2,2 a 2,6 tales como  
disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, diocta-  
15 ésteres celulósicos mixtos tales como acetato-valerato  
noato de celulosa, acetato-succinato de celulosa, propio-  
nato-succinato de celulosa, acetato-octanoato de celu-  
losa, valerato-palmitato de celulosa, acetato-heptanoato  
de celulosa y similares. Son conocidos polímeros semi-  
20 permeables en la patente estadounidense 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.

25 Otros polímeros semipermeables adicionales son el

1 acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa; acetato-etilcarbamato de celulosa; acetato-metilcarbamato de celulosa; dimetilaminoacetato de celulosa; poliamidas semipermeables; poliuretanos semipermeables; polisulfanos semipermeables; poliestirenos sulfonados semipermeables; polímeros selectivamente semipermeables entrecruzados formados por coprecipitación de un polianión y un polication como 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 semipermeables como los descritos por Loeb y Sourirajan en la patente estadounidense nº 3.133.132; derivados de poliestireno semipermeables; poli(estirenosulfonato sodico) semipermeable; cloruro de poli(vinilbenciltrimetil)amonio semipermeable; un polímero semipermeable que presenta una permeabilidad a los fluidos de  $10^{-1}$  a  $10^{-7}$  (cc.1000/cm<sup>2</sup>.h.atm), expresada por atmósfera de diferencia 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, Cleveland, Ohio.

25 Los materiales empleados para formar un elemento o capa interno expansible y esponjable y el tapón, son

1 materiales poliméricos puros o materiales poliméricos  
mezclados con agentes osmóticos que interaccionan con  
el agua o un fluido biológico, absorben el fluido y  
5 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-  
rica. En una realización preferida, los polímeros  
10 son geles poliméricos que pueden esponjarse o expansionarse  
hasta un grado muy alto, presentando habitualmen-  
te un aumento de volumen de 2 a 20 veces.  
Los polímeros hidrofílicos esponjables, también cono-  
cidos como osmopolímeros, pueden no estar entrecruza-  
15 dos o estar ligeramente entrecruzados. Los enlaces  
entrecruzados pueden ser covalentes o iónicos, tenien-  
do el polímero la capacidad de esponjarse en presencia  
del fluido y, cuando está entrecruzado, no se disuel-  
ve en el fluido. El polímero puede ser de origen vegetal,  
20 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-  
(vinilpirrolidona) con un peso molecular de 10.000 a  
360.000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; complejos  
25 de poli(electrolitos); alcohol polivinilo con bajo ace-

1           tato residual; una mezcla esponjable de agar y carboxime-  
tilcelulosa; una composición esponjable que comprende me-  
tilcelulosa mezclada con un agar escasamente entrecruzado;  
un copolímero esponjable en agua producido por dispersión  
5           de un copolímero finamente dividido de anhídrido maleico  
con estireno, etileno, propileno o isobutileno; un polí-  
mero esponjable en agua de N-vinil-lactamas y similares.

          Otros polímeros gelificables, embebedores y retene-  
dores de fluidos, útiles para formar el elemento propul-  
10           sor expansible hidrofílico son la pectina con un peso  
molecular comprendido entre 30.000 y 300.000; polisacá-  
ridos como agar, goma arábiga, goma de karaya, tragacanto,  
alginas y guar; el carboxipolímero ácido Carbopol<sup>(R)</sup> y  
sus sales; poliacrilamidas; polímeros de indeno-anhídrido  
15           maleico esponjables en agua; ácido poliacrílico Good-rite<sup>(R)</sup>  
con un peso molecular de 80.000 a 200.000; polímero de  
polióxido de etileno Poliox<sup>(R)</sup> con un peso molecular de  
100.000 a 5.000.000 o más; copolímeros de injerto de almi-  
dón; polímeros cambiadores polianiónicos y policatiónicos;  
20           copolímeros de almidón-poliacrilonitrilo. Polímeros de acri-  
lato Aqua-Keep<sup>(R)</sup> 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); zeína existente como prolamina; poli(etilen-  
25           glicol) con un peso molecular de 4000 a 100.000 y simila-  
res. En una realización preferida, la pared expansible es-

1           tá formada por polímeros y composiciones poliméricas que  
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  
5           Handbook of Common Polymers, por Scott y Roff, publicado  
por Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

          Los compuestos osmóticamente efectivos que pueden  
ser utilizados por sí solos o mezclados homogénea o hetero-  
généamente con el polímero esponjable, para formar un ele-  
10          mento propulsor, son los solutos osmóticamente efectivos que  
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  
15          son conocidos como osmagentes. Los osmagentes osmótica-  
mente efectivos útiles para los fines de esta invención  
incluyen compuestos sólidos seleccionados entre el grupo  
formado por sulfato magnésico, cloruro magnésico, cloruro  
sódico, cloruro de litio, sulfato potásico, sulfato sódico,  
20          manitol, urea, sorbitol, inositol, sacarosa, glucosa  
y similares. La presión osmótica en atmósferas, atm, de  
los osmagentes adecuados para la invención será superior  
a 0 atm, generalmente de 0 hasta 500 atm o más.

          El polímero expansible y esponjable, además de pro-  
25          porcionar la fuente propulsora para suministrar un agente

1           beneficioso desde el distribuidor, ejerce además la fun-  
ción de matriz de soporte de un soluto osmóticamente efec-  
tivo. El soluto osmótico puede ser homogénea o heterogénea-  
mente mezclado con el polímero para formar la pared expan-  
5           sible 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  
10           polímero y 80 a 10 % en peso de soluto osmótico, y una  
composición actualmente preferida que contiene de 35 a  
75 % en peso de polímero y de 65 a 25 % en peso de soluto  
osmótico.

          El término termosensible utilizado en esta inven-  
15           ción 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-  
paces de experimentar cambios en respuesta a la aplicación  
20           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-  
co-química de un vehículo portador de la composición de  
25           presentar las propiedades de un sólido o similares a las

1 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.  
El vehículo termosensible es sensible al calor y tiene la  
5 propiedad de fundirse, disolverse, experimentar disolu-  
ción, ablandarse o licuarse y con ello formar una compo-  
sición 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 termosensi-  
10 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  
15 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  
20 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-  
genado, 20 % de trioleato de sorbitano y 2,5 % de cera  
25 de abejas, 35-36°C; 72,5 % de aceite vegetal hidrogenado,

1 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-  
dos saturados e insaturados tales como palmítico, esteáric-  
5 co, oleico, linoleico, linolénico y araquidónico; tri-glicé-  
céridos 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-  
te hidrogenado, 35-39°C; un polímero de bloque de polioxi-  
10 alquileo 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  
y grasas endurecidas, 33-36°C; hexadienol y dietanoglicero-  
15 glicerilmonoestearato de lanolina hidratado, 38°C; mezclas  
eutécticas de mono-, di- y tri-glicéridos, 35-39°C;  
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  
20 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-  
ponificación de 220-230 y un punto de fusión de 37-39°C;  
un polialquilenglicol tal como polietilenglicol 1000, un  
polímero lineal de óxido de etileno, 38-41°C; polietilen-  
25 glicol 1500, con un punto de fusión de 38-41°C; monoesteara-

1 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 %  
de polietilenglicol 4000 y 30 % de polietilenglicol 400,  
5 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  
medio de almacenamiento de un agente beneficioso en una  
composición sólida a una temperatura de 20-33°C, mante-  
10 nimiento de un límite no miscible en la interfa-  
se con la composición esponjable y administración ...  
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  
15 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-  
la son materiales comerciales tales como gelatina,  
20 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-  
ción que comprende gelatina, glicerina, agua y dióxido  
de titanio; una composición que comprende gelatina, eri-  
25 trosina, óxido de hierro y dióxido de titanio; una compo-

1 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-  
milares.

5 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  
agentes beneficiosos incluyen algicidas, antioxidantes,  
10 purificadores del aire, biocidas, catalizadores,  
reactivos químicos, cosméticos, drogas, desinfectantes,  
fungicidas, alimentos, inhibidores de la fertilidad,  
promotores de la fertilidad, suplementos alimentarios,  
agentes fermentativos, germicidas, insecticidas, atenua-  
15 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-  
ciones que benefician al entorno, ambiente, hábitat y  
20 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 acom-  
pañan, el término "droga" incluye cualquier sustancia fisio-  
lógica o farmacológicamente activa que produzca un efecto  
25 local o sistémico en animales, que incluyen los mamíferos  
de sangre caliente, humanos y primates, aves, peces, ani-

1 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.  
5 El término farmacológico se refiere a variaciones en la  
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-  
10 nicas, drogas que son sólidas, drogas que son oleosas,  
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-  
15 gésicos, anti-inflamatorios, antimaláricos, agentes hormo-  
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  
20 puede ser de 0,05 ng a 20 g o más. Para aplicación médica,  
el distribuidor puede contener cantidades variables, por  
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  
25 utilizado dos veces a la semana, etc.

1           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  
5 de pared semipermeable. Otras técnicas actualmente preferi-  
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  
10 composición formadora de pared semipermeable hasta que  
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-  
15 crito en la patente estadounidense 2.799.241; J. Am.  
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-  
20 cal Sciences, por Remington, 14 edición, págs. 1626 a  
1678, 1970, publicada por Mack Publishing Co., Easton, PA.

Entre los disolventes ilustrativos adecuados para la  
manufactura de la pared semipermeable se encuentran disol-  
ventes inertes orgánicos e inorgánicos que no afectan adver-  
25 samente a los materiales, a la pared de la cápsula, al agen-

1 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,  
5 ésteres, éteres, hidrocarburos alifáticos, disolventes ha-  
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-  
10 tato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-buti-  
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,  
15 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  
20 y metanol y dicloruro de etileno y metanol. En general,  
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-  
25 tribuidor después de aplicar la pared semipermeable.

1           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-  
5           do mediante taladro mecánico o con laser o por erosión de  
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-  
10           tiene por lo menos un microporo. Una descripción detallada  
de orificios y de las dimensiones máximas y mínimas pre-  
feridas del orificio se encuentra en las patentes estado-  
unidenses 3.845.770 y 3.916.899.

DESCRIPCION DE EJEMPLOS DE LA INVENCION

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

EJEMPLO 1

25           Se prepara un distribuidor como sigue: en primer lugar,  
se coloca el cuerpo de una cápsula de dos piezas con la bo-  
ca hacia arriba y el extremo semiesférico de la cápsula se  
carga con una capa de composición expansible-esponjable. La

1 composición está constituida por 30 % en peso de cloruro sódico y 70 % en peso de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 3.000.000. Los ingredientes que forman la composición expansible se mezclan en una mezcladora comercial con aplicación de calor durante 20 minutos para formar una composición homogénea. La composición caliente se carga en el extremo semiesférico de la cápsula, formando una capa que ocupa alrededor de la cuarta parte de la cápsula. A continuación se ensambla el cuerpo de la cápsula con la tapa de la misma y se taladra un orificio de llenado a través de la tapa que comunica con el lumen de la cápsula montada. Después se hace pasar una formulación de droga termosensible a través del orificio de llenado hasta el lumen de la cápsula, llenando este último. Finalmente se aplica una pared semipermeable alrededor de la cápsula montada y se taladra un conducto de salida a través de la pared semipermeable que comunica con el orificio de llenado para administrar la formulación de droga desde el distribuidor.

20

#### EJEMPLO\_2

25

Se prepara un distribuidor como sigue: en primer lugar, se coloca el cuerpo de una cápsula de dos piezas con la boca abierta hacia arriba y el extremo semiesférico curvado de la cápsula se llena con una capa de 500 mg de poli(acrilamida Cyanamer<sup>(R)</sup>), un hidrogel de peso molecular

1 li(óxido de etileno) de calidad coagulante. A continuación  
se sumerge en agua la tapa de la cápsula hasta un par de  
milímetros y después la tapa se desliza sobre el extremo de  
la boca para cubrir la sección abierta del cuerpo de la cáps-  
5 sula. El agua hace que la tapa y el cuerpo de la cápsula queden  
firmemente unidos. A continuación se taladra a través del  
extremo de la tapa de la cápsula de gelatina montada un ori-  
ficio de salida de 50 mils (1,3 mm). Después se cargan 9,9  
g de una formulación de droga termosensible, constituida  
10 por una suspensión al 15 % de teofilina con 8 % de Cabosil (R)  
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  
15 cápsula. La formulación de droga termosensible se pone tam-  
bién en contacto con la pared interna de gelatina de la cáps-  
sula. A continuación, la cápsula montada con la dosis adecua-  
da en su interior se recubre con una pared circundante de  
acetato-butirato de celulosa que contiene 10 % de polieti-  
20 lenglicol 400. La pared semipermeable se aplica en una ban-  
deja Hi-coater. El disolvente utilizado para formar la pared  
está constituido esencialmente por 95 partes en peso de clo-  
ruro de metileno y 5 partes en peso de metanol. Se aplica a  
la superficie externa de la cápsula una pared de 12 mils  
25 (0,03 mm) de espesor de acetato-butirato de celulosa.

1 200.000 aproximadamente. A continuación el cuerpo de la  
cápsula se tapa con la tapa de la cápsula. Después se for-  
ma una pared semipermeable alrededor de la cápsula montada.  
La pared semipermeable se forma mezclando 85 g de acetato  
5 de celulosa, con un contenido en acetilo del 39,8 %, con  
200 ml de cloruro de metileno y 200 ml de metanol, y recu-  
briendo por pulverización la cápsula montada en una máqui-  
na de suspensión en aire hasta que la cápsula queda rodea-  
da por una pared semipermeable de 0,25 mm de espesor... Se  
10 seca la cápsula y a través de la pared semipermeable y la  
pared de la cápsula se taladra con laser un conducto de  
1,0 mm que comunica con el lumen de la cápsula. A continua-  
ción se calienta y licúa una mezcla entérica termosensible  
de 77 % de grasa neutra con un punto de fusión de 35-37°C  
15 y 19,5 % de parafina con un punto de fusión de 52°C y se  
agrega 3,5 % de ácido acetilsalicílico. Después la mezcla  
caliente se enfría a unos 40°C, se inyecta a través del conducto,  
en el lumen de la cápsula y el distribuidor se enfría a  
la temperatura ambiente.

### 20 EJEMPLO 3

Se manufactura un distribuidor para administrar  
una formulación de agente beneficioso como sigue: en pri-  
mer lugar, el extremo semiesférico de una cápsula de gela-  
tina se llena con 3,25 g de una composición fundida consti-  
25 tuida esencialmente por 30 % de cloruro sódico y 70 % de po-

1            Como ejemplo práctico de uso, se va a describir se-  
guidamente el método para administrar una droga beneficiosa  
a velocidad controlada al conducto vaginal o al conducto  
ano-rectal de un animal de sangre caliente, utilizando el  
5            dispositivo distribuidor de la invención, y cuyo método con-  
siste en: (A) introducir en el conducto un distribuidor, cons-  
tituido por: (1) una pared externa formada por una composi-  
ción polimérica semipermeable, permeable al paso de flúidos  
y sustancialmente impermeable al paso de la droga; una pa-  
10            red (2) que circunda a la cápsula que contiene una capa de  
una formulación de droga beneficiosa en el compartimiento,  
constituída por una dosis unidad de droga para llevar a ca-  
bo un programa terapéutico, en un vehículo termosensible  
que funde a la temperatura corporal y constituye el medio de  
15            transporte de la droga desde el distribuidor; (3) una capa  
de un hidrogel expansible en el interior de la cápsula, es-  
tando 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 com-  
20            posición termosensible de la droga; (B) embeber el fluido  
a través de la pared semipermeable a una velocidad determina-  
da por la permeabilidad de la pared semipermeable y por el  
gradiente de presión osmótica a través de la pared semiper-  
meable, con lo que la capa de hidrogel se expansiona y es-  
25            ponja; (C) fundir la formulación de droga para formar una

1 formulación fluída y (D) administrar la formulación de dro-  
ga beneficiosa desde el compartimiento mediante la expan-  
sión continua de la capa contra la formulación fundida,  
obligando a la formulación a ser administrada en cantidad  
5 terapéuticamente efectiva a través del orificio a una velo-  
cidad controlada hasta el conducto para producir el efecto  
médico deseado durante un periodo prolongado de tiempo, des-  
de 1 hora a varios meses, preferiblemente desde 1 hora a 24  
horas. Es ilustrativa de una droga que puede ser administra-  
10 da utilizando este distribuidor el estrógeno conjugado dis-  
pensado en una formulación que contiene 0,875 mg de estró-  
genos conjugados en una base termosensible.

Como en la memoria se ha descrito una realización  
preferida de la invención, debe entenderse que pueden intro-  
15 ducirse variaciones y modificaciones de acuerdo con los prin-  
cipios inventivos descritos sin apartarse del espíritu de la  
invención.

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

20 REIVINDICACIONES

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

25 (a) una cápsula en la que se define un lumen o  
espacio interno;

1 (b) una formulación de agente beneficioso termosensible que se encuentra en forma sólida hasta 32°C y funde a una temperatura superior a 32°, contenida en el lumen o espacio interno de la cápsula;

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

10 (d) una pared que circunda a la cápsula, estando formada la pared por lo menos en parte por una composición semipermeable que es permeable al paso del fluido y sustancialmente impermeable al paso del agente beneficioso, y

15 (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.

20 2. Un distribuidor para administrar a velocidad controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la cápsula comprende un cuerpo y una tapa coincidentes telescópicamente y unidas para definir el lumen o espacio interno.

25 3. Un distribuidor para administrar a velocidad controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la cápsula es de una sola pieza con un compartimento interno.

1                   4. 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 hidrofílica comprende un hidrogel y un so-  
5                   luto osmóticamente efectivo.

                  5. 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 hidrofílica comprende poli(óxido de etileno),  
10                   ácido poliacrílico y sus sales, polietilenglicol y, opcio-  
nalmente, un soluto osmóticamente efectivo.

                  6. Un distribuidor para administrar a velocidad  
controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno  
de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la  
15                   composición de la pared semipermeable está formada por un  
miembro seleccionado entre el grupo formado por ésteres de ce-  
lulosa, diésteres de celulosa, éteres de celulosa, ésteres-  
éteres de celulosa, acilatos de celulosa, diacilatos de ce-  
lulosa, triacilatos de celulosa, acetato de celulosa, diace-  
20                   tato de celulosa, triacetato de celulosa 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  
25                   composición termosensible comprende un miembro seleccionado

1           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  
          de óxido de propileno y óxido de etileno y un polímero de  
5           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  
          lumen aloja una capa de formulación de agente beneficioso  
10           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  
          lumen aloja una capa de la composición hidrofílica.

15           10. Un distribuidor para administrar a velocidad  
          controlada un agente beneficioso termosensible a un entorno  
          de uso, según la reivindicación 1, caracterizado porque la  
          cápsula es una cápsula de gelatina.

          11. Se reivindica por último como objeto sobre el  
20           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.

25

-----

1

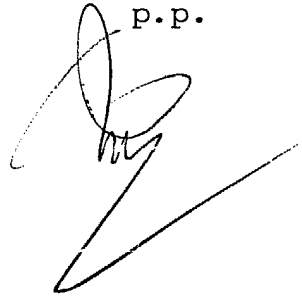
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y nueve páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

5

Madrid, 21 marzo 1.985

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

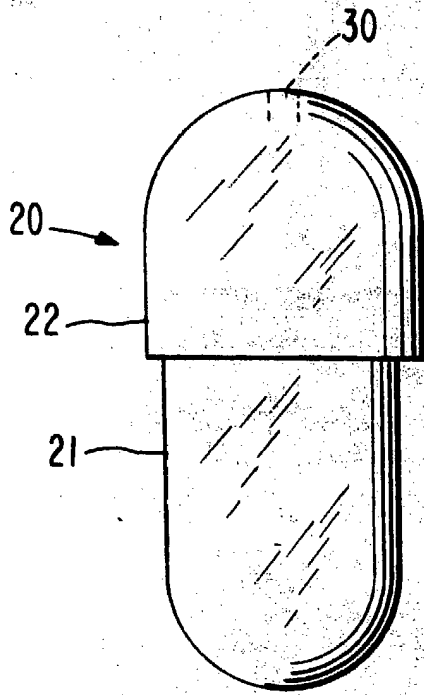


FIG. 1

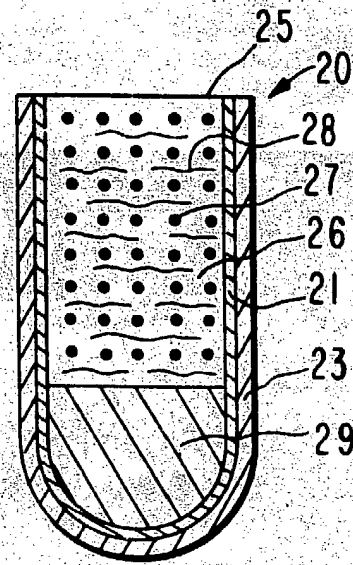


FIG. 2

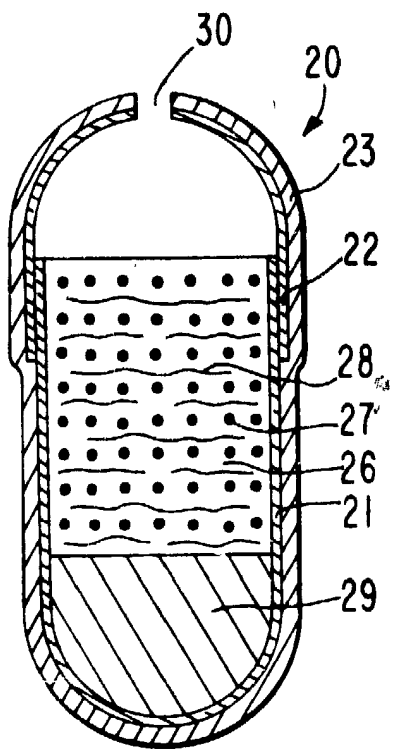


FIG. 3

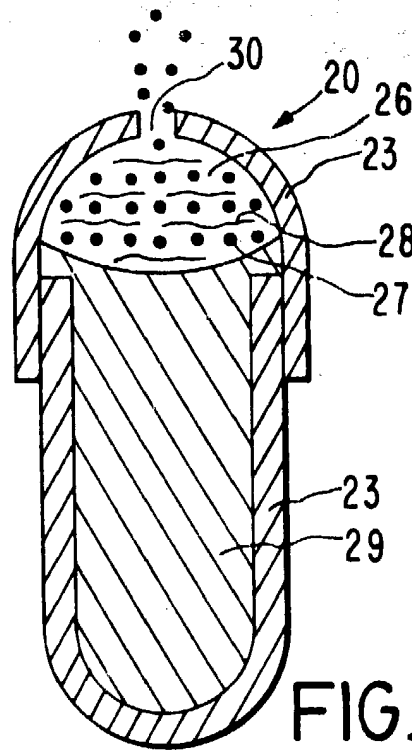
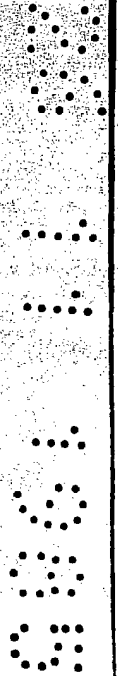


FIG. 4



ALZA CORPORATION  
2000 ALZA DRIVE  
SAN JOSE, CALIF. 95128  
TEL: 415/941-1000  
FAX: 415/941-1001

