

AÑO 1958

Expediente núm.



246485

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

*a favor de*

Dr. med. FRIEDRICH MEYER., de nacionalidad  
alemana domiciliado en Hamburg-Wilhelmsburg (Alemania)  
calle de Schönenfelder núm. 20

*por:*

«PROCEDIMIENTO, CON SU APARATO CORRESPONDIENTE, PARA LA  
ADMINISTRACION DE CANTIDADES DOSIFICADAS DE SUBSTANCIA ACTI-  
VA PARA LA RESORCION PERCUTANEA»,

Nº 11353

Agente Sr. JAI ME ISERN MIRALLES.



2 464 85

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO, CON SU APARATO CORRESPONDIENTE, PARA LA ADMINISTRACIÓN DE CANTIDADES DOSIFICADAS DE SUBSTANCIA ACTIVA PARA LA RESORCIÓN PERCUTÁNEA", a favor del Dr. med. FRIEDRICH MEYER, de nacionalidad alemana, residente en HAMBURG-WILHELMSBURG (Alemania), Schönerfelder Str. No. 20.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un agregado y a un procedimiento para la administración de cantidades de sustancia activa dosificadas para la resorción percutánea. La aplicación de ungüentos, linimentos o polvos que contienen sustancia activa, o exentos de sustancia activa, a la piel externa, es conocida desde hace mucho tiempo en la práctica médica y en la cosmética. Puede tener la finalidad de provocar en el sitio de aplicación efectos determinados, por ejemplo una desinfección local, o puede haber la intención de lograr acciones de resorción a distancia en el organismo, como vg. en la antigua cura

10.



2 464 85

de pomada mercurial gris en el tratamiento de la lúes.

- Para la primera de ambas posibilidades se puede citar numerosos ejemplos, en cambio, para la segunda, solamente pocos. La causa de ello es que aunque resulte fácilmente posible aplicar una cantidad determinada de un líquido, de un polvo, de un unguento o de una jalea, sobre la piel, no obstante, las más de las veces no se puede comprobar la cantidad de los mismos que llega al organismo en virtud de la resorción, o penetra sólo superficialmente en la piel, o se evapora, o queda remanente sobre la piel como resto que no ha penetrado. Así es que, hasta el presente, no era posible regular la resorción percutánea de una substancia, es decir, llevar la cantidad resorbida a una determinada relación con la aplicación, o bien dosificarla exactamente. Ejemplos conocidos de resorción percutánea incontrolada son las pomadas que contienen ácido salicílico que han conducido ya a serias intoxicaciones, en parte mortales. En otros pocos casos, la administración percutánea de substancias activas de relativa inocuidad toxicológica ya ha dado resultados más o menos buenos, como por ejemplo en el tratamiento con preparaciones hormonales.

- Resumiendo, hay que decir que la ausencia de una posibilidad de dosificación exacta sólo ha conseguido una entrada insignificante en la práctica médica de los métodos conocidos y practicados hasta el presente de la administración de substancias terapéuticamente activas a través de la piel con la finalidad de una acción resorbente sobre el organismo. El hecho de que a pesar de ello existe una urgente necesidad de un procedimiento de esta naturaleza y de dispositivos para llevar a cabo este procedimiento, lo demuestra el sinnúmero de los trabajos que están presentes en la literatura sobre la permeabilidad

2 464 85



- cutánea, tal como ha sido ampliamente expuesta por uno de los mejores conocedores en este terreno, por E. BÜRGI: "Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte", Berlín 1942. De la misma manera de los trabajos más recientes resultan inequívocamente dos cosas, por ejemplo por HADGRAFT G. y F. SOMMERS: J. Pharm. Pharmacol. 6 , 1944 (1954) y G. HADGRAFT, F. SOMMERS y H.S. WILLIAMS: J. Pharm. Pharmacol. 8 , 1027 (1956), así como por GEMMELL y MORRISON: J. Pharm. Pharmacol. 9 , 641 (1957):
5. 1) La amplia función protectora y defensiva de la piel humana contra las influencias químicas exteriores.
  10. 2) El gran interés, asimismo práctico, en una administración percutánea de sustancias terapéuticamente activas. (véase al efecto también v.CZETSCH-LINDENWALD y SCHMIDT-LA BAUME, 1950, Heidelberg: "Salben, Puder, Externa, die äusseren Heilmittel der Medizin", tercera edición, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1950), siempre que se pueda lograr una resorción y dosificabilidad definida, lo más completa posible.
  15. Ahora bien, se ha encontrado un nuevo procedimiento, a
  20. continuación descrito más detenidamente, para la administración de sustancias, preferentemente de acción terapéutica a través de la piel, que hace posible un número de progresos esenciales:
  25. 1) Sustancias activas que normalmente no son absorbidas, o lo son sólo en trazas; por la piel, pueden ser llevadas en virtud del mismo a la resorción.
  - 2) La resorción percutánea de sustancias activas que normalmente proceden de composiciones usuales, por ejemplo de ungüentos, jaleas o soluciones, penetran a través de la piel sólo en cantidades reducidas, o paulatinamente

2 464 85



(por ejemplo ácido salicílico, yodo u hormonas), es decisivamente fomentada o acelerada.

3) La resorción percutánea se hace regulable pudiendo ser ajustada de tal modo que tiene lugar prácticamente por completo.

5.

4) La resorción percutánea de las sustancias activas se hace dosificable de modo exacto.

Estos progresos permiten equiparar la administración percutánea de sustancias activas con la administración parenteral (mediante inyección), por lo demás usual, en muchos casos como forma particular que tiene los mismos derechos. Como es natural, no puede reemplazar todas las formas de inyección, vg. no la intravenosa, si es necesario que se presente un efecto inmediato; además, tampoco la inyección en el espacio de los líquidos del sistema nervioso central, pero aventaja a las formas usuales de la inyección (subcutánea, intracutánea, intramuscular o intravenosa) las ventajas siguientes:

10.

- a) Reducida molestia del paciente, puesto que queda suprimido el dolor de la punción,
- b) menor riesgo de infección,
- c) manejo más cómodo para el médico, porque queda suprimida la esterilización de la jeringa y de la cánula.

20.

El nuevo procedimiento, además, ofrece la ventaja particular de la administración cautelosa, cómoda y a la vez segura, incluso de tales sustancias activas que en la administración oral son destruídas parcial o totalmente en el conducto gastrointestinal, o que por otras razones no llegan, no llegan bastante rápidamente, o no llegan completamente a la resorción, vg. curare, estrofantina, convalatoxina, adrenalina, acetilcolina, o las que son mal toleradas por ingestión oral, como por ejemplo algu-

25.

30.

2 464 85



nos extractos de drogas que contienen saponina. Además, hace posible, variar dentro de amplios límites la rapidez de resorción, lo cual no ocurre en la misma medida en la administración enteral (por el conducto gastrointestinal), ni por la parenteral (vg. por inyección).

5.

El principio del nuevo procedimiento, de ofrecer al organismo cantidades dosificadas de sustancias activas de tal manera que pueden ser llevadas a la resorción percutáneamente, consiste en aplicar, primero, una cantidad dosificada según vo-

10.

lumen o peso, prevista para la resorción, de una sustancia activa (por ejemplo 0.1 mg de g- o k-estrofantina) en forma sólida o líquida (vg. 0.04 cc de una solución alcohólica al 0.25% de g-estrofantina) a un soporte de sustancia activa a base de ma-

15.

terial apto para absorber, por ejemplo consistente en papel, celulosa, seda, lino o tejido de Perlon, llevándola juntamente con éste a la piel. Es cubierto por una capa de separación, no apta para absorber, impermeable, de aproximadamente idéntica dimen-

20.

sión superficial, que consiste por ejemplo en una hoja de 0.1 a 0.5 mm de grosor, por ejemplo de goma, papel encerado, o materia artificial, vg. cloruro de polivinilo. Esta capa de separación puede estar provista de uno o varios orificios que tienen la finalidad de alojar las mechas descritas más adelante. Entonces se coloca sobre la capa de separación impermeable una capa ulterior,

25.

llamado depósito que sirve para el alojamiento del disolvente indicado más adelante, a base de material fibroso apto para absorber, vg. consistente en algodón, papel, celulosa, lino, seda o tejido de Perlon. Este depósito presenta aproximadamente la misma dimensión superficial que el soporte, pero es más grueso que éste (por ejemplo unos cuantos mm), para que tenga suficien-

30.

te capacidad de cabida para el alojamiento de vg. 0.5 a unos

2 464 85



- cuantos cc de un disolvente, o de una mezcla de disolventes (véase más adelante) exentos de substancia activa, apropiados. Estos disolventes tienen la función de una "vía de deslizamiento", es decir llevan las substancias activas a la resorción a través de la piel. Sueltan del soporte de substancia activa la substancia activa y penetran juntamente con ésta en la piel. Por esta razón son llamados a continuación "substancias transportadoras", o "vehículos". Los vehículos afluyen desde el depósito al soporte de substancia activa a través de una o varias mechas que consisten en un material apto para absorber, por ejemplo papel, lana, algodón, celulosa, seda, lino o Perlon. Las mechas pueden ser filiformes (vg. hilo de lana), o presentar forma de cinta (vg. tiras de papel). Por lo tanto comunican el depósito con el soporte. Su sección transversal es dimensionada de modo que pueda seguir afluyendo por lo menos tanta substancia transportadora, cuanta es acogida desde el soporte (incluso la substancia activa entretanto disuelta en el vehículo) por la piel. Con una superficie cutánea resorbente grande, por ejemplo con una dimensión superficial del soporte de 40 cm<sup>2</sup>, la sección transversal de una de las mechas o la sección transversal total de todas las mechas utilizadas, ha de ser, por lo tanto, de modo correspondiente más grande que con una superficie relativamente pequeña del soporte (vg. 4 cm<sup>2</sup>). Ahora bien, las mechas pueden ser conducidas, ya sea alrededor de la capa de separación (en este caso no perforada), ya sea a través de pequeños orificios en la capa de separación hacia el soporte.

El dispositivo para llevar a cabo este modo operatorio está ilustrado en un ejemplo de realización en la fig. 2.

Significan:

30. 1. Capa adhesiva adherente, vg. tira de emplasto adhesivo.

2 464 85



2. Recubrimiento a base de material no apto para absorber, flexible o rígido, vg. consistente en hoja de materia artificial (cloruro de polivinilo), laca, goma o vidrio.
3. Capa de separación a base de material no apto para absorber flexible o fijo, perforada o no perforada, vg. consistente en hoja de goma o de materia artificial (cloruro de polivinilo), papel encerado, o vidrio.
5. 4. Soporte de substancia activa a base de material apto para absorber, vg. consistente en papel, lino, seda, celulosa o tejido de Perlon. Dimensión de superficie vg. 4 cm<sup>2</sup>. Grosor vg. 0.2 mm.
10. 5. Mecha(s) a base de material apto para absorber, vg. consistente en papel, lana, algodón, celulosa, seda, lino, algodón o Perlon. Comunicación filiforme o en forma de cinta entre el soporte de substancia activa (4) y el depósito (6).
20. 6. Depósito a base de material apto para absorber, vg. consistente en algodón, papel, celulosa, seda, lino o tejido de Perlon.
20. 7. Capa protectora a quitar antes del uso, o superficie cutánea.

25. Por la fig. 2 se aprecia que el depósito es rematado convenientemente hacia arriba y hacia el exterior mediante un recubrimiento flexible o rígido, impermeable, vg. consistente en una hoja de material artificial o de goma, laca o vidrio, para impedir la evaporación de la substancia transportadora del depósito. Las piezas individuales descritas (soporte, capa de separación, depósito, mechas y recubrimiento) son reunidas convenientemente en un agregado dispuesto para el uso. La forma y dimensiones de todas las piezas individuales pueden variar según

30. la necesidad y la finalidad de aplicación de cada caso. Por ejemplo



2 464 85

- plo para la administración de estrofantina, cuyas dosis individuales normales son pequeñísimas, quedando situadas para el hombre entre 0.1 y 0.2 mg, se utilizará un soporte de superficie pequeña de vg. 4 cm<sup>2</sup>. Como mechas entran en consideración para este caso dos tiras de papel de unos 2 cm de ancho que son conducidas alrededor de la capa de separación. Como depósito se presta para este caso una capa de algodón del tamaño de 4 cm<sup>2</sup> y de 1-2 mm de grosor con una capacidad para aproximadamente 0.5 a 1 cc de sustancia transportadora.
- 5.
10. Para la aplicación del agregado descrito (por el médico, el personal de asistencia o el paciente) se saca de un envase A una determinada cantidad de sustancia activa o de solución de sustancia activa, aplicándola al soporte marcado particularmente, vg. por coloración. Entonces se lleva una cantidad, prescrita en las instrucciones para el uso, de sustancia transportadora desde un envase B al depósito igualmente marcado. A continuación el agregado es aplicado a la piel y fijado vg. mediante venda, una tira de emplasto, o una hoja adhesiva. El agregado también puede consistir en una forma de realización tal en la
- 15.
20. que el soporte ya está cargado con la dosis de sustancia activa que se necesita, de manera que el usuario sólo ha de llevar la sustancia transportadora suministrada simultáneamente (del envase B, vg. frasco con pipeta cuentagotas) en la cantidad prescrita al depósito, antes o después de fijar el agregado en la piel. Además puede estar provisto de un dispositivo que sirve para la fijación del agregado en la piel, vg. de una capa adhesiva. En este caso el soporte (con sustancia activa) y la capa adhesiva están convenientemente protegidos de ensuciamiento mediante una capa protectora común que es separada antes de la
- 25.
30. aplicación.



2 464 85

- Para el usuario es particularmente valiosa una disposición, dispuesta para el uso, del agregado con arreglo a la invención según la fig. 3, en la que tanto el soporte de sustancia activa está provisto ya de sustancia activa, como también el depósito lo está del líquido transportador. Esto se hace posible, debido a que una capa de bloqueo 8 impermeable, situada entre el depósito 6 y la zona de mechas 5, vg. consistente en una hoja a base de cloruro de polivinilo, impide, antes de tomar en uso, la difusión del líquido transportador a través de las mechas, o bien la disolución de la sustancia activa, o de las sustancias activas en el soporte de sustancia activa. Solamente después de la colocación del agregado a la piel la capa de bloqueo es quitada, vg. retirándola lateralmente, o rompiéndola, después de lo cual las mechas entran en contacto con el depósito 6, o bien con el líquido transportador, conduciendo el líquido transportador en el soporte de sustancia activa, iniciando en virtud de ello el funcionamiento del agregado del modo descrito.

Como sustancias transportadoras (vehículos) son utilizadas sustancias líquidas que satisfacen las presuposiciones siguientes:

1. Suficiente aptitud resorbente a través de la piel intacta.
2. Suficiente aptitud disolvente para la sustancia activa a llevar a resorción,
3. No presentar ningún inconveniente toxicológico para la piel o el organismo total.

Resultan particularmente apropiados:

- a) alcoholes mono- y polivalentes, primarios, secundarios o terciarios, alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, con un total de 2 a 10 átomos de carbono, vg. hexanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, butandiol (1,2), gli-



2 464 85

cerina, alcohol amílico secundario o terciario, 3-hexanol-1.

5. b) hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, con 5-12 átomos de carbono, por ejemplo n-hexanol, n-hexano (1), ciclohexano, etilbenceno,
- c) aldehidos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, o cetonas, con 4 a 10 átomos de carbono, vg. heptilaldehido, ciclohexanona, benzaldehido,
10. d) ésteres alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, con 4 a 10 átomos de carbono, vg. acetato de l-amilo, propionato de bencilo.
- e) aceites etéreos o sus sustancias intrínsecas, por ejemplo Oleum Eucalypti, Oleum Rutae, aceite de cumina, limoneno, timol, l-pineno, carvona, fenchona.
15. f) hidrocarburos halogenados alifáticos o cicloalifáticos con 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo bromuro de n-hexilo, cloruro de n-hexilo, cloruro de ciclohexilo.
20. Los compuestos de bajo peso molecular de este grupo, por ejemplo dibromoetano, tricloroetileno, son menos apropiados debido a su reducida tolerancia, si bien entran en cuenta como adiciones en mezclas.
- g) las mezclas de las sustancias relacionadas bajo a-f.

EJEMPLO 1.

25. A un soporte de sustancia activa (correspondiente a la fig. 2) consistente en un tejido de seda de 2 cm<sup>2</sup> de tamaño superficial es aplicada una solución de 0.02 mg de eserina (base) disuelta en 10.02 cc de alcohol etílico. Este soporte de sustancia activa está cubierto de una capa de separación consistente en una hoja con perforación triple de 0.2 mm de grosor a base de cloruro de polivinilo. Encima de la misma se encuentra un de-

30.

2 464 85



5. depósito consistente en una capa de celulosa de 3 mm de grosor que está comunicada con el soporte mediante tres mechas (hilos de seda de 0.3 mm de grosor) a través de los orificios de la capa de separación. El depósito está provisto de 0.3 cc de una mezcla que sirve de líquido transportador a base de alcohol amílico, n-hexanol y ciclohexano en la proporción de 10:25:65. Tres de estos agregados son fijados en la piel del vientre, rasurada, de tres ratones machos con un peso corporal de 18 a 20 g con ayuda de la tira de emplasto usual. Dentro de 30 minutos después de la aplicación la resorción de eserina fue apreciable por el conocido efecto eserínico en la musculatura estriada: Con irritación periódica de la musculatura masticadora (Musc. masseter) mediante impulsos rectangulares constantes de corriente eléctrica de 1/2 Hz, 2.5 mseg. y 8 mA se llegó a un aumento de los movimientos masticadores (respecto del método ver F. EICHHOLTZ, R. HOTOVY y H. ERDNISS; Arch. int. pharmacodyn. 80, 62 (1949)). Media hora después de haberse presentado el efecto eserínico los agregados fueron retirados y examinados con respecto a restos no resorbidos, los soportes de substancia activa (Método según F. MEYER "Arzneimittelforschung", 1, 165 (1951)). A pesar de la sensibilidad del método de verificación químico ya no se podía comprobar la presencia de eserina.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Para la comparación se aplicó a dos grupos de otros 3 ratones cada uno 0.5 g de una pomada de eserina al 1% a la piel de vientre rasurada (superficie 4 cm<sup>2</sup>), utilizando al efecto para tres animales Unguentum molle (DAB 6, Deutsches Arzneibuch, 6 edición, reimpresión 1947, Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Verlage GmbH., Berlin), consistente en una parte de vaselina amarilla y lanolina cada vez, para los restantes tres animales Unguentum cereum (DAB 6), consistente en 7 partes de aceite de cacahuates y 3 partes de cera amarilla como excipiente de pomada. Con una duración de observación de dos horas no se pudo re-
- 30.

2 464 85



gistrar en ninguno de los 6 animales un efecto eserínico. Por consiguiente, no se había realizado una resorción, a pesar de haberse administrado 250 veces la cantidad de eserina.

E J E M P L O 2.

5. A tres cobayas con un peso corporal de 350-400 g les son aplicados según el ejemplo 1, sobre la piel de vientre rasurada 0.1 mg de g-estrofantina disuelta en 0.04 cc de etanol, con ayuda de un soporte de tamaño de 4 cm<sup>2</sup> a base de papel de filtro. La capa de separación, igualmente de 4 cm<sup>2</sup> de superficie, consistente en una hoja de 0.1 mm de grosor a base de cloruro de polivinilo, presenta perforaciones en 8 sitios. A través de estos orificios del diámetro de 0.3 mm había pasados 8 hilos de seda de 0.3 mm de grosor que establece la comunicación de mecha entre el depósito y el soporte. Como depósito
10. sirve una capa de celulosa del tamaño de 4 cm<sup>2</sup> y de un grosor de 0.5 cm provista de 1 cc del líquido transportador consistente en ciclohexano, etilglicol, hexanol y ciclohexano en la proporción de 10:10:50:30. El recubrimiento hacia el exterior se efectúa mediante una hoja flexible de cloruro de polivinilo del tamaño de 9 cm<sup>2</sup>, la fijación en la piel de vientre por una
15. venda de gasa.

- 30-45 minutos después de la aplicación, en los tres animales se presentaron los típicos síntomas de intoxicación reversibles (temblor muscular, espasmos, perjuicios respiratorios). Al cabo de 50 minutos son sacados los agregados y examinados con respecto a restos no resorbidos, los soportes, con ayuda de la reacción cromática descrita por KEDDE (citada según J.E. BUSH y D.A.H. TAYLOR, Biochem. J. 52, 643 (1952)) mediante ácido 3,5-dinitrobenzoico en lejía potásica metanólica.
25. Al efecto resulta una coloración rosada débilmente positi-
- 30.



2 464 85

va que indica sólo trazas (unos 0.005 - 0.015 mg) distribuida de modo aproximadamente uniforme sobre todo el soporte. La misma dosis de 0.1 mg de g-estrofantina, incluso de 1 mg de estrofantina en administración oral o en forma de un unguento con aplicación cutánea queda sin efecto apreciable.

5.

E J E M P L O 3.

Tres cobayos con un peso corporal de entre 380 g y 400 g reciben aplicación de 0.1 mg de g-estrofantina con ayuda de un agregado listo para el uso sobre la piel del vientre rasurada. El soporte de sustancia activa y las dos mechas consisten en una tira de papel de filtro de 2 cm de ancho, 6 cm de largo (SCHLEICHER & SCHUELL No. 2043 b). Una superficie de dos veces 2 cm - 4 cm<sup>2</sup> en el centro de esta tira sirve de soporte de sustancia activa, estando provisto de 0.1 mg de g-estrofantina, disuelta en 0.04 cc de etanol. Ambos extremos de la tira (igualmente 2 cm cada uno) sirven como mechas en forma de cinta, estando conducidas alrededor de una capa de separación del tamaño superficial de 4 cm<sup>2</sup>, consistente en una hoja de 0.1 mm de grosor, no perforada, de cloruro de polivinilo (compárese la fig. 3).

10.

15.

20.

Como depósito sirve una capa de 3 mm de grosor del tamaño de 4 cm<sup>2</sup> de algodón prensado prevista como en el ejemplo 2, de 1 cc del líquido transportador ahí indicado. El recubrimiento hacia el exterior consiste en una hoja de cloruro de polivinilo flexible de 9 cm<sup>2</sup>, cuyo borde en la cara inferior está untado de esparadrapo adhesivo (compárese la fig. 3, capa adhesiva), sirviendo para la fijación del agregado sobre la piel. Entre el depósito y la zona de mechas se encuentra una capa de bloqueo fijamente unida en el borde con el recubrimiento exterior, rematando por lo tanto el depósito (compárese la fig. 3) a base de cloruro de polivinilo que es rota antes de

25.

30.



2 464 85

hacer uso del agregado, es decir, al principio del ensayo.

5. Dentro de 45 minutos después de la aplicación se presentan en los tres animales los mismos fenómenos de intoxicación reversibles ya descritos en el ejemplo 2. Únicamente en el examen de residuo según KEDDE resulta una diferencia en tanto que los restos no resorbidos todavía se encuentran en el centro del soporte en una banda de 2-3 mm de ancho, no definitivamente limitada. Este hallazgo prueba de modo irrecusable el funcionamiento de las mechas, pues éstas están conducidas alrededor de la capa de separación, dejando por lo tanto seguir afluyendo el líquido transportador desde dos costados, es decir desde el exterior.

E J E M P L O 4.

15. A dos grupos de tres cobayas cada uno se aplica bajo las condiciones descritas en el ejemplo 3, en un agregado dispuesto para el uso otra vez, 0.1 g de g-estrofantina a la piel de vientre rasurada, si bien con la diferencia de que no se ha cargado en el depósito la mezcla utilizada en los ejemplos 2 y 3 de ciclohexanona, glicol de etilo, n-hexanol y ciclohexano en la proporción de 10:10:50:30 como líquido transportador, si no en vez de ello el mismo volumen de otras dos mezclas.

20. En el caso del primer grupo de tres animales, se trata de una mezcla de los mismos líquidos, si bien en la proporción de 5:15:70:10, en el caso del segundo grupo de tres cobayas de una mezcla de etilglicol y n-hexanol en la proporción de 70:30

25. En contraposición a los ensayos descritos en los ejemplos 2 y 3 en los que dentro de 45 minutos después de la aplicación indicaban los fenómenos de intoxicación característicos para la estrofantina, que la resorción percutánea se había presentado, en el primer grupo de 3 animales (líquido transportador ciclohexanona, etilglicol, n-hexanol, ciclohexano en la
- 30.

2 464 85



proporción de 5:15:70:10) no se llegó a los síntomas indicados sino al cabo de tres horas después de la administración. En el segundo grupo (líquido transportador etilglicol y n-hexanol en la proporción de 70:30) se dejó el agregado durante 20 horas sobre la piel sin que se hagan apreciables los fenómenos de intoxicación más insignificantes. Una vez transcurrida esta duración de observación de aproximadamente un día fueron sacados los tres agregados y examinados los soportes de substancia activa respecto de restos no resorbidos. La prueba química según KEDDE, no obstante, quedó negativa, la totalidad de la cantidad aplicada había quedado resorbida (muy despacio).

De estos hallazgos resulta que la velocidad de la resorción percutánea según el nuevo procedimiento es variable dentro de vastos límites mediante modificación del líquido transportador.

E J E M P L O 5.

Para muchas finalidades es importante comprobar que la cantidad aplicada de la materia terapéuticamente activa llegue totalmente a la circulación sanguínea, es decir que no quede parcialmente en las capas cutáneas superficiales. Si esto tuviese lugar, entonces la substancia activa, por ejemplo la estrofantina, se substraería al examen de residuo en el soporte de substancia activa, aunque no sea resorbida cuantitativamente en la circulación (más allá de la barrera cutánea). El modo de proceder en el ensayo siguiente enseña que una cantidad dosificada de g-estrofantina es llevada cuantitativamente a resorción por la vía percutánea, según el nuevo procedimiento. Al efecto se parte del hecho de que pequeñas dosis terapéuticamente usuales, vg. de 0.1 mg, no pueden ser comprobadas con seguridad con ayuda de métodos químicos en la sangre, en los



246485

5. excrementos o en los órganos. Más bien puede tener lugar la comprobación sólo biológicamente aplicando, primero, a la piel una determinada cantidad de g-estrofantina, por ejemplo la mitad de la dosis mortal con infusión intravenosa. En el caso de su resorción total en la infusión intravenosa posterior la cantidad restante necesaria para matar estos animales será otra vez la mitad de la dosis, mortal sin este previo tratamiento.
10. Por esta razón se averiguó primero en 15 cobayas (narcosis de uretano, 2 g/kg de peso coporal) la cantidad mortal con la infusión intravenosa de la carga de g-estrofantina utilizada. Con una velocidad de infusión de 0.0047 mg/minuto fue de 0.31 x 0.048 mg/kg de peso corporal. Diez animales ulteriores, narcotizados igualmente con uretano, obtuvieron la mitad de esta dosis mortal, o sea 0.15 mg de g-estrofantina por kg de peso corporal mediante un soporte del tamaño de 4 cm<sup>2</sup> según el ejemplo 3 aplicada sobre la piel. Bajo las condiciones de ensayo del ejemplo 3 resorbieron la substancia activa durante 90 minutos. Seguidamente se efectúa la "carga complementaria" mediante infusión intravenosa. La cantidad restante necesaria para matar a los animales, es 0.18 ± 0.08 mg/kg de peso corporal de manera que la suma de la cantidad resorbida por la vía percutánea (0.15 mg/kg) y el consumo de la administración subsiguiente intravenosa (0.18 ± 0.08 mg/kg) da otra vez la misma dosis total mortal de aproximadamente 0.31 mg/kg.
15. Como sea que, además, el examen de residuo en los 10 soportes, con ayuda de la reacción de KEDDE, transcurre negativamente, se puede considerar como demostrado que la cantidad aplicada a la piel ha sido transmitida prácticamente en su totalidad a la circulación. Por consiguiente, es posible según el nuevo procedimiento, llevar a resorción no solamente canti-
- 20.
- 25.
- 30.

2 464 85



dades tóxicas, sino asimismo, menores, terapéuticas, de manera exactamente dosificada.

5. Se ha logrado, del mismo modo descrito para la g-est-rofantina, llevar a resorción por la vía percutánea igualmente otros glicósidos con efecto cardíaco, por ejemplo la k-est-rofantina y la convalatoxina, unos cuantos alcaloides, vg. la morfina y la estriocnina, así como el ácido feniletilbarbitúrico en dosis tanto terapéuticas, como tóxicas.

E J E M P L O 6.

10. Se aplica a cinco cobayas 0.04 cc de una solución al 10% de procaína (base) en n-hexanol con ayuda de un soporte del tamaño de 4 cm<sup>2</sup>, consistente en tejido de lino, según el ejemplo 1, sobre la piel de vientre rasurada. La capa de separación situada encima presenta la dimensión de 2 x 2 cm, consistente en hoja flexible de cloruro de polivinilo, estando provista de 25 orificios redondos de 0.2 mm de diámetro, a través de los cuales se conduce otros tantos hilos de seda como comunicaciones de mecha al depósito consistente en una capa de algodón de 3 mm de grosor de la dimensión superficial de 4 cm<sup>2</sup>
15. dispuesta encima. En el depósito se encuentra 1 cc de líquido transportador consistente en hexanol y ciclohexano en la proporción de 1:4. Después de un período de acción de 45 minutos la resorción realizada por la vía percutánea puede ser comprobada por el efecto calmante del dolor de la procaína. La comprobación de la anestesia que se había producido tiene lugar,
20. por una parte, en virtud de excitaciones dolorosas mecánicas, por la otra eléctricas (impulsos de corriente rectangulares de 30 Hz y 1 m/seg de duración, con variación de la intensidad de corriente: 0.2 a 2.5 mA).
- 25.



246425

EJEMPLO 7.

5. Dos personas voluntarias de experimentación se dejaron aplicar bajo las condiciones del ejemplo 6, a la piel no previamente tratada del dorso de la mano izquierda 1 mg de procaína/cm<sup>2</sup>. Al efecto resulta que ya se presenta una anestesia muy marcada después de una duración de acción de 40 minutos. La intensidad de las excitaciones dolorosas eléctricas puede ser aumentada hasta un múltiple del umbral de excitación (0.2-0.3 mA) sin que se llegue a producir una sensación dolorosa en la piel así tratada. El resultado de este ensayo está representado en la fig. 1.

10.

EJEMPLO 8.

15. A las personas de experimentación indicadas en el ejemplo 7 les fue aplicado al dorso de la mano, bajo las condiciones de los ejemplos 6 y 7, además de 1 mg de procaína/cm<sup>2</sup> de superficie de piel 1 mg de nitrato de 2-(alfa-naftil-metil)-imidazolina (PRIVIN, marca de la CIBA A.-G, en Wehr/Bade (Alemania)) que se encuentra en el mismo soporte de sustancia activa.

20.

Como se aprecia por el resultado ilustrado en la figura 1 de este examen, después de una duración de acción de 40 minutos la anestesia provocada por la procaína fue mensurablemente mayor y también más duradera que en el ejemplo 7.

25.

De ello resulta que el transporte de la procaína a las capas profundas de la piel provistas de vasos sanguíneos puede ser retrasado. Por consiguiente, es posible retener mediante adición de materias constrictoras de vasos una sustancia activa, vg. procaína, durante un tiempo más largo en la piel, y/o lograr una mayor concentración de sustancia activa en la piel.

30.

Adicionándose por otra parte, amida de ácido nicotíni-

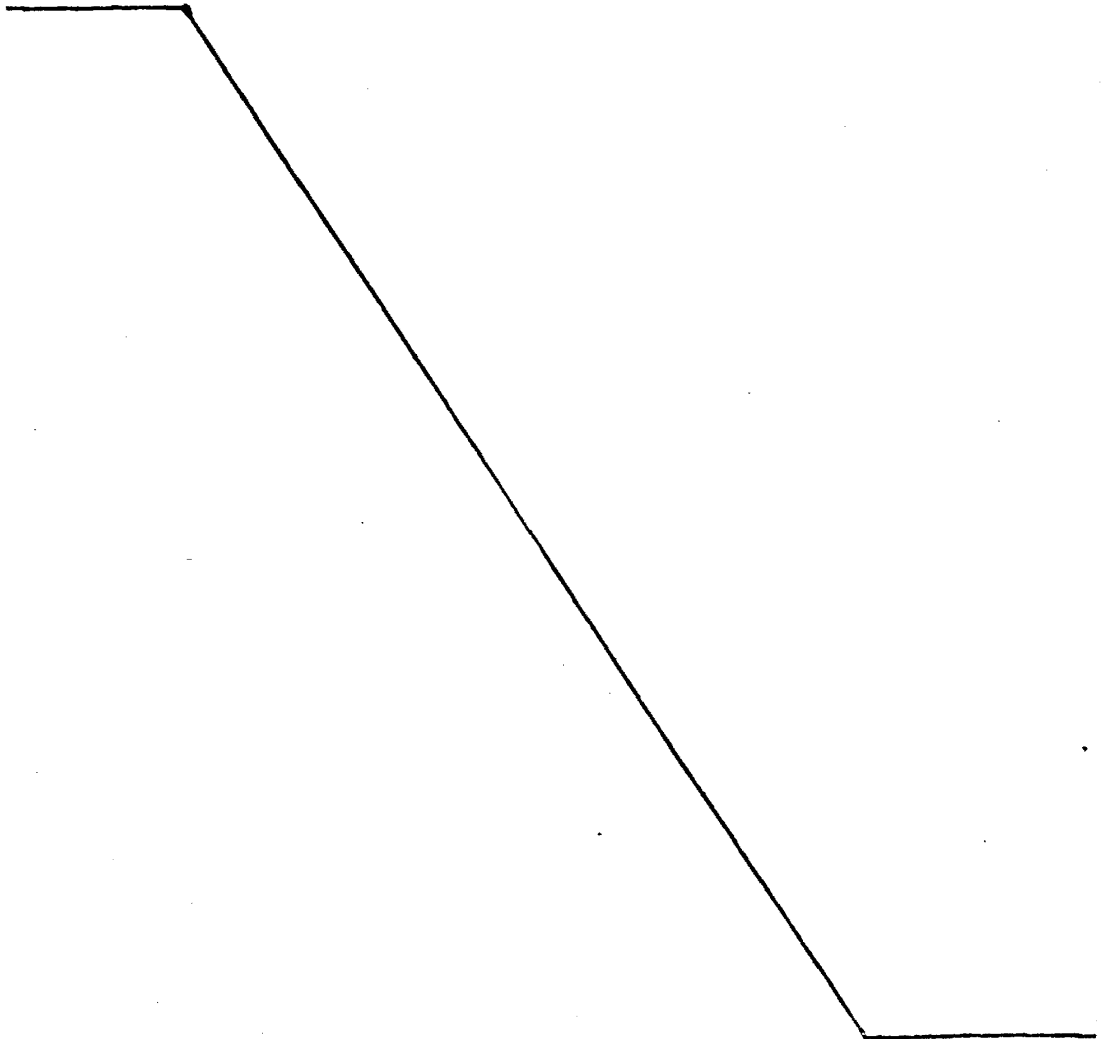


2 464 85

co o metiléster nicotínico que ambos ensanchan los vasos, a la misma dosis de procaína ( $1 \text{ mg/cm}^2$ ), entonces la duración del efecto resulta acortada (compárese la fig. 1).

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =





2 464 85

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana núm. M 36 209 IVA/30 h, depositada el día 19 de Diciembre de 1.957:

1. Procedimiento para la administración de cantidades dosificadas de substancia activa para la resorción percutánnea, caracterizado porque una substancia de vehículo acumulada para la substancia activa es puesta en comunicación conductora de líquido, como a través de hilos o mechas en forma de cinta, aptos para absorber con la substancia activa que se encuentra en un soporte a base de materias estructurales aptas para absorber, como papel, lino, seda, celulosa, o un tejido o género de punto a base de fibra totalmente sintética, que descansa en la parte del cuerpo a tratar.
2. Aparato para llevar a cabo el procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el soporte de substancia activa (4) remata una calota (2) aproximadamente esférica que sirve como recubrimiento, la cual puede llevar en su reborde una capa adhesiva conglomerante (1), separado de un depósito (6) relleno de material apto para absorber, como algodón, papel, celulosa, seda, o lino, o tejido o género de punto totalmente sintético, por una capa de separación (3) a base de material constructivo no apto para absorber que puede ser flexible o rígido, perforado o no perforado, estando en comunicación conductora de líquido con éste a través de una o varias mechas (5) a base de material apto para absorber.



2 464 85

3. Aparato según la reivindicación 2, caracterizado porque entre el soporte de substancia activa (4) y el depósito (6) está dispuesta una capa de bloqueo (8) impermeable a líquidos, removible o rompible, que impide que las mechas (5) antes de la puesta en uso constituyan la conducción de líquido entre el depósito (6) y el soporte de la substancia activa (4).
- 5.
4. Aparato según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el depósito en el agregado según las reivindicaciones 2 y 3 está provisto, ya de un líquido apropiado como substancia transportadora, vg. de n-hexanol, de manera que para la toma en uso del agregado el soporte de substancia activa según la reivindicación 1, debe ser recubierto con la substancia activa o con las substancias activas (desde un envase a suministrado juntamente, vg. de un frasco con pipeta cuentagotas aforado).
- 10.
- 15.
5. Aparato según las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque en el agregado dispuesto para el uso ya están cargados el soporte de substancia activa con la substancia activa o las substancias activas, el depósito con líquido transportador, a cuyo efecto antes de la toma en uso es secada o rota una capa de bloqueo impermeable, situada entre el depósito y la zona de mechas, vg. consistente en materia artificial (cloruro de polivinilo), de manera que las mechas solamente entonces entran en contacto con el depósito, o bien con el líquido transportador, que conducen el líquido transportador al soporte de substancia activa y que en virtud de ello inician el funcionamiento del agregado.
- 20.
- 25.
6. Aparato según las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque como substancias activas llegan a aplicación medicamentos, medios para la profilaxia, el alivio o la cura-
- 30.



2 464 85

- ción de enfermedades, o cosméticos, vg. productos para el cuidado de la piel o de sus órganos anejos, que producen en capas ya sea superficiales, ya sea profundas del sitio de aplicación un efecto local, vg. anestésico local, desinfectante o quimioterapéutico, o un efecto de resorción en otro sitio del organismo, vg. sobre el corazón.
- 5.
7. Aparato según las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque al soporte de substancia activa según las reivindicaciones 2 a 6 son llevadas, aparte de las substancias activas según la reivindicación 6, aún substancias que o fomentan la resorción percutánea, vg. compuestos de ácido nicotínico, o la impiden, vg. nitrato de 2-(alfa-naftil-metil)-imidazolina, o adrenalina, y porque en virtud de ello retienen las substancias activas en la piel, o hacen posible ahí el logro de una concentración mayor de substancia activa.
- 10.
- 15.
8. Aparato según las reivindicaciones 2 a 7, caracterizado porque se utiliza como líquidos transportadores, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, aldehidos, cetonas, o ésteres, con 2 a 12 átomos de carbono, aceites etéreos y sus materias intrínsecas, o mezclas de estas substancias.
- 20.
9. Procedimiento, con su aparato correspondiente, para la administración de cantidades dosificadas de substancia activa para la resorción percutánea.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de una lámina de dibujos.

25.

Barcelona, para Madrid, a 18 Diciembre 1.958.

FRIEDRICH MEYER.

p. s.

JAIME ISERN

D. P.

tr:jpt  
mr/m.m.

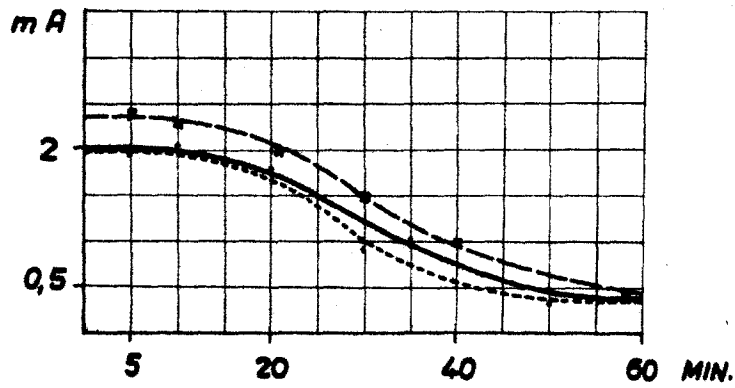


Fig. 1

2 464 85

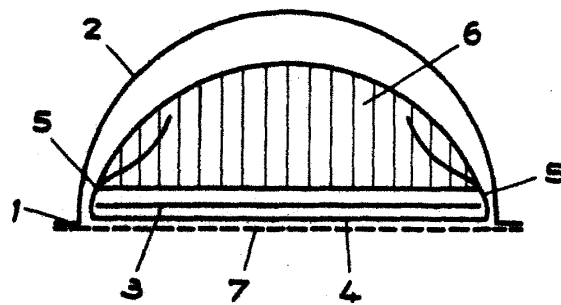


Fig. 2

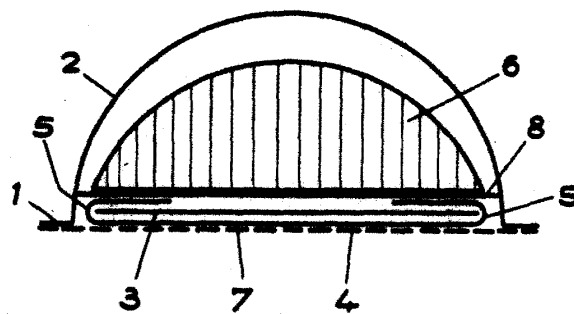


Fig. 3

Madrid, 18 Dicbre. 1958  
Jaime Isern  
p.p.