



ESPAÑA

ES (10) ES (11) (21) (16) Y
NUMERO
254282
FECHA DE PRESENTACION
8-1-80

MODELO DE UTILIDAD

(30) PRIORIDADES:
(31) NUMERO (32) FECHA (33) PAIS

(47) FECHA DE PUBLICIDAD (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL
Int. Cl.³ A61F5/67

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN
"UN DISPOSITIVO ANTICONCEPTIVO"

(71) SOLICITANTE (S)
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY" (Case 2501)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
301 East Sixth Street, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ÉS)
James Lee DROBISH y Thomas William GOUGEON

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 73.776)

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos que se utilizan en la vagina para proporcionar agentes tensioactivos espermicidas. En virtud de su construcción y forma originales, los dispositivos descritos en esta memoria son plegables para su fácil inserción. Una vez en posición en la abertura cervical, los dispositivos se abren para "cerrar" la abertura y permanecen en posición, incluso durante el coito, de tal modo que no se interrumpe el acceso de la fuente del agente tensioactivo espermicida a la abertura cervical.

Los dispositivos de esta invención están diseñados para uso en la vagina, pueden ser insertados por el usuario, y no requieren inserción por un médico como sucede, por ejemplo, en el caso de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Los dispositivos están diseñados para permanecer en la vagina durante el tiempo comprendido entre los períodos menstruales a fin de proporcionar la liberación prolongada deseable de un agente tensioactivo espermicida, y su construcción y forma facilitan la retención en dicho lugar. De este modo se proporciona un dispositivo anticonceptivo efectivo entre dichos períodos.

Los dispositivos de la presente invención combinan las características deseables de los dispositivos que proporcionan una liberación prolongada de medicamentos, p.ej. espermicidas, o similares, a través de una membrana y en el interior del área vaginal con las ventajas adicionales de que la construcción y forma originales de los presentes dispositivos permiten que los mismos se lleven cómodamente en la vagina durante períodos de varias semanas y

permanezcan sustancialmente inalterados dentro de la cavidad vaginal durante las relaciones sexuales.

5 Para que los dispositivos se abran después de su inserción y queden retenidos en la abertura cervical, precisan ser suficientemente rígidos para mantener su forma general durante el uso. La rigidez necesaria puede ser proporcionada por la incorporación de un reborde en los dispositivos. Si bien esto permite que un dispositivo se coloque en posición y quede bien retenido, un reborde puede
10 causar indeseablemente la sensación de llevar el dispositivo durante el uso y durante el coito.

Por otra parte, un dispositivo que es hinchado y elástico se adapta bien a la vagina y conduce también a una sensación mínima de llevarlo durante el uso o durante
15 el coito. Sin embargo, si tales dispositivos sin rebordes son excesivamente blandos o elásticos, no se abrirán para tapar el cuello uterino durante el uso.

La construcción de los presentes dispositivos permite que los mismos se posicionen en la vagina de
20 tal modo que se asegura una protección anticonceptiva máxima. Como puede verse por referencia a las Figuras adjuntas, los dispositivos altamente preferidos del tipo presente para uso en el interior de la cavidad vaginal se caracterizan por una construcción cómoda y sustancialmente sin rebordes y comprenden uno ó más recipientes, teniendo dichos recipientes paredes que permiten el paso de monómeros
25 tensioactivos espermicidas desde el interior de los recipientes al interior de la vagina. La configuración de los dispositivos permite que los mismos se coloquen en la proximidad más íntima posible a la abertura cervical, y esta
30

característica contribuye de modo importante a su eficacia anticonceptiva. De hecho, los dispositivos altamente preferidos de esta memoria rodean y "cierran" sustancialmente la abertura cervical.

5 De acuerdo con la presente invención, los dispositivos cómodos sin rebordes que se abren después de su inserción en la vagina están fabricados por la incorporación de medios de refuerzo a través de la parte posterior del dispositivo. Los dispositivos resultantes se abren después de su inserción, se adaptan bien a la vagina, y dan, como resultado una sensación mínima de llevarlos durante el uso o durante el coito.

10 Los medios de refuerzo pueden estar dispuestos para proporcionar la ventaja adicional de asegurar que la solución espermicida contenida en el dispositivo disponga de un camino hacia la porción, generalmente central, del dispositivo que descansa sobre el cuello uterino. Cuando un dispositivo está gastado, algunas veces puede ser aplastado por el cuello uterino y las paredes de la vagina. Si la cara del dispositivo que está orientada hacia el cuello uterino es presionada contra la parte posterior del dispositivo, se bloquea el acceso de la solución tensioactiva a la membrana semipermeable. Los medios de refuerzo pueden estar dispuestos para proporcionar canales, de tal modo que, incluso si la membrana es presionada contra los medios de refuerzo situados en la parte posterior, la solución tensioactiva dispone todavía de un camino para llegar a aquella porción de la membrana que cubre el cuello uterino.

15
20
25
30 Las paredes anteriores y posteriores de los

presentes dispositivos comprenden membranas polímeras. Utilizando membranas de diferente espesor, la mayor parte del agente tensioactivo anticonceptivo liberado por los dispositivos puede dirigirse a través de la cara anterior hasta el lugar primario de la actividad anticonceptiva, esto es, a la abertura cervical, y de este modo se minimizan las pérdidas de agente anticonceptivo por disipación en el área vaginal general a través de la parte posterior.

Durante el uso, los dispositivos se doblan para su inserción en la vagina detrás de la entrada, de tal modo que aquéllos queden posicionados en la proximidad más íntima posible a la abertura cervical. Los medios de refuerzo situados en la pared exterior de los dispositivos hacen que los mismos se abran desde su posición plegada para obturar o cerrar sustancialmente la abertura cervical.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención comprende dispositivos anticonceptivos especialmente adaptados para uso dentro de la cavidad vaginal, que comprenden: una parte posterior que constituye medios de retención vaginal sin rebordes caracterizándose dicha parte posterior por una o más áreas engrosadas y reforzadas; una cara anterior fijada a dicha parte posterior, constituyendo dicha cara anterior una superficie de transporte que comprende una membrana semipermeable, describiendo dicha membrana al menos una porción de las paredes de uno o más recipientes, conteniendo dichos recipientes un espermicida que comprende una solución acuosa de un compuesto tensioactivo espermicida formador de micelas de una concentración igual o superior a la concentración de micelas crítica de dicho compuesto ten

sioactivo.

Se prefieren los dispositivos sin rebordes del tipo presente en los que las áreas engrosadas y reforzadas de los medios de retención están localizadas sustancialmente en el centro, y o bien áreas engrosadas o especialmente aquéllos en los que las áreas reforzadas comprenden uno o más nervios. Los dispositivos en que dichos nervios reforzadores convergen hacia el centro de la parte posterior del dispositivo proporcionan canales que dirigen de seablemente el flujo del espermicida hacia la porción central de la superficie de transporte.



Por razones de comodidad, se prefieren dispositivos en forma de disco o dispositivos lobulados. Los dispositivos pueden ser sustancialmente aplastados para ob- turar la abertura cervical o pueden ser abovedados para cerrar dicha abertura.



DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una vista en perspectiva, en despiece ordenado, de un dispositivo preferido del tipo presente. El dispositivo comprende dos discos aplastados, en forma de bóveda, que están reunidos en una estructura sin rebordes que proporciona un recipiente para el componente espermicida.

En el dispositivo de la Figura 1, la cara anterior 11 comprende una membrana que es permeable a los monómeros tensioactivos pero que no es permeable al paso de las micelas tensioactivas a su través.

La mitad posterior 12 del dispositivo preferido comprende un material flexible y toxicológicamente aceptable que está reforzado con nervios reforzadores flexi

bles 13. El material toxicológicamente aceptable utilizado para formar esta porción exterior del dispositivo no es crítico y no precisa ser un material de membrana semipermeable.

5 La Figura 1 representa la cara anterior sin rebordes 11 y la parte posterior sin rebordes 12 del dispositivo en la yuxtaposición apropiada para su montaje. Para montar el dispositivo, los bordes pueden cerrarse herméticamente de cualquier modo adecuado tal como soldadura de polímero o cierre hermético con adhesivo, conduciendo así al dispositivo sin rebordes montado que se representa en vista en perspectiva en la Figura 2.

10 La Figura 3 es una vista en corte del dispositivo montado a lo largo de la línea 3-3, que muestra la relación entre la cara anterior 11, que constituye la superficie de transporte para el espermicida, la parte posterior 12, el área reforzada 13, y los bordes 14 herméticamente cerrados unidos con un adhesivo 15.

15 El dispositivo de la Figura 3 que comprende un recipiente formado por unión de las dos mitades del dispositivo se representa como sustancialmente lleno con una solución acuosa del agente tensioactivo espermicida 16. La Figura 3 representa también un acceso compacto para inyección 17, opcional y que se cierra herméticamente por sí mismo, a través del cual puede insertarse una aguja hipodérmica para llenar el dispositivo con la solución del tensioactivo 16. El dispositivo de la Figura 3 se representa con la pared posterior 12 algo más gruesa que la cara anterior 11. Esto lleva consigo, en el dispositivo preferido de esta invención, una pared posterior que es menos permeable al

20

25

30

transporte del agente tensioactivo que la cara anterior. Esta diferencia de permeabilidad sirve para dirigir los monómeros tensioactivos preferentemente a través de la membrana 11, la cual está colocada en proximidad a la abertura cervical.

5

La Figura 4 es un corte transversal a través de 4-4 de la Figura 3 y representa el área de borde herméticamente cerrado sin rebordes y el acceso para la inyección.

10

Las Figuras 5 a 12 representan otros ejemplos no limitantes de medios de refuerzo de diversos diseños que pueden utilizarse en las mitades exteriores de los dispositivos del tipo presente. Los dispositivos preferidos tienen las áreas reforzadas sustancialmente localizadas en el centro. Los dispositivos en que el espesor del área reforzada varía desde un mínimo en la periferia del dispositivo hasta un máximo en su centro son especialmente cómodos y se prefieren en esta invención.

15

Durante el uso, los dispositivos de esta invención se pliegan para su inserción en la vagina detrás de la entrada. Una vez insertados, los medios de refuerzo hacen que los dispositivos se abran y obturen o cierren la abertura cervical de tal modo que la membrana semipermeable 11 está en la proximidad más íntima posible a la abertura. La colocación de la membrana semipermeable adyacente a la abertura cervical hace que dicha abertura esté bañada en el agente tensioactivo espermicida a medida que los monómeros del mismo se ponen en libertad a través de la superficie de transporte del agente tensioactivo que comprende la membrana 11.

20

25

30

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los dispositivos anticonceptivos de esta invención hacen uso de la naturaleza de coloide de asociación de las soluciones de ciertos agentes tensioactivos espermicidas para proporcionar un receptáculo desde el cual el espermicida se pone en libertad de una manera controlada a través de la membrana semipermeable que comprende al menos una porción de la pared del dispositivo. Las micelas del agente tensioactivo, como tales, no pueden difundirse a través de la membrana semipermeable; dichas micelas tienen que disociarse primeramente, en la membrana o lejos de ella, en moléculas individuales del agente tensioactivo que se disuelven entonces en el material de la membrana y se difunden a su través hasta llegar a su superficie externa, después de lo cual los monómeros del agente tensioactivo están en libertad para disolverse en el fluido vaginal que los rodea a fin de producir su efecto anticonceptivo. Como la fuerza motriz predominante para la difusión es la diferencia de concentración entre las moléculas del agente tensioactivo no asociadas (es decir, monómeras) en la solución dentro y fuera del dispositivo anticonceptivo, la velocidad de transporte se reducirá drásticamente cuando la concentración exterior del monómero tensioactivo se aproxima a la existente en el interior del dispositivo, produciéndose así una liberación controlada deseable del agente tensioactivo a través de la membrana. En los presentes dispositivos, la mayor parte del agente tensioactivo permanece en forma micelar, en cuya forma queda en reserva en el interior del dispositivo para proporcionar una fuente de monómeros por espacio de un largo período de tiempo, suminis-

5

10

15

20

25

30

trando de este modo protección continua anticonceptiva al usuario durante un período de tiempo de 20-30 días.

Como se verá por la descripción siguiente, la presente invención comprende dispositivos anticonceptivos que están adaptados especialmente para uso en el interior de la cavidad vaginal en una posición posterior a la entrada y en estrecha proximidad a la abertura cervical, caracterizados por: paredes delgadas, flexibles y cómodas que comprenden una membrana semipermeable sustancialmente no porosa, formando dichas paredes uno o más recipientes, conteniendo dichos recipientes un receptáculo de espermicida que comprende una solución acuosa de un compuesto tensioactivo espermicida formador de micelas en una concentración igual o superior a la concentración de micelas crítica de dicho compuesto tensioactivo, caracterizándose dichos dispositivos por medios de refuerzo en dichas paredes, por lo que dichos dispositivos se mantienen en posición en la vagina, proporcionando de este modo una superficie de transporte en la cara anterior del dispositivo, estando orientada dicha superficie de transporte a la abertura cervical. Los dispositivos preferidos son aquéllos en los que la superficie de transporte se extiende sustancialmente a través de la cara anterior del dispositivo. Los dispositivos abovedados o "en forma de copa" que pueden posicionarse para obturar o cerrar sustancialmente la abertura cervical son una realización especialmente preferida de la invención.

Los dispositivos de acuerdo con esta invención en los que las paredes de los recipientes que están orientadas hacia la abertura cervical comprenden la única superficie de transporte de membrana semipermeable sustan-

cialmente no porosa en el dispositivo se prefieren para uso como anticonceptivos, a causa de que el tensioactivo espermicida es suministrado de este modo directamente a su lugar de acción primordial. Además, de este modo se evita el suministro de un exceso de tensioactivo a la cavidad vaginal general. Sin embargo, los dispositivos en los que todas las paredes de los recipientes constituyen la superficie de transporte de membrana semipermeable sustancialmente no porosa son también útiles y están abarcados por esta invención.

La realización más preferida de los presentes dispositivos anticonceptivos comprende: un disco provisto de paredes adecuado para obturar o cerrar la abertura cervical, comprendiendo al menos una pared de dicho disco (la superficie de transporte) una membrana semipermeable flexible y no porosa que tiene un espesor comprendido en el intervalo que va desde aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm, siendo la otra pared de un material flexible reforzado, estando dichas paredes herméticamente cerradas una con otra para proporcionar uno o más recipientes, conteniendo dichos recipientes una solución acuosa que comprende desde aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de $C_{10}EO_5$ ó $C_{10}EO_6$. Tales dispositivos en los que las paredes están cerradas herméticamente una con otra alrededor de sus bordes periféricos para proporcionar un recipiente sin rebordes, y especialmente aquellos dispositivos en los que solamente la pared (superficie de transporte) orientada hacia el cuello de la matriz comprende la membrana semipermeable, son especialmente útiles y preferidos en esta invención.

Esta invención proporciona también un método para conseguir anticoncepción en la vagina, que comprende: doblar e insertar dentro de la cavidad vaginal en una posición posterior a la entrada y en proximidad estrecha a la abertura cervical un dispositivo reforzado del tipo que antecede, después de lo cual los medios de refuerzo causan que el dispositivo se abra para presentar una superficie de transporte de membrana semipermeable a través de, y en la proximidad más íntima posible con, la abertura cervical. Monómeros de agente tensioactivo se difunden desde el dispositivo a través de la superficie de transporte de la membrana y bañan sustancialmente a la abertura cervical con el agente tensioactivo en los fluidos vaginales para proporcionar un efecto espermicida sobre el semen que se ponga en contacto con ellos.

Los dispositivos indicados en esta memoria se preparan a partir de componentes que se describen en detalle más adelante en esta memoria.

La configuración de los dispositivos citados en esta memoria está diseñada para proporcionar una membrana semi-permeable como superficie de transporte para los monómeros del agente tensioactivo, extendiéndose dicha superficie de transporte a través de la totalidad de la superficie del cuello uterino (es decir, cubriendo sustancialmente la abertura cervical). Esto elimina los problemas ocasionados por pequeños movimientos laterales del dispositivo asociados con las contracciones/esfuerzos musculares del usuario durante el uso. Y lo que es más importante, al proporcionar una superficie de transporte que está en la proximidad más íntima posible con el cuello uterino, el

agente tensioactivo tiene el recorrido más corto posible hasta la abertura cervical. Como la concepción está asociada con la transmisión del semen al interior de la abertura, se comprenderá que, al suministrar monómeros tensioactivos de la manera más eficiente a este punto en la vagina, se confiere la protección anticonceptiva más eficiente y efectiva.

La configuración de los presentes dispositivos permite que los mismos se coloquen en proximidad estrecha a la abertura cervical (esto es, tocando realmente dicha abertura o dentro de una distancia de aproximadamente 1 mm a 10 mm), y cubriendo y cerrando sustancialmente la abertura cervical. Así, los presentes dispositivos suministran los agentes tensioactivos espermicidas más eficiente y efectivamente que los dispositivos descritos en las patentes de EE.UU. de Gougeon y Drobish, 3.991.760 (16 de noviembre 1976); 3.995.633 (7 de diciembre 1976) y 3.995.634 (7 de diciembre 1976).

Los medios de refuerzo utilizados en los presentes dispositivos permiten que los mismos se confeccionen con un diseño sin rebordes, plegable, y sin embargo susceptible de ser retenido en la vagina que es sustancialmente más cómodo durante su uso que los dispositivos con rebordes descritos por Drobish y Gougeon en la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº de Serie 748.267, presentada el 7 de diciembre de 1976, Minuta de Abogados P&G Nº 2390.

Los dispositivos de liberación controlada del tipo presente responden rápidamente a cambios tales como efectos de dilución en el medio externo, p.ej. por cambios en los fluidos corporales, mientras que los artículos

de liberación sostenida no lo hacen; véase Cowsar, en "Advances in Experimental Medicine and Biology", Vol. 49, "Controlled Release of Biologically Active Agents", Ed. Tanquary and Lacey, Plenum Press, Nueva York, 1974. El resultado neto es que los presentes dispositivos son capaces de establecer rápidamente un nivel o concentración efectivo(a) de un medicamento u otro agente en un medio ambiente seleccionado, e interrumpir luego sustancialmente la liberación para mantener la concentración en dicho nivel. En contraste, los artículos de liberación sostenida suministran un agente a una velocidad constante y no exhiben la regulación por retroceso de la liberación que exhibe un artículo de liberación controlada.

Se comprenderá que los dispositivos que operan por el mecanismo de liberación controlada proporcionan ventajas sustanciales sobre los artículos de liberación sostenida para ciertos usos. Por ejemplo, la colocación de un sistema de medicamento de liberación controlada correctamente formulado en una cavidad del cuerpo de un animal en contacto con los fluidos del cuerpo establece y mantiene una concentración efectiva del medicamento en los fluidos. El sistema responde a la dilución o el empobrecimiento a medida que se segregan fluidos adicionales, o que el medicamento es fijado por los tejidos, absorbido, etc., manteniéndose de este modo automáticamente la concentración del medicamento en el nivel apropiado.

Como ha sido descrito por Laughlin en la Patente alemana 2.610.880, expuesta a examen el 7 de octubre de 1976, las soluciones de compuestos tensioactivos formadores de micelas pueden estar confinadas de modo que puedan

ser liberadas en un recipiente que comprende una membrana microporosa. Los artículos así preparados son estables y no sufren rotura osmótica cuando se colocan en las cavidades del cuerpo en contacto con fluidos del cuerpo. En lugar de ello, los artículos estables proporcionan una liberación controlada del agente tensioactivo en los fluidos del cuerpo. La selección apropiada de membrana y agente tensioactivo proporciona un medio para lograr diversos efectos biológicos, p.ej., actividad antimicrobiana, actividad espermicida, y análogos. Laughlin ilustra el uso de membranas porosas tales como celulosa. Sin embargo, la celulosa es frágil y es sumamente difícil conformarla en dispositivos de liberación controlada.

En la presente invención, diversos elastómeros no porosos se conforman en membranas que permiten el paso de monómeros tensioactivos espermicidas a su través de una manera controlada. Tales membranas no son frágiles; de acuerdo con ello, a partir de dichos elastómeros se fabrican fácilmente artículos de liberación controlada estables con formas óptimas para proporcionar protección anticonceptiva vaginal.

Además, las membranas utilizadas en los presentes dispositivos son sustancialmente impermeables al agua líquida. Durante el uso, los monómeros de agente tensioactivo espermicidas se difunden a través de la membrana pasando al interior de la vagina (presumiblemente en virtud de su solubilidad en la membrana), en tanto que las micelas no lo hacen. Como las membranas son no porosas y son sustancialmente impermeables al agua en masa y a los fluidos del cuerpo, aquéllas no desarrollan indeseablemente una pre

si3n interna en un medio acuoso.

En contraste, la presi3n osm3tica ocasiona cierta rigidez en los dispositivos de Laughlin, lo cual puede contribuir a su retenci3n en la vagina. Sin embargo, el desarrollo de presi3n hidrost3tica interna debido a efectos osm3ticos puede causar al menos dos desventajas en los dispositivos de Laughlin: (1) esta presi3n somete a tensi3n los componentes estructurales de la membrana del dispositivo haci3ndolos m3s propensos a la rotura bajo la influencia de una fuerza externa que lo serían en caso contrario; y (2) esta presi3n excluye el uso de productos que tengan 3reas de membrana no soportadas relativamente anchas en la presente aplicaci3n anticonceptiva vaginal. Los productos as3 diseñados se hincharían indescablemente hasta formas inc3modas y posiblemente inefectivas como anticonceptivos. En cualquier caso, la presi3n osm3tica no es, por s3 misma, la fuerza que impulsa el agente tensioactivo al exterior de los dispositivos de Laughlin o los dispositivos descritos en esta memoria. En lugar de ello, en ambos casos, es la diferencia de potencial químico (esto es, sustancialmente la diferencia de concentraci3n del mon3mero tensioactivo) a trav3s de la membrana lo que causa la liberaci3n de los mon3meros tensioactivos espermiçidas del dispositivo. Sin embargo, como se ha indicado arriba, Laughlin emplea membranas microporosas, tales como celulosa hinchada, que comprenden canales microporosos llenos de agua a trav3s de los cuales se transportan los mon3meros. En contraste, los presentes dispositivos utilizan materiales de membrana no porosos a trav3s de los cuales los mon3meros tensioactivos enigrandisolvi3ndose primeramente en ellos y di

5

10

15

20

20

30

fundiéndose después a través de los mismos.

Además, los dispositivos de esta memoria no operan por un mecanismo de presión osmótica y son por tanto enteramente diferentes de los dispositivos de "bomba" accionados osmóticamente, descritos en la técnica, para el suministro de medicamentos.

Dispositivos altamente preferidos son los que operan por un mecanismo de liberación controlada. Sin embargo, pueden construirse también dispositivos que operan por un mecanismo de liberación sostenida de la manera descrita en esta memoria de tal modo que aquéllos puedan quedar retenidos en la vagina durante las relaciones sexuales. De acuerdo con ello, se consideran plenamente en esta invención dispositivos de liberación sostenida de la construcción y forma originales de los dispositivos de esta invención.

Recipiente

En sentido amplio, los presentes dispositivos comprenden un recipiente, o recipientes múltiples, siendo dicho recipiente insoluble en los fluidos vaginales, en un dispositivo total de la configuración descrita anteriormente en esta memoria. El recipiente tiene la solución de agente tensioactivo encerrada en su interior. Al menos una porción del recipiente comprende una membrana semipermeable polímera y no porosa que permite la liberación de monómeros tensioactivos en el interior de la vagina, pero que impide sustancialmente el transporte de las micelas del agente tensioactivo, de mayor tamaño. En resumen, la membrana es la superficie de transporte que discrimina selectivamente entre el paso de los monómeros y de las micelas.

Los recipientes utilizados en los presentes

dispositivos pueden estar fabricados parcialmente de cualquier material estable tal como vidrio, plástico, etc., que no es permeable, incluso para los monómeros del agente tensioactivo. Por supuesto, los recipientes deberían estar fabricados de un material que sea inerte para las soluciones tensioactivas que se utilizan, así como para los tejidos vaginales, pero la selección de los materiales de recipiente inertes no es un problema. Al menos alguna porción del recipiente utilizado en los presentes dispositivos tiene que comprender una membrana semipermeable polímera y no microporosa que permita la difusión de los monómeros tensioactivos espermicidas a su través y al interior de la cavidad vaginal. Por las razones descritas arriba, al menos aquella pared del recipiente que esté orientada hacia la abertura cervical comprende la membrana de liberación controlada. Alternativamente, el dispositivo puede estar fabricado enteramente del material de membrana.

Los dispositivos de liberación controlada preferidos son aquéllos en los que al menos una porción de la pared del recipiente es una envoltura abovedada de la membrana de liberación controlada.

Las membranas semipermeables utilizadas en los dispositivos de liberación controlada se caracterizan por parámetros que reflejan su resistencia, integridad y capacidad para permitir el paso de los monómeros tensioactivos y para retener las micelas del agente tensioactivo, como sigue.

Las membranas deben ser sustancialmente insolubles en agua, de tal modo que las mismas mantengan su resistencia e integridad cuando están en contacto con los

fluidos del cuerpo.

5 Como los dispositivos deben utilizarse en contacto con los fluidos y tejidos del cuerpo, las membranas (y el recipiente y el dispositivo totales) deben ser toxicológicamente aceptables. Además, el material de la membrana será, de modo muy preferible, inmunológicamente aceptable y no será rechazado por los mecanismos de defen-
sa natural del cuerpo ni tendrá un efecto adverso sobre la
velocidad de formación de anticuerpos, etcétera.

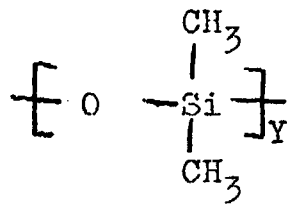
10 La membrana tiene que poseer la capacidad para proporcionar una liberación dosificada de los monóme-
ros de agente tensioactivo con objeto de proporcionar las
ventajas anticonceptivas prolongadas del artículo.

15 La membrana tiene que ser suficientemente resistente y estar hecha de un material que pueda conformarse en la forma altamente preferida de los dispositivos que se describen aquí.

20 Las membranas semipermeables empleadas en esta invención comprenden elastómeros no porosos, preferi-
blemente polímeros de silicona o cauchos de látex, bien sea natural o sintético. Las membranas tienen generalmente un
espesor comprendido en el intervalo que va desde aproxima-
damente 0,02 mm a aproximadamente 0,6 mm, preferiblemente
aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm. Seleccio-
25 nando un espesor de membrana comprendido dentro de este in-
tervalo, se proporcionan artículos estables, no frágiles,
y sin embargo flexibles y cómodos que transportan eficaz-
mente los monómeros del agente tensioactivo a la vagina.

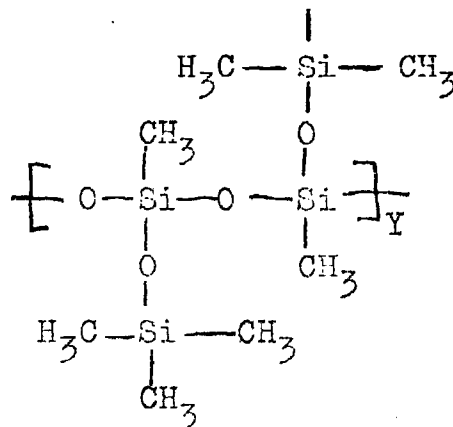
30 Los polímeros de silicona utilizados en la preparación de membranas para uso en los presentes disposi-

tivos son preferiblemente polidimetilsiloxanos, esto es, polímeros de silicona que contienen la unidad repetitiva.



donde Y es un número entero comprendido en el intervalo que va desde aproximadamente 100 a 100.000.

Las unidades repetitivas del polímero de silicona pueden contener ramificación de cadenas laterales y reticulación, p.ej.,



Pueden estar presentes diversos grupos funcionales en la estructura básica del polímero de silicona para facilitar la reticulación y el curado.

Los polímeros de silicona adecuados para uso en esta memoria pueden prepararse, por ejemplo, por hidrólisis de dimetildiclorosilano o mezclas de dimetildiclorosilano, triclorometilsilano y clorotrimetilsilano con agua, de un modo bien conocido. Alternativamente, "oligómeros" de siloxano pueden polimerizarse y "curarse" de diversos modos bien conocidos en la técnica. Polímeros de silicona

adecuados para preparar las membranas para uso en la presente invención son también asequibles, comercialmente, de suministradores tales como la Dow Corning Corporation y la General Electric Corporation.

5 Los cauchos de látex que pueden utilizarse en la presente invención pueden ser los polímeros de caucho de látex natural o sintético que son comercialmente asequibles. Tales materiales incluyen, por ejemplo, los cauchos de tipo neopreno, los cauchos de tipo Buna^(B), y análogos. Puede utilizarse también caucho natural o sintético que es
10 té calandrado o moldeado.

Otros tipos de polímeros no porosos que pueden utilizarse para conformar membranas para uso con dispositivos del presente tipo comprenden, por ejemplo, mezclas
15 de polímeros de silicona y cauchos de látex; copolímeros de polímeros de silicona y diversos otros materiales, polímeros tales como los policarbonatos, y similares; elastómeros tales como los bien conocidos copolímeros en bloque estireno/butadieno; copolímeros etileno-acetato de vinilo,
20 etc.

Diversas membranas polímeras adecuadas para uso en los dispositivos anticonceptivos de la presente invención pueden determinarse fácilmente utilizando el Procedimiento de Transporte de Agente Tensioactivo, que se describe más adelante en esta memoria.
25

Membranas altamente preferidas para uso en esta invención son las membranas no porosas que comprenden polímeros de silicona, especialmente los polidimetilsiloxanos fabricados en condiciones "limpias" y comercializados para diversos usos médicos. Tales materiales son seguros
30

para uso prolongado en contacto con los tejidos humanos y proporcionan excelentes monómeros de transporte o monómeros tensioactivos, especialmente los agentes tensioactivos espermicidas no iónicos preferidos del tipo $C_{10}EO_5$ y $C_{10}EO_6$, que se describen más adelante en esta memoria. Estos polímeros de silicona pueden conformarse fácilmente en membranas para uso en dispositivos que tienen la configuración abovedada preferida que se describe en esta memoria... Ejemplos típicos de tales materiales de silicona incluyen Silastic[®] 382 y Dow Corning[®] MDX 4-4210, MDX 4-4515, MDX 4-4516, Q7-2213, Q7-2245, y X7-2177, que pueden adquirirse de la Dow Corning Corporation.

Agente Tensioactivo Espermicida

El uso de soluciones de agentes tensioactivos formadores de micelas en los presentes dispositivos anticonceptivos da como resultado varias ventajas importantes sobre otros tipos de sistemas de dosificación regulados.

En primer lugar, los agentes tensioactivos empleados como el agente activo de los dispositivos anticonceptivos de la presente invención parecen actuar por un efecto totalmente localizado sobre el semen movable. (El término "espermicida" empleado en esta memoria como sustantivo y adjetivo, abarca agentes tensioactivos que realmente "matan" al semen animal, con inclusión del semen humano, así como aquéllos que inmovilizan o hacen de cualquier otro modo inactivas a las células espermáticas.) De acuerdo con ello, se evitan los efectos secundarios indeseables que pueden acompañar al uso prolongado de medicamentos anticonceptivos sistémicos tales como las hormonas.

Además, el uso de agentes tensioactivos se-

5 guros y efectivos como espermicida permite que el formula-
dor de los presentes dispositivos emplee un gran exceso del
espermicida con ellos. La característica de liberación con-
trollada permite la formulación de dispositivos que contie-
nen más espermicida (agente tensioactivo) que las necesida-
des esperadas usualmente para un período de uso prolongado,
pero (1) reduce la probabilidad de efectos secundarios al
regular la concentración producida en los fluidos vaginales
a un nivel mínimo, y (2) permite variaciones no usuales en
10 la cantidad de espermicida requerida o en el período de
tiempo durante el cual podría necesitarse el mismo. De acuerdo
do con ello, por los presentes dispositivos se proporciona
un "factor de seguridad" del orden de varias veces junto
con una eficacia anticonceptiva prolongada.

15 Los dispositivos de esta invención pueden
ser flácidos, más bien que turgentes. De acuerdo con ello,
la diferencia de presión a través del recipiente confinado
es pequeña, o nula, y el recipiente es estable y no está so-
metido a rotura hidrostática. Esta característica deseable
de los presentes dispositivos debe contrastarse con la si-
tuación que se presenta cuando una solución análogamente
concentrada de un soluto no formador de micelas de peso mo-
lecular similar está confinada por una membrana de difusión
permeable al agua, en cuyo caso pueden desarrollarse pre-
20 siones hidrostáticas internas de decenas o centenares de
atmósferas debido a efectos osmóticos, conduciendo de este
modo a la rotura de la membrana.

25 Los agentes tensioactivos empleados en los
presentes dispositivos y procedimientos se caracterizan por
30 varios parámetros. En general, los agentes tensioactivos

se seleccionan de entre aquéllos que, en combinación con la membrana semipermeable descrita anteriormente en esta memoria, proporcionan una relación apropiada entre la liberación y el uso final anticonceptivo deseado de los dispositivos.

Los agentes tensioactivos de esta memoria se caracterizan por su capacidad para disolverse en un disolvente (normalmente agua) y formar un coloide de asociación, o micelas, en el mismo. Se ha descubierto ahora que las micelas del agente tensioactivo no penetran en las paredes de los recipientes membranosos utilizados en esta invención. Sin embargo, los monómeros del agente tensioactivo sí se difunden a través de las paredes membranosas y pasan al interior de la vagina. Así, en virtud del equilibrio entre el agente tensioactivo micelar y el monómero, la solución de micelas del agente tensioactivo proporciona un receptáculo para la liberación controlada de monómeros de agente tensioactivo espermicidas al medio externo del dispositivo, esto es, la vagina, especialmente el área inmediatamente alrededor de la abertura cervical. En una solución de agente tensioactivo que es suficientemente concentrada para formar micelas verdaderas, la concentración de monómero en equilibrio con el agente tensioactivo micelar permanece sustancialmente constante en la denominada "concentración de micelas crítica" (cmc) dentro de un amplio campo de concentración de agente tensioactivo total. Con objeto de conseguir totalmente las ventajas excepcionales de los agentes tensioactivos en los dispositivos del tipo presente, se prefiere utilizar aquellos agentes tensioactivos espermicidas que tienen una cmc de como máximo aproxi-

madamente 5×10^{-3} molar (M). En particular, al elegir agentes tensioactivos con esta baja cmc, el usuario de los presentes dispositivos se ve expuesto a sólo cantidades mínimas de agente tensioactivo, minimizándose de este modo cualquier posible riesgo toxicológico.

Debe tenerse presente que los agentes tensioactivos "netos", esto es, los agentes tensioactivos que no están en solución, no se encuentran en forma de agregados micelares y, de acuerdo con ello, pasan simplemente a través de las paredes de la membrana de un modo incontrolado indeseable, eliminándose así el efecto de receptáculo proporcionado por las micelas del agente tensioactivo.

Cuando se utilizan como anticonceptivos entre períodos menstruales, es necesario, por supuesto, seleccionar agentes tensioactivos que produzcan la respuesta espermicida deseada. Además, para asegurar las ventajas de la liberación controlada, es necesario también seleccionar agentes tensioactivos cuyos monómeros sean transportados rápidamente a través de las paredes membranosas del recipiente para establecer una concentración efectiva del agente tensioactivo en el área vaginal.

Partiendo de las consideraciones anteriores, se apreciará que pueden ensayarse in vitro diversos agentes tensioactivos en un medio simple que se aproxime a diversos fluidos del cuerpo (tal como solución salina fisiológica o agua destilada) para determinar la concentración a la cual el agente tensioactivo tiene que estar presente en tal medio a fin de proporcionar la eficacia espermicida. Aquellos agentes tensioactivos cuyos monómeros son transportados a través de la membrana de cierre del dispositivo pa-

ra proporcionar al menos la concentración efectiva antes
 citada en el medio son útiles en esta invención. Por in-
 mersión en un disolvente externo (p.ej., los fluidos vagi-
 nales), los dispositivos de liberación controlada de esta
 invención proporcionan monómeros de agente tensioactivo al
 disolvente externo en el proceso de transporte rápido, o
 "primario". Después que esta concentración externa alcan-
 za, aproximadamente, la cmc del agente tensioactivo, el
 transporte de monómero se reduce espectacularmente, dado
 que la concentración de monómero en ambos lados de la mem-
 brana semipermeable es aproximadamente igual. Procesos de
 transporte más lentos, "secundarios", pueden hacer que pa-
 se a través de la membrana una pequeña cantidad adicional
 del agente tensioactivo hasta la vagina, pero esto no empo-
 brece sustancialmente el receptáculo de agente tensioactivo
 de los presentes dispositivos.

De lo que antecede, se sigue que, para con-
 seguir el efecto espermicida deseado, la relación, R, de
 la cmc del agente tensioactivo a su concentración efectiva
 como espermicida, C_{esperm} , p.ej., en solución salina, es
 decir,

$$R = \frac{\text{cmc}}{C_{\text{esperm}}}$$

debería ser mayor que o igual a aproximadamente 1. Consi-
 deraciones análogas pueden hacerse para medios externos dis-
 tintos de la solución salina, esto es, para medios fluidos
 tales como fluidos vaginales, agua, etc., en los que son
 solubles los presentes monómeros de agentes tensioactivos.
 De acuerdo con ello, los compuestos preferidos para uso
 en los dispositivos descritos en esta memoria tienen valo-

res de R que son mayores que o iguales a aproximadamente 1. Esto es,

$$R \geq \text{aproximadamente } 1.$$

Una diversidad de agentes tensioactivos presentan una cmc menor que aproximadamente $5 \times 10^{-3} M$ y cumplen este criterio para uso en los dispositivos de liberación controlada preferidos de esta memoria. Varios tipos de agentes tensioactivos que tienen esta cmc preferida proporcionan una respuesta espermicida deseable. Además, varios agentes tensioactivos exhiben la relación requerida, $R \geq$ aproximadamente 1, entre la cmc y la actividad espermicida.

Sobre la base exclusiva de las consideraciones que anteceden, ejemplos representativos de agentes tensioactivos útiles en esta memoria incluyen agentes tensioactivos no iónicos tales como $n-C_{10}H_{21}(OCH_2CH_2)_5OH$ (abreviadamente, $C_{10}EO_5$) y $n-C_{10}H_{21}(OCH_2CH_2)_6OH$ (abreviadamente, $C_{10}EO_6$); agentes tensioactivos semipolares tales como $C_{12}H_{25}S(NH)_2CH_3$ y $C_{12}H_{25}(CH_3)_2AsO$; y agentes tensioactivos catiónicos tales como $C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3, Cl^-$ y $C_{16}H_{33}N^+C_5H_5, Cl^-$. Estos agentes tensioactivos se caracterizan por $R \geq 2$ y $cmc < 10^{-3} M$.

Debe entenderse que se pueden emplear en artículos de liberación controlada otros agentes tensioactivos que tengan una cmc de aproximadamente $10^{-3} M$, pero que exhiban una actividad algo más baja como agentes espermicidas, es decir, agentes tensioactivos en los que aproximadamente $1 < R < 2$. Sin embargo, la respuesta biológica a estos últimos agentes tensioactivos es algo inferior que la del grupo preferido, y el margen de eficacia, es decir, $R-1$,

no es tan grande. Dentro de este grupo de agentes tensio-
activos se encuentran $n\text{-C}_{12}\text{EO}_9$; $n\text{-C}_{16}\text{EO}_2\text{SO}_4^-\text{Na}^+$; $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_2)_2$
 PO ; $n\text{-C}_{10}\text{EO}_4$; $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{PO}$; $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ -amoniopropanosulfona-
to; y nonaetoxilato de nonilfenol.

5 Como puede verse por lo que antecede, diver-
sos tipos de agentes tensioactivos son útiles en los dispo-
sitivos anticonceptivos de liberación controlada del tipo
presente. Sin embargo, cuando se preparan dispositivos di-
10 ñados para uso como anticonceptivos entre períodos mens-
truales en seres humanos, tienen que considerarse propieda-
des fisicoquímicas adicionales de los agentes tensioactivos.
Por ejemplo, los agentes tensioactivos deberían ser toxico-
lógicamente aceptables para uso en el cuerpo durante perio-
15 dos de tiempo prolongados. Los agentes tensioactivos de-
ben ser, además, no irritantes para los tejidos delicados
de la vagina y el útero. Los agentes tensioactivos prefe-
ridos no deberían fijar excesivamente las proteínas del sue-
ro encontradas en el área vaginal entre períodos de flujo
menstrual, dado que el resto fijado de agente tensioactivo-
20 proteína no actúa como espermicida y la fijación acelera
el agotamiento del agente tensioactivo del receptáculo (mi-
celas) en el interior del dispositivo. Los monómeros del
agente tensioactivo tienen que ser capaces de disolverse o
repartirse en la membrana de cierre del dispositivo y difun-
25 dirse a través de la membrana en un modo eficiente y efec-
tivo. Por último, el agente tensioactivo debe seleccionarse
entre aquéllos que no se fijan a puntos cargados en la
membrana de difusión de cierre, dado que la fijación inhi-
be el paso de los monómeros del agente tensioactivo a tra-
30 vés de la membrana. En particular, los agentes tensioacti

vos iónicos son engorrosos a este respecto. Adicionalmente, algunos agentes tensioactivos iónicos son demasiado polares para repartirse en y difundirse a través de las membranas de silicona preferidas eficientemente.

5 Sobre la base de los factores que anteceden, y considerando la elevada actividad espermicida de los compuestos, se prefieren para uso en esta invención los agentes tensioactivos no iónicos de óxidos de alcoholeno, especialmente los bien conocidos productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos o alcoholfenoles.

10 En particular, los agentes tensioactivos $C_{10}EO_5$ y $C_{10}EO_6$ son los más preferidos para uso en los presentes dispositivos anticonceptivos de liberación controlada. Entre estos últimos compuestos, $C_{10}EO_5$ tiene la ventaja del menor peso molecular, y por consiguiente proporciona más cantidad de monómeros espermicidas para un peso dado del compuesto. De acuerdo con ello, $C_{10}EO_5$ es sumamente preferido para uso en los dispositivos anticonceptivos de liberación controlada entre períodos menstruales de esta invención.

20 Los agentes tensioactivos descritos anteriormente en esta memoria son todos ellos bien conocidos en la técnica de los detergentes y pueden producirse por diversos procedimientos descritos en la técnica.

Procedimiento de Transporte del Agente Tensioactivo

25 Una celdilla para ensayos de transporte de monómeros de agente tensioactivo a través de membranas es como sigue: Una varilla de poli(metacrilato de metilo) de 40 mm (diámetro) x 50 mm (longitud) se parte en mitades y cada mitad se trabaja a máquina adecuadamente para proporcionar cavidades de 16 mm (diámetro) x 10 mm (profundidad).

30

de tal modo que las cavidades estén en contacto cuando se reúnen de nuevo las mitades de la varilla. Cada cavidad está provista de dos orificios de entrada para el llenado y la toma de muestras. Se utiliza una pinza de latón para retener firmemente unidas las dos mitades de la celdilla.

El ensayo de transporte del agente tensioactivo se lleva a cabo de la manera siguiente. Un disco de 3 cm de diámetro del material de membrana a ensayar se intercala entre las mitades de la celdilla, incluyendo una bolita de vidrio de 3 mm en cada lado de la membrana para proporcionar agitación. Una mitad de la celdilla se llena con agua destilada y la otra mitad se llena con una solución acuosa de un agente tensioactivo marcado con un isótopo radiactivo. Los orificios de entrada se cierran herméticamente con cinta impermeable al agua y la celdilla se coloca en un baño a 37°C en un dispositivo que permite que la celdilla gire axialmente a aproximadamente 50 revoluciones por minuto. Periódicamente, la celdilla se saca del baño y se toma una muestra de la solución contenida en el compartimiento deseado.

Un procedimiento típico, en el que se utiliza una membrana de polidimetilsiloxano (Dow Corning® LDX 4-4210) es como sigue. Después de cargar la celdilla, se mantiene ésta en el baño a 37°C durante períodos de tiempo variables, después de cada uno de los cuales se retira la cinta de los orificios de entrada y se toman muestras por duplicado de 10 microlitros (μ l) mediante una jeringuilla y se vierten en un vial de recuento de impulsos. En el recuento de impulsos de centelleo subsiguiente, cada vial de muestra se carga con 10 μ l de una solución de 0,8% de 2-

-difeniloxazol y 0,01% de 1,4-bis[2-(4-metil-5-feniloxazolil)]-benzeno en una mezcla 1:1 de etanol/tolueno. Los viales (dos para cada período de tiempo) se colocan entonces en el compartimiento del refrigerador de un instrumento de recuento de impulsos y se enfrían a 4°C antes de efectuar el recuento durante 5 minutos cada vez. Los impulsos por minuto se convierten en partes por millón (ppm) aplicando un factor encontrado al efectuar el recuento de impulsos de una o más muestras estándar. Tomando muestras a intervalos regulares, puede construirse una curva en que se presente la concentración del agente tensioactivo en el lado inicialmente exento de agente tensioactivo de la celdilla en función del tiempo de la toma de muestra, curva que describe el transporte del agente tensioactivo a través de la membrana.

Siguiendo el Procedimiento de Transporte del Agente Tensioactivo indicado anteriormente en esta memoria, la cavidad de la celdilla designada (A) se carga con la solución del agente tensioactivo y la cavidad designada (B) se carga con agua destilada. Las cavidades de la celdilla están separadas por la membrana de ensayo, p.ej., polidimetilsiloxano. La concentración de agente tensioactivo transportada a la cavidad (P) se determina de la manera que antecede, y se traza la gráfica de la concentración de agente tensioactivo en (B) en función del tiempo.

Esta gráfica describe una curva de transporte de monómeros que al principio se eleva a gran ritmo (pendiente primaria) y pasado un cierto tiempo se eleva mucho más lentamente (pendiente secundaria). La curva de transporte de monómeros tiene la forma general $C = C_2(1 - e^{-t/\tau}) +$

$S_2 t$, donde C = concentración del agente tensioactivo en la cavidad (B), C_2 = la ordenada en el origen para el tiempo cero de la pendiente secundaria, t = tiempo, τ = la constante de tiempo, y S_2 = la pendiente secundaria. La pendiente primaria, S_1 , es la pendiente de la curva para $t = 0$, y viene dada por

$$S_1 = \frac{C_2}{\tau} + S_2.$$

Para los dispositivos de liberación controlada del tipo presente, la combinación de agente tensioactivo y una membrana adecuada debería dar una curva de transporte de monómeros en la que S_1 es relativamente grande, S_2 es relativamente pequeña, y C_2 es aproximadamente igual a la cmc del agente tensioactivo que se ensaya. La relación de S_2/S_1 está comprendida entre 0 y aproximadamente 0,1. S_1 debería ser generalmente no menor que aproximadamente 10 ppm/hora, y preferiblemente estará comprendido en el intervalo de aproximadamente 100 ppm/hora a aproximadamente 200 ppm/hora.

Sobre la base de lo que antecede, pueden seleccionarse combinaciones agente tensioactivo/membrana que proporcionen artículos de liberación controlada del tipo presente. Un artículo altamente preferido en esta memoria que es particularmente útil como un anticonceptivo vaginal comprende desde aproximadamente una solución acuosa al 5% a aproximadamente una solución acuosa al 50% (en peso) de $C_{10}GE_5$ confinado en el interior de una membrana de polidimetilsiloxano.

Método de Fabricación

A continuación se describe un método típico

de fabricación de un dispositivo del tipo representado en las Figuras adjuntas. Si bien la descripción se refiere a un procedimiento preferido y conveniente para preparar tales dispositivos a partir de un polímero de silicona, pueden emplearse diversos métodos de fabricación para preparar otros dispositivos abarcados por la presente invención.

Se suministra el Elastómero Dow Corning[®] MDX 4-4210 Clean Grade (Dow Corning Corporation, Midland, Michigan) en dos partes: una base de elastómero y un agente de curado que, cuando se mezclan y se curan, forman la superficie ll de transporte de la membrana de polímero de silicona acabada. En la práctica, se mezclan aproximadamente 10 partes de base de elastómero con aproximadamente 1 parte del agente de curado. La mezcla se desairea en una cámara de vacío hasta que ya no puede verse más aire retenido. La mezcla desaireada se inyecta luego en una cavidad de molde de dimensiones apropiadas para la membrana de silicona. La membrana de silicona se cura por calentamiento en el molde a aproximadamente 125°C durante al menos aproximadamente 15 minutos. Se apreciará que las dimensiones del molde pueden ajustarse para proporcionar al espesor deseado de la membrana de silicona resultante.

La elección del agente de curado para polímeros de silicona no es crítica para la operación de los dispositivos preparados a la manera de esta invención. Dependiendo del polímero de silicona elegido en particular, son adecuados diversos catalizadores a base de platino, a base de estaño y a base de peróxidos, o agentes de curado para siliconas bien conocidos en la técnica, para uso en

la preparación de membranas de silicona. Sin embargo, se ha descubierto ahora que, durante el uso prolongado en la vagina, algunos agentes de curado pueden ocasionar que la membrana de silicona vea su color alterado. Si bien esta alteración de color no afecta perjudicialmente a la operación de los dispositivos, éstos tienen una apariencia antihigiénica. Aparentemente, algunos compuestos de azufre y/o de tipo amina existentes naturalmente y que están presentes en los fluidos vaginales interaccionan de algún modo con los agentes de curado a base de estaño tales como octoato estannoso para causar la alteración del color. Cualquiera que sea la causa, es preferible desde un punto de vista estético, evitar el uso de agentes de curado a base de estaño y agentes de curado que formen complejos coloreados con los componentes de los fluidos vaginales en la preparación de los artículos optimizados del tipo presente. De acuerdo con ello, se prefieren para uso en esta invención agentes de curado a base de peróxidos o, preferiblemente, a base de platino. Tales materiales son bien conocidos en la técnica y pueden seleccionarse de las listas existentes en los textos clásicos. Alternativamente, polímeros adecuados sustancialmente exentos de agentes de curado formadores de color pueden seleccionarse preparando y curando polímeros de siliconas de un modo normalizado e incubando los polímeros en las vaginas de animales vivos de laboratorio para determinar su tendencia a la alteración del color.

La otra mitad (12) del dispositivo se moldea a partir de un polímero (p.ej., de silicona) en una matriz que está construida de tal modo que incluye los medios de

refuerzo en la estructura de la mitad moldeada.

Después de haber preparado las dos mitades del dispositivo doble, se coloca una capa uniforme de adhesivo de silicona (p.ej., Silastic[®] Medical Adhesive Silicone Type A, Dow Corning Corporation) alrededor de la periferia de la mitad superior (11) del dispositivo. La mitad superior (11) y la mitad inferior (12) se unen y se presionan para expulsar al exterior cualquier posible exceso de adhesivo del área de cierre hermético. Se separa el exceso de adhesivo, y el adhesivo que cierra herméticamente el dispositivo se deja curar durante 24 horas, o más.

Se prepara una solución acuosa del agente tensioactivo espermicida. La solución se toma en una jeringuilla provista de una aguja del calibre 25. Se inyecta la solución del agente tensioactivo en el espacio libre comprendido en el interior del dispositivo en forma de doble bóveda, bien sea a través de los medios reforzados y engrosados, o a través del acceso para inyección opcional (17). Con la aguja todavía introducida, se expulsa cualquier posible cantidad de aire que quede en el interior del dispositivo. (Los orificios para las agujas de este procedimiento no permiten la salida del aire con las presiones encontradas durante el uso.)

En un procedimiento de llenado alternativo, una mitad del dispositivo se coloca como se muestra en las Figuras, se vierte la solución del agente tensioactivo en esta mitad, y se suelda herméticamente a ella la otra mitad del dispositivo con la solución del agente tensioactivo colocada en su lugar, de tal manera que se evite ocluir aire en el interior del dispositivo. Alternativamente, cualquier

posible aire ocluido puede eliminarse con una aguja y jeringuilla, como anteriormente.

Después del llenado, el dispositivo herméticamente cerrado se coloca en un vial y se cubre con aproximadamente 50 ml de agua. El vial se tapa sin apretar el tapón y se introduce en un autoclave a 1,05 kg/cm² manométricos (121°C) durante 30 minutos. Después de enfriar, se abre el autoclave y se aprieta el tapón del vial para proporcionar dispositivos anticonceptivos estériles individualmente envasados, adecuados para la distribución a los usuarios.

Los ejemplos siguientes ilustran la práctica de esta invención, pero no tienen la intención de ser limitantes de la misma. Debe entenderse que la presente invención abarca también dispositivos en los que la parte anterior (superficie de transporte) está reforzada para proporcionar los medios de retención en la vagina y en los que la parte posterior está reforzada o no, a opción del fabricante. Los dispositivos de esta construcción "inversa" se fabrican del mismo modo y con los mismos materiales descritos en esta memoria.

EJEMPLO I

Se prepara un dispositivo del tipo representado en la Figura 3 a partir del Elastómero Dow Corning[®] MDX 4-4210 Clean Grade, utilizando los métodos descritos anteriormente en esta memoria. El dispositivo tiene la forma de un disco abovedado aplastado, formado por dos mitades moldeadas por separado que comprenden el material de silicona MDX 4-4210. El espesor de la mitad interior del dispositivo que comprende la membrana de la superficie de

transporte (11) es aproximadamente 0,25 \pm 0,15 mm, en tanto que el espesor de la mitad exterior (12) es aproximadamente 0,50 \pm 0,15 mm. El espesor de los 8 nervios de refuerzo (13) moldeados en la mitad exterior del dispositivo es aproximadamente 3 mm. La base del dispositivo tiene un diámetro exterior de aproximadamente 55 \pm 10 mm. La altura de la membrana superior de la doble bóveda desde la base del dispositivo es aproximadamente 20 \pm 5 mm, mientras que la altura de la membrana inferior de la doble bóveda desde la base del dispositivo es aproximadamente 15 \pm 5 mm, por lo que el volumen total del recipiente abovedado resultante del cierre hermético de los bordes del dispositivo es aproximadamente 5 cm³.

....

Un dispositivo del tipo que antecede se llena sustancialmente con una solución acuosa al 25% (en peso) del agente tensioactivo C₁₀EO₅. Se elimina el exceso de aire. Se somete el dispositivo al autoclave, y está listo para su empleo como anticonceptivo vaginal.

El dispositivo se dobla por la mitad y se coloca en la vagina detrás de la entrada, de tal manera que la superficie de transporte 11 cubre y "cierra" sustancialmente la abertura cervical. El dispositivo se abre automáticamente para cerrar la abertura, en virtud de los nervios de refuerzo. El dispositivo se lleva durante el tiempo comprendido entre dos períodos menstruales, y suministra con seguridad y de modo continuo una cantidad efectiva como espermicida del agente tensioactivo C₁₀EO₅ directamente a la abertura cervical. En particular, el posicionamiento y la forma del dispositivo bañan la abertura cervical con el agente tensioactivo espermicida. El dispositivo es bas

tante cómodo y permanece en su lugar durante el coito.

En el dispositivo del Ejemplo I, el agente tensioactivo C₁₀EO₅ se reemplaza por una cantidad equivalente del agente tensioactivo C₁₀EO₆ y se obtienen resultados espermicidas excelentes.

5

EJEMPLO II

Se prepara un dispositivo de la configuración que se muestra en la Figura 2, como sigue. La porción interna del dispositivo (es decir, la superficie de transporte (11) que debe situarse en estrecha proximidad a la abertura cervical) se prepara a partir de Elastómero Dow Corning^R MEX 4-4210 Clean Grade utilizando los métodos descritos en el Ejemplo I. El espesor de la membrana de silicona es aproximadamente 0,25 ± 0,15 mm.

10

La otra mitad del dispositivo se prepara a partir de un plástico de polietileno (PE) sustancialmente no permeable que tiene un espesor de aproximadamente 0,35 ± 0,15 mm. En esta mitad del dispositivo se moldean por colada medios de refuerzo (de aproximadamente 3 mm de espesor) del tipo representado en la Figura 5.

15

20

Se montan las dos mitades de la manera descrita arriba para proporcionar un dispositivo en forma de disco. La concavidad interna del dispositivo comprende la membrana de silicona semipermeable. La base del dispositivo tiene un diámetro exterior de aproximadamente 55 ± 10 mm, que es apropiado para el usuario medio. El volumen total del dispositivo es aproximadamente 5 cm³.

25

Un dispositivo del tipo que antecede se llena sustancialmente con una solución acuosa al 25% (peso) del agente tensioactivo C₁₀EO₅. Se elimina el exceso de

30

aire. Se somete el dispositivo al autoclave y está listo para uso como anticonceptivo vaginal.

Se pliega el dispositivo y se introduce en la vagina detrás de la entrada de tal modo que la membrana de silicona cubre sustancialmente la abertura cervical.

El dispositivo se lleva durante el tiempo comprendido entre dos períodos menstruales, y proporciona con seguridad y eficacia una cantidad espermicida del agente tensioactivo $C_{10}EO_5$ al área vaginal. En particular, el posicionamiento y la forma del dispositivo bañan la abertura cervical con el agente tensioactivo espermicida por la vía de la membrana de silicona interior. Sustancialmente no emigra cantidad alguna del agente tensioactivo a través de la bóveda anterior de PE hacia la cavidad vaginal general. Así, sustancialmente la totalidad del agente tensioactivo es suministrada al lugar deseado, esto es, a la abertura cervical y el área inmediata que lo rodea. El dispositivo es bastante cómodo y permanece en su lugar durante los esfuerzos musculares ordinarios.

En el dispositivo del Ejemplo II, se reemplaza el agente tensioactivo $C_{10}EO_5$ por una cantidad equivalente de agente tensioactivo $C_{10}EO_6$ y se obtienen resultados espermicidas excelentes.

EJEMPLO III

Se prepara un dispositivo de silicona en forma de disco aplastado, de la manera que se describe anteriormente en esta memoria por selección apropiada de la configuración de la matriz. El dispositivo tiene las dimensiones generales del dispositivo del Ejemplo I, con la excepción de que el recipiente formado por las membranas es

aplastado, en lugar de ser abovedado.

5 La mitad exterior reforzada del disco comprende caucho de silicona reforzado aumentando el espesor desde aproximadamente 0,5 mm en la periferia de la mitad exterior hasta aproximadamente 1,5 mm en el centro de la mitad exterior conforme a la Figura 8. La mitad interior del disco comprende caucho de silicona de aproximadamente 0,15 mm de espesor.

10 El dispositivo en forma de disco se llena sustancialmente con una solución acuosa al 50% (peso) del agente tensioactivo espermicida $C_{10}EO_5$. Se expulsa el exceso de aire. Se somete el dispositivo al autoclave de la manera descrita anteriormente en esta memoria, y está listo para su empleo como anticonceptivo vaginal.

15 Se pliega el dispositivo y se introduce en la vagina, en posición posterior a la entrada. El disco se abre en virtud de los medios de refuerzo, y la membrana de silicona interior queda en la proximidad más estrecha posible a la abertura cervical. El dispositivo se lleva durante el tiempo comprendido entre dos períodos menstruales, y suministra, de modo seguro y eficaz, monómeros del agente tensioactivo espermicida al área vaginal durante dicho tiempo. El dispositivo es bastante cómodo, y permanece en su lugar durante el coito.

25 Se prepara el dispositivo del Ejemplo III utilizando caucho sintético y se obtienen resultados espermicidas excelentes.

30 Se prepara el dispositivo del Ejemplo III a partir de los materiales polímeros siguientes: copolímero silicona/policarbonato; copolímeros en bloque estireno/

butadieno; y copolímeros estileno-acetato de vinilo, utilizando dichos materiales polímeros en combinación con $C_{10}EO_5$ y $C_{10}EO_6$. Se obtienen resultados espermicidas excelentes.

EJEMPLO IV

Se prepara como sigue un dispositivo de la configuración general de disco abovedado representada en las Figuras.

Se prepara la bóveda interior que comprende la superficie de transporte membranosa de 0,25 mm de espesor a partir de Elastómero Dow Corning[®] MDX 4-4210, Cigan Grade, utilizando los métodos descritos anteriormente en esta memoria.

Se prepara el disco de bóveda exterior a partir de material plástico de PE no permeable que tiene un espesor de aproximadamente 0,35 mm, reforzado con medias de refuerzo de 9 mm aproximadamente, del tipo representado en la Figura 10.

Los discos interior y exterior se cierran herméticamente uno con otro alrededor de sus bordes periféricos sin formar un reborde. La configuración abovedada se mantiene en virtud de la estabilidad dimensional de la bóveda exterior de PE, reforzada, pero cómoda.

Un dispositivo del tipo que antecede que tiene las dimensiones aproximadas del artículo del Ejemplo I, proporciona un recipiente en forma de bóveda que tiene un volumen de aproximadamente 5 cm^3 .

Un dispositivo del tipo que antecede, sustancialmente lleno con una solución acuosa aproximadamente al 30% (en peso) de agente tensioactivo $C_{10}EO_5$ se utiliza

como anticonceptivo vaginal. Se pliega el dispositivo y se coloca en la vagina en una posición posterior a la entrada, de tal manera que la concavidad de la bóveda, es decir, la membrana interior de silicona, cubre y "cierra" sustancialmente la abertura cervical. El dispositivo se lleva durante el tiempo comprendido entre dos ciclos menstruales, y proporciona con seguridad y de modo continuo una cantidad efectiva como espermicida del agente tensioactivo $C_{10}EO_5$ al área vaginal. En particular, el posicionamiento y la forma del dispositivo bañan la abertura cervical con el agente tensioactivo espermicida. El dispositivo es bastante cómodo y permanece en su lugar durante el coito.

El dispositivo del Ejemplo IV se prepara con medios de refuerzo como los representados en las Figuras 5 a 12 moldeados por colada en el interior de la bóveda de PE exterior. Los dispositivos son flexibles, pero se abren durante su empleo para proporcionar un dispositivo susceptible de ser retenido cómodamente en la vagina.

5

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

5

Los puntos que como característica de novedad se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Modelo de Utilidad en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un dispositivo anticonceptivo especialmente adaptado para uso en el interior de la cavidad vaginal, caracterizado porque comprende: 1) una parte posterior que constituye medios de retención vaginal sin rebordes, caracterizándose dicha parte posterior por una o más áreas engrosadas y reforzadas; 2) una cara anterior fijada a dicha parte posterior, constituyendo dicha cara anterior una superficie de transporte que comprende una membrana semipermeable, describiendo dicha membrana al menos una porción de las paredes de uno o más recipientes, conteniendo dichos recipientes; 3) un espermicida que comprende una solución acuosa de un compuesto de agente tensioactivo espermicida formador de micelas de una concentración igual o superior a la concentración de micelas crítica de dicho compuesto de agente tensioactivo.

15

20

25

2ª.- Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque las áreas engrosadas y reforzadas en los medios de retención están localizadas sustancialmente en el centro.

30

3ª.- Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque el área reforzada varía en grosor desde un mínimo en la periferia del dis

positivo hasta un máximo en su centro.

4ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las áreas reforzadas comprenden uno o más nervios.

5 5ª.- Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado porque dichos nervios convergen hacia el centro de la parte posterior del dispositivo.

10 6ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene forma de disco.

7ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la superficie de transporte se extiende sustancialmente a través de la cara anterior del dispositivo.

15 8ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque tiene forma abovedada, o de disco sustancialmente plano por lo que la cara anterior del dispositivo puede colocarse de tal modo que cierre u obture sustancialmente la entrada de la abertura cervical.

9ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la membrana semipermeable comprende un polímero de silicona o caucho farmacéuticamente aceptable.

25 10ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la membrana tiene un espesor comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,02 mm a aproximadamente 0,6 mm.

30 11ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por-

que el compuesto de agente tensioactivo espermicida es un agente tensioactivo no iónico seleccionado entre condensados de óxido de etileno con alcoholes alifáticos y condensados de óxido de etileno con alcoholifenoles.

5

12ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de agente tensioactivo se caracteriza por una concentración micelar crítica como máximo aproximadamente 5×10^{-3} molar.

10

13ª.- Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto de agente tensioactivo es $C_{10}EO_5$, $C_{10}EO_6$, o mezclas de ellos.

15

14ª.- Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque tiene una configuración abovedada o aplastada, adecuado para cerrar u obturar la entrada de la abertura cervical, comprendiendo la cara anterior de dicho dispositivo una superficie de transporte de membrana semipermeable no porosa que tiene un espesor comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,4 mm, comprendiendo la parte posterior de dicho dispositivo medios de retención vaginal elásticos y provistos de nervios, estando unidas dichas paredes anterior y posterior para proporcionar recipientes, conteniendo dichos recipientes una solución acuosa que comprende desde aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de $C_{10}EO_5$, $C_{10}EO_6$, o mezclas de ellos.

20

25

15ª.- "UN DISPOSITIVO ANTICONCEPTIVO".

30

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan

y con los fines que se han especificado.

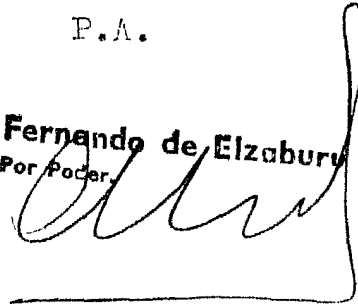
Esta Memoria consta de cuarenta y cinco ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 12. AGO. 1980

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder



10

15

20

25

30



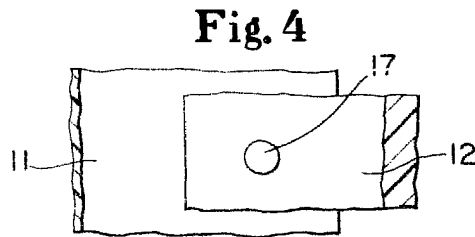
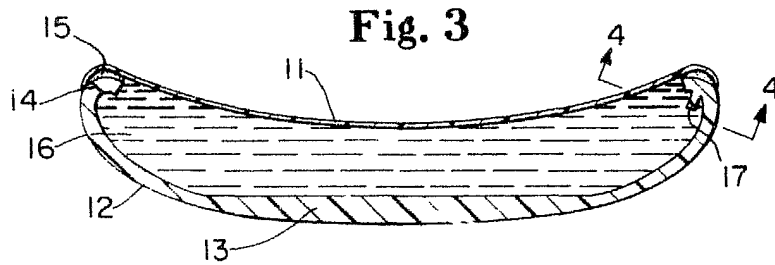
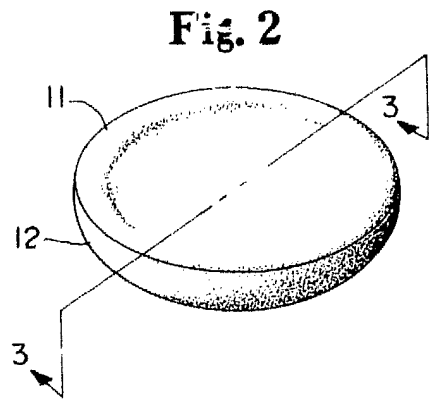
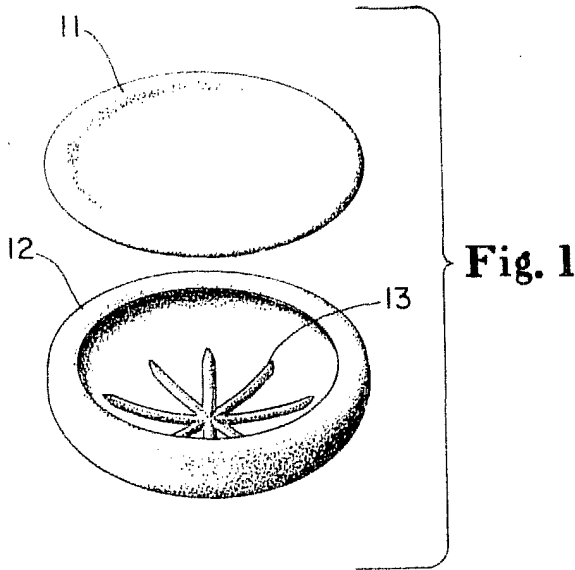


Fig. 5

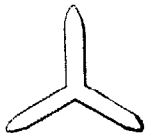


Fig. 6

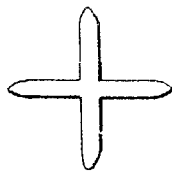


Fig. 7

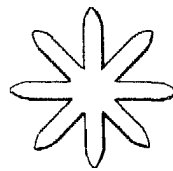


Fig. 8

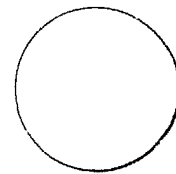


Fig. 9

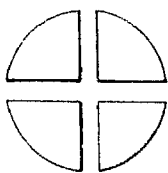


Fig. 10



Fig. 11

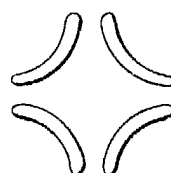


Fig. 12

