

10 ES 11 21 22	NUMERO 286420	10 Y
	FECHA DE PRESENTACION 15 MAR 1985	



ESPAÑA

MODELO DE UTILIDAD

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 06/432.409 06/444.376	32 FECHA 30-9-82 26-11-82	33 PAIS EE.UU. de A. EE.UU. de A.
--	---------------------------------	---

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL G02B 1/04
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCIÓN  
 DISPOSITIVO OSMOTICO.

71 SOLICITANTE (S)  
 Dr. Paul E. Michelson

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
 2280 Calle Tiara, La Jolla, California 92037, EE. UU. de A.

72 INVENTOR (ES)  
 el mismo solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
 D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La presente invención se relaciona con un dispositivo osmótico para aplicaciones fisiológicas, tal como un sistema de suministro mejorado para la liberación temporizada de agentes fisiologicamente activos, y con un sistema de lente mejorado que utiliza fluido como su principal medio de lente.

5

.....

En los últimos años se han desarrollado numerosos dispositivos que utilizan flujo osmótico para diversas aplicaciones fisiológicas. Por ejemplo, la Patente USA 4.265.874 de Bosen et al y la Patente USA 4.298.003 de Theeuwes et al describen métodos y dispositivos para suministro de una droga en donde, como resultado del flujo osmótico, el fluido pasa a través de una membrana semipermeable y hace salir una droga insoluble o bien una solución de la misma del dispositivo a través de una abertura o conducto agrandado. La membrana de estos dispositivos permite el flujo de agua solamente pero no de droga. La droga es obligada a salir, bajo la influencia de ósmosis, a través de la abertura o conducto agrandado el cual se encuentra perforado por separado en los dispositivos y cuyo tamaño es de varios órdenes de magnitud superior que los poros de la membrana. La Patente USA

10

15

20

25

30

3.832.458 describe un dispositivo en el cual se utiliza una pared de polímero de silicio para variar la permeabilidad a un agente activo interno. La permeabilidad se ajusta fabricando la pared con diversas cantidades de N-vinilpirrolidona. Si bien este dispositivo representa una técnica de suministro de droga mejorada, tiene un importante inconveniente ya que representa un sistema de suministro de "primer orden" en el cual la fuerza de accionamiento de la droga suministrada al exterior es el resultado unicamente de la concentración interna de droga. Por tanto, la droga será suministrada a una velocidad rápida inicial seguido por una velocidad significativamente más baja hasta que se agota el agente activo.

La Patente USA 4.309.996 de Theeuwes describe un mecanismo algo distinto para el suministro de drogas, según el cual se emplea un compartimiento separado lleno de un flujo osmótico neto para expansionarse contra una división interna flexible que hace salir al agente activo de un segundo compartimen-  
5 to a través de una estructura microporosa, intentando así aproximarse a una velocidad de suministro constante.

Dichos dispositivos de suministro de droga de la técnica anterior son excesivamente complejos, gravan el costo de los  
10 dispositivos o son incapaces de controlar la velocidad exacta de suministro de droga. El dispositivo osmótico de la presente invención resuelve estos inconvenientes al proporcionar un sistema de suministro de droga que es flexible ya que existen numerosas variables que pueden ser modificadas para controlar la velocidad de suministro de la droga.

Según otra aplicación del dispositivo osmótico de la invención, se proporciona una lente mejorada que utiliza fluido como su principal medio de lente. El dispositivo osmótico según  
20 la invención es especialmente adecuado para utilizarse como lente ocular y la presente invención incluye además un método mejorado para introducir dicha lente ocular.

Desde hace tiempo se ha establecido que las lentes oculares de cristal o de plástico sustancialmente rígido se traducen en irritaciones y alteraciones de la fisiología normal de la  
25 córnea. Por tanto, se han llevado a cabo intentos para reducir estos efectos utilizando materiales de lente más blandos y más permeables, particularmente en el campo de las lentes de contacto. Por ejemplo, la Patente USA 2.241.415 de Moulton describe una lente oftálmica que tiene una porción de soporte formada de  
30 un material fino, blando, plegable y ligeramente plástico.

En los últimos años, se han fabricado las denominadas lentes de contacto "blandas" que utilizan hidrogeles como materiales de lente para reducir la irritación e incomodidad oculares. Por ejemplo, en la Patente USA 4.123.408 de Gordon, se describe una lente de contacto de una composición de hidrogel en donde el hidrogel utiliza una composición polimérica polimerizada, insoluble en agua, hinchable en agua. La Patente USA 4.153.349 de Wichterle describe también un método para producir lentes de contacto de hidrogel que tienen propiedades de lente mejoradas. Si bien las lentes de contacto "blandas" tienen menor irritación e incomodidad que las lentes de la técnica anterior, las lentes de contacto blandas, si bien son más blandas que las lentes rígidas de la técnica anterior, deben ser suficientemente rígidas para mantener la forma deseada de la lente cuando son utilizadas por el usuario y, por tanto, se introduce en el ojo una cantidad importante de materia extraña.

Cada vez que se introduce materia extraña en el ojo, existe el problema potencial de producirse irritaciones e incomodidad incluso si el material es relativamente blando. Igualmente, se impedirá el paso de oxígeno, nutrientes, otros gases y metabolitos entre la córnea y la película de desgaste y de este modo se alterará potencialmente la fisiología y claridad normales de la córnea. La lente ideal debería utilizar fluidos corporales, tal como fluidos lacrimales, para formar la lente deseada y eliminar así completamente la necesidad de introducir materia extraña en el ojo. Sin embargo, dado que no es posible retener dicho fluido en una configuración deseada de lente, se debe incluir al menos cierto tipo de elemento estructural para formar el fluido en la configuración de la lente.

El empleo de fluido en conexión con dispositivos oculares ha sido relegado generalmente a fines distintos a la forma-

ción de un medio de lente primario. Por ejemplo, la Patente USA 3.710.796 de Neefe describe un revestimiento oftálmico en donde se impregna una droga en un material permeable osmótico transparente que sirve para definir la forma del dispositivo. La difusión de la droga fuera de su estado impregnado o dispersado dentro de este polímero homogéneo determina aparentemente la velocidad de suministro de la droga. La solicitud de patente europea 32.517 publicada el 29 de julio de 1981 describe una lente que permite la configuración del dispositivo a una córnea mediante el empleo de un inserto lleno de fluido fisiológicamente compatible tal como fluido lacrimal. Sin embargo, la lente utiliza un material de contacto blando, y no el fluido, como medio primario de lente.

Un objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo osmótico mejorado para diversas aplicaciones fisiológicas.

Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema nuevo y mejorado para suministrar agentes fisiológicamente activos.

Un objeto más de la invención es proporcionar un sistema nuevo y mejorado para suministrar un agente fisiológicamente activo que es menos complejo que los dispositivos de la técnica anterior.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar un sistema nuevo y mejorado para el suministro de agentes fisiológicamente activos que permite más control y flexibilidad en la cantidad y velocidad de suministro de agentes activos que los dispositivos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema nuevo y mejorado para el suministro de agentes fisiológicamente activos que utiliza los poros de una membrana semipermeable para

suministrar el agente activo a un ambiente fluido circundante.

Todavía otro objeto de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada.

5 Un objeto más de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que utiliza fluido como medio primario de lente.

Otro objeto de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que utiliza fluido como medio de lente primario y que es particularmente adecuada para utilizarse como lente ocular.

10 Un objeto más de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que utiliza fluido como medio de lente primario al mismo tiempo que se mantiene en un mínimo el material estructural que forma el fluido en la configuración de la lente.

15 Todavía, otro objeto de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que utiliza una membrana semipermeable para mantener un cuerpo de fluido en una configuración de lente deseada.

20 Otro objeto más de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que utiliza una membrana semipermeable para mantener un cuerpo fluido en la configuración deseada de lente y que retiene la configuración deseada como resultado del flujo osmótico entre el ambiente exterior y el cuerpo fluido.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que permitirá el suministro de agentes fisiológicamente activos.

30 Un objeto más de la invención es proporcionar una lente nueva y mejorada que permitirá el máximo intercambio de gases, nutrientes y metabolitos entre la córnea, fluido lacrimal y la atmósfera, comprometiendo así al mínimo a la fisiología normal.

Un objeto más de la invención es proporcionar un lente fisiológico capaz de introducirse en la sustancia de la córnea con mínima disrupción de su fisiología normal mientras que al mismo tiempo se altera significativamente su forma y poder de refracción.

5

Todavía otro objeto de la invención es proporcionar un método nuevo y mejorado para colocar una lente en el ojo mediante inserción a través de una incisión mínima.

Otros objetos y ventajas de la invención se desprenderán en parte de la siguiente descripción y en parte serán evidentes a partir de la descripción o podrán ser deducidos mediante la práctica de la invención. Los objetos y ventajas se conseguirán por medio de los procesos, instrumentos y combinaciones particularmente recogidos en las reivindicaciones adjuntas.

10

Para conseguir los objetos anteriores y, de acuerdo con esta finalidad, la presente invención proporciona, en su aspecto más amplio, un dispositivo osmótico para sumergirse en un fluido fisiológico. El dispositivo incluye una vaina semipermeable que define una cavidad totalmente cerrada y que se encuentra sin perforar excepto en una pluralidad de poros para permitir el flujo de fluido fisiológico al interior de la cavidad. Por lo menos se sitúa una macromolécula dentro de la cavidad que tiene un tamaño superior al tamaño de los poros de la vaina de modo que se evite el escape de la macromolécula de la cavidad cuando el dispositivo osmótico se sumerge en el fluido fisiológico, tras lo cual se permite el flujo del fluido fisiológico que rodea a la vaina al interior de la cavidad a través de los poros bajo la influencia de presión osmótica y se mantiene la concentración molecular del fluido fisiológico dentro de la vaina en un valor superior a la concentración molecular del fluido fisiológico

15

20

25

30

fuera de la vaina.

Según una modalidad de la presente invención, se proporciona un sistema para el suministro controlado de un agente fisiologicamente activo a un ambiente fluídico, que comprende una vaina semipermeable que tiene una pluralidad de poros y que se encuentra sin perforar excepto en la pluralidad de poros y que define una cavidad completamente cerrada para mantener un agente fisiologicamente activo. El agente fisiologicamente activo está contenido en la cavidad totalmente cerrada para suministrarse a un ambiente fluídico, teniendo la pluralidad de poros un tamaño tal que permita tanto el flujo de fluido desde el ambiente fluídico a través de la vaina semipermeable al interior de la cavidad como el flujo de fluido y agente fisiologicamente activo en solución fuera de la cavidad al ambiente fluídico, con lo cual el agente fisiologicamente activo se suministra desde la vaina semipermeable exclusivamente a través de la pluralidad de poros.

Según otra modalidad de la invención, se proporciona una lente que comprende una vaina transparente semipermeable que tiene porciones anterior y posterior opuestas unidas en sus bordes y que forman un espacio interior cerrado entre las mismas. Dentro de la vaina se proporciona un cuerpo de líquido, para llenar el espacio interior y constituir una lente cuyas superficies anterior y posterior están limitadas por las porciones anterior y posterior de la vaina, respectivamente. Se proporcionan medios, en el cuerpo de líquido, para producir dentro del espacio interior una concentración que es superior a la concentración de un medio líquido en asociación con el cual se ha de utilizar la lente, por lo que cuando la lente está en contacto con dicho medio, el espacio interior se mantendrá lleno con líquido bajo la influencia de ósmosis, para causar el flujo de líquido desde el

exterior de la vaina al interior de la misma, siempre que el espacio interior no se encuentre lleno.

Otra modalidad de la presente invención proporciona una lente en forma de una lente de contacto que comprende un elemento transparente, semipermeable, cóncavo, adaptado para asentarse sobre una córnea humana y formar con la misma un espacio interior cerrado que contiene un cuerpo de solución fisiológica producida por el usuario del elemento y constituyendo el cuerpo de líquido una lente óptica cuya superficie anterior está limitada por el elemento y cuya superficie posterior está limitada por la córnea del usuario. Se proporcionan medios, portados por el elemento en su interior, para producir dentro del espacio interior, cuando el mismo contiene cuerpo de líquido, una concentración que es superior a la concentración de la solución fisiológica producida por el usuario de la lente de contacto, por lo que cuando el elemento es desgastado sobre la córnea, el espacio interior se mantendrá lleno de líquido bajo la influencia de ósmosis para causar el flujo de líquido desde el exterior del espacio al interior del mismo siempre que el espacio interior no se encuentre lleno.

Además, la presente invención proporciona un método para situar una lente intraocular en un ojo, que comprende las etapas de proporcionar una vaina transparente, semipermeable, deshidratada, que tiene porciones anterior y posterior opuestas unidas en sus bordes para formar un espacio interior cerrado entre las mismas y medios dentro del espacio interior para producir dentro del espacio interior una concentración superior a la concentración de la solución fisiológica producida por el usuario de la lente, por lo que cuando la vaina es desgastada por el usuario, la vaina se hidratará de modo que el espacio in-

terior se mantendrá lleno de líquido bajo la influencia de ósmosis para formar así una lente; hacer una incisión para introducir la vaina semipermeable deshidratada en el ojo; e insertar entonces la vaina semipermeable deshidratada en el ojo con lo cual  
 5 la vaina semipermeable deshidratada entrará en contacto con la solución fisiológica producida por el usuario y se hidratará para formar una lente.



Si bien el dispositivo osmótico de la presente invención es particularmente adecuado para una lente ocular, también  
 10 es adecuado para cualquier lente que se desee utilizar en un ambiente fluido. Además, el dispositivo osmótico de la presente invención, tanto si está como si no en forma de una lente, permite la distribución de agentes fisiologicamente activos en un  
 15 periodo de tiempo prolongado cuando el dispositivo se sumerge en un fluido fisiológico.



La figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo según la invención.

La figura 2 es una vista en sección a lo largo de la línea II-II de la figura 1.

20 La figura 3 es un gráfico de la velocidad de suministro de droga de los dispositivos según la invención.

El dispositivo osmótico según la invención será descrito primeramente en el contexto de un sistema de suministro de  
 25 agentes fisiologicamente activos.

De acuerdo con la invención, como se ilustra en la figura 1, el dispositivo osmótico 10, que es generalmente de configuración circular, pero cuya forma puede variar según sea adecuado para los diferentes puntos de aplicación, consiste en una  
 30 vaina semipermeable 19 constituida de dos láminas finas 12 y 14. Las láminas finas 12 y 14 están limitadas a lo largo de sus res-

pectivos bordes para formar una vaina con un borde exterior 16. Como será evidente más adelante, el dispositivo osmótico, cuando se emplea como sistema de suministro según la invención, está proyectado para utilizarse en un ambiente fluido con suficiente fluido presente para permitir que el sistema funcione en la forma proyectada. Por otro lado, al igual que los dispositivos de la técnica anterior, el sistema según la invención es particularmente adecuado para el suministro de agentes activos a animales y puede situarse con respecto al animal a tratar colocando o implantando el sistema en diversos puntos tales como el recto o tracto gastrointestinal de los animales, etc.

Como puede verse en la figura 2, las láminas finas 12 y 14 definen una cavidad 18 destinada a contener un agente fisiológicamente activo. Las láminas finas 12 y 14 se proporcionan con una pluralidad de poros con el fin de hacerlas semipermeables y permitir el paso de fluido a través de las mismas. Las láminas finas semipermeables 12 y 14, cuando se unen para formar el borde 16, se traducen en una vaina semipermeable.

La presente invención utiliza el principio de flujo osmótico que resulta de una diferencia de concentración molecular presente a través de una membrana semipermeable.

De acuerdo con esta modalidad de la invención, la cavidad 18 contendrá al menos un agente fisiológicamente activo que se pondrá en solución con el fluido que entrará en la cavidad 18. El agente fisiológicamente activo puede o no ser totalmente soluble en tanto en cuanto pueda suministrarse del dispositivo 10 a una velocidad adecuada y predecible. Como se describirá más detalladamente a continuación, en una modalidad preferida de la invención, en la cavidad 18 está presente también una macromolécula. El término "macromolécula" intenta representar una molé-

cula grande tal como una proteina, carbohidrato, caucho u otro polímero natural o sintético superior.

La presencia de un agente activo en la cavidad 18 se traduce en el establecimiento de un gradiente de concentración molecular neta entre la cavidad 18 y el ambiente fluido, en el cual se utiliza la lente. Este gradiente de concentración molecular neta se traducirá en el flujo de fluido desde el ambiente fluido a través de la vaina semipermeable al interior de la cavidad 18. Este flujo de fluido, denominado generalmente flujo osmótico, resulta de la mayor concentración molecular neta o de la mayor presión osmótica neta presente en la cavidad 18 debido a la presencia de un agente fisiologicamente activo solo o debido a la presencia de agente fisiologicamente activo y dicha macromolécula. Es decir, el cuerpo de fluido dentro de la vaina semipermeable es hipertónico con respecto al fluido fuera de la vaina semipermeable, es decir, el fluido dentro de la vaina semipermeable tiene una mayor presión osmótica que el fluido fuera de la vaina semipermeable.

Al medirse en cualquier caso dado, la presión osmótica dentro de la cavidad 18 será mayor que la presión osmótica del fluido circundante al dispositivo y, por tanto, existirá un flujo hacia el interior neto de fluido. Sin embargo, durante un periodo de tiempo el fluido entra y sale continuamente de la cavidad 18 lo cual se traduce en una dispersión del agente activo de la cavidad 18. Si bien existirá un flujo "constante" continuo de fluido entre el ambiente y el fluido interno del dispositivo, se presentará el influjo neto de volumen de fluido en las etapas iniciales bajo la influencia de ósmosis hasta que la presión osmótica y el influjo de fluido se traducen en un dispositivo que consigue su configuración premoldeada natural. La resistencia al

estallido de la película polimérica de encapsulación y de su junta supera a la máxima presión osmótica conseguible en al menos varios órdenes de magnitud. El flujo de fluido constante continuo a través de las paredes del dispositivo se traducirá en la dispersión de cualquier agente activo cuyo tamaño molecular sea tal que permita el paso a través del diámetro de poros preseleccionado de la pared de membrana.

El flujo osmótico que resulta debido a diferencias de concentración molecular es independiente para cada molécula implicada. Por ejemplo, en el ejemplo anterior si a la cavidad 18 se añade la macromolécula, denominada A, y otra molécula, denominada B, y se ponen en solución y llegan a ser parte del cuerpo de líquido en la cavidad 18, la molécula B establecerá un gradiente de concentración a través de la vaina semipermeable independiente del gradiente presente como resultado de la macromolécula A. El flujo osmótico resultante de la presencia de molécula B sería independiente del flujo osmótico resultante de la presencia de la macromolécula A.

Preferiblemente, en esta modalidad de la invención, la macromolécula se complejará con el agente fisiológica y la macromolécula se elegirá de modo que sea mayor que los poros de la vaina semipermeable, decayendo el complejo en el transcurso del tiempo para permitir así que el agente activo se disperse lentamente a partir de la vaina semipermeable.

La macromolécula según la invención se puede elegir entre cualquier clase de compuestos con peso y configuración molecular suficientemente grandes para evitar el paso en el tamaño de poros deseado. En general son adecuados los dextranos, amilopeptinas (hidroxietilalmidón), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, albúmina y otros diversos polímeros y/o proteínas solubles.

Alternativamente, se pueden utilizar también emulsiones con gotas que contienen agente activo. Las microemulsiones con gotas de un diámetro de 0,01 a 0,1 micras son transparentes y ópticamente claras y, de este modo, son preferibles para sistemas ópticos, mientras que las microemulsiones con gotas de tamaño 0,1<sup>8</sup>2 micras pueden ser satisfactorias en otros usos.

Los agentes activos adecuados para utilizarse en conexión con la presente invención incluyen, por ejemplo: oxígeno, preferiblemente ligado a fluorocarburos; salicilatos, catecoles, halógenos, barbituratos u otros compuestos complejados a una molécula tal como polietilenglicoles; antibióticos tal como cloranfenicol, sulfamidas u otras medicinas complejadas con una macromolécula tal como polivinilpirrolidona; medicamentos antiepilépticos tal como fenitoina complejada a albúmina; antihistaminas, quinina, procaina u otros compuestos complejados a una macromolécula tal como carboximetilcelulosa sódica; salicilatos complejados a los antibióticos oxitetraclina o tetraciclina u otros compuestos complejados a una macromolécula tal como salicilatos u otras moléculas tales como cafeína o albúmina. Los complejos antes citados tienen constantes de asociación bien conocidas. Véase en general Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, Arthur Osol, Editor, Mack Publishing Co. 1980, pp. 182-193 and Physical Pharmacy, 2d Edition, Martin et al, Lea & Febiger, 1969, pp. 325-352.

Se puede conseguir una velocidad de suministro dada de agente activo y/o molécula complejante por medio de la selección de tamaño de poros de la membrana, densidad, condiciones ambientales y molécula de ligación. El agente activo y la molécula de ligación forman un complejo molecular con una afinidad entre sí que se puede expresar como una constante de asociación, una

cantidad fácilmente determinada relacionada con la concentración y ambiente físico químico. Esta constante es directamente proporcional a la concentración del complejo e inversamente proporcional al producto de las concentraciones de agente activo sin complejar y molécula de ligación sin complejar. De este modo, puede verse que si se elige una molécula de ligación no difusible, puede conseguirse el amortiguamiento adicional de una velocidad de suministro de agente activo potencialmente rápida o exponencial. De un modo más simple, si la constante de asociación se representa por K, la concentración molar de la droga por D, la concentración de molécula de ligación por B y el complejo ligado como B-D, la relación descrita será:

$$K = \frac{(B-D)}{(B)(D)}$$

El espesor del material laminar semipermeable, utilizado en conexión con la invención, dependerá de varios factores y está directamente relacionado con el uso proyectado del sistema de suministro. En general, el espesor de la membrana será de 5-10 micras, en función del material usado y de la configuración y gradiente de concentración proyectadas. El material laminar podría elegirse entre acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, triacetato de celulosa, tereftalato de poli-1,4-butileno (tal como SARAN<sup>R</sup>), metacrilato de polimetilo, polipropileno (tal como CRYOVAC<sup>R</sup>), poliestireno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno (tal como SARAN<sup>R</sup>), policarbonato o copolímeros de silicio-policarbonato (tal como NUCLEPORE<sup>R</sup>) y otros.

El material laminar puede hacerse poroso de diversas formas. Por ejemplo, se puede emplear la técnica de mordentado nuclear de señales o huellas, en donde las películas poliméricas se exponen a partículas y productos de descomposición radioacti-

vas y se tratan entonces químicamente para "mordentar" permanentemente las señales o huellas de las partículas a través de la película, creando así poros de un tamaño y densidad determinados por el tiempo de exposición y proceso de mordentado. La dosis de partículas determina la densidad de orificios mientras que el diámetro de poros es una función del tiempo de mordentado. Las partículas, dosis, mordentantes y otras condiciones para conseguir los tamaños de poro y densidad deseados para las películas poliméricas antes citadas, ya es conocido por la técnica anterior. Véase Nuclear Tracks in Solids, Principals and Applications, R. L. Fleischer et al, University of California Press, 1975. Por ejemplo, los filtros de policarbonato (tal como NUCLEPORE<sup>R</sup>) se producen mediante exposición a U<sup>235</sup> seguido por mordentado con hidróxido sódico. El cloruro de polivinilidene (tal como SARAN<sup>R</sup> se puede hacer microporoso por exposición a fragmentos de fisión de Californio 252 seguido por mordentado con permanganato potásico a 55°C. Como alternativa al mordentado nuclear de señales o huellas, se pueden utilizar los nuevos láseres tales como Neodimio-YAG de doble frecuencia, Excimer, colorante sintonizable u otros láseres para producir poros del tamaño y densidad deseados.

Los poros pueden ser creados también formando membranas como láminas integradas de polímero conteniendo "formadores de poros", cuyas moléculas pueden ser posteriormente lixiviadas o disueltas, para dejar un tamaño de poros predecible. La lixiviación o disolución se puede efectuar antes del empleo o seleccionarse de manera que se presente en el ambiente de empleo. Por ejemplo, ciertas películas poliméricas hechas de diversos policarbonatos, poliamidas o poliésteres pueden incluir formadores de poros tales como carbonato de litio, fosfato de calcio y di-

versos polisacáridos, tales como manitol, CARBOWAX<sup>R</sup>, etc. Los trayectos microporosos son rellenos entonces con un medio, compatible o idéntico con el medio del ambiente en el cual son solubles el agente activo, molécula complejante (ligante) y complejo, permitiendo así la difusión de agente activo y medio fluido fuera de la cavidad 18 y la generación de un gradiente osmótico a través de las láminas semipermeables 12 y 14. Estos procesos anteriores, y otros para crear membranas microporosas, se encuentran ya descritos en la bibliografía de la técnica anterior y se recopilan en trabajos tales como Synthetic Polymer Membranes, R.E. Kesting, McGraw-Hill Inc., 1971.

El tamaño de poros oscilará preferiblemente entre 50 y 1.000 Angstroms de diámetro; sin embargo, puede ser posible tener tamaños de poro inferiores a 50 Angstroms, si se desea. El tamaño de poros se elige en función del peso molecular y configuración de la macromolécula. Por ejemplo, un tamaño de poro de 60 Angstroms aproximadamente excluirá una molécula que tenga un peso molecular de 10.000 aproximadamente. Un tamaño de poro de 100 Angstroms excluirá una molécula que tenga un peso molecular de 100.000. La configuración tridimensional exacta de la molécula puede, desde luego, producir excepciones. La densidad de poros sería del orden de  $10^5$  a  $10^{10}$  por  $\text{cm}^2$ . Sin embargo, en función de la aplicación del dispositivo, se pueden utilizar densidades de poros inferiores a  $10^5$  por centímetro cuadrado.

Las láminas finas 12 y 14 pueden unirse en sus respectivos bordes para formar el borde 16 de diversas maneras. Se pueden utilizar varios selladores térmicos y de impulsos con variaciones en temperaturas, frecuencia y tiempos que permitan una flexibilidad sustancial en función del polímero particular. También se podrían utilizar varios sistemas de ligación adhesiva

de una parte y de dos partes compatibles tales como EASTMAN 910<sup>R</sup> EPON 828<sup>R</sup> y 3M CONTACT CEMENT<sup>R</sup>. Por otro lado, algunos materiales son adecuados para la unión sin utilizar métodos de unión convencionales. Por ejemplo, el cloruro de vinilideno puede ser unido asimismo mientras se encuentra en el denominado estado "superenfriado" para formar una fuerte unión sin métodos térmicos, dieléctricos o adhesivos convencionales.

Las presiones osmóticas generadas en la cavidad serán evidentemente significativamente inferiores a la resistencia al estallido de las membranas semipermeables. Por ejemplo, la presión generada por la macromolécula será del orden de menos de 0,34 atmósferas mientras que, por ejemplo, la resistencia al estallido de cloruro de vinilideno de 0,0254 mm de espesor será de 2,1 kg/cm<sup>2</sup>.

Los siguientes ejemplos específicos de sistemas de suministro según la invención, se ofrecen con fines ilustrativos solamente y de ningún modo limitarán el alcance y finalidad de la presente invención.

Se construye un sistema de suministro de la droga fenitoina formando una vaina hecha de láminas planares de membrana de policarbonato, con un tamaño de poros de 0,015 micras, una porosidad de  $12 \times 10^8 / \text{cm}^2$  y un espesor de 6 micras. La membrana de policarbonato se calienta a 220°C y se moldea por vacío o presión a una caperuza esférica de 6 mm de diámetro con un radio de curvatura de 6,4 mm. Alrededor de cada caperuza esférica vacía se deja una bocamanga circunferencial planar de medio milímetro de ancho. Entonces, dentro de una de las caperuzas se colocan 25 microgramos de fenitoina, junto con 100 microgramos de albúmina tras lo cual se utiliza la caperuza opuesta como cubierta y se sella la bocamanga circunferencial de medio milímetro a 230-275°C. Esto crea una envoltura de volumen po-

tencial  $11,92 \text{ mm}^3$ . Colocado en el ambiente fluido de utilización, el sistema de suministro se llenará a su volumen normal.

La figura 3 es un gráfico de la velocidad de suministro de los sistemas según la invención en comparación con la velocidad de suministro de un sistema que contiene complejo de fenitoina-albúmina con la velocidad de suministro de un sistema que contiene fenitoina únicamente. En la primera media hora, el sistema que utiliza el complejo de fenitoina-albúmina demuestra que el 0,74 % de su contenido en brea, en peso, habrá sido distribuido y después de una hora se habrá distribuido un total de 1,7 % y sucesivamente para los siguientes intervalos: 2 hrs, 3,4%; 4 hrs, 5,4%; 10  $\frac{1}{2}$  hrs, 12%; 24 hrs, 20,2%; 33  $\frac{1}{2}$  hrs, 27,2%.

Por el contrario, un dispositivo idéntico contenido solo fenitoina sin albúmina suministrará a los mismos intervalos de tiempo indicados anteriormente, los siguientes porcentajes de la cantidad inicial de droga colocada en el dispositivo:  $\frac{1}{2}$  hr, 1,47%; 1 hr, 2,97%; 2 hrs, 5,7%; 4 hrs, 9,6%; 10  $\frac{1}{2}$  hrs, 22,4%; 24 hrs, 38%; 33  $\frac{1}{2}$  hrs, 47,2%.

El dispositivo osmótico según la invención será descrito ahora en su modalidad de lente. De nuevo, con referencia a las figuras 1 y 2, cuando el dispositivo osmótico 10 se utiliza como lente, las láminas finas 12 y 14 se hacen de material transparente y se unen a lo largo de sus respectivos bordes para formar la vaina 19 que define la cavidad 18 para retener un cuerpo de fluido. De acuerdo con esta modalidad de la invención, el cuerpo de fluido comprende al medio primario de la lente. La principal función de las láminas finas transparentes 12 y 14 no es la de constituir parte del medio de la lente, sino la de retener el cuerpo de fluido en la configuración que lo permita servir como medio primario de lente. Como más adelante será evi-

dente, la lente según la invención está destinada a utilizarse en un ambiente fluido con suficiente fluido presente para permitir que la lente funcione en la forma proyectada. El cuerpo de fluido retenido por la vaina formada por las láminas transparentes finas 12 y 14 no estará necesariamente presente cuando la lente no se ha de utilizar en su ambiente proyectado.

Al igual que en el sistema de suministro descrito anteriormente, se proporcionan las láminas 12 y 14 con una pluralidad de poros con el fin de que sean semipermeables y permitan el paso de fluido a través de las mismas. Las láminas transparentes, finas, semipermeables 12 y 14, cuando se unen para formar el borde 16, se traducirán en una vaina semipermeable.

De acuerdo con la presente invención, la lente utiliza el principio de flujo osmótico que resulta de una diferencia en la concentración molecular presente a través de una membrana semipermeable.

De acuerdo con esta modalidad de la invención, la cavidad 18 contendrá al menos una macromolécula que se pondrá en solución con el fluido de la cavidad 18 y la macromolécula junto con el fluido de la cavidad 18 formarán el cuerpo de fluido que constituye el medio de lente. La presencia de la macromolécula en solución en el cuerpo de fluido en la cavidad 18 se traduce en el establecimiento de un gradiente de concentración molecular entre el cuerpo de fluido de la cavidad 18 y el ambiente fluido en el cual se emplea la lente. Como se ha descrito en conexión con la modalidad del sistema de suministro, este gradiente de concentración molecular se traduce en un flujo neto de fluido desde el ambiente fluido a través de la vaina semipermeable 19 al interior de la cavidad 18, debido a que el fluido dentro de la vaina semipermeable tiene una mayor presión osmótica que el

fluido fuera de la vaina semipermeable a causa de la presencia de la macromolécula en la cavidad 18.

5 Para asegurar que se mantiene este gradiente de concentración, la macromolécula y la vaina semipermeable se eligen de modo que la macromolécula no fluya fuera de la cavidad 18 a través de la vaina semipermeable, al mismo tiempo que la membrana semipermeable permitirá el flujo de fluido desde el ambiente en el cual se utiliza la lente al interior de la cavidad 18. Debido a que la macromolécula no puede abandonar la cavidad 18, la concentración molecular dentro de la cavidad 18 y la concentración molecular fuera de la cavidad 18 nunca serán iguales. Por tanto, normalmente, continuará el flujo osmótico hasta que se igualan las concentraciones moleculares, existiendo siempre la tendencia a que el fluido circundante fluya a través de la vaina semipermeable. El tamaño de la cavidad 18, sin embargo, se determina por la vaina 19 y la resistencia a la tracción de la vaina 19 es más fuerte que la presión osmótica ejercida debido a las diferencias de concentración molecular. Por tanto, la cavidad 18 permanece siempre llena cuando se dispone en su ambiente proyectado.

20 Cuando el dispositivo osmótico 10 se utiliza en conexión con una lente ocular, el ambiente fluido circundante consistirá generalmente en fluido lacrimal y la cavidad 18 se llenará con dicho fluido lacrimal. Como lente intraocular, el humor acuoso rodeará a la lente y se encontrará en equilibrio con el fluido intralenticular. Como lente intracorneal, el fluido intersticial de la córnea comprenderá al fluido dentro de la cavidad 18.

30 En esta modalidad de la invención, la macromolécula deberá ser generalmente fotoestable e inerte para asegurar el

rendimiento adecuado de la lente. La macromolécula se puede elegir entre cualquier clase de compuestos con peso y configuración moleculares suficientemente grandes para excluir el paso por el tamaño de poros deseado. En general son adecuados los dextranos, amilopeptinas (hidroxietilalmidón), polivinilpirrolidona, polietilenglicol y otros diversos polímeros solubles, proteínas y/o agentes fisiológicamente activos.

El dispositivo osmótico 10 puede servir la doble función de lente y de sistema de suministro debido al principio de que, como antes se ha explicado, el flujo osmótico que resulta de las diferencias de concentración molecular es independiente de cada molécula implicada. De este modo, la lente según este aspecto de la invención se puede utilizar para el suministro de agentes fisiológicos incorporando dichos agentes dentro de la cavidad 18 y seleccionando el agente activo de manera que tenga un tamaño molecular suficientemente pequeño para que pase a través de la vaina semipermeable. Preferiblemente, se utilizará una segunda macromolécula con el agente fisiológico y la macromolécula se elegirá de manera que sea mayor que los poros de la vaina semipermeable, pero que decaiga en el transcurso del tiempo permitiendo con ello la dispersión lenta del agente activo desde la vaina semipermeable. Sin embargo, al mismo tiempo la primera macromolécula, que es superior al tamaño de poros de la vaina semipermeable, queda confinada dentro de la cavidad 18. Debido a la presión osmótica generada por la primera macromolécula, tan pronto como cualquier agente activo abandone la cavidad, el fluido circundante entrará en la cavidad 18 para mantener la configuración de lente.

Los agentes activos adecuados para usarse en conexión con la lente de la presente invención incluyen, por ejemplo:

oxígeno, preferiblemente ligado a fluorcarburos; salicilatos, catecoles, halógenos, barbituratos u otros compuestos complejados a una molécula tal como polietilenglicoles; antibióticos tal como cloranfenicol, sulfamidas u otras medicinas complejadas con una macromolécula tal como polivinilpittolidona; medicamentos antiepilépticos tal como fenitoina complejada a albúmina; anti-histaminas, quinina, procaina u otros compuestos complejados a una macromolécula tal como carboximetilcelulosa sódica; salicilatos complejados a los antibióticos oxitetraciclina o tetraciclina u otros compuestos complejados a una macromolécula tal como salicilatos u otras moléculas tales como cafeina o albúmina. (Véase en general Remington's Pharmaceutical Sciences, and Physical Pharmacy, citado anteriormente).

La velocidad de suministro de agente activo y/o molécula complejante se determina como anteriormente se ha descrito en conexión con el dispositivo osmótico tal y como se utiliza en un sistema de suministro.

En relación con lentes oculares, el espesor de la membrana será generalmente de 5 a 10 micras, de nuevo en función del material usado y de la configuración y gradiente de concentración deseadas a utilizar. El material laminar para la vaina en la modalidad de lente podría seleccionarse entre los mismos materiales indicados anteriormente con respecto al empleo del dispositivo osmótico como sistema de suministro y pueden emplearse los mismos procedimientos descritos anteriormente para crear los poros en las láminas transparentes y para unir los respectivos bordes para formar el borde 16. Igualmente, el tamaño de poros será preferiblemente el mismo ya descrito anteriormente.

El índice de refracción de la lente se determinará por la composición y concentración del cuerpo de líquido formado en

la cavidad 18. Por ejemplo, soluciones diluidas de dextrano (peso molecular promedio 75.000) y amilopectina tienen un índice de refracción similar al del agua pura o solución de salina, 1,336. (Peso molecular promedio de amilopectina: 545.167). Una solución al 17 % de amilopectina tiene un índice de refracción de 1,432.

Los siguientes ejemplos específicos de lentes construidas de acuerdo con la invención se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no limitativos del alcance y finalidad de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

Se puede construir una lente de contacto según esta modalidad de la invención para un paciente moderadamente sagaz después de una extracción de cataratas, un ejemplo moderadamente extremo de la necesidad de corrección hiperópica o "+" de +14 dioptrias. Se proporciona una vaina semipermeable de cloruro de polivinilideno que ha sido expuesta a Californio 252 para crear una densidad de poros de aproximadamente 10.000 poros por  $\text{cm}^2$  y mordentada entonces en permanganato potásico a 55°C durante un tiempo adecuado para crear un diámetro de poros de Angstroms. Se elige arbitrariamente un índice de refracción de 1,366 que requerirá una solución de 20 % de amilopectina. Se elige una zona óptica ancha y generosa de 7 mm. La lente está diseñada para ser acoplada a una córnea de modo que su radio posterior se conforme, por ejemplo, con un radio medio de 7,8 mm de la córnea. Con estos parámetros, se conseguirá una curvatura anterior de la lente de 6 mm de radio y se traducirá en una lente fina extremadamente favorable con un espesor máximo central de la lente de 0,3 mm. El volumen de la lente será de  $6,19 \text{ mm}^3$  y por tanto 1,5 mg de amilopectina creará la solución al 20 % de-

seada y el índice de refracción deseado de 1,366. La periferia de la lente puede ser sellada termicamente a 107-127°C. Si es necesario, se puede construir un andamiaje posterior de metacrilato de polimetilo, un polímero de silicio-metacrilato de polimetilo, polipropileno o hidrogel y unirse a películas poliméricas posterior y/o anterior mediante impulsos térmicos, adhesivo compatible o por el proceso de fabricación mismo cuando la malla y/o película se encuentra en un estado pre-moldeado.

### EJEMPLO 2

De manera similar se puede construir una lente cóncava para corregir alta miopia, ganando así poder "menos". Por ejemplo, se puede construir una lente correctora de miopia relativamente extrema de -10 dioptrias. Suponiendo una córnea de radio medio 7,8 mm, seleccionando un índice de refracción para la lente de 1,366 igual al índice determinado para una solución al 20 % de amilopectina y una zona óptica grande de 7 mm de diámetro, el radio anterior requerido de la lente será de 9,9 mm. Dado la estabilidad y características básicas de este tipo de lente, se puede construir con ningún espesor de punto central importante excepto en lo que se refiere al espesor de las membranas opuestas, alcanzando así una altura vertical máxima en su porción de mayor espesor lateral de 0,19 mm. El volumen de esta lente es de 4,58 mm<sup>3</sup> por lo que se añadirán 1,1 mg de amilopectina a la cavidad de la lente. La presión osmótica generada en las lentes será bastante inferior a la resistencia al estallido de 2,1 kg/cm<sup>2</sup> para una película de cloruro de polivinilideno de 0,0254 mm.

### EJEMPLO 3

De manera análoga puede construirse una lente para incorporarse dentro de la sustancia córnea (queratofaquia). Se

asumen las siguientes condiciones: un ejemplo de hiperopia afa-  
 quica; la necesidad de generar un poder ocular total desde la  
 superficie corneal posterior de 60 dioptrias; un radio corneal  
 anterior normal promedio de 7,8 mm; y un radio corneal poste-  
 5 rior de 6,5 mm. Como ejemplo extremo, la lente puede hacerse con  
 una solución diluida de macromoléculas de manera que el índice  
 de refracción se aproxime al del agua y humor acuoso, especial-  
 mente 1,336, y se desgaste menos que la córnea misma (1,376).  
 Se elige una zona óptica grande de 7 mm de diámetro siendo neces-  
 10 sario un nuevo radio corneal anterior de 5,6 mm. Para conseguir  
 este cambio en la configuración corneal, deberá fabricarse una  
 lentícula, con un radio anterior de 5,35 mm, un radio posterior  
 de 7,55 mm, para generar así un espesor máximo central de 0,4 mm.  
 Evidentemente, para aumentar el índice de refracción, puede con-  
 15 seguirse un menor espesor para cualquier diámetro dado de zona  
 óptica necesitándose menos cambio en la convexidad anterior de  
 la córnea. La reducción en la convexidad corneal, incorporando  
 menos lentes cóncavas para la corrección de miopia, puede con-  
 seguirse similarmente acomodando tales lentículas intrastromales  
 20 como se ha descrito para las lentes de contacto. Se puede incor-  
 porar andamiaje de soporte en las superficies anterior y/o pos-  
 terior según sea necesario. La periferia de esta lente particular  
 puede ser sellada por impulsos después de incorporar menos de  
 0,5 mg de dextrano (menos de solución al 5 %) lo cual requiere  
 25 una zona periféricamente sellada de 0,5 a 1 mm para una lentí-  
 cula de 8 a 9 mm de diámetro total.

#### EJEMPLO 4

Según la invención se puede construir una lente in-  
 traocular. Suponiendo un poder de lente intraocular promedio de  
 30 20 dioptrias, una lente simétricamente biconvexa y una solución

al 33-1/3 % de dextrano o amilopeptina con un índice de refracción de 1,400, se elige una zona óptica generosa para una lente intraocular de 6 mm de diámetro, necesitándose así un radio anterior y posterior de 6,4 mm para crear un espesor total en el máximo central de 1,4 mm. La lente tendrá un volumen de 11,92 mm<sup>3</sup> lo cual requerirá la incorporación de 5,9 mg de dextrano o amilopeptina. Esta lente puede ser construída de manera que tenga una junta circunferencial de medio milímetro de ancho que incorpora hápticos de soporte finos que permiten doblar o laminar la lente en su estado deshidratado y maniobrar dentro del ojo a través de una incisión de 3,5 a 4 mm de longitud.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo osmótico para su inmersión en un medio líquido, caracterizado porque comprende una funda semi-permeable que define una cavidad totalmente cerrada y que está sin perforar, excepto en una pluralidad de poros para permitir el flujo de medio líquido hacia dicha cavidad, y medios dispuestos dentro de dicha cavidad para hacer que el medio líquido fluya hacia dicha cavidad a través de dichos poros para llenar totalmente la cavidad y para mantener la forma de la funda bajo la presión osmótica cuando dicha funda se sumerge en el medio líquido.

2.- Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio en cuestión está constituido por una macromolécula.

3.- Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado porque los poros son lo suficientemente estrechos para evitar que la macromolécula pueda salir a través de ellos.

4.- Dispositivo según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende además un agente activo complejoado con la macromolécula de manera que el agente activo se disocie de la macromolécula en el transcurso del tiempo, se ponga en solución con el medio líquido en la cavidad y salga de la cavidad a través de los poros, con lo que el agente activo es suministrado desde la funda semipermeable exclusivamente a través de la citada pluralidad de poros.

5.- Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque el medio líquido comprende un medio líquido fisiológico y el agente activo es un agente fisiológicamente activo.

5 6.- Dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque la funda es transparente y la macromolécula es fotoestable.

7.- Dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque la macromolécula es inerte.

10 8.- Dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque la macromolécula se selecciona del grupo compuesto de proteínas, celulosas, carbohidratos, caucho o polímeros superiores.

15 9.- Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque la funda tiene un espesor inferior a 50 micras.

20 10.- Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro de los poros es inferior a 1.000 Angstroms.

11.- Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque la funda tiene una densidad de poros entre 100 y  $10^{10}$  poros por  $\text{cm}^2$ .

25 12.- Dispositivo según las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado porque cuando la funda es transparente y el

medio líquido llena la cavidad de la funda ésta forma una lente óptica.

5

13.- Dispositivo osmótico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria, é ilustrado en los adjuntos dibujos.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas. Ascritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 MAR 1985

Dr. Paul E. Michelsch.

J. M. GÓMEZ-ARANDA Y RAMOS

P. P. FOMENTO, PLAZA CASQUINOS 11, M.

FIG. 1

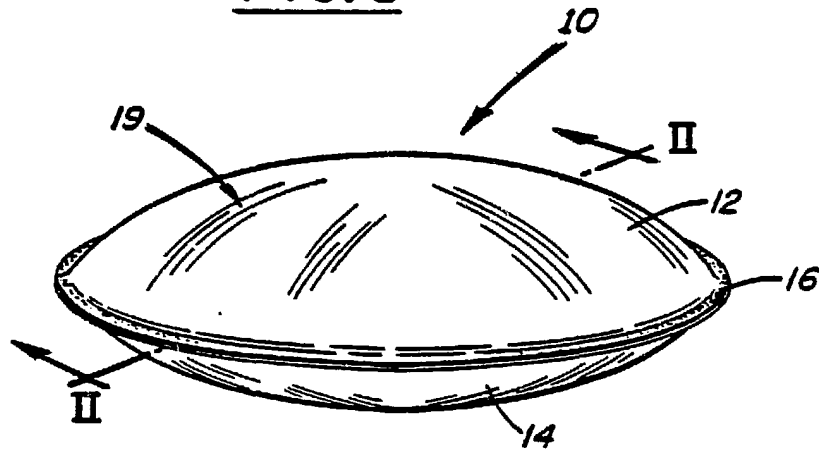
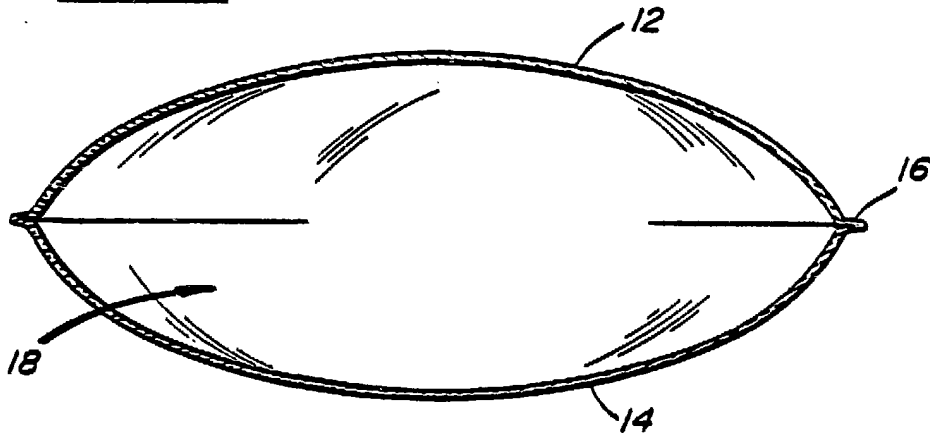


FIG. 2



ESCALA VARIABLE.

15 MAR 1985

J. M. CORDERO Y POMBO  
 P. P. Firmado por PILAR D. GONZALEZ M.

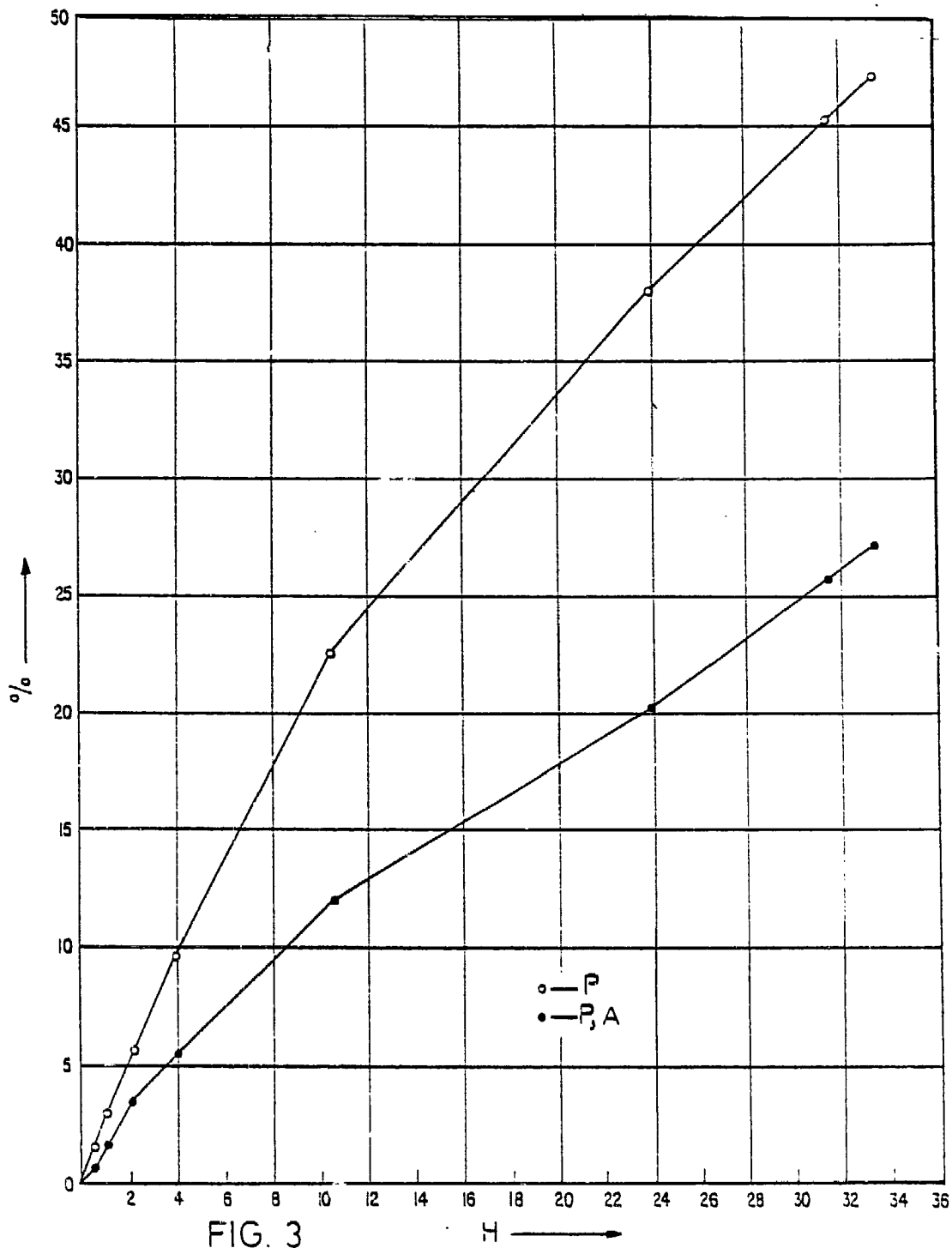


FIG. 3

ESCALA VARIABLE.

15 MAR 1985

RECIBO

J. N. O. Y P. P. F. F. L. R. Z. M. G. M.