

360946 30 NOV 1968



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

por

una Patente de Invención,
por veinte años en España;

a favor de

THE UPJOHN COMPANY
(sociedad norteamericana)

residente en

Kalamazoo, Michigan (USA)
301 Henrietta Street

por:

"MEJORAS EN LA FABRICACION DE DISPOSITIVOS ANULARES
ELASTICOS MEDICADOS PARA USO INTRAVAGINAL EN MAMIFE-
ROS HEMBRAS".

- - - -

INVENTOR: Gordon Walter Duncan, de nacionalidad norteamericana.

- - - -

PRIORIDAD: Solicitud Patente USA Serial No. 696.011 de 4 de
Enero de 1968.

- - - - -



EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Esta invención se refiere a un dispositivo anular elástico mejorado para la colocación y retención intravaginal según se requiera y formado de una sustancia compatible no absorbible polímera tal como organopolisiloxano, nylon, caucho natural o sintético, dacron, teflon, poliuretano y polietileno y conteniendo una cantidad efectiva de un medicamento que es capaz de pasar a través del material polímero permeable a drogas. El dispositivo es útil para proporcionar una fuente de medicación continua de efectos benéficos sostenidos fácil de insertar, fácil de retener y fácil de remover en mamíferos hembras, tanto humanos como animales.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a dispositivos farmacéuticos y métodos para su uso, más particularmente a un dispositivo para la colocación intravaginal en la forma de un anillo medicado elástico compuesto de un material compatible no absorbible polímero y una cantidad efectiva de un medicamento difusible. La invención se refiere también a métodos para proporcionar medicación continua durante un período de medicación predeterminado por vía vaginal en mamíferos hembras tanto humanos como animales, por ejemplo perros, ovejas, ganado, caballos y ratas.

BREVE DESCRIPCION DEL DIBUJO

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una forma tangible del concepto de la invención.

La Figura 2 es una vista en perspectiva mostrando como

30 NOV. 1960



-3-

2499

el dispositivo anular se comprime para la inserción fácil dentro de la vagina.

La Figura 3 es un corte mostrando la colocación correcta del dispositivo anular en la vagina humana.

5 La Figura 4 es un corte de un dispositivo conteniendo medios de tensión en la forma de un resorte de acero en espiral sinfin dentro del dispositivo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

10 Se ha encontrado que el dispositivo de acuerdo con esta invención proporciona características suficientemente elásticas de modo que comprimiéndolo para su inserción manual o mecánica en el tracto vaginal sea relativamente fácil de manipular. Al liberar la tensión, el dispositivo recobra la forma anular necesaria para proporcionar contacto retentivo dentro del área vaginal. Se obtiene la propia retención al colocarla en la vagina de acuerdo con 15 la Figura 3 y cuando se coloca adecuadamente el anillo ajusta en forma segura y confortable entre la pared posterior de la vagina y el ángulo superior del pubis. En esta posición el dispositivo medicado puede insertarse fácilmente y se retiene también en forma 20 fácil durante el período deseado de medicación continua. Cuando se desea cesar la medicación el anillo se remueve fácilmente en una forma inversa a la inserción.

25 Como se dijo anteriormente el dispositivo anular elastico se forma de un material compatible polímero permeable a droga. En la forma aquí usada, la palabra "compatible" significa compati-



ble tanto con el medio del tracto vaginal donde no ha de alterarse la naturaleza tensora anular del dispositivo debido a los contenidos de la vagina ni haya ninguna absorción del material polímero siendo solamente absorbida la medicación para efectos locales y generales en mamíferos hembras. Asimismo, no hay acción destructiva del tejido sensible en el área de colocación en el tracto vaginal. Amplia variedad de tipos de material polímeros son adecuados para proporcionar esas propiedades compatibles, no tóxicas y no absorbibles, por ejemplo organopolisiloxano del tipo lineal convertido en caucho por cura de calentamiento (vulcanización). Estos organopolisiloxanos lineales son conocidos como el tipo convencional, por ejemplo dimetilpolisiloxano. Asimismo, son adecuados aquellos como tipo RTV que se convierte al estado de caucho a la temperatura ambiente en presencia de un catalizador. La Patente de E.U.A. 3,279,996 describe varios cauchos de silicona convencional que pueden o no contener rellenos tales como sílice para aumentar la fuerza de tensión y las otras propiedades físicas del caucho vulcanizado. Esta patente también describe cauchos de silicona RTV comercialmente disponibles. Otra literatura patentaria muestra la preparación de cauchos de silicona convencional ilustrativamente Patentes de E.U.A. Warwick No. 2,504,137; Konkle y col., No. 2,890,188 y otras patentes expuestas en la Patente de E.U.A. a Long y col., 3,279,996. Otros materiales polímeros no tóxicos, no absorbibles, compatibles, permeables a drogas adecuados son, por ejemplo, nylon, una resina de poliamida preparada

30 NOV



por polimerización de la sal hexametilendiamina del ácido adípico; dacron, una fibra sintética preparada por E. I. DuPont de Nemours y Co. a partir de ácido tereftálico y etilenglicol; teflon, un polímero tetrafluoroetileno fabricado por E. I. DuPont de Nemours y Co.; elastomeros de poliuretano preparado de acuerdo a métodos conocidos de poliisocianato y materiales polihidroxilo. Los materiales polihidroxilo, por ejemplo poliésteres, poliéteres y semejantes, se hacen reaccionar con isocianatos para dar productos tipo caucho para uso como gomas molibles o en sistemas de fundición o como resina termo procesables. Ver Patentes de E.U.A. 2,871,218 y 3,015,650. Otro ejemplo de polímero es polietileno, preparado por polimerización de etileno, generalmente preparado a partir de gas natural o de aceite bruto. Modern Plastics Encyclopedia de 1968, sept. 1967, Vol. 45, No. 1(a), McGraw-Hill, New York, New York, E.U.A. describe la preparación de los materiales plásticos adecuados antedichos, especialmente en relación a sus calidades de moldeo, temperaturas de moldeo por compresión y presiones de moldeo por compresión. Se dan detalles de los polímeros antedichos en la tabla de propiedades plásticas en la Enciclopedia antedicha, páginas 29 a 46 inclusive. En referencia a la naturaleza no tóxica y no absorbible del material polímero antedicho la Patente de E.U.A. 3,272,204 se refiere al uso de vinyon N, nylon, orlon, dacron, teflon y semejantes como fibras no absorbibles reforzadas para la preparación de prótesis. Tales fibras tienen la ventaja de

30 NOV

2499



que no se tornan una parte del cuerpo de los tejidos. Eso pasa con el dispositivo anular elástico mejorado de la presente invención, que es particularmente ventajoso debido a su fácil inserción y fácil retención pero no se torna o forma ninguna parte del tejido del mamífero hembra utilizando el dispositivo, por ejemplo humano y animal, tales como perros, ganado y caballos. A este respecto, el presente dispositivo anular, conteniendo el medicamento, para una medicación continua según se desea, es muy superior a implantaciones, que por necesidad se colocan en los tejidos del cuerpo mismo, requiriendo a menudo tal colocación, por lo menos cirugía menor, tanto para la inserción como para el removido, especialmente si está encapsulado.

Como se dijo anteriormente el dispositivo, de tamaño y ajuste apropiado, es útil para proporcionar una fuente de medicación continuada para efectos locales y generales fácilmente insertable, fácilmente retenible y fácilmente removible. Basado en la propiedad de ser capaz de pasar a través del material polímero, es adecuado una amplia variedad de medicación para uso en este dispositivo mejorado tanto para efectos locales como generales. Drogas adecuadas son digitoxina, triiodotironina, isoproterenol, atropina, histamina, mostaza de nitrógeno, vitamina B₁₂, pirimetamina, sustancias hormonales, es decir, sustancias estrógenas, sustancias progestacionales, sustancias andrógenas, por ejemplo, estradiol, progesterona, androstendiona, testosterona, cortisol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melen-

30 NOV. 1961
2499



gestrol, clormadinona y semejantes. En relación a esto se encuentran disponible tanto in vivo como in vitro, métodos para la determinación del pasaje de la droga por difusión a través del material polímero permeable a droga. Ver Dziuk, P. J. y
5 Cook, B., Passage of Steroids Through Silicone Rubbers, Endocrinology, 78:208, 1966; Patente de E.U.A. No. 3,279,996; Folkman y Edmonds, Circulation Research 10:632; Folkman y Long, J. Surg. Res. 43:139, 1964; Powers, J. Parasitology 51:53 (abril 1965), No. 2, Sección 2. Un método in vitro de ensayo utiliza
10 material polímero, por ejemplo, sistema de tubería de polisiloxano que se carga con la droga en cuestión y se tapa en los extremos con cemento polisiloxano. Después de dejar reposar o curar durante unas 48 horas el sistema de tubería lleno se coloca en, por ejemplo, 50 ml. de solución salina normal
15 (NaCl al 0.9%) dentro de un recipiente adecuado y se agita a aproximadamente la temperatura del cuerpo durante unas 24 horas. El análisis espectroscópico del líquido, por ejemplo, por el método de la hidracida del ácido isonicotínico para acetato de medroxiprogesterona, muestra que la droga es capaz de pasar a
20 través del sílice elástico al material salino, en el que puede demostrarse por el ensayo in vitro. Para el ensayo in vivo, se coloca un dispositivo de tamaño adecuado conteniendo una cantidad conocida de medicamentos, por ejemplo acetato de medroxiprogesterona en un anillo de plástico moldeado polisiloxano y
25 retención en la vagina de una mona durante un período de aproxi-

30 NOV 1966

2499

madamente dos meses muestra que el contenido inicial de la droga se reduce apreciablemente. Como se puntualizó antes, la cantidad de medicamento en cada dispositivo anular es la suficiente para llevar aproximadamente el efecto fisiológico deseado, por ejemplo, la cantidad suficiente para controlar la fertilidad. Dado en términos de ingredientes activos, cantidades adecuadas para drogas individuales en el dispositivo son las siguientes: digi-
5 toxina, 5 a 50 mg.; triiodotironina, 1 a 10 mg.; isoproterenol, 100 mg. a 2 g.; atropina, 10 a 250 mg.; histamina, 1 a 10 mg.;
10 mostaza de nitrógeno, 50 mg. a 2 g.; vitamina B₁₂, 0.5 a 100 mg.; pirimetamina, 50 mg. a 1 g.; estradiol, 0.5 a 100 mg.; progesterona, 50 mg. a 2 g.; androstendiona, 50 mg. a 2 g.; testosterona, 50 mg. a 2 g.; cortisol, 100 mg. a 2.5 g.; acetato de medroxi-
15 progesterona 50 mg. a 2 g.; acetato de melengestrol, 50 mg. a 2 g.; clormadinona, 50 mg. a 2 g. La cantidad de cualquier medicación adicional, por ejemplo agentes antimicrobianos localmente efectivos, se calculan en base a cantidades conocidas útiles en aplicaciones vaginales similares. Otros medicamentos activos principales son, por ejemplo, agentes antiulcera y antisecretorio, por
20 ejemplo metescopolamina, 75 mg. a 2 g.; anticoagulantes, por ejemplo difenadiona, 75 mg. a 1 g.; agente hipocolesterolémico, por ejemplo ácido 3-metil-5-isoxazol carboxílico, 200 mg. a 2 g.
depresores del apetito, por ejemplo d-amfetamina, 100 mg. a 2 g.; tranquilizantes y sedantes, tiotixeno y haloperidol, 50 mg. a 2
25 g.; agente hipoglucémico, 1[[p-[2-(5-cloro-o-anisamido)etil]fenil]

30 NOV. 1968



-9-

2499

sulfonil]-3- ciclohexilurea, 100 mg. a 2.5 g.; agente hipotensor
mecamilamina, 100 mg. a 1.5 g.; agentes antibacterianos y anti-
palúdicos, 7-deoxi-7-(S)-clorolincomicina, 2 a 7 g., N-demetil
lincomicina, 2 a 7 g.; 4'-pentil-N-demetil-7(S)-clorolincomicina,
5 1 a 5 g.; agente antihipertensor, por ejemplo angiotensinamida,
100 mg. a 2 g.; glucocorticoide, por ejemplo dexametasona, 10
a 250 mg.; prostaglandinas, por ejemplo PGE₁, PGE₂, PGA₁ como
agentes antiulcerosos y antisecretorios y para inhibición de
adherencia de plaquetas sanguíneas, 0.5 a 10 mg. Las cantida-
10 des antedichas son márgenes de ingredientes activos a incluirse
en el dispositivo anular, dependiendo la cantidad exacta de la
edad, afección del paciente y el efecto particular deseado. Es-
tas cantidades se calculan para proporcionar posologías de libe-
15 ración diaria predeterminada como sigue: para la estimulación car-
díaca con digitoxina, 0.1 a 0.2 mg.; para la estimulación metabo-
lica con triiodotironina, 5 a 100 mcg.; para el broncodilatador
isoproterenol, 5 a 30 mg.; para el agente antianémico vitamina
B₁₂, 10 a 300 mcg.; para el antipalúdico pirimetamina, 1 a 5 mg.;
para el estrógeno estradiol, 1 a 500 mcg.; para el progestágeno
20 progesterona, 0.1 a 10 mg.; para los andrógenos androstendiona y
testosterona, 0.1 a 10 mg.; para el glucocorticoide cortisol, 5
a 50 mg.; para los progestágenos acetato de medroxiprogesterona,
acetato de melengestrol y clormadinona, 0.01 a 10 mg.; para la
metescopolamina, 3 a 20 mg.; para la difenadiona, 3 a 5 mg.; para
25 el ácido 3-metil-5-isoxazol carboxílico 10 a 30 mg.; para la --

30 NOV 1960

-10-

2499

d-anfetamina, 5 a 30 mg.; para el tiotixeno, 2 a 30 mg.; para el haloperidol, 2 a 15 mg.; para el compuesto hipoglicémico ciclohexilurea, 5 a 50 mg.; para la mecamilamina, 2 a 10 mg.; para compuestos de lincomicina antibacterianos y antipalúdicos, 250 a 500 mg., 250 a 500 mg. y 125 a 300 mg. respectivamente; para la angiotensina amida, 0.7 a 30 mg.; para la dexametasona, 0.2 a 2 mg.; y para las prostaglandinas 1 a 10 mcg.

Substancias progestacionales especialmente beneficiosas para uso en esta invención incluyen, por ejemplo, noretinodrel, noretindrona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de clormadinona, dimetisterona y diacetato de etinodiol. Substancias estrogénicas útiles para la combinación con estos progestágenos incluyen, por ejemplo, etinil estradiol y 3-metil éter de etinil estradiol. Las posologías de estas substancias progestacionales ya sea cuando se usan solas o en combinación con substancias estrogénicas, son aquellas efectivas para el control de la fertilidad.

El uso de material plástico, no absorbible y no tóxico por ejemplo un organopolisiloxano u otro material elástico tipo caucho, no provocará una reacción tisular apreciable en el lugar de colocación en el tracto vaginal del mamífero hembra. Ejemplos de usos de un dispositivo tal sería la inhibición de la fertilidad (propósitos anticoncepcionales), facilitar la reproducción, por ejemplo salvar el embarazo e inhibir el trabajo prematuro. Otros usos son para el tratamiento de afecciones patológicas del tracto reproductor, por ejemplo sinivaginitis, endometriosis. Estos --

30 NOV. 1954



dispositivos se construyen de modo tal que se retienen en la vagina durante períodos de un día hasta varios meses y pueden insertarse y removerse fácilmente, por ejemplo en caso de la paciente humano femenina. El dispositivo, debido a su tamaño y forma únicas, no obstruye el orificio uterino como lo hacen los diafragmas. El medicamento para la liberación deseada puede introducirse en cavidades huecas del anillo formando un dispositivo tubular o introducirse directamente en el material plástico mientras el dispositivo se está fabricando durante el moldeado.

5

La droga puede ser la droga individual o mezclada con un material fisiológico compatible adecuado, por ejemplo en el caso de un progestágeno puede ser incluido un estrógeno. Asimismo, puede incluirse en el material polímero un agente antimicrobiano localmente efectivo por ejemplo, un antibiótico tal como neomicina, nistatina y polimixina. El dispositivo mejorado de esta invención posee numerosas ventajas sobre, por ejemplo, dispositivos interuterinos que el útero rechaza en algunos casos. Además, es posible la colocación del presente dispositivo de la invención por no profesionales en comparación con los dispositivos intrauterinos. Las ventajas inesperadas para el dispositivo mejorado son la fácil colocación, fácil retención, fácil remoción, libertad relativa de afecciones infecciosas y fácil de dosificar en una amplia zona. Como se dijo anteriormente la cantidad de droga incorporada en el dispositivo de la invención es la suficiente para llevar aproximadamente el efecto local y/o general

10

15

20

25

30 NOV 1962

2499



5 por ejemplo, una cantidad efectiva para el control de la fertili-
dad, probablemente por inhibición de la ovulación. El dispositi-
vo medicado de la presente invención proporciona niveles de la
droga en el suero más uniformes y constantes durante el período
predeterminado de tiempo durante el cual se desean los efectos
fisiológicos benéficos. Esto se encuentra en marcado contraste
con las fluctuaciones que se presentan con otros tratamientos,
por ejemplo el tratamiento oral. En la práctica de esta inven-
ción, bajos niveles circulantes del medicamento pueden todavía ser
10 altamente efectivos en los tejidos a ser tratados mientras que
no se acumulan en el resto de los tejidos. Por ejemplo en el
caso del estradiol, el tejido uterino es el tejido a ser trata-
do en contraste al corazón, músculo, hígado y tejidos simila-
res y que son el resto de los tejidos.

15 Dependiendo de la anatomía de las especies particula-
res implicadas, el dispositivo de anillo mejorado variará en ta-
maño, por ejemplo en el caso del humano de unos 70 mm. de diáme-
tro a unos 80 mm. de diámetro, siendo estas dimensiones, dimen-
siones totales; el diámetro del anillo real será en la vecindad
20 de unos 5 a 10 mm. En el caso donde se usa una estructura de
resorte en hélice sinfin o de resorte plano para propiedad ten-
sora adicional, el diámetro de esta parte metálica del anillo va-
riará con la del dispositivo mismo. Las dimensiones totales del
anillo medicado mejorado para uso en otras especies son aproxima-
25 damente como sigue: para ovejas y puercos, 20 a 65 mm.; para perros,



30 N

2499

5 a 50 mm.; para gatos, 5 a 30 mm.; para ganado, 50 a 100 mm.;
y para caballos, 50 a 150 mm. Estas dimensiones son dimensio-
nes totales. Como será aparente, el diámetro real del anillo
mismo varía con el tamaño total y con las especies particulares.
5 Puede incorporarse adecuadamente a los dispositivos anulares una
lengüeta para ayudar en el removido. Los materiales polímeros
son como se expone en el Modern Plastics Encyclopedia antedicho,
los que son adecuados para moldear en forma conocida para aque-
llos que se encuentran familiarizados en la materia. Aquellos
10 materiales polímeros, por ejemplo organopolisiloxanos, que se
encuentran en un estado líquido o en un estado de pasta, pueden
directamente mezclarse, con la droga por ejemplo acetato de melengestrol o
acetato de medroxiprogesterona y el material semi-fluido colocar-
se en el molde para el moldeado por compresión con el agregado de
15 un catalizador, por ejemplo octoato estano. En caso de que el
dispositivo deba contener una estructura de resorte para propieda-
des de tensión, ésta generalmente se centra en el material semi-
fluido mientras está en el molde y después se cubre por material
polímero conteniendo droga adicional para el moldeado por compre-
20 sión.

Una técnica adicional, in vivo, para determinar la adecua-
bilidad del material polímero a usar en la preparación del disposi-
tivo de la invención es como sigue: se mezclan bien 150 mg. de
acetato de medroxiprogesterona con 615 mg. de polisiloxano elastó-
25 mero 3H2 382 (Dow Corning Company) para preparar recipientes elasti-

30 NOV. 1960

2499



cos aproximadamente de 4 cm. de largo y 0.48 cm. de diámetro. Se obtienen distintas posologías de la droga cortando el largo necesario del material. El material se esteriliza y puede insertarse subcutáneamente en la región escapular de ratas hembras con ciclo normal. Se hacen registros diarios de citología vaginal que reflejan la liberación de acetato de medroxiprogesterona, durante períodos de dos a seis semanas a dosis de 18.75 mg. durante seis semanas en cuatro animales, 37.5 mg. durante dos semanas en cuatro animales y 56.25 mg. durante dos semanas en cuatro animales. Se suspende el ciclo en ratas hembras que de otro modo presentarían el ciclo normalmente. Esto muestra que el medicamento activo se libera por difusión a través del polímero permeable a droga y ejecuta su efecto fisiológico por medio del tracto vaginal. Además de los datos in vivo en ratas, se encontró midiendo el contenido final del medicamento en el elastómero dimetilpolisiloxano, que el promedio total liberado de 4.4 mg., 5 mg. y 5.2 mg. se presentó de material vehículo elastómero de 0.5, 1.0 y 1.5 cm. de tamaño, respectivamente.

Los siguientes ejemplos ilustran la manera y proceso de preparar y usar el dispositivo anular de la invención pero no deben considerarse como límites del mismo.

Ejemplo 1

Se preparó un dispositivo anular de elastómero organopolisiloxano conteniendo 170 mg. de acetato de medroxiprogesterona. El anillo se colocó de acuerdo con la técnica de esta inven-

30 NOV.



-15-

2499

5 ción en el tracto vaginal de una mona y se dejó permanecer durante 63 días. Al final de este período se encontró por análisis, que el contenido residual del medicamento en el anillo fue 132 mg. mostrando que una cantidad suficiente para el control de la fertilidad se liberó del anillo durante su retención dentro del tracto vaginal.

Ejemplo 2

10 Se prepararon dispositivos elásticos, conteniendo cada uno 2 g. de acetato medroxiprogesterona, 3 gotas de octoato estanoso como catalizador y cantidad suficiente de elastómero dimetilpolisiloxano, grado médico 382 (Dow Corning Company).

15 Se mezclaron perfectamente 12.85 g. de acetato de medroxiprogesterona en 92.15 g. de elastómero dimetilpolisiloxano, grado médico 382 (Dow Corning Company). Veinte y un gramos de esta mezcla más 3 gotas de catalizador, octoato estanoso, se incorpora en cada molde designado para preparar un dispositivo de un diámetro exterior de aproximadamente 80 mm. Las dos mitades del molde se apretaron hacia abajo con el uso de tuercas mariposas y el molde se deja curar en un horno de 40 a 50°C durante 1 a 2 horas. Cada uno de los anillos así preparados pesa alrededor de 20 17 g. y contiene unos 2 g. de acetato de medroxiprogesterona. La colocación de un anillo en el tracto vaginal de la mujer proporciona una cantidad efectiva de acetato de medroxiprogesterona para el control de la fertilidad mediante inhibición de la ovulación. La medida de la temperatura basal del cuerpo mostró que 25

30 NOV. 1968



-16-

2499

la ovulación no se presentó durante un período de ensayo de cuatro semanas.

5 Se preparan anillos similares con otros moldes designados para dar diámetros exteriores de 70 y 75 mm., respectivamente. Aunque estas estructuras de anillo anular se curarán a la temperatura ambiente en presencia del catalizador, por conveniencia y velocidad de manipuleo se curan a temperaturas de unos 40 a unos 70° C.

Ejemplo 3

10 Se agregan a los dispositivos preparados según el Ejemplo 2, los medios para producir tensión colocando en la primera mitad del molde un resorte helicoidal sinfin teniendo un diámetro de unos 8 mm. y pesando aproximadamente 4.8 g. La mitad superior del molde se sella entonces hacia abajo con el uso de tuercas mariposas y el dispositivo se moldea por compresión de una manera
15 similar a unos 45° C.

Ejemplo 4

20 Se preparan dispositivos anulares de poliuretano tipo caucho polimerizando dos equivalentes de metilen-bis-isocianato, un equivalente de poliéter triol, de peso molecular 3000 y un equivalente de 1,4-butanodiol. Las partes en peso son 250 del isocianato, 1000 del triol y 45 del butanodiol. En el momento de mezclar se agrega a la mezcla acetato de melengestrol para proporcionar 2 g. por anillo individual. La mezcla de droga y elastómero se cura entonces por calentamiento en el molde a unos 100°
25

30 NOV 1951
2499



durante una hora para proporcionar dispositivos anulares elásticos para la colocación en el tracto vaginal.

Ejemplo 5

5 También se preparan dispositivos anulares medicados
conteniendo una cantidad efectiva de la droga que puede atravesar
a través de la sustancia polímera de nylon, caucho natural, cau-
cho sintético, dacron, teflon y polietileno y son útiles de la
misma manera en proporcionar medicación sostenida continua duran-
te períodos predeterminados deseados de tiempo en el tracto vagi-
10 nal de mamíferos hembra.

.El modo y proceso de preparar y usar la invención no
se limita a los ejemplos antedichos, ya que los otros medicamen-
tos deseables anteriormente numerados, pueden incorporarse a dis-
positivos preparados de las varias sustancias polímeras para pro-
15 porcionar medicación sostenida en períodos de tiempo predetermi-
nados. Como se dijo anteriormente, dependiendo de las especies
particulares en el que el dispositivo se va a usar, el tamaño
del dispositivo variará para proporcionar estrecho contacto ana-
tómico con la vagina o semejante tracto de los mamíferos hembras.
20 La relación entre la cantidad diaria de la medicación para pro-
porcionar un efecto fisiológico benéfico y la cantidad inicial-
mente colocada en el dispositivo anular de la invención ha sido
expuesto para las drogas individuales en cuestión y dentro de
este concepto la cantidad de droga varía para el polímero parti-
25 cular dependiendo del grado de permeabilidad y la cantidad reque-

30 NOV. 1960



rida para el efecto fisiológico. Dispositivos así preparados son también eficaces en forma beneficiosa al proporcionar la medicación deseada por vía vaginal.

5 Aunque se prefiere un dispositivo de forma anular debido a la simplicidad de fabricación y la facilidad de ajustar, insertar y remover, pueden usarse otras formas que se ajustarán anatómicamente, permanecerán in situ y todavía serán fáciles de insertar y remover tales como las formas oval o elíptica. El dispositivo no debe ser en un solo plano si se
10 desea un ajuste anatómico más estrecho.

- - - - -

N O T A.-

=====

15 La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Mejoras en la fabricación de dispositivos anulares elásticos medidados para uso intravaginal en mamíferos hembras, caracterizadas porque el dispositivo está compuesto esencialmente de una substancia polímera permeable a drogas compatible, no absorbible y una cantidad efectiva de droga para proporcionar por la vía vaginal de dichos mamíferos cantidades
20 predeterminadas de medicación sostenida durante períodos predeterminados de tiempo.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas
25 porque la cantidad efectiva de medicación es la efectiva para el control de la fertilidad.



3.ª Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la cantidad efectiva de medicación es un compuesto progestacional.

5 4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la sustancia polímera es un elastómero organopolisiloxano y la droga efectiva es seleccionada del grupo compuesto de acetato de medroxiprogesterona y acetato de melengestrol.

10 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la droga efectiva es seleccionada del grupo compuesta de una sustancia estrógena y de una sustancia progestacional.

6.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizada porque el dispositivo se suplementa por un contenido de medios para proporcionar tensión.

15 7.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizada porque la forma del anillo es oval o elíptica.

8.- Mejoras en la fabricación de dispositivos anulares elásticos medicados para uso intravaginal en mamíferos hembras.

20 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diecinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, y se ilustra con los planos adjuntos.

Madrid, a

30 nov. 1968

CARLOS ROEM
P

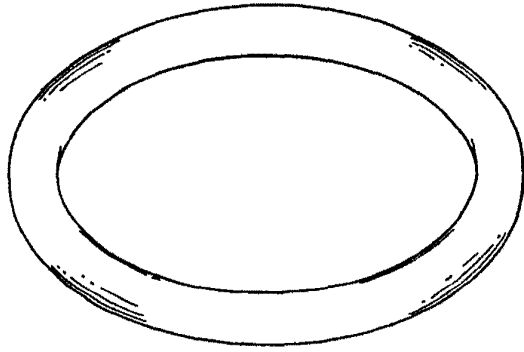


fig 1

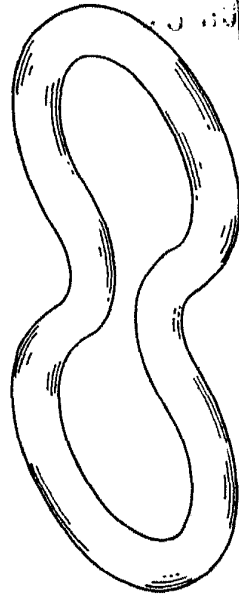


fig 2

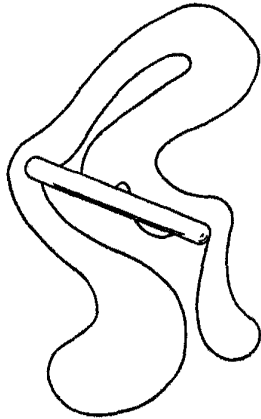


fig 3

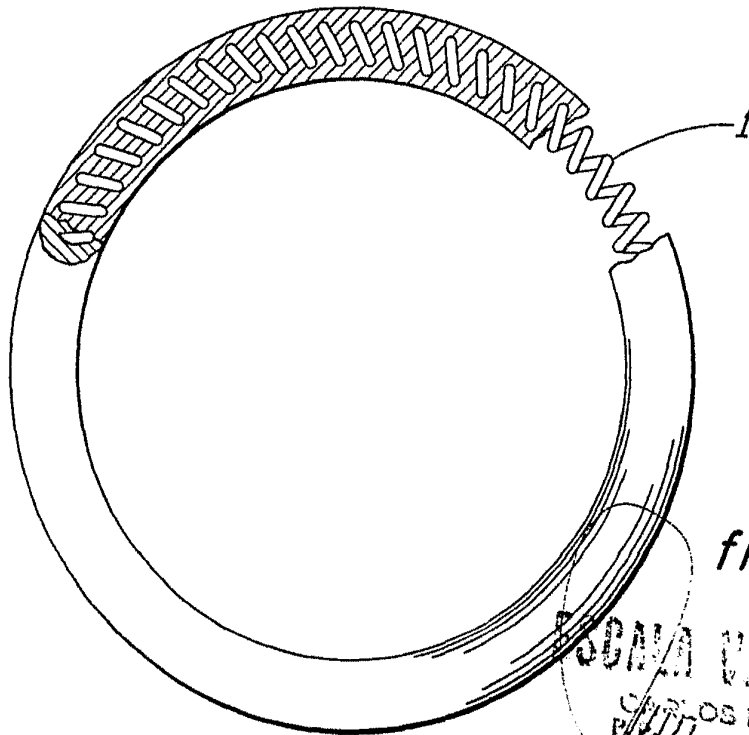


fig 4

ESCALA VARIABLE
CARLOS ROEB

[Handwritten signature]